

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

УДК: 616.831-005.4+616.22-008.331.1:616.12+616.61-008.64:615.22-

085

На правах рукописи

УМАРОВА ДИЛСЎЗ ИБРОХИМ ҚИЗИ

**ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И ПОЧЕК ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

5A510105 - Кардиология

Диссертация написана на получение
академической степени магистра

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
доцент Абдуллаев Ш.С.

Ташкент – 2019

ANNOTATSIYA

Yurak ishemik kasalligi iqtisodiy jihatdan rivojlangan mamlakatlarning eng keng tarqalgan kasalliklaridan biri hisoblanadi. Arterial gipertenziya va dislipidemiya o'z ichiga olgan yurak ishemik kasalliklarining rivojlanishiga ta'sir qiluvchi omillarni o'rganish masalasi ayniqsa muhimdir. Ushbu shartlar nitrat oksidi faolligini pasayishi va endotelial disfunktsiyasining rivojlanishi bilan bog'liq bo'lib, bu chap qorincha diastolik va sistolik funksiyalarining zaiflashishiga olib keladi.

Flavonoidlarning eng ko'p o'rganilgan antioksidant xususiyatlari, ularning biologik ta'sirlarining keng doirasini tushuntiradi. Bu sinf birikmalaridan foydalanish istiqbollari bilan bog'liq holda ularning biologik xususiyatlarini o'rganish katta qiziqish uyg'otadi.

Bizning maqsadimiz flavonoid - toksinidinning klinik va gemodinamik ko'rsatkichlarga, endoteliy funksional holatiga va yurak va buyraklarning ishemik yurak kasalliklari bilan arterial gipertenziyaga bog'liq bo'lgan funksional holatlarni o'rganishdan iborat edi.

Biz yurak ishemik kasalligi stabil zo'riqish stenokardiyasi II-III FS bilan I-II darajali arterial gipertenziyali 51 yoshdan 65 yoshgacha bo'lgan 64 ta tematik bemorni tekshirdik. Tadqiqot davomida toksonidinning yurak ishemik kasalligi bilan birga kelgan arterial gipertenziyada klinik va gemodinamik ko'rsatkichlariga ExoKG va dopplerKG yordamida ta'siri o'rganildi. Shuningdek, yurak ishemik kasalligi bilan birga kelgan arterial gipertenziyada endotelial funksiyani reaktiv giperemiya sinamasi va lipidlarning peroksidli oksidlanishi ko'rsatkichlari yordamida ham o'rganildi. Yurak ishemik kasalligi bilan birga kelgan arterial gipertenziyada renal ko'rsatkichlar tabiiy flavonoid - toksinidinning kombinirlangan qo'llanilishida baholandi.

АННОТАЦИЯ

Ишемическая болезнь сердца относится к числу наиболее распространенных заболеваний в экономически развитых странах. Особенно актуальна проблема изучения факторов, влияющих на прогрессирование ишемической болезни сердца, к числу которых относятся артериальная гипертензия и дислипидемия. Эти состояния ассоциируются со снижением активности оксида азота и развитием эндотелиальной дисфункции, что приводит к нарушению диастолической и систолической функции левого желудочка.

Наиболее исследованы антиоксидантные свойства флавоноидов, которыми и объясняется широкий спектр их биологического действия. В связи с перспективами использования данного класса соединений, наблюдается значительный интерес к исследованию их биологических свойств.

Целью нашего исследования явилось изучить эффективность флавоноида - токсонаидина на клинико-гемодинамические показатели, состояние эндотелиальной функции и функциональные состояния сердца и почек при ишемической болезни сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией.

Нами было обследовано 64 тематических больных с ИБС стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, ассоциированной с АГ I-II степени, среднего возраста от 51 до 65 лет. В ходе исследования было изучено влияние флавоноида - токсонаидина на клинико-гемодинамические показатели с помощью ЭхоКГ и доплерКГ при ИБС ассоциированной с АГ. Также были изучены показатели эндотелиальной функции при ИБС с АГ, с помощью пробы с реактивной гиперемией и показателей перекисного окисления липидов. Оценены ренальные показатели при ИБС с АГ на фоне комбинированного применения природного флавоноида - токсонаидина.

ABSTRACT

Coronary heart disease is among the most common diseases in economically developed countries. Particularly relevant is the problem of studying the factors that influence the progression of coronary heart disease, which include hypertension and dyslipidemia. These conditions are associated with a decrease in the activity of nitric oxide and the development of endothelial dysfunction, which leads to impaired diastolic and systolic functions of the left ventricle.

The most studied antioxidant properties of flavonoids, which explains a wide range of their biological actions. In connection with the prospects of using this class of compounds, there is considerable interest in the study of their biological properties.

The aim of our study was to study the effectiveness of flavonoid - toxonidine on clinical and hemodynamic parameters, the state of endothelial function and the functional states of the heart and kidneys in ischemic heart disease associated with arterial hypertension.

We examined 64 thematic patients with coronary artery disease with stable exertional angina II-III FC, associated with hypertension I-II degree, average age from 51 to 65 years. During the study, the effect of toxonidine flavonoid on the clinical and hemodynamic parameters using EchoCG and DopplerKG in CHD associated with hypertension was studied. Indicators of endothelial function in CHD with hypertension, with the help of a test with reactive hyperemia and lipid peroxidation indicators were also studied. Renal indices were evaluated in IHD with AH on the background of the combined use of the natural flavonoid - toxonidine.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	8
1.1. Приоритетные направления развития здравоохранения в Узбекистане.....	8
1.2. Современное представление о патогенезе ИБС.....	10
1.3. Место антиоксидантов в комплексной терапии больных ИБС.....	19
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Клиническая характеристика групп обследуемых пациентов.....	34
2.2. Методы исследования.....	36
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1. Динамика клинических проявлений у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.....	44
3.2. Динамика структурно-геометрических параметров и функционального состояния ЛЖ у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.....	46
3.3. Динамика показателей эндотелиальной функции у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.....	51
3.4. Характеристика антиоксидантной и прооксидантной системы крови у больных ИБС со стенокардией напряжения ФК II-III в сочетании АГ на фоне применения флавоноидов.....	55
3.5. Динамика функционального состояния почек у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.....	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	60
ВЫВОДЫ.....	72
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	74

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	75
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	85
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	85

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АДср	- среднее артериальное давление
АДГ	- антидиуретический гормон
АКТГ	- адренкортикотропный гормон
Ал	- альдостерон
АМКР	- антагонист минералкортикоидных рецепторов
АМФ	- аденозин монофосфат
АМФК	аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа
АО	- абдоминальное ожирение
АПФ	- ангиотензин превращающий фермент
АРА	-антагонист рецепторов ангиотензина
АС	-атеросклероз
АТ II	- ангиотензин II
БАБ	- β-адреноблокаторы
ВС	- внезапная смерть
ВСР	- вариабельность ритма сердца
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДКМП	- дилатационная кардиомиопатия
ДЛП	- дислипидемия
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда

ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
иАПФ	- ингибитор ангиотензин превращающего фермента
КА	- коэффициент атерогенности
КДО	- конечно-диастолический объем
КДР	- конечно-диастолический размер
КЖ	- качество жизни
Кр	- креатинин
КРС	- кардиоренальный синдром
КСО	- конечно-систолический объем
ЛЖ	- левый желудочек
ЛП	- левое предсердие
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
МАУ	- микроальбуминурия
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МНУП	- мозговой натрийуретический пептид
НУП	- натрийуретический пептид
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОПСС	- общее периферическое сопротивление
ОССН	- острая сердечно-сосудистая недостаточность
ОТ	- объем талии
ОТС	- относительная толщина стенок
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПА	- плечевая артерия
ППА	- правая плечевая артерия
ПИКС	- постинфарктный кардиосклероз

ПОЖА	- потенциально опасные желудочковые аритмии
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	- реактивная гиперемия
РЛЖ	- ремоделирование левого желудочка
САД	- систолическое артериальное давление
САС	- симпатoadреналовая система
СД ₂	- сахарный диабет 2 типа
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ССС	- сердечно-сосудистая система
СВ	- сердечный выброс
СКФ	- скорость клубочковой фильтрации
СН	- сердечная недостаточность
ТГ	- триглицериды
ТЗСЛЖ	- толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
ТФН	- толерантность к физической нагрузке
ТШХ	- тест шестиминутной ходьбы
УО	- ударный объем
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ФР	- факторы риска
ХС	- холестерин
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	- число сердечных сокращений
ШОКС	- шкала оценки клинического состояния

ЭД	- эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	- эндотелий зависимая вазодилатация
ЭНЗВД	- эндотелий независимая вазодилатация
ЭКГ	- электрокардиография
ЭТ 1	- эндотелин 1
ЭФ	- эндотелиальная функция
ЭхоКГ	- эхокардиография
D	- диаметр сосуда правой плечевой артерии
DT	- времени замедления раннего диастолического наполнения
РА	- скорость потока периода позднего наполнения
РЕ	- скорость раннего наполнения
VD	- диастолическая скорость кровотока в ПА (м/с)
VLF	- очень низкочастотный диапазон: 0,04–0,003Гц (мс ²)
Vmean	- средняя скорость кровотока в ПА (м/с)
VS	- систолическая скорость кровотока в ПА (м/с)
τ	- напряжение сдвига на эндотелии

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в экономически развитых странах (ЕОК, 2012; ВОЗ, 2013). Особенно актуальна проблема изучения факторов, влияющих на прогрессирование ИБС, к числу которых относятся артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП). Эти состояния ассоциируются со снижением активности оксида азота (NO) и развитием эндотелиальной дисфункции (Агапов Е.Г., Лучанинова В.Н., 2011), что приводит к нарушению диастолической и систолической функции левого желудочка (Затейщиков Д.А., Кудряшова О.Ю. и др., 2010). Наиболее исследованы антиоксидантные свойства флавоноидов, которыми и объясняется широкий спектр их биологического действия. В связи с перспективами использования данного класса соединений, наблюдается значительный интерес к исследованию их биологических свойств (Корулькин, Д.Ю., Музычкина Р.А. и др., 2013).

Цель исследования: Изучить эффективность флавоноидов на клиничко-гемодинамические показатели, состояние эндотелиальной функции и функциональные состояния сердца и почек при ишемической болезни сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние флавоноидов на клиничко-гемодинамические показатели у больных при ИБС с АГ.
2. Изучить влияние флавоноидов на состояние эндотелиальной функции у больных при ИБС с АГ с помощью пробы с реактивной гиперемией по методу Celermajer (1992) и показателей ПОЛ (МДА, СОД).
3. Изучить влияние флавоноидов на показатели ренальной функции при ИБС с АГ с помощью лабораторных исследований:

микроальбуминурия, креатинин крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ.

Научная новизна: В ходе проведения магистерской научной работы было изучено влияние флавоноидов на клиничко-гемодинамические показатели с помощью ЭхоКГ и доплерКГ при ИБС ассоциированной с АГ. Были изучены показатели эндотелиальной функции при ИБС с АГ, с помощью пробы с реактивной гиперемией и показателей перекисного окисления липидов. Оценены ренальные показатели при ИБС с АГ на фоне комбинированного применения природных флавоноидов.

Личный вклад автора

Магистром самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое, инструментальное и лабораторное их обследование, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей поликлиники г. Ташкента, в кардиологических и терапевтических отделениях ГКБ №7, РСНПМЦТ и МР РУз., а также на кафедре Факультетской терапии, ВПТ, проф. Заболеваний, госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней ТашПМИ.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на семинаре проводившейся для врачей, резидентов магистратуры, клинических ординаторов кафедры Факультетской терапии, ВПТ, проф. Заболеваний, госпитальной терапии и ПВБ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Приоритетные направления развития здравоохранения в Узбекистане

В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан» гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг.

Реализация государственных программ в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане осуществляется в тесном международном сотрудничестве с ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА, ПРООН, GIZ и др., также при активном участии общественных и неправительственных организаций республики: Комитет Женщин, Фонд Махалля, «Соғлом авлод учун», Фонд поддержки социальных инициатив, Республиканский общественный детский фонд «Сен ёлгиз эмассан», Республиканский центр социальной адаптации детей и др.

Реализация проекта «Укрепление здоровья женщин и детей», позволила обеспечить поставки базового медицинского оборудования в учреждения родовспоможения и обучение специалистов по программам эффективный перинатальный уход, реанимация новорожденных, позволила добиться дальнейшего снижения материнской и младенческой смертности изменить структуру смертности среди младенцев. Также отмечается улучшение качества оказания услуг в педиатрических стационарах, уменьшились случаи необоснованной госпитализации в среднем на 10% [1]. Дальнейшее укрепление здоровья нашего народа, обеспечение воспитания зрелого и гармонично развитого молодого поколения является одним из приоритетных направлений государственной политики.

Жизнь никогда не стоит на месте и выигрывает та страна, тот народ, который имеет глубоко продуманную программу и стратегию её реализации, имеющую чёткие ориентиры и приоритеты, и что особенно важно работающую на упреждение возможных кризисов и различных катаклизмов, взлётов и падений мировой экономики.

Совершенствование оказания медицинской помощи населению Узбекистана всегда рассматривалось не только с позиций внедрения в широкую практику новейших медицинских технологий диагностики, профилактики и лечения, но и состояния кадрового обеспечения учреждений здравоохранения.

Во исполнение задач «Национальной программы по подготовке кадров» в свете выполнения государственной программы по дальнейшему реформированию системы здравоохранения и в соответствии с Законом «Об образовании» в Республике Узбекистан подготовка педиатрических кадров осуществляется по двухуровневой системе (до дипломное и постдипломное образование).

Основной целью существующей системы подготовки терапевтов является улучшение состояния кадрового обеспечения учреждений здравоохранения для оказания населению доступной, качественной, высококвалифицированной, своевременной медицинской помощи, улучшение состояния здоровья общества в целом и каждого гражданина в отдельности.

1.2. Современный взгляд на патогенез ишемической болезни сердца

Атеросклероз. Морфологической основой ИБС более чем в 95–97% случаев является атеросклероз коронарных артерий (КА). *Атеросклеротические бляшки*, суживающие просвет венечных сосудов, локализуются главным образом в проксимальных (эпикардальных) КА, преимущественно в области их устья. При этом интрамуральные венечные сосуды, по крайней мере, макроскопически, остаются интактными.

Напомним, что передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) кровоснабжает всю переднюю стенку ЛЖ и большую часть МЖП. Огибающая ветвь ЛКА (ОВ ЛКА) обеспечивает кровоснабжение боковой и задней стенок ЛЖ, а правая коронарная артерия (ПКА) — заднедиафрагмальную (нижнюю) стенку ЛЖ, базальную часть МЖП и ПЖ, а также АВ–узел. Атеросклеротические изменения коронарного русла приводят к возникновению преходящей или постоянной ишемии и другим последствиям нарушения коронарного кровотока в бассейне пораженной артерии.

Степень атеросклеротического сужения трех наиболее крупных КА (ПМЖВ, ОВ и ПКА) у больных ИБС, как правило, неодинакова. Поражение одной из них (ПМЖВ, ОВ или ПКА) обнаруживают примерно в 30% случаев, двух КА — еще у трети больных и трех КА — у остальных больных. Таким образом, примерно у 2/3 больных ИБС при коронароангиографии (или на аутопсии) можно обнаружить 2–3-х *сосудистое* поражение КА, которое отличается наиболее серьезным прогнозом. Чаще всего поражается ПМЖВ, которая кровоснабжает значительную часть ЛЖ. Нарушение кровотока в ПМЖВ отличается

высоким риском возникновения ИМ и внезапной смерти. Еще более тяжелый прогноз отмечен при атеросклеротическом сужении или окклюзии *ствола ЛКА*.

“Синдром X”. Следует подчеркнуть, что примерно у 10–15% больных с типичной клинической картиной ИБС и верифицируемыми объективными признаками преходящей ишемии миокарда явного атеросклеротического сужения крупных проксимальных КА не обнаруживают вообще. Такой вариант течения ИБС получил название *“синдром X”*. Его возникновение связывают с поражением мелких коронарных артерий, которые не визуализируются при коронароангиографии.

Другие причины. Нередко, особенно в англоязычной литературе, в качестве относительно редких причин ИБС называют некоторые заболевания и синдромы, также сопровождающиеся ишемическими поражениями сердечной мышцы:

- врожденные аномалии развития КА;
- воспалительные коронариты, обусловленные вовлечением в патологический воспалительный процесс КА (узелковый периартериит, системные заболевания соединительной ткани и др.);
- сифилитический аортит;
- расслаивающая аневризма грудной аорты;
- эмболия КА (при инфекционном эндокардите, фибрилляции предсердий, ревматических пороках сердца и т.п.);
- аортальные пороки сердца и другие.

Все эти поражения коронарного русла действительно могут сопровождаться развитием преходящей ишемии сердечной мышцы или даже возникновением ИМ. Однако целесообразность их включения в понятие ИБС весьма сомнительна, поскольку это заболевание имеет свою четко очерченную клиническую и патоморфологическую картину, позволяющую выделять ИБС как самостоятельную нозологическую

единицу. Большинство из перечисленных поражений коронарного русла, следует, вероятно, рассматривать как *осложнение других заболеваний*, например, “инфекционного эндокардита с поражением аортального клапана, осложненного тромбозом ПМЖВ с развитием острого инфаркта миокарда”.

Факторы риска ИБС. Следует упомянуть также о значении в формировании ИБС факторов риска (ФР), идентичных ФР атеросклероза. К числу наиболее значимых из них относятся:

1. Немодифицируемые (неизменяемые) ФР:

- возраст старше 50–60 лет;
- пол (мужской);
- отягощенная наследственность.

2. Модифицируемые (изменяемые):

- дислипидемии (повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеинов и/или снижение содержания антиатерогенных ЛВП);
- артериальная гипертензия (АГ);
- курение;
- ожирение;
- нарушения углеводного обмена (гипергликемия, сахарный диабет);
- гиподинамия;
- нерациональное питание;
- гипергомоцистеинемия и др.

В настоящее время доказано, что наибольшее прогностическое значение имеют такие ФР ИБС как дислипидемии, АГ, курение, ожирение и сахарный диабет.

Из приведенного выше определения ИБС следует, что возникновению коронарной недостаточности способствует действие любых органических или функциональных факторов, вызывающих либо прямое ограничение коронарного кровотока и снижение перфузионного давления в коронарной

системе, либо значительное увеличение потребности миокарда в кислороде, которое не сопровождается адекватным увеличением коронарного кровотока.

Можно выделить 4 основных механизма острой или хронической коронарной недостаточности.

1. Сужение проксимальных (эпикардальных) КА атеросклеротической бляшкой с ограничением коронарного кровотока и/или его функционального резерва и невозможностью адекватного расширения венечных сосудов в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде (*“фиксированный стеноз”*).

2. Выраженный спазм КА (*“динамический стеноз”*).

3. Тромбоз КА, в том числе образование микротромбов в микроциркуляторном сосудистом русле.

4. Микроваскулярная дисфункция.

В большинстве случаев у больных коронарным атеросклерозом имеет место сочетание действий нескольких из этих механизмов.

Сужение коронарных артерий атеросклеротической бляшкой (“фиксированный стеноз”). Прогрессирующее сужение проксимальной (эпикардальной) КА атеросклеротической бляшкой ведет к значительному повышению сопротивления в области стенозированной КА. При этом расположенные дистально от места стеноза интрамуральные резистивные сосуды (артериолы) компенсаторно расширяются, их сопротивление (R_2) падает, что при умеренных степенях стеноза способствует сохранению (по крайней мере, в покое) почти нормального общего сопротивления коронарного русла. Снижение кровоснабжения миокарда и развитие ишемических повреждений ЛЖ (ишемия, дистрофия, некроз) приводят к формированию многочисленных функциональных и морфологических нарушений в сердечной мышце, которые во многом определяют клиническую картину заболевания и его прогноз. К числу наиболее значимых последствий ИБС относятся:

- снижение энергетического обеспечения кардиомиоцитов;
- гибернирующий (“спящий”) и “оглушенный” миокард;
- кардиосклероз (диффузный атеросклеротический и очаговый постинфарктный);
- диастолическая и систолическая дисфункция ЛЖ;
- нарушения ритма и проводимости и др.

Снижение энергетического обеспечения кардиомиоцитов

В норме в присутствии достаточного количества кислорода энергетические потребности кардиомиоцитов удовлетворяются, как известно, за счет нелимитированного окисления жирных кислот и глюкозы. В результате образуются высокоэнергетические фосфаты — аденозинтрифосфат (АТФ) и креатинфосфат (КФ), которые используются на обеспечение механической, электрической и других функций кардиомиоцита.

Снижение коронарного кровотока создает дефицит кислорода в миокарде, и пораженные клетки переходят на гораздо менее эффективный, анаэробный, путь метаболизма. При этом нарушается процесс окислительного фосфорилирования, активируется менее эффективное окисление ЖК, глюкоза превращается в лактат, снижается стенозированной артерии ($R_{\text{общ}}$) и величины перфузионного давления в ней pH клетки, уменьшается содержание внутриклеточного K^+ и выработка макроэргических соединений. Это ведет к прогрессирующему снижению электрической активности клетки, в том числе к уменьшению амплитуды и продолжительности ТМПД, нарушению проведения электрического импульса и снижению механической функции миокарда. В результате возникает нарушение локальной сократимости ишемизированных сегментов ЛЖ (гипокинезия).

При полном прекращении коронарного кровотока развивается некроз кардиомиоцитов, и они погибают. В некротизированном участке миокарда полностью отсутствует электрическая активность, здесь не проводится

электрический импульс, прекращается механическая активность (акинезия миокарда).

Гибернирующий (“спящий”) и “оглушенный” миокард.

Выраженное хроническое нарушение коронарного кровотока не всегда приводит к гибели кардиомиоцитов. В некоторых случаях можно наблюдать (в том числе в клинике, с помощью современных неинвазивных инструментальных методов исследования) две своеобразные реакции миокарда на длительное существование нарушений коронарного кровотока.

1. Феномен гибернации (“спячки”) миокарда, находящегося в условиях хронического уменьшения коронарной перфузии.

2. Феномен “оглушения”, выявляющийся после восстановления исходной перфузии тканей (реперфузии).

Гибернация миокарда (*hibernatio*, “спячка”) — это нарушение локальной сократимости ЛЖ, возникающее при выраженном и продолжительном снижении его перфузии, не сопровождающемся иными признаками ишемии. Феномен гибернации является своеобразной формой клеточного анабиоза, обеспечивающего выживаемость кардиомиоцитов в условиях дефицита кислорода. Глубокие метаболические сдвиги, происходящие при гипоксии (дефицит макроэргических соединений, накопление в клетках ионов H^+ и выход из клеток аденозина и ионов K^+ и др.), как бы вынуждают кардиомиоциты резко ограничить расход энергии и, соответственно, сократительную функцию. Возникает неустойчивое равновесие между сниженной перфузией и сниженной сократимостью. При этом миокард в течение более или менее длительного времени сохраняет способность почти полностью восстанавливать свою прежнюю сократительную функцию, если произойдет нормализация коронарного кровотока (успешный тромболизис, реваскуляризация). Однако дальнейшее снижение перфузии или увеличение потребности миокарда в кислороде приводит к развитию ишемии, а затем и некроза.

Гибернирующий миокард реагирует на введение катехоламинов: например, под влиянием малых доз добутамина временно восстанавливается сократимость миокарда, что доказывает его жизнеспособность.

Феномен “оглушенного” миокарда (stunning) — это преходящее постишемическое нарушение локальной сократимости ЛЖ, возникающее после восстановления исходного коронарного кровообращения (реперфузии) и прекращения действия ишемии. В “оглушенном” миокарде, пережившем период длительной ишемии, энергетические ресурсы и сократительная функция отдельных кардиомиоцитов восстанавливаются медленно, в течение нескольких дней. Несмотря на отсутствие повреждения клеток, сократимость миокарда в течение некоторого времени остается нарушенной.

Феномены гибернирующего и “оглушенного” миокарда очень характерны для больных с “обострением” ИБС, например у пациентов с нестабильной стенокардией, хотя встречаются и при стабильном течении заболевания.

Кардиосклероз. Хроническое нарушение перфузии миокарда и снижение его метаболизма закономерно сопровождаются уменьшением количества кардиомиоцитов, замещением их вновь образующейся соединительной тканью, а также развитием компенсаторной гипертрофии сохранившихся мышечных волокон. Совокупность этих морфологических изменений вместе с признаками ишемических повреждений миокарда (участков дистрофии миокарда и микронекрозов) в отечественной литературе традиционно описывается как диффузный атеросклеротический кардиосклероз. Клинически он проявляется, в основном, признаками систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, медленно прогрессирующей ХСН, а также часто развивающимися нарушениями сердечного ритма и внутрижелудочковой проводимости (блокады ножек и ветвей пучка Гиса). Атеросклеротический

кардиосклероз, как правило, сопутствует другим формам ИБС и в современной международной классификации ИБС не выделяется в качестве самостоятельной формы этого заболевания. Тем не менее он значительно усугубляет течение заболевания.

В практическом отношении важно помнить, что диффузное разрастание соединительной ткани в сердечной мышце, по крайней мере, частично является следствием повышения активности САС, тканевых РАС, ангиотензина II, альдостерона и других веществ, которые способствуют новообразованию коллагена.

У больных ИМ в результате организации зоны некроза в сердце образуются крупные рубцовые поля, являющиеся морфологической основой постинфарктного кардиосклероза. Последний существенно осложняет течение ИБС, прежде всего за счет прогрессирования ХСН и возникновения желудочковых аритмий высоких градаций. Весьма неблагоприятным следствием постинфарктного кардиосклероза является хроническая аневризма ЛЖ — мешковидное локальное выбухание, которое, как правило, резко изменяет характер дальнейшего течения ИБС и во многом определяет прогноз заболевания и судьбу больного.

Дисфункция левого желудочка. Дисфункция ЛЖ — один из характерных признаков, присущих многим клиническим формам ИБС. Самым ранним функциональным нарушением сердечной мышцы при ИБС является диастолическая дисфункция ЛЖ, которая обусловлена:

- увеличением ригидности сердечной мышцы за счет ишемии миокарда, наличия атеросклеротического и постинфарктного кардиосклероза, а также компенсаторной гипертрофии миокарда ЛЖ;
- существенным замедлением процесса активного диастолического расслабления в результате нарушения обратного транспорта Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум и внеклеточную среду.

Систолическая дисфункция ЛЖ развивается, как правило, при выраженном дефиците макроэнергических соединений и обусловлена

нарушением актин-миозинового взаимодействия и доставки Ca^{2+} к сократительным белкам вследствие повреждения ионных насосов и истощения запасов макроэргических соединений.

Нарушения ритма и проводимости. Внутрижелудочковые и АВ-блокады развиваются у больных ИБС, главным образом, вследствие диффузного и очагового кардиосклероза, а также хронического нарушения кровоснабжения АВ-узла и проводящей системы сердца.

В основе желудочковых и суправентрикулярных нарушений ритма лежит выраженная электрическая неомогенность сердечной мышцы, отдельные участки которой отличаются по своим электрофизиологическим свойствам, в частности, по продолжительности эффективных рефрактерных периодов, общей длительности реполяризации, по скорости проведения электрического импульса, что способствует возникновению ранних и поздних деполяризаций и формированию повторного входа волны возбуждения (re-entry). Желудочковые аритмии высоких градаций (желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), а также фатальные нарушения проводимости (АВ-блокада III степени, асистолия желудочков и т.п.) являются наиболее частыми причинами внезапной сердечной смерти у больных ИБС.

1.3. Место антиоксидантов в комплексной терапии больных ИБС

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются основными причинами смертности в развитых странах. Почти все взрослое население этих стран страдает от атеросклероза. Одним из наиболее опасных его проявлений является ИБС. Согласно современным статистическим данным, смертность от ИБС в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 48,5% и занимает первое место [4]. Клинико-эпидемиологические исследования, которые были проведены в Украине, свидетельствуют о том, что распространенность ИБС за последние 20 лет стабильно составляет 12,4–13,1% и постепенно нарастает с возрастом. Уже в 30–39-летнем возрасте встречаются все формы ИБС, в возрасте 40–49 лет признаки этого заболевания имеет каждый десятый, а после 50 — каждый четвертый пациент. Аналогичная ситуация со стабильной стенокардией как одной из форм ИБС. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что распространенность стенокардии также увеличивается с возрастом: у женщин от 0,1–1% в возрасте 45–54 лет, до 10–15% в возрасте 65–75 лет; у мужчин — от 2–5% в возрасте 45–54 лет до 10–20% в возрасте 65–75 лет [11, 17]. Эти данные совпадают с результатами Фремингемского

исследования, согласно результатам которого ИБС у мужчин в возрасте 55–62 лет составляет 18%, а у женщин — 13% [2]. Основной целью лечения больных с хроническими формами ИБС является улучшение качества жизни за счет снижения частоты приступов стенокардии, профилактики инфаркта миокарда и улучшения показателей выживаемости. Лечение таких пациентов проводят в соответствии с обновленными рекомендациями, которые базируются на положениях доказательной медицины [10, 11]. Программа лечения больных со стабильной стенокардией, кроме модификации образа жизни, предусматривает назначение бета-адреноблокаторов (при их непереносимости или наличии противопоказаний к назначению — блокаторов кальциевых каналов), ацетилсалициловой кислоты 75 мг в сутки (при непереносимости или наличии противопоказаний — клопидогрела), статинов (при повышенном уровне общего холестерина) и нитратов продленного действия (при недостаточной эффективности проводимой терапии). Однако несмотря на постоянное совершенствование подходов к лечению и профилактике всех форм ИБС, широкое внедрение хирургических методов лечения (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование), повышение эффективности медикаментозной терапии стенокардии остается актуальной задачей [4, 8]. В настоящее время получены убедительные данные об участии эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в том числе атеросклероза, лежащего в основе ИБС [1, 3, 6, 13, 15, 16, 23]. Благодаря интенсивным и разносторонним исследованиям стало очевидно, что эндотелий является сложной метаболической системой и активно функционирующим органом регуляции сосудистого тонуса и других физиологических процессов [6]. Важнейшей из функций эндотелия считается регуляция сосудистого тонуса. Еще в 1980 г. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [19] обнаружили, что расслабление сосудов под влиянием ацетилхолина происходит вследствие

высвобождения эндотелиального фактора релаксации (ЭФР). Открытием в изучении эндотелия стало определение химической природы ЭФР — оксида азота (NO). При этом было установлено, что большинство вазорегулирующих веществ действует на сосудистую стенку с помощью универсального механизма — синтеза эндотелием NO, который образуется посредством фермента NO-синтетазы из L-аргинина. Он активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез циклического гуанозин- монофосфата (цГМФ), который обуславливает расслабление сосудов, торможение активности тромбоцитов и макрофагов. Вазопротекторные функции NO, кроме участия в регуляции сосудистого тонуса, заключаются в высвобождении вазоактивных медиаторов, подавлении адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, что происходит посредством ингибирования экспрессии молекул адгезии [25]. Механизмы антипролиферативного действия NO заключаются в его участии в ремоделировании сосудистой стенки путем подавления митогенеза и пролиферации находящихся под эндотелием гладкомышечных клеток и фибробластов [22]. Кроме того, NO ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки. Важно его участие в подавлении активации, адгезии и агрегации тромбоцитов путем повышения в них уровня цГМФ [24]. Таким образом, NO обладает рядом положительных эффектов, использование которых может быть полезным в лечении больных с хроническими формами ИБС: • вазодилатация; • снижение клеточной пролиферации; • уменьшение активации и адгезии лейкоцитов к эндотелию; • уменьшение адгезии и агрегации тромбоцитов с предупреждением развития тромбозов; • подавление синтеза эндотелина-1 — мощного эндогенного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации и миграции миоцитов сосудистой стенки. Аргинин является одной из 20 аминокислот, составляющих природные белки, а также донатором и естественным переносчиком азота, который снабжает систему ферментов, синтезирующих NO.

В настоящее время можно считать установленным фактом участие процессов свободно радикального окисления липидов в ишемическом повреждении миокарда. Свободно радикальное окисление – это процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, индуцирующих реакции перекисного окисления с участием так называемых активных форм кислорода - супероксидного аниона (O_2^-), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала (OH^\cdot). Одним из наиболее важных патогенетических механизмов, связанных с процессами свободно радикального окисления, является способность образующихся свободных радикалов вступать в реакцию с фосфолипидами клеточных мембран. В результате наступают структурные изменения мембран, происходит обеднение фосфолипидами, нарушение проницаемости, потеря эластических свойств вплоть до разрыва мембран.

Регуляция постоянства концентрации перекисей липидов в биологических мембранах осуществляется в значительной степени за счет сбалансированного взаимодействия реакций образования этих продуктов (реакции оксидации) и механизмов контроля, ведущих к торможению их образования (реакций антиоксидации). Антиоксиданты (АО) - соединения различной химической природы, способные обрывать цепь реакций свободно радикального перекисного окисления или непосредственно разрушать молекулы перекисей. АО участвуют в уплотнении структуры мембраны, что уменьшает доступность кислорода к липидам. Установлено, что перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита (АОЗ) представляют собой единую систему, находящуюся в состоянии динамического равновесия, способную к саморегуляции. АОЗ можно рассматривать, как важнейшую адаптационную систему, обеспечивающую оптимальные условия сохранения этого динамического равновесия. В нормальных условиях между ними существует положительная корреляция, которая у больных ИБС изменяется на отрицательную.

К группе АО, способных тормозить неферментативное перекисное окисление липидов, относится ряд витаминов (токоферолы, ретинолы, аскорбинат, никотинат и др.), флавоноиды, гормоны (тироксин, кортикостероиды, эстрогены), серосодержащие аминокислоты (цистеин, цистин, глутатион), микроэлементы (магний, кальций, цинк и др.), убихиноны.

В настоящее время накоплено много фактов, подтверждающих изменения структурной организации мембран и функционального состояния клеток в процессе старения. Снижение содержания природных АО увеличивает повреждающее действие свободных радикалов, в результате чего изменяются функциональные характеристики мембран. Эти и другие аналогичные данные способствовали построению перекисной теории деления клеток и старения организма. Существует также предположение о снижении у пожилых людей уровня АОЗ, что ведет к накоплению продуктов перекисного окисления липидов. Кроме того, с возрастом увеличивается содержание в крови липопротеидов низкой плотности, что расценивают, с учетом повышения концентрации липидных перекисей, как одно из звеньев атерогенеза. Все это может свидетельствовать о важной патогенетической роли этих процессов в течении ИБС и других заболеваний у людей старших возрастных групп. При многих сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с повышением активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), первопричиной возникающих нарушений является гипоксия. Имеется большое количество не только экспериментальных, но и клинических работ, в которых прослеживается четкая связь тяжести заболевания с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением АОЗ. Так, при стенокардиях напряжения наиболее выраженные нарушения выявлены у больных III и IV функциональных классов по сравнению с больными I и II функциональных классов.

Во многих клинических исследованиях показано, что уровень малонового диальдегида (показатель активности перекисного окисления) у больных ИБС превышает аналогичные показатели контрольной группы. Наряду с увеличением содержания перекисей липидов у больных стенокардией напряжения отмечается снижение адекватной активности антиоксидантного фермента глутатион-пероксидазы, свидетельствующее о снижении АОЗ. Обращено внимание на существование отрицательной корреляционной связи между уровнем ПОЛ и активностью АОЗ у больных ИБС, в то время как у здоровых людей эта связь имеет обратный характер. Нами были выявлены выраженные изменения показателя соотношения малоновый диальдегид/глутатион-пероксидаза у больных нестабильной стенокардией.

Самая высокая степень активности показателей ПОЛ выявлена у больных с острым инфарктом миокарда, причем при крупноочаговом инфаркте эти изменения были выражены в большей степени, чем при мелкоочаговом. При всех клинических формах ИБС с нарушениями ритма или недостаточностью кровообращения и их сочетании дисбаланс ПОЛ и АОЗ еще более углубляется. При распределении больных стенокардией напряжения по возрасту значительного влияния возраста на выраженность изменений ПОЛ и АОЗ не выявлено. Тем не менее в группе с наиболее значительными изменениями преобладали больные в возрасте 60 лет и старше.

Факторы риска ИБС и показания к применению антиоксидантов

Согласно общепринятым представлениям, начальным этапом лечения ИБС является устранение факторов риска (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет). Нетрудно представить, что у лиц пожилого возраста факторы риска существуют уже достаточно длительно. Кроме того, возможны самые разнообразные их комбинации, что значительно ограничивает успех реализации ограничительного режима. В то же время у лиц пожилого и

старческого возраста приоритетное значение приобретают другие, менее распространенные в общей популяции факторы риска (например, снижение синтеза половых гормонов, особенно значительное для женщин в постменопаузальном периоде, избыточная масса тела, снижение толерантности к глюкозе, малоподвижный образ жизни, остеопороз и др.). Поэтому для лиц пожилого возраста особое значение приобретает индивидуальный подход к построению программы лечения на первоначальных этапах. Повышенного внимания требуют заболевания, вызывающие нарушения жирового обмена и сосудистой проницаемости (сахарный диабет, гипертоническая болезнь). В качестве дополнительных факторов риска можно назвать частое развитие у них железодефицитной и В12-дефицитной анемий. Указанная сопутствующая патология при присоединении к коронарной недостаточности усиливает гипоксию, что способствует активации ПОЛ и может оказывать негативное влияние на результаты лечения.

В многочисленных клинических исследованиях показано потенцирование положительных результатов лечения ИБС антиангинальными, гиполипидемическими и антиоксидантными препаратами. Что касается определения показаний для включения АО в комплексную терапию ИБС, то оно, безусловно, целесообразно в случаях высокого уровня показателей ПОЛ и низкой АОЗ. Особое значение имеет обнаружение повышенного уровня малонового диальдегида (вторичного продукта пероксидации). При отсутствии возможности лабораторных исследований практический врач может ориентироваться на следующие критерии:

- отсутствие эффекта от традиционного лечения
- возникновение осложнений (нарушения ритма, сердечная недостаточность)
- развитие ИБС по неблагоприятному варианту (переход стенокардии в более высокий функциональный класс и дестабилизация стенокардии)

- сочетание ИБС с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, обструктивными заболеваниями легких, хроническими заболеваниями печени.

Прежде чем обсуждать лекарства, обладающие нормализующим действием на процессы свободнорадикального окисления липидов, необходимо обратить внимание на значение липидов в энергетическом обеспечении миокарда. Основным субстратом свободнорадикального окисления липидов являются свободные жирные кислоты, которые, в свою очередь, имеют прямое отношение к энергетическому обмену миокарда. Важно отметить, что жирные кислоты, обеспечивающие на 75—80% энергетические потребности миокарда, усваиваются только при достаточном обеспечении миокарда кислородом путем окислительного фосфорилирования. Этим объясняется столь высокая чувствительность миокарда к гипоксии. Таким образом, и гипоксия, и увеличение энергетических затрат миокарда стимулируют активность симпатoadреналовой системы и липолиз с избыточной мобилизацией жирных кислот. Увеличение циркуляции неиспользованных свободных жирных кислот активизирует в свою очередь их свободнорадикальное окисление. Именно это звено патогенетических механизмов является точкой приложения различных АО.

Основные группы препаратов

К группе веществ с антиоксидантными свойствами, способных тормозить неферментативное перекисное окисление, относят ряд витаминов, среди которых наибольшее значение имеют токоферол, аскорбиновая кислота, убихинол, триметацидин.

Токоферол является естественным природным АО. Известен ряд соединений (токоферолов), близких по химической природе и биологическому действию. Среди этой группы наиболее активным АО считается а-токоферол. Обладая жирорастворимостью, а-токоферол способен встраиваться в липидный слой мембран и оказывать тем самым

мембранопротективное и мембраностабилизирующее действие. Кроме того, обнаружено стабилизирующее действие а-токоферола на мембраны лизосом, нормализацию тканевого дыхания в мембранах митохондрий, снижение активности мембранных фотолипаз, стабилизацию ферментных систем транспорта ионов кальция в мембранах саркоплазматического ретикула, ограничивающих активность перекисного окисления липидов. Таким образом, важнейшим свойством а-токоферола, определяющим его значение в лечении и профилактике ИБС, является его высокая антиоксидантная активность. В последние годы появились сообщения об особой эффективности а-токоферола у лиц пожилого возраста. Определенное значение в этом придают перекисной теории старения. Во многих сообщениях отмечено потенцирование лечебного эффекта а-токоферола при сочетании с аскорбиновой кислотой, ретинолом и флавоноидами. В качестве лекарственного средства используют синтетический препарат токоферола под названием а-токоферол ацетат. В комплексной терапии атеросклероза и стабильной стенокардии рекомендуют проводить лечение повторными курсами по 100 мг в сутки в течение 3—4 недель. Необходимо соблюдать осторожность у больных с тяжелым кардиосклерозом и при инфаркте миокарда. Токоферол-ацетат входит в состав комбинированных поливитаминных препаратов (Аевит, Ундевит, Аэровит и др.).

Тиоктовая кислота — естественный природный продукт, который содержится во многих органах и тканях человека. По механизму действия является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и кетокислот, и играет важную роль в процессе образования энергии в организме и миокарде. По характеру биологического действия тиоктовая кислота приближается к витаминам группы В. Одним из наиболее важных свойств тиоктовой кислоты является способность улучшать функцию печени, что, вероятно, может объяснять ее участие в регуляции липидного и углеводного обмена.

При применении тиоктовой кислоты в крови уменьшается содержание липопротеидов низкой плотности и холестерина. Установлена антиоксидантная активность тиоктовой кислоты, а также ее способность повышать антиоксидантный эффект других липотропных препаратов (в частности, токоферола). Для применения в качестве лекарственного средства тиоктовую кислоту получают синтетическим путем.

В лечении ИБС тиоктовая кислота уже давно завоевала прочные позиции. Благодаря потенцирующим свойствам тиоктовую кислоту часто включают в комплексную терапию больных атеросклерозом и ИБС наряду с традиционными антиангинальными препаратами и липотропными средствами направленного действия. Добавление тиоктовой кислоты повышает суммарный эффект лечения. Особым показанием к назначению тиоктовой кислоты больным ИБС может быть сопутствующий сахарный диабет с наличием осложнений (диабетическая полинейропатия, нарушение липидного обмена). Препарат метаболизируется и выводится почками главным образом в виде метаболита и в незначительном количестве — в виде неизмененного вещества. Тиоктовая кислота может назначаться внутрь и парентерально (внутримышечно или внутривенно). При использовании инфузионного введения следует иметь в виду несовместимость препарата с раствором глюкозы.

Убихинон (коэнзим Q) является производным бензохинона и широко распространен в клетках организма человека. Он обладает выраженными антиоксидантными свойствами, подавляет процессы перекисидации и, как большинство АО, обладает способностью повышать толерантность клеток к гипоксии. Включение убихинона в комплексную терапию больных ИБС заметно улучшает клиническое течение заболевания, повышает переносимость физических нагрузок, достоверно увеличивает фракцию сердечного выброса, урежает частоту приступов стенокардии наряду со снижением потребности в нитроглицерине. Положительная динамика клинических симптомов сопровождается снижением активности

показателей свободнорадикального перекисного окисления липидов и повышением активности АОЗ. Закономерность таких изменений установлена у всех больных стенокардией напряжения, в том числе и высокого функционального класса (III). Препарат следует использовать в суточной дозе 150 мг на протяжении 2 мес. Такая доза сопоставима с дозой 90 мг/сут его солюбилизированной формы. Имеются также сообщения о благоприятных сдвигах лечения препаратом при ИБС с признаками тяжелой сердечной недостаточности.

Триметазидин — препарат сложного метаболического действия, обладающий выраженными свойствами антигипоксанта и обеспечивающий сохранение энергетических продуктов (АТФ) в клетках, подвергшихся гипоксии, и прежде всего в ишемизированном миокарде. Повышение толерантности к гипоксии достигается путем улучшения окисления глюкозы. При ИБС клинический эффект самостоятельного лечения триметазидином или включение его в комплексную терапию с антиангинальными препаратами проявляется в урежении приступов стенокардии, повышении толерантности к физическим нагрузкам. Препарат хорошо переносится пожилыми людьми и особенно показан у больных ИБС с сочетанной патологией (сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких с наличием легочной гипертензии).

Среди других препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, в клинической практике, в том числе при ИБС, используются цитохром С, пробукол, эмоксипин, мексидол. Последние два препарата могут быть показаны больным пожилого и старческого возраста при сочетании ИБС с различными проявлениями деменции (сосудистого или другого генеза).

Эндотелий кровеносных сосудов играет ключевую роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы, синтезируя и высвобождая ряд паракринных и аутокринных вазоактивных факторов, которые регулируют тонус, рост и ремоделирование сосудов. Среди этих

факторов особое место занимает оксид азота (NO), который обеспечивает нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии [52].

Синтез NO представляет собой процесс пятиэлектронного окисления азота терминальной гуанидиновой группы L-аргинина (рис. 1). Эта кислород-зависимая реакция протекает в присутствии НАФН, тетрагидриобиптерина, ФАД и ФАМН в качестве кофакторов и катализируется гем-содержащим ферментом NO-синтазой (NOS), которая существует в трех изоформах. Изофермент NOS I конститутивно экспрессируется преимущественно в центральных и периферических нейронах.

Оксид азота и дисфункция эндотелия называется нейрональной NOS (nNOS), хотя, как было позже показано, присутствует в некоторых эпителиальных и сосудистых гладко-мышечных клетках. Активность nNOS регулируется Ca^{2+} -зависимым связыванием кальмодулина. Изофермент NOS II в норме обычно не присутствует в клетках, а индуцируется различными факторами, связанными с процессами воспаления и свободнорадикального окисления, и поэтому называется индуцибельной NOS (iNOS). Регуляция этого изофермента происходит только на уровне экспрессии, и его активность не зависит от Ca^{2+} и кальмодулина. iNOS продуцирует NO в огромных количествах, на три порядка превышающих продукцию NO конститутивными NOS. Третья изоформа – NOS III, или эндотелиальная NOS (eNOS), присутствует в эндотелиальных и некоторых других типах клеток и регулируется как на уровне транскрипции и трансляции гена, так и на уровне активности самого фермента. Активность eNOS регулируется уровнем внутриклеточного Ca^{2+} и его связыванием с кальмодулином, фосфорилированием тирозина. NO начинает синтезироваться в течение нескольких секунд после поступления любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. В число таких стимулов

входят ацетилхолин, брадикинин, ангиотензин II, субстанция P, кальциевые ионофоры, а также эндогенные вещества, которые образуются при агрегации тромбоцитов в непосредственной близости от эндотелиальной клетки, например тромбин, АТФ и серотонин. Главными физическими факторами, которые регулируют как экспрессию гена eNOS, так и активность этого фермента, являются напряжение сдвига, т.е. смещение крови по отношению к эндотелиальному клеточному слою, и концентрация молекулярного кислорода [24]. Эффект NO зависит от его концентрации. В высоких концентрациях NO токсичен, что обеспечивает его цитотоксическое и цитостатическое действие на опухолевые и бактериальные клетки. Кроме того, избыток NO легко вступает в реакцию с кислородом и супероксиданионом и образует пероксинитрит, который еще токсичнее, чем сам NO. В сравнительно небольшой концентрации выполняет регуляторные функции, активируя растворимую гуанилатциклазу и вызывая тем самым повышение уровня цГМФ в клетках-мишенях. В сосудах NO синтезируется в эндотелии сосудов, а затем диффундирует в соседние гладкомышечные клетки, где вызывает активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы (G-киназы), последующее снижение концентрации Ca^{2+} , расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатацию [52]. Время жизни NO составляет несколько секунд. Однако NO может стабилизироваться для запаса и транспортировки путем включения его в комплексы, образующие депо NO в эндотелии и в гладкой мышце. Депо NO может связывать избыток NO и тем самым предупреждать токсические эффекты его избытка. С другой стороны, депо NO может служить дополнительным неферментативным источником NO в случае его дефицита. Депонирование NO происходит в стенках кровеносных сосудов и начинается при любом повышении его концентрации в плазме крови, а в базальных условиях депо NO не обнаруживается [5]. Основными формами депонирования и транспортировки NO в живом организме являются S-нитрозотиолы и

ДНКЖ. Эти комплексы способны к взаимопревращениям в зависимости от уровня в клетке Fe^{2+} , низкомолекулярных тиолов и NO. По-видимому, S-нитрозотиолы выступают в качестве основной транспортной формы NO, переносящей его между клетками. Попадая в область с повышенным содержанием негемового железа и тиолов, S-нитрозотиолы инициируют образование ДНКЖ, а распад ДНКЖ приводит к высвобождению NO. S-нитрозотиолы и ДНКЖ существуют в двух формах – высокомолекулярной, т.е. связанной с белками через их SH-группы, и низкомолекулярной, т.е. содержащей низкомолекулярные тиоловые лиганды (цистеин или восстановленный глутатион). Белковые комплексы гораздо более стабильны, чем низкомолекулярные, и рассматриваются как внутриклеточное депо NO [2].

Депо NO в форме ДНКЖ в сосудах удается выявить, используя метод электронного парамагнитного резонанса [53], гистохимическое окрашивание по двухвалентному железу [23], или фоторелаксацию [39]. Позже был разработан метод, позволяющий не только обнаружить депо NO, но и оценить его объем в стенке изолированных сосудов. Для этого используют вещества, которые реагируют с NO-содержащими комплексами с высвобождением из них вазоактивных продуктов [8, 42]. Основные функции NO в сердечно-сосудистой системе связаны с тем, что NO является самым мощным из всех известных эндогенных вазодилататоров. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети. Поскольку NO регулирует тонус сосудов, в том числе и резистивных, снижение синтеза или биодоступности NO приводит к вазоконстрикции и повышению периферического сосудистого сопротивления. При этом NO опосредует дилатацию почечных сосудов и, соответственно, диурез и натрийурез. Поэтому ослабление этих NO-зависимых механизмов вносит существенный вклад в развитие гипертензии [30].

Важная защитная роль NO состоит в том, что NO ингибирует высвобождение пептидных митогенов из тромбоцитов и тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, индуцированную гиперлипидемией и свободными радикалами. При дефиците эндотелиального NO ускоряется утолщение интимы и формирование атеросклеротических бляшек, что ведет к морфологическому повреждению эндотелия, дополнительным нарушениям эндотелийзависимого расслабления сосудов и ишемии [28]. Наконец, NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов. При агрегации тромбоцитов NO высвобождается, прежде всего, из самих агрегирующих тромбоцитов. Кроме того, агрегирующие тромбоциты высвобождают АДФ, который активирует eNOS в эндотелии. Образующийся NO предупреждает агрегацию и тромбоцитов и противодействует вазоконстрикторному эффекту тромбоксана A₂ и серотонина, которые продуцируются тромбоцитами. В условиях дефицита эндотелиального NO этот защитный механизм не работает, и, соответственно, создаются условия, способствующие вазоконстрикции, тромбозам и ишемии [55].

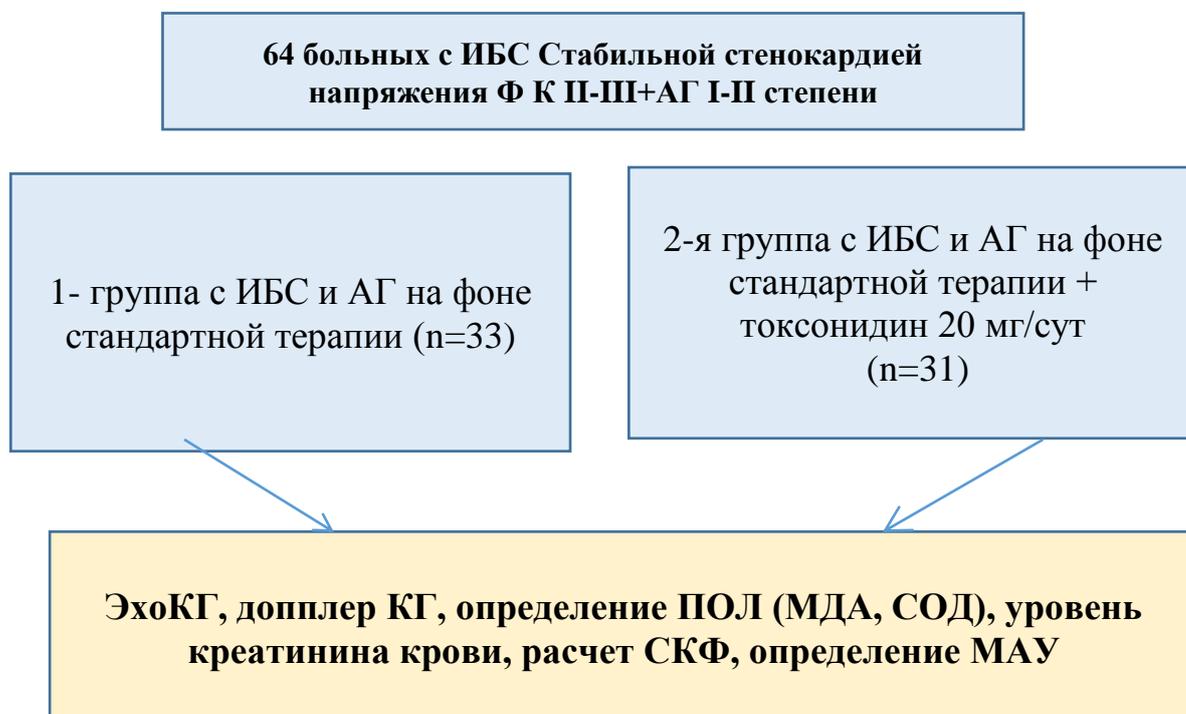
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Обследовано 64 пациентов с верифицированной ИБС в возрасте 51–65 лет, находившихся на лечении в отделении кардиологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации РУз. Каждый из обследованных страдал ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса, которая протекала на фоне артериальной гипертензией (АГ) I–II степени (ЕАК 2009г.).

Критериями включения в исследование являлись: возраст 50–65 лет, наличие стабильной стенокардии II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Учитывая возраст обследованных, наличие умеренно выраженной симптоматической артериальной гипертензии допускалось.

Рис 1. Дизайн исследования



Критериями исключения являлись: тяжелые сопутствующие заболевания, с дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, со злокачественными новообразованиями, сахарный диабет (СД) 1-го типа и тяжелое течение СД 2 типа, заболевания эндокринной патологии, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические болезни суставов, системные заболевания соединительной ткани, болезни системы крови, с заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, сердечной недостаточности; пациентов, перенесших ранее АКШ, с аритмиями высоких градаций.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена на рис 2.2. Как видно из представленных данных, средний возраст обследованных в 1-й группе составил $61,3 \pm 4,9$ года, во 2-й группе $58,9 \pm 5,5$ лет. Гиперхолестеринемия имелаь у 18 (85,7%) обследованных 1-й группы, во 2-й группе у 20 (90,1%) обследованных пациентов. Постинфарктный кардиосклероз был отмечен у 12 (57,1%) обследованных 1-й группы, во 2-й группе у 10 (%) обследованных пациентов.

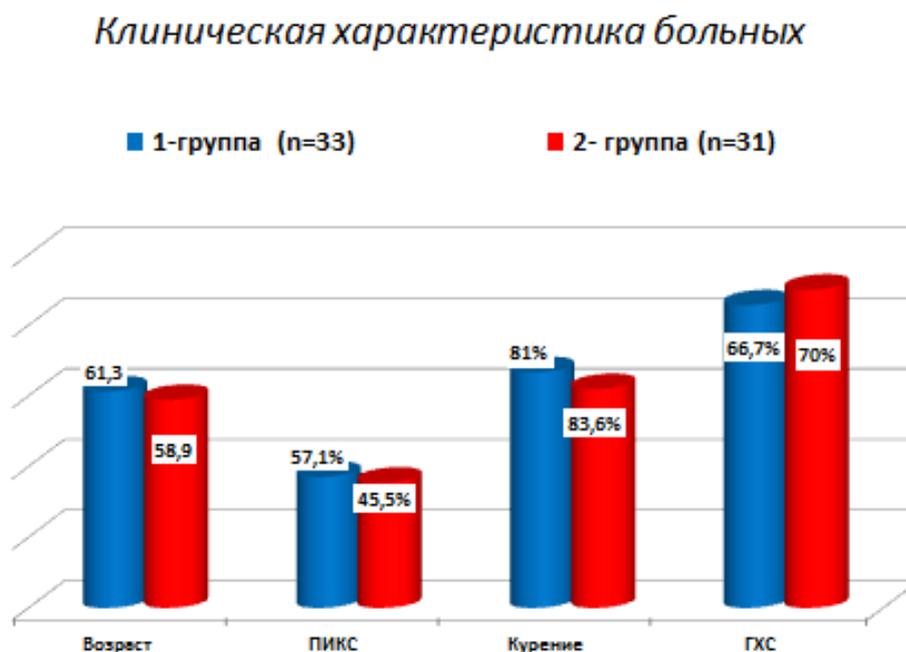


Рис. 2.2. Клиническая характеристика больных

Изменения ЭКГ у больных ИБС и АГ

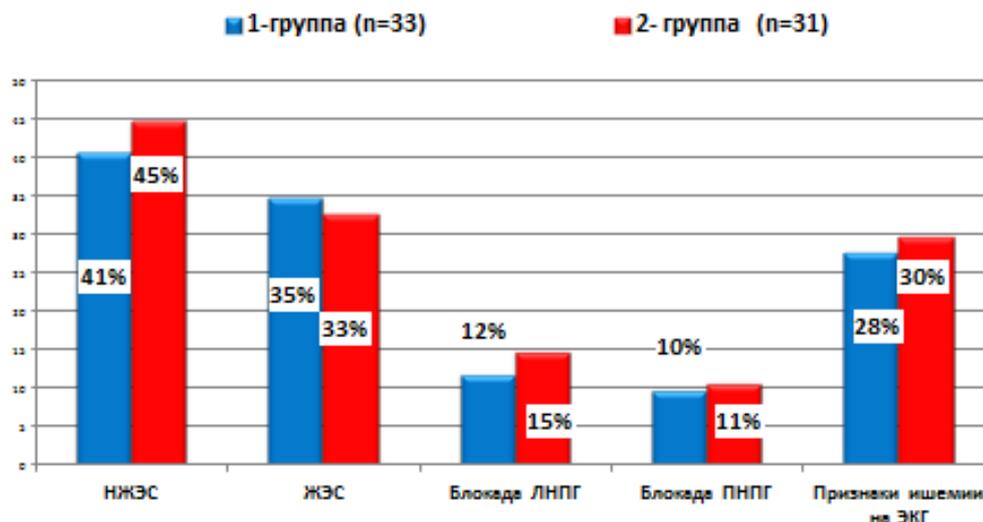


Рис. 2.3. ЭКГ характеристика больных

Артериальная гипертензия имела у 17 (81%) обследованных 1-й группы, во 2-й группе у 14 (63,6%) обследованных пациентов. Сахарный диабет 2 типа был выявлен у 5 (23,8%)5 (23,8%)5 (23,8%) обследованных 1-й группы, во 2-й группе у 5 (22,7%) обследованных пациентов.

Пациенты, находясь на стационарном лечении, получали патогенетическую и симптоматическую терапию ИБС и АГ, с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания и сопутствующей патологии. Все включенные в исследование получали двойную антиагрегантную терапию, β 1блокаторы принимали 84,8% больных, ингибиторы АПФ – 88,9% пациентов и статины – 93% больных.

2.2. Методы исследования.

Общеклиническое исследование включало оценку жалоб, анамнеза (по данным индивидуальных карт амбулаторного больного), общего статуса. Каждому больному при поступлении в стационар проводилось исследование общего анализа крови, общего анализа мочи. Изучались

биохимические показатели: уровни сахара, билирубина, мочевины, креатинина в сыворотке крови. Проведение общеклинического исследования позволило четко сформировать группы наблюдения и контроля с учетом критериев исключения из исследования.

Таблица №2.3.

Проведенные методы исследования

Методы исследования	Исходно	Через 3 мес
ЭКГ	+	+
Эхокардиография	+	+
Допплерография плечевой артерии	+	+
Исследование липидов крови	+	+
Исследование ПОЛ (МДА, СОД)	+	+
Исследование креатинина крови	+	+
Расчет СКФ	+	+
Определение МАУ	+	+

Исследование биохимических показателей крови - общего холестерина, холестерина высокой плотности, триглицеридов), глюкозы крови натощак проводилось на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX SYSTEMS «BECKMAN». Вычисление холестерина низкой плотности и холестерина коэффицента атерогенности проводилось по формулам:

$$\text{ХЛНП} = \text{ОХ} - (\text{ХЛВП}) - \text{ТГ}:2 \text{ и } \text{ХКА} = (\text{ОХ} - \text{ХЛВП}): 69(\text{ХЛВП}).$$

Для исследования использовалась кровь из локтевой вены, забранной у пациентов обеих групп утром натощак.

Изучение **особенностей клинических проявлений** ИБС стенокардии напряжения ФК II-III оценивалась по частоте приступов стенокардии (ЧПС) и количеству потребляемой таблеток нитроглицерина (КТН). Оценка параметров клинических проявлений заболевания у больных с

ИБС стабильной стенокардии напряжения в сочетании АГ осуществлялась на основе общих клинических исследований и расспросу больных [36, 48, 65].

Изучение функционального состояния почек включало определение уровня сывороточного креатинина, экскреции альбумина с мочой (определение микроальбуминурии (МАУ ≥ 300 мг/л) в разовой утренней моче с использованием индикаторных полосок (Биосенсор АН, Россия), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКФ EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Для расчета СКФ по формуле СКД-EPI можно воспользоваться специальными приложениями для мобильных устройств (QxMDCalculator) [58, 101, 173, 215].

$$\text{СКФ} = 141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр} / 0,9 - 0,412 \text{ (Белые, мужской пол)}$$

$$\text{СКФ} = 149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times \text{Кр} / 0,9 - 0,412 \text{ (азиаты, мужской пол)}$$

Также определяли стадию хронической болезни почек (ХБП) по уровню СКФ и комбинированный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и альбуминурии [58, 101, 215].

Оценку **состояния прооксидантной и антиоксидантной** системы крови изучали путем определения в венозной крови, взятую из локтевой вены первичных продуктов перекисного окисления липидов [66, 89, 100, 101, 113, 126]. Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА - вторичного продукта ПОЛ) - по методу Л.И. Андреевой и Л.А. Кожемяковой. К 0,3 мл свежей сыворотке наливали 3 мл 1%ного раствора ортофосфорной кислоты, 1 мл 0,6%ного раствора ТБК и 0,1 мл раствора сернокислого железа. Пробирки ставили в кипящую баню на 1 час. Затем пробирки охлаждали в холодной воде, добавляли 4 мл бутанола, тщательно перемешивали и центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Измеряли оптическую плотность при 535 нм. Единица измерения МДА – нмоль/мл.

О состоянии антиоксидантной системы больных ИБС со стенокардией напряжения судили по уровню активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). При определении активности каталазы к 0,1 мл сыворотки добавляли 2,0 мл 0,03%ного раствора H_2O_2 и через 10 мин реакцию останавливали 1,0 мл молибдата аммония. Оптическую плотность измеряли при 410 нм. Единица измерения СОД –ед/л.

Активность СОД определяли по методу В.Т. Мхитарян. К 0,1 мл суспензии эритроцитов добавляют 0,3 мл этанола, 0,15 мл хлороформа, встряхивают 5 мин и центрифугируют 15 мин при 4° 12000 об/мин. К 1,5 мл фосатного буфера добавляют 1,0 мл нитрозолевого синего и 0,3 мл феназиметасульфата, к ним добавляют 0,2 мл центрифугата и 2,0 НАДН₂. оптическая плотность измеряется при 535-545 нм. Единица измерения МДА –мкат/л .

Эхокардиографическое исследование. Эхокардиография (ЭхоКГ) была выполнена на аппарате Mindray (Китай) трансторакальным методом в положении лежа и на левом боку в М - и В - режимах в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). При этом оценивали: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП) [179, 205]. Величину среднего гемодинамического АД (АД_{ср.}) вычисляли по формуле ХиКема. Вычисляли показатели - конечные систолический и диастолический объемы (КСО и КДО), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем (УО) - как разность КДО и КСО. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V. [205];
$$ММЛЖ = 1,04 \cdot [(КДР_{лж} + ТМЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР_{лж}^3] - 13,6, \quad \text{г}$$

индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) - как отношение ММЛЖ к площади тела; за критерий гипертрофии ЛЖ принят ИММЛЖ ≥ 134 у

мужчин и ≥ 110 г/м² - у женщин. $ИММЛЖ = \frac{ММЛЖ}{\text{Стела}}$, г/см²

Высчитывали относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС).

$$ОТС = \frac{ТМЖП + ТЗСЛЖ}{КДР}$$

Диастолическую функцию оценивали методом импульсной Доплер-эхокардиографии. Определяли максимальную скорость потока периода позднего наполнения (РА, см \times с⁻¹), скорость раннего наполнения (РЕ, см \times с⁻¹), соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT, мс), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT, мс) [179].

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия. Состояние эндотелиальной функции оценивали по данным доплерографии плечевой артерии по методике D. S. Celermajer (1992) с помощью пробы с реактивной гиперемией [120] (в городском диагностическом центре г. Ташкента). Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивали ультразвуковой системы Acuson 128 (США) с помощью линейного датчика 7 МГц с фазовой решеткой. ПА лоцировалась в продольном сечении на 4-5см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировалось с зубцом ЭКГ. Исследование проводили в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

До начала исследования пациент лежал на спине не менее 10 мин. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и скорость артериального кровотока с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локации плечевой артерии), накачивали ее до давления на 50мм рт.ст. превышающего систолическое АД, и сохраняли его 5 мин. Отсутствие кровотока по ПА контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Диаметр и скорость кровотока ПА измеряли сразу после выпуска воздуха из манжеты в

течение первых 15 сек. и через 60 сек. Изменение сосудистого диаметра после реактивной гиперемии. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации и вазоконстрикцию считали патологической реакцией. Напряжение сдвига на эндотелии, рассчитывали по формуле О. В. Ивановой, [43]:

$$\tau = 4 \times \eta \times V/D,$$

где: τ — напряжение сдвига, η — вязкость крови (в среднем равная 0,05 Пз), V — максимальная скорость кровотока в ПА (см/сек), D — диаметр ПА.

Использовали унифицированный показатель K — «чувствительность ПА к изменению стимула - напряжению сдвига на эндотелии»:

$$K = \frac{\Delta D / D_0}{\Delta \tau / \tau_0}$$

где: ΔD — изменение диаметра ПА, D_0 — исходный диаметр ПА, $\Delta \tau$ — изменение напряжения сдвига, τ_0 — исходный напряжения сдвига.

Оценивали следующие параметры:

- D - Диаметр правой плечевой артерии (ПА), см
- D_1 - диаметр ПА после пробы с РГ, см
- VS - систолическая скорость кровотока в ПА, м/с
- VD - диастолическая скорость кровотока в ПА, м/с
- V_{mean} - средняя скорость кровотока в ПА, м/с
- $\text{ЭЗВД} = (D_1 - D) / D \times 100\%$
- K , чувствительность ПА, усл. ед.

Биохимические исследования крови (липидный спектр, уровень глюкозы натощак, уровень креатинина крови) исследования мочи на выявление МАУ, функциональные методы исследования: ЭхоКГ и доплерография сосудов проводилась на основе договора в городском Диагностическом Центре г. Ташкента.

Статистическая обработка результатов исследования

осуществляли в два этапа:

- 1) подготовка к статистическому анализу;
- 2) собственно статистический анализ.

Подготовка к статистическому анализу включало изучение типов анализируемых переменных (учетных признаков), вида распределения каждого признака и формулировку задачи.

На втором этапе осуществляли выбор конкретного статистического метода в зависимости от трех основных факторов, изученных на первом этапе:

- типа анализируемых учетных признака;
- характера распределения анализируемых признаков;
- числа и типа изучаемых выборок (зависимые или независимые).

Анализ вида распределения признака осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Критериями нормального распределения были $M \pm m$. Поскольку более 80% анализируемых количественных признака были нормально распределенными, в основу статистического анализа были положены методы параметрической статистики.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартного отклонения (SD), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Сравнение трех и более независимых групп

проводился однофакторным анализом вариаций ANOVA. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

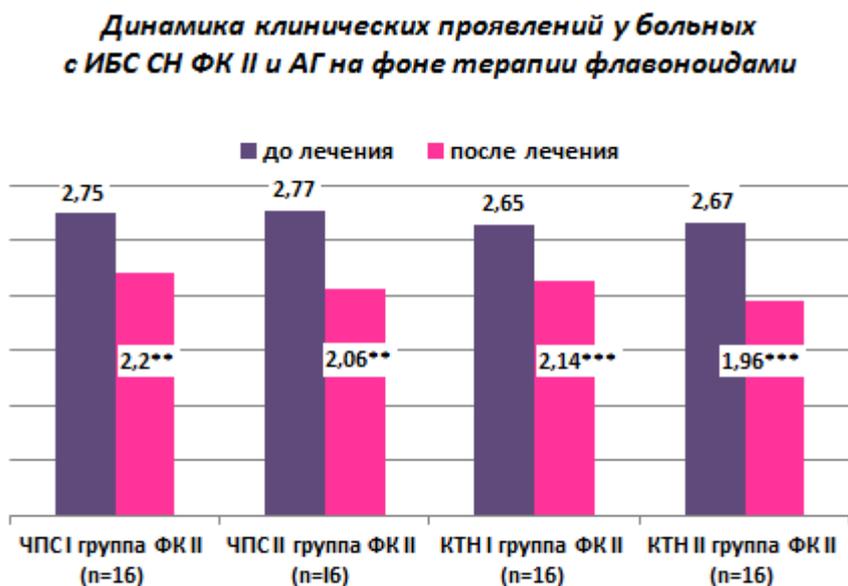
Для установления взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома и показателями сердечного и сосудистого ремоделирования, выявления кардиоренальных взаимоотношений при ХСН и МС нами проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной связи Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t . Для выявления наиболее достоверных показателей определяли наличие корреляционной зависимости между ними. При этом взаимоотношения обозначали как имеющие сильную связь при $r = 0,6-1$, умеренную – при $r = 0,3-0,6$, слабую – при $r < 0,3$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Динамика клинических проявлений у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.

Результаты анализа клинического состояния у больных I группы с ИБС со стабильной стенокардией ФК II показали, что ЧПС и КТН составили $2,75 \pm 0,6$ и $2,65 \pm 0,5$ соответственно. В I группе больных ИБС со СН ФК III эти значения составили $3,41 \pm 0,7$ и $3,7 \pm 0,6$ соответственно. Сравнительный анализ клинических проявлений ИБС стабильной стенокардии ФК II на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС показало, что у больных I группы СН ФК II показатель ЧПС снизился на 20%, а показатель КТН на 19,2% по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$).

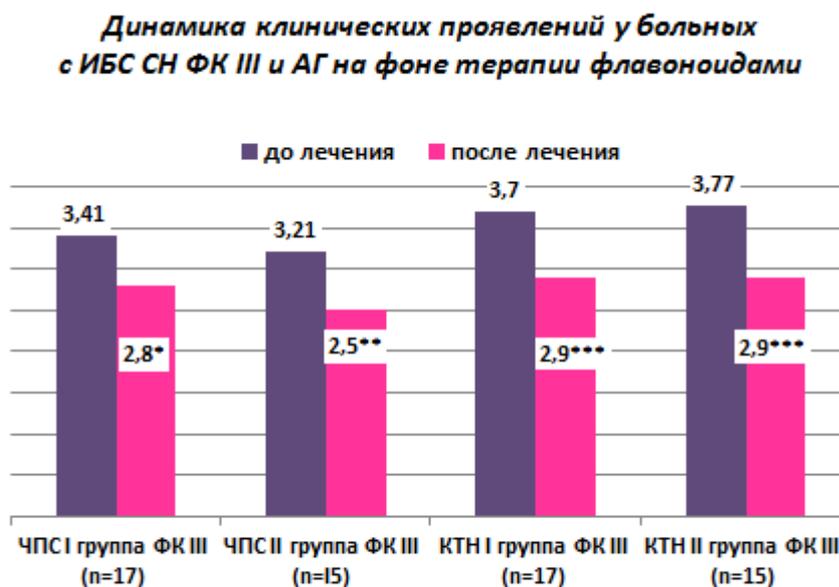


Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий до и после лечения.

Рис. 3.1.. Показатели клинических проявлений

СН ФК II в динамике лечения ИБС на фоне дополнительного применения флавоноида - токсонидина.

В группе больных с ИБС стабильной стенокардии ФК III на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС показатель ЧПС снизился на 18%, КТН на 17,4% по сравнению с данными ($p < 0,01$). Результаты данного анализа представлены на рис. 3.1. и 3.2.



Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий до и после лечения.

Рис. 3.1.. Показатели клинических проявлений СН ФК II в динамике лечения ИБС на фоне дополнительного применения флавоноида - токсонидина.

Результаты анализа клинического состояния у больных II группы с ИБС со стабильной стенокардией ФК II составили ЧПС составили $2,77 \pm 0,56$ и КТН $2,67 \pm 0,45$ соответственно. В II группе больных ИБС со СН ФК III эти значения составили $3,21 \pm 0,57$ и $3,77 \pm 0,56$ соответственно. Сравнительный анализ клинических проявлений ИБС стабильной стенокардии ФК II на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС на фоне дополнительного применения токсонидина показало, что у больных II группы со СН ФК II показатель ЧПС снизился на 25,4%, а показатель

КТН на 26,52% по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$). В группе больных с ИБС стабильной стенокардии ФК III на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС с дополнительным приемом токсонидина ЧПС снизился на 22,5%, а КТН на 23,4% по сравнению с данными ($p < 0,001$). Результаты данного анализа представлены на рис. 3.1. и 3.2.

Таким образом, установлено положительное влияние антиоксиданта токсонидина на клинические параметры стабильной стенокардии, улучшая клиническое течение стабильной стенокардии ФК II-III. Во всех анализируемых группах больных ИБС и АГ отмечается уменьшение частоты приступов стенокардии и количеств потребляемых таблеток нитроглицерина на фоне стандартной терапии ИБС и с дополнительным применением антиоксиданта - токсонидина. Выявленные изменения данных клинических показателей заболевания также зависели от функционального класса заболевания.

3.2. Динамика структурно-геометрических параметров и функционального состояния ЛЖ у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.

Результаты анализа структурно-геометрических параметров ЛЖ у больных с ИБС показали, что в динамике 3-х месячного лечения периндоприлом, бисопрололом, спиронолактоном и аторвастатином наблюдалось достоверное улучшение показателей ЭхоКГ в I группе больных: уменьшение размера ЛП на 11,7% ($P < 0,01$), КСР на 16,7% ($P < 0,01$) и КДР ЛЖ на 11,6% ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным (таб. №3.1).

Во II группе на фоне 3-х месячной стандартной терапии с дополнительным применением токсонидина отмечается достоверное уменьшение размеров ЛП на 15,8% ($P < 0,01$), КДР на 18,1% ($P < 0,001$), а также КСР на 17,0% ($P < 0,001$) по сравнению к исходными данными.

Дальнейший анализ структурно-геометрических параметров ЛЖ в динамике 3-х месячного лечения ИБС и АГ выявило статистически значимых изменений со стороны показателей ТМЖП, ТЗСЛЖ и соответственно ММЛЖ, а также ИММЛЖ у больных с ИБС. Так у больных I группы на фоне проводимой 3-х месячной стандартной терапии ИБС отмечалось уменьшение ТМЖП на 12,56% ($P < 0,05$), ТЗСЛЖ на 15,12% ($P < 0,01$) по сравнению к исходными данными. При этом у больных данной группы отмечалось достоверное снижение ММЛЖ на 12,58% в отличие от данных до лечения ($P < 0,05$). Значения ИММЛЖ в I группе были не достоверными ($P > 0,05$) (таб. №3.1).

Во II группе больных на фоне 3-х месячной стандартной терапии с дополнительным применением флавоноида - токсонидина отмечается достоверное уменьшение ТМЖП на 17,33% ($P < 0,001$) и ТЗСЛЖ на 14,2% ($P < 0,01$) по сравнению к исходными данными. При этом у больных II группы отмечалось достоверное снижение ММЛЖ на 14,85% в отличие от данных до лечения ($P < 0,05$). Значения ИММЛЖ в II группе с ИБС и АГ на фоне применения токсонидина снизился на 13,45% ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным.

Таблица №3.1.

Показатели структурно-геометрических параметров ЛЖ у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами ($M \pm SD$)

Показатели		I группа (n=33)	II группа (n=31)
ЛП, См	До	3,91±0,24	3,89±0,22
	3 м	3,32±0,26**	3,23±0,25***
КДР, См	До	4,92±0,22	4,98±0,29
	3 м	4,37±0,24**	4,23±0,22***
КСР, См	До	3,24±0,27	3,20±0,22
	3 м	2,72±0,25**	2,45±0,19***
ТМЖП, См	До	1,19±0,08	1,18±0,11
	3 м	1,10±0,09*	1,05±0,12**
ТЗСЛЖ,	До	1,16±0,11	1,17±0,09

см	3 м	1,0±0,09	1,0±0,1
ММЛЖ, Г	До	227,12±23,91	230,24±22,87
	3 м	188,34±25,43*	174,64±25,34***
ИММЛЖ, г/м²	До	129,19±14,45	136,22±18,72
	3 м	116,24±15,02*	110,67±24,68**

*Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001 по отношению к исходным данным до лечения*

В динамике лечения с применением стандартной терапии ИБС отмечалась положительная динамика и со стороны параметров отражающих систолическую функцию ЛЖ. В динамике лечения стандартной терапии ИБС отмечалось снижение показателей КДО на 13,9% (P<0,05) в I группе исследования, по отношению к исходным данным. Через 3 месяцев после лечения с применением токсонидина у больных II группы отмечается снижение КДО на 18,5% (P<0,01); КСО на 21,0% (P<0,01) по отношению к исходным данным.

В динамике 3-х месячной комбинированной терапии ИБС отмечалась и со стороны ЧСС, так у больных II группы в динамике лечения ЧСС снизился на 16,3%, достигая пределов 66-69 уд/мин (P<0,01). В I группе исследования в динамике стандартной терапии ХСН также наблюдалось достоверное снижение ЧСС на 10,2% (P<0,05).

Выраженные изменения систолической функции ЛЖ наблюдаются во II группе, свидетельством чему является достоверное увеличение в этих группах ФВ и степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу. Именно во II группе через 3 месяца ФВ и %ΔS увеличивается на 19,8% (P<0,01) и на 24,8% (P<0,01) по отношению к исходным данным.

Таблица №3.2.

Показатели систолической функции ЛЖ

у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами (M±SD)

Показатели		I группа (n=33)	II группа (n=31)
КДО,	До	141,68±12,05	140,72±15,64

Мл	3 м	110,09±10,24**	113,56±16,92***
КСО, Мл	До	61,32±9,14	62,0±8,66
	3 м	49,01±8,28**	45,31±7,92***
УО, Мл	До	72,36±3,02	72,4±4,14
	3 м	79,49±3,55*	85,16±3,37**
ФВ, %	До	57,14±2,1	57,18±2,88
	3 м	60,76±2,36*	61,72±2,01**
%ΔS, %	До	37,29±5,63	38,5±5,61
	3 м	44,83±4,54*	47,33±6,47***
ЧСС, уд/мин	До	78,91±5,68	77,82±4,48
	3 м	69,13±5,12**	66,42±4,17***

*Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; ***P < 0,001 по отношению к исходным данным до лечения*

Улучшение систолической функции ЛЖ наблюдалось также в I группе у больных с ИБС и АГ, свидетельством чему явилось достоверное увеличение в данной группе ФВ на 11,7% (P<0,05) и %ΔS на 13,1% (P<0,05).

Результатами анализа диастолической функции левого желудочка у больных II группы с ИБС и АГ было установлено, что 3 месяца лечения с дополнительным применением токсонидаина наблюдалось достоверное уменьшение времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) и времени изоволемического расслабления ЛЖ (IVRT) во II группе на 22,5% (P<0,001) и 25,3% (P<0,001) соответственно. В I группе больных с ИБС и АГ на фоне стандартной терапии ИБС также отмечалось улучшение данных параметров на 18,2% и 19,4% соответственно (P<0,01).

Таблица №3.3.

**Показатели диастолической функции ЛЖ
у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами (M±SD)**

Показатели		I группа (n=33)	II группа (n=31)
Dt, мс	До	198,82±20,35	194,98±20,22
	3 м	168,23±22,4**	154,88±21,05***
IVRT, мс	До	99,41±8,33	99,77±5,25
	3 м	77,39±9,45**	70,0±6,37***

PE, м/с	До	0,58±0,06	0,58±0,05
	3 м	0,67±0,06*	0,69±0,05***
РА, м/с	До	0,50±0,05	0,50±0,08
	3 м	0,44±0,06*	0,42±0,09***
Е/А	До	1,11±0,24	1,10±0,25
	3 м	1,39±0,20**	1,57±0,21***

*Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; ***P < 0,001 по отношению к исходным данным до лечения*

Наблюдалось достоверное уменьшение максимальной скорости потока периода позднего наполнения (РА) I группе больных с ИБС и АГ на фоне стандартной терапии ИБС через 3 месяца лечения на 13,6% в I группе (P<0,05). Данные изменения сопровождались выраженной динамикой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (РЕ) в I группе на 11,7% (P<0,05). Выше описанные изменения в свою очередь отражались увеличением РЕ/РА соотношения на 22,5% (P<0,01) по отношению к исходным данным (таб. №3.3).

Результатами анализа диастолической функции левого желудочка у больных с ИБС и АГ II группы было установлено, что 3 месяца лечения с дополнительным применением токсоидина наблюдалось достоверное уменьшение времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) и времени изоволемиического расслабления ЛЖ (IVRT) во II группе на 28,3% (P<0,01) и 26,1% (P<0,01).

Наблюдалось достоверное уменьшение максимальной скорости потока периода позднего наполнения (РА) через 3 месяца лечения с дополнительным применением токсоидина на 26,6% во II группе (P<0,001). Данные изменения сопровождались выраженной динамикой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (РЕ) во II группе на 27,9% (P<0,001) соответственно. Выше описанные изменения в свою очередь отражались увеличением РЕ/РА соотношения на 42,5% (P<0,001) по отношению к исходным данным (таб. №3.3).

Таким образом, эффективность проводимой терапии на показатели

ЭхоКГ у больных с ИБС и АГ зависело от дополнительного применения антиоксидантной терапии флавоноидами. В частности, у больных II группы с дополнительным применением токсонида отмечалась более существенная динамика структурно-геометрических и функциональных показателей ЛЖ по данным ЭхоКГ. Базисная терапия ИБС и АГ характеризуется сравнительно низкой антиремоделирующей эффективностью. Сочетание стандартной терапии ИБС с антиоксидантом - токсонидом увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС, что отражается на улучшении структурно-геометрических параметров ЛЖ, систолической, а также диастолической функции ЛЖ.

3.3. Динамика показателей эндотелиальной функции у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.

Результатами анализа параметров эндотелиальной функции у больных с ИБС и АГ на фоне проводимой стандартной терапии отмечалось существенное увеличение диаметра сосуда ППА до пробы с РГ в I группе на 13,9% ($P < 0,05$), во II группе на 15,1% ($P < 0,001$). Результаты анализа выявили различный характер реакции ПА в ответ на ускорение кровотока после декомпрессии.

При этом, увеличение D_1 в I группе составило 12,9% ($P < 0,01$), во II - 15,8% ($P < 0,01$). Положительная динамика величины диаметра сосуда до и после пробы с РГ послужила причиной положительного сдвига ЭЗВД, который также наиболее был выражен у больных II группы с ИБС и АГ с дополнительным применением токсонида. Результаты исследования данного показателя у больных в сравнении до и после лечения свидетельствуют об исходно сохранности данной функции у больных.

В частности, было отмечено увеличение ЭЗВД на 36,0% ($P < 0,01$) и 44,3% ($P < 0,001$) соответственно в I и во II группе после 3-х месячного лечения.

Результатами анализа эффективности проводимой терапии ИБС и АГ установлено, что через 3 месяцев после стандартной терапии отмечается увеличение скорости кровотока в ПА. При этом исходная VS в I группе увеличивается на 16,8% ($P<0,001$), во II группе на 19,5% ($P<0,001$).

Наиболее выраженная динамика изменения VD и Vmean при этом, наблюдается у больных у больных II группы с дополнительным применением токсонидина на 40,5% ($P<0,001$) и 43,0% ($P<0,01$). У больных I группы на фоне проводимой 3-х месячной стандартной терапии ИБС на 30,8% ($P<0,05$) и 23,8% ($P<0,01$) соответственно по отношению к исходным данным (таб. №3.4).

Таблица №3.4.

Показатели эндотелиальной функции у больных с ИБС и АГ на фоне проводимой терапии ($M\pm SD$)

Показатели		I группа (n=33)	II группа (n=31)
D₀, мм	До	4,44±0,20	4,23±0,24
	3 м	4,91±0,18**	5,01±0,20***
D₁, мм (15'')	До	4,95±0,17	4,53±0,15
	3 м	5,44±0,19**	5,15±0,14***
ΔD, мм	До	0,45±0,09	0,32±0,08
	3 м	0,59±0,08**	0,64±0,07***
V_s, см/с, до пробы	До	68,61±9,82	66,02±9,97
	3 м	80,15±8,83**	85,88±8,6****
V_s, см/с, 15''	До	93,07±9,61	92,75±9,5
	3 м	105,98±10,5*	113,9±9,11***
V_d, см/с, до пробы	До	16,01±3,49	14,76±3,6
	3 м	22,49±3,28**	26,35±3,7***
V_d, см/с, 15''	До	20,74±4,81	19,81±4,2
	3 м	26,81±3,31**	29,3±3,4***
V_{ср}, см/с, до	До	33,55±5,04	31,8±4,2

пробы	3 м	41,14±4,85**	42,96±2,8***
V_{ср}, см/с, 15''	До	44,83±5,25	42,03±3,03
	3 м	52,77±6,82**	54,18±3,14***
τ₀, дин/см²	До	61,48±6,44	60,06±6,9
	3 м	72,42±7,84**	77,36±5,6***
τ₁, дин/см²	До	92,04±12,64	82,92±10,3
	3 м	110,52±10,5**	118,97±9,9***
Δτ, дин/см²	До	29,56±5,57	26,86±4,88
	3 м	37,82±4,35	38,61±5,80**
К	До	0,23±0,07	0,22±0,03
	3 м	0,29±0,06**	0,33±0,04***
ЭЗВД, %	До	10,0±2,34	9,98±2,11
	3 м	13,6±2,06**	16,92±2,46***

*Примечание: * P < 0,05; ** P < 0,01; ***P < 0,001 по отношению к данным до и после лечения.*

Через 15 секунд после манжеточной пробы увеличение систолической скорости кровотока составило 13,9% (P<0,05) и 18,4% (P<0,001) в I и во II группах соответственно. Через 3 месяцев лечения в I и во II группах отмечается увеличение средней скорости кровотока после декомпрессии (V_{mean}) на 17,8% (P<0,01) и на 22,6% (P<0,001) соответственно по отношению к исходным данным.

Это явилось результатом увеличения напряжения сдвига на эндотелии. При этом увеличение τ₀ составило 18,9% (P<0,01) 25,1% (P<0,01) в I и во II группе соответственно. У всех больных I и II группы на фоне проводимой терапии отмечается статистически значимое увеличение напряжения сдвига на эндотелии и в условиях РГ (τ₁) на 17,1% (P<0,01) и 25,6% (P<0,001).

Однако, анализ Δτ указывает на то, что статистически значимое увеличение стимула напряжения сдвига имеет место во II группе с дополнительным применением токсонида на 34,3% (P<0,01). Динамика

стимула сдвига до и после пробы с РГ в I группе больных с ИБС и АГ на фоне 3-х месячного стандартного лечения была незначительной ($P>0,05$).

Положительная динамика показателя напряжения сдвига на эндотелий способствовала увеличению чувствительности ПА к напряжению сдвига (К) у больных I группы на 25,4% чем исходно ($P<0,01$). Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К) во II группе после лечения увеличилась на 34,5% ($P<0,001$). Приведенные положительные изменения параметров ультразвукового исследования ППА в конечном итоге являются отражением улучшения эндотелий зависимой вазодилатации у больных с ИБС после лечения.

Таким образом, метаболические нарушения и ЭД являются взаимосвязанными патологическими процессами, имеющие важное значение в развитии и прогрессировании ИБС. Основные группы препаратов, применяемых при лечении ИБС и АГ (ИАПФ, бета-блокаторы, антагонисты ангиотензина) наряду с улучшением клинико-гемодинамических показателей, существенно улучшают эндотелиальную функцию. Однако, развитие ИБС на фоне АГ сопровождается более выраженными и стойкими проявлениями ЭД, при котором одна базисная терапия ИБС не способна полного восстановления эндотелиальной функции. У больных с ИБС имеется нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия и «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией. Комплексное лечение с применением антиоксиданта токсонидина у больных с ИБС и АГ наряду с улучшением клинико-гемодинамических показателей способствует восстановлению эндотелиальной функции.

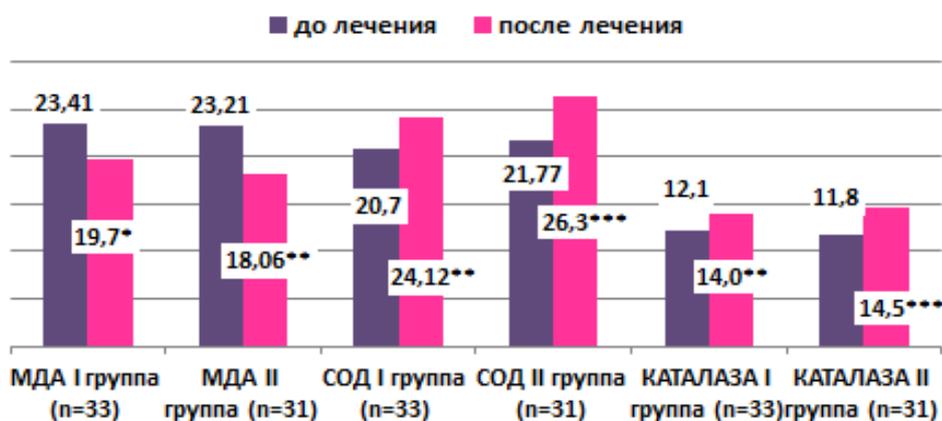
Наиболее вероятными механизмами достижения подобных эффектов на фоне лечения ИБС и АГ являются улучшение ЭФ, снижение выраженности сосудистого воспаления (за счет уменьшения секреции провоспалительных цитокинов из моноцитов), замедление прогрессирование атеросклероза (стабилизация бляшек, уменьшение

продукции свободных радикалов) и ремоделирования сосудов (уменьшение пролиферации миоцитов сосудистой стенки) [64, 83, 145, 150]. На фоне терапии антиоксидантами снижается активацию перекисного окисления липидов и замедляют процессы апоптоза, уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [7, 12, 112].

3.4. Характеристика антиоксидантной и прооксидантной системы крови у больных ИБС со стенокардией напряжения ФК II-III в сочетании АГ на фоне применения флавоноидов

Результатами анализа параметров перекисного окисления липидов у больных с ИБС и АГ показал, что показатель МДА в I группе больных на фоне 3-х месячной стандартной терапии снизился на 14,8% по сравнению с исходными данными ($p>0,05$). Различия показателей СОД и каталазы до и после 3-х месячной стандартной терапии составили 15,0% и 16,0% соответственно ($p<0,01$). Результаты данного анализа представлены в рис. 3.3.

Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами



Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий до и после лечения.

Рис. 3.3. Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты у больных с ИБС СН ФК II-III на фоне применения флавоноидов.

При оценке влияния 3-х месячной комбинированной терапии флавоноидом – токсонадином у больных II группы со стороны антиоксидантной и прооксидантной системы крови отмечалось снижение показателя МДА на 22,2% ($p < 0,001$) в отличие от исходных данных. Возрастание СОД и каталазы во II группе на фоне дополнительного применения токсонадина составили 20,2% и 21,7% ($p < 0,001$) соответственно по отношению к исходным данным до лечения.

Следовательно, результаты проведенного исследования показали, что в динамике лечения антиоксидантами - токсонадином отмечаются выраженные изменения антиоксидантной и прооксидантной системы крови. Наблюдается уменьшение процессов перекисного окисления липидов, а также усиление антиоксидантной защиты у больных ИБС со стабильной стенокардией ФК II-III.

Таким образом, установлено положительное влияние дополнительной антиоксидантной терапии - токсонадина на параметры прооксидантной систем крови у больных ИБС со стенокардией напряжения II-III ФК, которое проявляется в угнетении системы ПОЛ и снижением уровня МДА. Установлено также влияние токсонадина на состояние антиоксидантной системы у больных ИБС со стенокардией напряжения ФК II-III в сочетании АГ, при которых отмечается увеличение концентрации СОД и каталазы.

3.5. Динамика функционального состояния почек у больных с ИБС и АГ на фоне терапии флавоноидами.

Положительный эффект от проводимой стандартной терапии отмечался и со стороны параметров ренальной функции. Так у больных с

ИБС и АГ 3-х месячная стандартная способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 15,5% ($P < 0,01$) и увеличению СКФ на 14,8% ($P < 0,01$) в отличие от исходных данных (рис. 4.7.). Проведенная стандартная терапия способствовало уменьшению количества выявляемой МАУ. Если до лечения в I группе у 9-х больных (25%) выявлялась МАУ, то после лечения у 4-х больных была выявлена МАУ (11,1%).

Наблюдалось снижение уровня креатинина крови на 22,4% ($P < 0,001$) и увеличение СКФ на 24,9% ($P < 0,001$) во II группе исследования на фоне стандартной терапии с применением токсонидина. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 3 больных (21,4%) в отличие от исходных 7 (50%) больных.

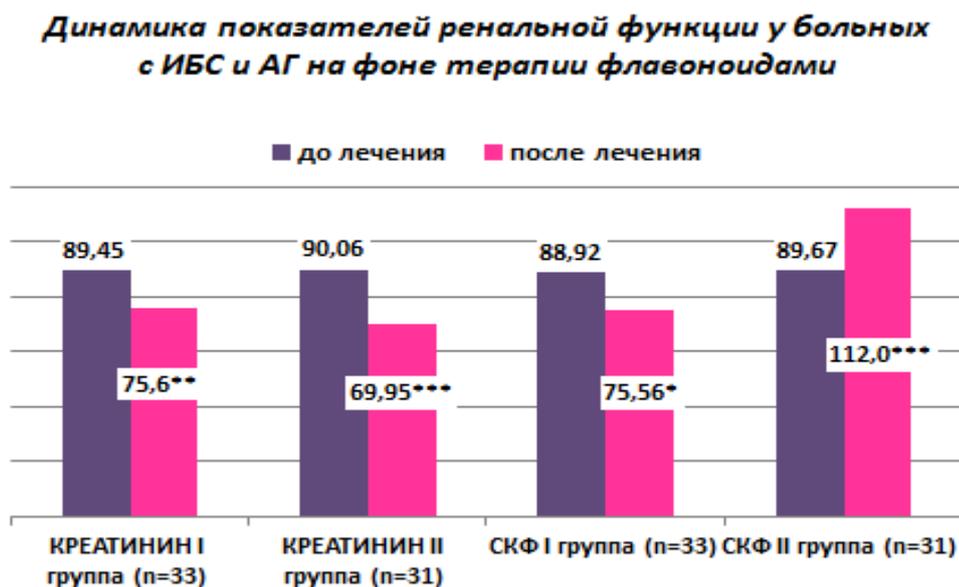


Рис. 4.7. Эффективность лечения больных с ИБС и АГ на параметры функционального состояния почек

Примечание: различия относительно исходных данных значимы
* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Проведенная стандартная терапия ИБС и АГ способствовала уменьшению комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня СКФ и

альбинурии. Если до лечения в I группе у 19-х больных (52,7%) выявлялся умеренный риск КРС и у 4-х (11,1%) больных высокий риск осложнений КРС, то после лечения количество больных с высоким риском составило (2,8%).

После 3-х месяцев лечения у больных II группы с дополнительным применением токсонида количество пациентов с умеренным риском (6; 42,9%) и низким риском (5; 35,7%) развития ССО при КРС возросла за счет уменьшения количеств пациентов с высоким (2; 14,3%) и очень высоким риском (1; 7,1%) осложнений при КРС. В соответствии с выше изложенным изменениям отмечалось увеличение количеств больных с низким риском КРС - 3 больных (27,3%) и умеренным риском развития ССО при КРС (5; 45,5%).

По данным классификации хронической болезни почек через 3 месяца лечения в I группе больных на фоне стандартной терапии ИБС количество больных с ХБП I стадии составило 8 (22,2%) против 16-больных (44,4%) до лечения, II стадии 5 больных (13,9%) против 7-больных (19,4%).

Во II группе в динамике лечения с дополнительным включением токсонида, отмечалось увеличение количеств больных с ХБП I стадии (10 (71,4%) против 7 (50%) больных) за счет уменьшения количеств пациентов ХБП II стадии против (2 (14,3%) против 5 (35,7%) больных).

Таким образом, на фоне проводимой терапии у больных с ИБС и АГ на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии антиоксидантом - токсонидом отмечалась более существенная динамика параметров ренальной функции. Базисная терапия ИБС характеризуется сравнительно низкой эффективностью. Сочетание стандартной терапии с токсонидом увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС и АГ, что проявляется улучшением ренальной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются основными причинами смертности в развитых странах. Почти все взрослое население этих стран страдает от атеросклероза. Одним из наиболее опасных его проявлений является ИБС. Согласно современным статистическим данным, смертность от ИБС в структуре смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 48,5% и занимает первое место [4]. Клинико-эпидемиологические исследования, которые были проведены в Украине, свидетельствуют о том, что распространенность ИБС за последние 20 лет стабильно составляет 12,4–13,1% и постепенно нарастает с возрастом. Уже в 30–39-летнем возрасте встречаются все формы ИБС, в возрасте 40–49 лет признаки этого заболевания имеет каждый десятый, а после 50 — каждый четвертый пациент. Аналогичная ситуация со стабильной стенокардией как одной из форм ИБС. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что распространенность стенокардии также увеличивается с возрастом: у женщин от 0,1–1% в возрасте 45–54 лет, до 10–15% в возрасте 65–75 лет; у мужчин — от 2–5% в возрасте 45–54 лет до 10–20% в возрасте 65–75 лет [11, 17].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в экономически развитых странах (ЕОК, 2012; ВОЗ, 2013). Особенно актуальна проблема изучения факторов, влияющих на прогрессирование ИБС, к числу которых относится артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия (ДЛП). Эти состояния ассоциируются со снижением активности оксида азота (NO) и развитием эндотелиальной дисфункции (Агапов Е.Г., Лучанинова В.Н., 2011), что приводит к нарушению диастолической и систолической функции левого желудочка (Затейщиков Д.А., Кудряшова О.Ю. и др., 2010). Наиболее исследованы антиоксидантные свойства флавоноидов, которыми и объясняется широкий спектр их биологического действия. В связи с перспективами использования данного класса соединений, наблюдается

значительный интерес к исследованию их биологических свойств (Корулькин, Д.Ю., Музычкина Р.А. и др., 2013).

Однако несмотря на постоянное совершенствование подходов к лечению и профилактике всех форм ИБС, широкое внедрение хирургических методов лечения (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование), повышение эффективности медикаментозной терапии стенокардии остается актуальной задачей [4, 8]. В настоящее время получены убедительные данные об участии эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в том числе атеросклероза, лежащего в основе ИБС [1, 3, 6, 13, 15, 16, 23]. Благодаря интенсивным и разносторонним исследованиям стало очевидно, что эндотелий является сложной метаболической системой и активно функционирующим органом регуляции сосудистого тонуса и других физиологических процессов [6]. Важнейшей из функций эндотелия считается регуляция сосудистого тонуса. Еще в 1980 г. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki [19] обнаружили, что расслабление сосудов под влиянием ацетилхолина происходит вследствие высвобождения эндотелиального фактора релаксации (ЭФР).

Обследовано 64 пациентов с верифицированной ИБС в возрасте 51–65 лет, находившихся на лечении в отделении кардиологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации РУз. Каждый из обследованных страдал ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса, которая протекала на фоне артериальной гипертензией (АГ) I-II степени (ЕАК 2009г.).

Критериями включения в исследование являлись: возраст 50–65 лет, наличие стабильной стенокардии II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Учитывая возраст

обследованных, наличие умеренно выраженной симптоматической артериальной гипертензии допускалось.

Критериями исключения являлись: тяжелые сопутствующие заболевания, с дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, со злокачественными новообразованиями, сахарный диабет (СД) 1-го типа и тяжелое течение СД 2 типа, заболевания эндокринной патологии, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические болезни суставов, системные заболевания соединительной ткани, болезни системы крови, с заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, сердечной недостаточности; пациентов, перенесших ранее АКШ, с аритмиями высоких градаций.

Результаты анализа клинического состояния у больных I группы с ИБС со стабильной стенокардией ФК II показали, что ЧПС и КТН составили $1,75 \pm 0,6$ и $1,6 \pm 0,5$ соответственно. В I группе больных ИБС со СН ФК III эти значения составили $2,1 \pm 0,7$ и $1,7 \pm 0,6$ соответственно. Сравнительный анализ клинических проявлений ИБС стабильной стенокардии ФК II на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС показало, что у больных I группы СН ФК II показатель ЧПС снизился на 20%, а показатель КТН на 19,2% по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). В группе больных с ИБС стабильной стенокардии ФК III на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС показатель ЧПС снизился на 18%, КТН на 17,4% по сравнению с данными ($p < 0,01$).

Результаты анализа клинического состояния у больных II группы с ИБС со стабильной стенокардией ФК II составили ЧПС составили $1,77 \pm 0,56$ и КТН $1,67 \pm 0,45$ соответственно. В II группе больных ИБС со СН ФК III эти значения составили $2,21 \pm 0,57$ и $1,77 \pm 0,56$ соответственно. Сравнительный анализ клинических проявлений ИБС стабильной стенокардии ФК II на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС на фоне дополнительного применения токсонида показало, что у больных II группы со СН ФК II показатель ЧПС снизился на 25,4%, а показатель

КТН на 26,5,2% по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$). В группе больных с ИБС стабильной стенокардии ФК III на фоне стандартной 3-х месячной терапии ИБС с дополнительным приемом токсонида ЧПС снизился на 22,5%, а КТН на 23,4% по сравнению с данными ($p < 0,001$).

Таким образом, установлено положительное влияние антиоксиданта токсонида на клинические параметры стабильной стенокардии, улучшая клиническое течение стабильной стенокардии ФК II-III. Во всех анализируемых группах больных ИБС и АГ отмечается уменьшение частоты приступов стенокардии и количеств потребляемых таблеток нитроглицерина на фоне стандартной терапии ИБС и с дополнительным применением антиоксиданта - токсонида. Выявленные изменения данных клинических показателей заболевания также зависели от функционального класса заболевания.

Результаты анализа структурно-геометрических параметров ЛЖ у больных с ИБС показали, что в динамике 3-х месячного лечения наблюдалось достоверное улучшение показателей ЭхоКГ в I группе больных: уменьшение размера ЛП на 11,7% ($P < 0,01$), КСР на 16,7% ($P < 0,01$) и КДР ЛЖ на 11,6% ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным.

Во II группе на фоне 3-х месячной стандартной терапии с дополнительным применением токсонида отмечается достоверное уменьшение размеров ЛП на 15,8% ($P < 0,01$), КДР на 18,1% ($P < 0,001$), а также КСР на 17,0% ($P < 0,001$) по сравнению к исходными данными.

Дальнейший анализ структурно-геометрических параметров ЛЖ в динамике 3-х месячного лечения ИБС и АГ выявило статистически значимых изменений со стороны показателей ТМЖП, ТЗСЛЖ и соответственно ММЛЖ, а также ИММЛЖ у больных с ИБС. Так у больных I группы на фоне проводимой 3-х месячной стандартной терапии ИБС отмечалось уменьшение ТМЖП на 12,56% ($P < 0,05$), ТЗСЛЖ на 15,12% ($P < 0,01$) по сравнению к исходными данными. При этом у больных данной группы отмечалось достоверное снижение ММЛЖ на 12,58% в

отличие от данных до лечения ($P < 0,05$). Значения ИММЛЖ в I группе были не достоверными ($P > 0,05$).

Во II группе больных на фоне 3-х месячной стандартной терапии с дополнительным применением флавоноида - токсоидина отмечается достоверное уменьшение ТМЖП на 17,33% ($P < 0,001$) и ТЗСЛЖ на 14,2% ($P < 0,01$) по сравнению к исходными данными. При этом у больных II группы отмечалось достоверное снижение ММЛЖ на 14,85% в отличие от данных до лечения ($P < 0,05$). Значения ИММЛЖ в II группе с ИБС и АГ на фоне применения токсоидина снизился на 13,45% ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным.

В динамике лечения с применением стандартной терапии ИБС отмечалась положительная динамика и со стороны параметров отражающих систолическую функцию ЛЖ. В динамике лечения стандартной терапии ИБС отмечалось снижение показателей КДО на 13,9% ($P < 0,05$) в I группе исследования, по отношению к исходным данным. Через 3 месяцев после лечения с применением токсоидина у больных II группы отмечается снижение КДО на 18,5% ($P < 0,01$); КСО на 21,0% ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным.

В динамике 3-х месячной комбинированной терапии ИБС отмечалась и со стороны ЧСС, так у больных II группы в динамике лечения ЧСС снизился на 16,3%, достигая пределов 66-69 уд/мин ($P < 0,01$). В I группе исследования в динамике стандартной терапии ХСН также наблюдалось достоверное снижение ЧСС на 10,2% ($P < 0,05$).

Выраженные изменения систолической функции ЛЖ наблюдаются во II группе, свидетельством чему является достоверное увеличение в этих группах ФВ и степени укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу. Именно во II группе через 3 месяца ФВ и $\% \Delta S$ увеличивается на 19,8% ($P < 0,01$) и на 24,8% ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным.

Улучшение систолической функции ЛЖ наблюдалось также в I группе у больных с ИБС и АГ, свидетельством чему явилось достоверное

увеличение в данной группе ФВ на 11,7% ($P < 0,05$) и $\% \Delta S$ на 13,1% ($P < 0,05$).

Результатами анализа диастолической функции левого желудочка у больных II группы с ИБС и АГ было установлено, что 3 месяца лечения с дополнительным применением токсонидина наблюдалось достоверное уменьшение времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) и времени изоволемиического расслабления ЛЖ (IVRT) во II группе на 22,5% ($P < 0,001$) и 25,3% ($P < 0,001$) соответственно. В I группе больных с ИБС и АГ на фоне стандартной терапии ИБС также отмечалось улучшение данных параметров на 18,2% и 19,4% соответственно ($P < 0,01$).

Наблюдалось достоверное уменьшение максимальной скорости потока периода позднего наполнения (РА) I группе больных с ИБС и АГ на фоне стандартной терапии ИБС через 3 месяца лечения на 13,6% в I группе ($P < 0,05$). Данные изменения сопровождались выраженной динамикой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (РЕ) в I группе на 11,7% ($P < 0,05$). Выше описанные изменения в свою очередь отражались увеличением РЕ/РА соотношения на 22,5% ($P < 0,01$) по отношению к исходным данным.

Результатами анализа диастолической функции левого желудочка у больных с ИБС и АГ II группы было установлено, что 3 месяца лечения с дополнительным применением токсонидина наблюдалось достоверное уменьшение времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) и времени изоволемиического расслабления ЛЖ (IVRT) во II группе на 28,3% ($P < 0,01$) и 26,1% ($P < 0,01$).

Наблюдалось достоверное уменьшение максимальной скорости потока периода позднего наполнения (РА) через 3 месяца лечения с дополнительным применением токсонидина на 26,6% во II группе ($P < 0,001$). Данные изменения сопровождались выраженной динамикой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (РЕ) во II группе на 27,9% ($P < 0,001$) соответственно. Выше описанные изменения в свою

очередь отражались увеличением PE/PA соотношения на 42,5% ($P < 0,001$) по отношению к исходным данным.

Таким образом, эффективность проводимой терапии на показатели ЭхоКГ у больных с ИБС и АГ зависело от дополнительного применения антиоксидантной терапии флавоноидами. В частности, у больных II группы с дополнительным применением токсонидина отмечалась более существенная динамика структурно-геометрических и функциональных показателей ЛЖ по данным ЭхоКГ. Базисная терапия ИБС и АГ характеризуется сравнительно низкой антиремоделирующей эффективностью. Сочетание стандартной терапии ИБС с антиоксидантом - токсонидином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС, что отражается на улучшении структурно-геометрических параметров ЛЖ, систолической, а также диастолической функции ЛЖ.

Результатами анализа параметров эндотелиальной функции у больных с ИБС и АГ на фоне проводимой стандартной терапии отмечалось существенное увеличение диаметра сосуда ППА до пробы с РГ в I группе на 13,9% ($P < 0,05$), во II группе на 15,1% ($P < 0,001$). Результаты анализа выявили различный характер реакции ПА в ответ на ускорение кровотока после декомпрессии.

При этом, увеличение D_1 в I группе составило 12,9% ($P < 0,01$), во II - 15,8% ($P < 0,01$). Положительная динамика величины диаметра сосуда до и после пробы с РГ послужила причиной положительного сдвига ЭЗВД, который также наиболее был выражен у больных II группы с ИБС и АГ с дополнительным применением токсонидина. Результаты исследования данного показателя у больных в сравнении до и после лечения свидетельствуют об исходно сохранности данной функции у больных.

В частности, было отмечено увеличение ЭЗВД на 36,0% ($P < 0,01$) и 44,3% ($P < 0,001$) соответственно в I и во II группе после 3-х месячного лечения.

Результатами анализа эффективности проводимой терапии ИБС и АГ установлено, что через 3 месяцев после стандартной терапии отмечается увеличение скорости кровотока в ПА. При этом исходная VS в I группе увеличивается на 16,8% ($P < 0,001$), во II группе на 19,5% ($P < 0,001$).

Наиболее выраженная динамика изменения VD и Vmean при этом, наблюдается у больных II группы с дополнительным применением токсонидина на 40,5% ($P < 0,001$) и 43,0% ($P < 0,01$). У больных I группы на фоне проводимой 3-х месячной стандартной терапии ИБС на 30,8% ($P < 0,05$) и 23,8% ($P < 0,01$) соответственно по отношению к исходным данным.

Через 15 секунд после манжеточной пробы увеличение систолической скорости кровотока составило 13,9% ($P < 0,05$) и 18,4% ($P < 0,001$) в I и во II группах соответственно. Через 3 месяцев лечения в I и во II группах отмечается увеличение средней скорости кровотока после декомпрессии (Vmean) на 17,8% ($P < 0,01$) и на 22,6% ($P < 0,001$) соответственно по отношению к исходным данным.

Это явилось результатом увеличения напряжения сдвига на эндотелии. При этом увеличение τ_0 составило 18,9% ($P < 0,01$) 25,1% ($P < 0,01$) в I и во II группе соответственно. У всех больных I и II группы на фоне проводимой терапии отмечается статистически значимое увеличение напряжения сдвига на эндотелии и в условиях РГ (τ_1) на 17,1% ($P < 0,01$) и 25,6% ($P < 0,001$).

Однако, анализ $\Delta\tau$ указывает на то, что статистически значимое увеличение стимула напряжения сдвига имеет место во II группе с дополнительным применением токсонидина на 34,3% ($P < 0,01$). Динамика стимула сдвига до и после пробы с РГ в I группе больных с ИБС и АГ на фоне 3-х месячного стандартного лечения была незначительной ($P > 0,05$).

Положительная динамика показателя напряжения сдвига на эндотелий способствовала увеличению чувствительности ПА к напряжению сдвига (K) у больных I группы на 25,4% чем исходно ($P < 0,01$). Чувствительность

плечевой артерии к напряжению сдвига (К) во II группе после лечения увеличилась на 34,5% ($P < 0,001$). Приведенные положительные изменения параметров ультразвукового исследования ППА в конечном итоге являются отражением улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с ИБС после лечения.

Таким образом, метаболические нарушения и ЭД являются взаимосвязанными патологическими процессами, имеющие важное значение в развитии и прогрессировании ИБС. Основные группы препаратов, применяемых при лечении ИБС и АГ (ИАПФ, бета-блокаторы, антагонисты ангиотензина) наряду с улучшением клинико-гемодинамических показателей, существенно улучшают эндотелиальную функцию. Однако, развитие ИБС на фоне АГ сопровождается более выраженными и стойкими проявлениями ЭД, при котором одна базисная терапия ИБС не способна полного восстановления эндотелиальной функции. У больных с ИБС имеется нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия и «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией. Комплексное лечение с применением антиоксиданта токсонидина у больных с ИБС и АГ наряду с улучшением клинико-гемодинамических показателей способствует восстановлению эндотелиальной функции.

Наиболее вероятными механизмами достижения подобных эффектов на фоне лечения ИБС и АГ являются улучшение ЭФ, снижение выраженности сосудистого воспаления (за счет уменьшения секреции провоспалительных цитокинов из моноцитов), замедление прогрессирования атеросклероза (стабилизация бляшек, уменьшение продукции свободных радикалов) и ремоделирования сосудов (уменьшение пролиферации миоцитов сосудистой стенки) [64, 83, 145, 150]. На фоне терапии антиоксидантами снижается активацию перекисного окисления липидов и замедляют процессы апоптоза,

уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [7, 12, 112].

Положительный эффект от проводимой стандартной терапии отмечался и со стороны параметров ренальной функции. Так у больных с ИБС и АГ 3-х месячная стандартная способствовала достоверному снижению клиренса креатинина крови на 15,5% ($P < 0,01$) и увеличению СКФ на 14,8% ($P < 0,01$) в отличие от исходных данных. Проведенная стандартная терапия способствовало уменьшению количества выявляемой МАУ. Если до лечения в I группе у 9-х больных (25%) выявлялась МАУ, то после лечения у 4-х больных была выявлена МАУ (11,1%).

Наблюдалось снижение уровня креатинина крови на 22,4% ($P < 0,001$) и увеличение СКФ на 24,9% ($P < 0,001$) во II группе исследования на фоне стандартной терапии с применением токсонидина. Выявляемость МАУ в данной группе больных после лечения составила 3 больных (21,4%) в отличие от исходных 7 (50%) больных.

Проведенная стандартная терапия ИБС и АГ способствовала уменьшению комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии. Если до лечения в I группе у 19-х больных (52,7%) выявлялся умеренный риск КРС и у 4-х (11,1%) больных высокий риск осложнений КРС, то после лечения количество больных с высоким риском составило (2,8%).

После 3-х месяцев лечения у больных II группы с дополнительным применением токсонидина количество пациентов с умеренным риском (6; 42,9%) и низким риском (5; 35,7%) развития ССО при КРС возросла за счет уменьшения количеств пациентов с высоким (2; 14,3%) и очень высоким риском (1; 7,1%) осложнений при КРС. В соответствии выше изложенным изменениям отмечалось увеличение количеств больных с низким риском КРС - 3 больных (27,3%) и умеренным риском развития ССО при КРС (5; 45,5%).

По данным классификации хронической болезни почек через 3 месяца лечения в I группе больных на фоне стандартной терапии ИБС количество больных с ХБП I стадии составило 8 (22,2%) против 16-больных (44,4%) до лечения, II стадии 5 больных (13,9%) против 7-больных (19,4%).

Во II группе в динамике лечения с дополнительным включением токсонидина, отмечалось увеличение количеств больных с ХБП I стадии (10 (71,4%) против 7 (50%) больных) за счет уменьшения количеств пациентов ХБП II стадии против (2 (14,3%) против 5 (35,7%) больных).

Таким образом, на фоне проводимой терапии у больных с ИБС и АГ на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии антиоксидантом - токсонидином отмечалась более существенная динамика параметров ренальной функции. Базисная терапия ИБС характеризуется сравнительно низкой эффективностью. Сочетание стандартной терапии с токсонидином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС и АГ, что проявляется улучшением ренальной функции.

Результатами анализа параметров перекисного окисления липидов у больных с ИБС и АГ показал, что показатель МДА в I группе больных на фоне 3-х месячной стандартной терапии снизился на 13,8% по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$). Различия показателей СОД и каталазы до и после 3-х месячной стандартной терапии составили 14,0% и 16,0% соответственно ($p < 0,01$).

При оценке влияния 3-х месячной комбинированной терапии флавоноидом – токсонидином у больных II группы со стороны антиоксидантной и прооксидантной системы крови отмечалось снижение показателя МДА на 22,2% ($p < 0,001$) в отличие от исходных данных. Возрастание СОД и каталазы во II группе на фоне дополнительного применения токсонидина составили 20,2% и 21,7% ($p < 0,001$) соответственно по отношению к исходным данным до лечения.

Следовательно, результаты проведенного исследования показали, что в динамике лечения антиоксидантами - токсонидином отмечаются

выраженные изменения антиоксидантной и прооксидантной системы крови. Наблюдается уменьшение процессов перекисного окисления липидов, а также усиление антиоксидантной защиты у больных ИБС со стабильной стенокардией ФК II-III.

Таким образом, установлено положительное влияние дополнительной антиоксидантной терапии - токсонидина на параметры прооксидантной систем крови у больных ИБС со стенокардией напряжения II-III ФК, которое проявляется в угнетении системы ПОЛ и снижением уровня МДА. Установлено также влияние токсонидина на состояние антиоксидантной системы у больных ИБС со стенокардией напряжения ФК II-III в сочетании АГ, при которых отмечается увеличение концентрации СОД и каталазы.

ВЫВОДЫ:

1. Базисная терапия ИБС и АГ характеризуется сравнительно низкой антиремоделирующей эффективностью. Сочетание стандартной терапии ИБС с антиоксидантом - токсонидином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС, что отражается на улучшении структурно-геометрических параметров ЛЖ, систолической, а также диастолической функции ЛЖ.
2. Метаболические нарушения и ЭД являются взаимосвязанными патологическими процессами, имеющие важное значение в развитии и прогрессировании ИБС. Развитие ИБС на фоне АГ сопровождается более выраженными и стойкими проявлениями ЭД, при котором одна базисная терапия ИБС не способна

полного восстановления эндотелиальной функции. У больных с ИБС имеется нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия и «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией.

3. Комплексное лечение с применением антиоксиданта токсонадина у больных с ИБС и АГ наряду с улучшением клинико-гемодинамических показателей способствует восстановлению эндотелиальной функции.
4. У больных с ИБС и АГ на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии антиоксидантом - токсонадином отмечалась более существенная динамика параметров ренальной функции. Базисная терапия ИБС характеризуется сравнительно низкой эффективностью. Сочетание стандартной терапии с токсонадином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС и АГ, что проявляется улучшением ренальной функции.
5. На фоне проводимой терапии у больных с ИБС и АГ на фоне проводимой базисной и комбинированной терапии антиоксидантом - токсонадином отмечалась более существенная динамика параметров ПОЛ и антиоксидантной защиты. Базисная терапия ИБС характеризуется сравнительно низкой эффективностью. Сочетание стандартной терапии с токсонадином увеличивает эффективность базисной терапии больных с ИБС и АГ, что проявляется угнетением ПОЛ и улучшением антиоксидантной защиты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно использование флавоноида – токсонадина в суточной дозе 20 мг/сут в качестве антиоксидантного препарата в составе стандартной терапии ИБС.
2. Рекомендовано использование флавоноида – токсонадина в суточной дозе 20 мг/сут при ИБС, особенно сопровождающихся снижением сократительной способности миокарда и состоянии перекисного окисления липидов.
3. Токсонидин целесообразно назначать пациентам с ИБС и АГ:
 - исходно измененными показателями гемодинамики,
 - повышенными показателями реологических свойств крови,
 - низким качеством жизни,
 - сниженным показателем ЭЗВД.
4. Проводимый учет основных параметров клинического состояния, показателей гемодинамики, ЭхоКГ, реологических свойств крови, перекисного окисления липидов и липидные показатели крови на фоне проводимой стандартной и комбинированной терапии ИБС позволяет повысить эффективность лечения больных с ИБС и на фоне АГ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М.

Мирзиёева.

1. Мирзиёев Ш.М.// «Сегодня как никогда важно внимание к просвещению»
//Газета.uz//<https://www.gazeta.uz/ru/2016/10/19/priorities>.
2. Мирзиёев Ш.М.// «Выступление Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева на 72-ой сессии Генеральной ассамблеи ООН»// 19.09.2017г.
3. «Стратегия по пяти приоритетном направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» //IV глава// параграф 4.1.

II. Основная литература.

1. Алексеев В.П., Иванов К.И., Константинов В.В. и др. Эпидемиология ИБС и особенности атеросклероза у мужчин Якутска. Тер. архив 2001; 1: 12-18.
2. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Consilium medicum 2001; 1 (Прил.): 3-11.
3. Аронов Д.М. Профилактика атеросклероза у лиц с факторами риска и у больных ишемической болезнью сердца. Русский мед. журнал 2000; 8:351 -358.
4. Базина И.Б. Распространенность артериальной гипертензии среди лиц молодого возраста и эффективность ее лечения эналаприлом. Кардиология 2002;5:23-25.

III. Дополнительная литература.

5. Арутюнов Г.П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем, и что нам делать? Сердечная недостаточность 2001; 3:101-104.
6. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности. Русский мед. журнал 1999; 2: 51 55.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: «Инсайт»; 1997. 80.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Consilium medicum 2002;3:112-114.
9. Белосельский Н.Н. Остеопороз позвоночного столба. (Комплексная лучевая диагностика). Дисс. д-ра мед. наук. Ярославль; 2000.270.
- 10.Ю.Белосельский Н.Н. Рентгеновская морфометрия позвоночника в диагностике остеопороза. Остеопороз и остеопатии 2000; 1:23-26.
- 11.Беневоленская Л.И. Остеопороз актуальная проблема медицины. Остеопороз и остеопатии 1998; 1:4-7.
- 12.Беневоленская Л.И., Михайлов Е.Е. Социальные аспекты остеопороза. Медицинская визуализация 1996; 3:4-8.
- 13.Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2010. – Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.,: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 192 с.
- 14.Вакс В.В., Яцишина О.Н., Марова Е.И. Системный остеопороз у мужчин. Остеопороз и остеопатии 2000; 3:29 36.
- 15.Н.Вартанян К.Ф. Остеопороз у мужчин. Российские медицинские вести 2002; 1:36-40.
- 16.Аметов А.С., Доскина Е.В., Власова И.С. Взаимосвязь между поздними осложнениями климактерия у женщин: патология сердечно-сосудистой и костной систем. Остеопороз и остеопатии 1999; 3:11-13.

17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998. 459.
18. Глезер М.Г. Нарушения метаболизма витамина D в процессе старения и возможные подходы к их коррекции. Клиническая геронтология 1995; 4:43-47.
19. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 1998 г. Раздел 2. Заболеваемость населения. Здравоохранение РФ 2000; 4:3-15.
20. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. Пер. с англ. Basel, Switzerland: Eular Publishers; 1996.
21. Долгов В.В., Ермакова И.П. Основные компоненты костной ткани. Остеопороз и остеопатии 2000; 4:29-39.
22. Какулия Ш. Распространенность ИБС у лиц с факторами риска ее развития. Клиническая медицина 2001; 7:25-28.
23. Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 3. Экстракраниальные (брахиоцефальные) артерии. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. – 130 с.
24. Комитет экспертов ACTION HF. Рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности (1999 г.). Клиническая фармакология и терапия 1999; 8:10-18.
25. Константинов В.В., Жуковский Г.С. и др. Сравнительная характеристика распространенности факторов риска и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин 20 — 69 лет (эпидемиологическое исследование). Кардиология 1989; 9:38-43.
26. Кулеш Т.А. Заболеваемость атеросклерозом при остеопорозе у мужчин пожилого и старческого возраста. Здравоохранение 2001; 8:47-48.
27. Кулеш Т.А. Особенности показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и липидного спектра плазмы

- крови у мужчин, больных сенильным остеопорозом. Медицинские новости 2001; 8: 70 73.
- 28.Мазур Н.А. Очерки клинической кардиологии. М.: Медицинское информационное агентство; 1999.256.
- 29.Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертоническая болезнь. Приложение к журналу «Врач». М.: Издательский дом «Русский врач»; 2000.96.
- 30.Маличенко С.Б., Лазебник Л.Б. Особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Возможности применения фемостона при поздних заболеваниях климактерия. Клиническая медицина 2000; 7: 50 55.
- 31.Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. Consilium medicum 1999; 3: 109 — 146.
- 32.Марова Е.И. Классификация остеопороза. Остеопороз и остеопатии 1998; 1:8-12.
- 33.Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. Пер с англ. М., СПб.: «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект»; 2000.368.
- 34.Минченко Б.И., Марченкова Л. А. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани. Лабораторная медицина 2000; 8:45 59.
- 35.Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Остеопороз и остеопатии 1998; 2: 2 6.
- 36.Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы. Остеопороз и остеопатии 1998; 3: 42 47.
- 37.Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2002; 3: 80 82.

- 38.Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина D и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза. Русский мед. журнал 1997; 15:978 982.
- 39.Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ). –М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 162 с.
- 40.Померанцев В.П. Две классификации хронической сердечной недостаточности: как их примирить? В: Труды второго Российского научного форума с международным участием «Кардиология 2000», 26 - 29 января 2000 года. М.; 2000.105 - 108.
- 41.Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов. Consilium medicum 2000; 3:99 127.
- 42.Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз. Пер с англ. М., Спб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект»; 2000. 560.
- 43.З.Рожинская Л Л. Нарушения минерального обмена, костного метаболизма и их коррекция при болезни Иценко-Кушинга. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.; 1991.
- 44.Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. М.: Издатель Мокеев; 2000.196.
- 45.Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Пересыпко М.К. Новые подходы к классификации и лечению артериальной гипертензии. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по гипертензии 1999 г. Consilium medicum 2000; 3:95 98.
- 46.Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Станкевич В.И., Воробьев А.П. Некоторые итоги и перспективы исследования сердечной недостаточности. Кардиология 2002; 3:4-8.
- 47.Спиритус Т.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и

- шейки бедра у пациентов из эпидемиологической выборки г. Москвы. Клиническая ревматология 1997;3:21-24.
48. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. В: Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977. 63-64.
49. Сумароков А.В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология. Руководство для врачей. М.: «Универсум Паблишинг»; 1995. 240.
50. Сыч Ю.П., Gaertner R., Werner C., Stempler U.N. Остеопороз у пациентов, подвергшихся трансплантации сердца. Остеопороз и остеопатии 1999; 1: 21-24.
51. Цейтелин О.Я. Эпидемиология остеопороза. Вестн. Рос. АМН 2002; 3: 54-57.
52. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. Сахарный диабет I типа и остеопороз (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии 1999; 1:2-5.
53. Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. Лабораторное дело 1981; 5: 283-285.
54. Шварц Г.Я. Витамин D. D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия. Остеопороз и остеопатии 1998; 3:2-6.
55. Шухов В.С., Лазебник Л.Б., Шухова А.В., Коноплева Г.Е., Ли Е.Д. Лекарственная профилактика и терапии гиперлипидемий. Клиническая фармакология и терапия 2000; 3:40 — 46.

IV. Зарубежная литература.

56. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. Presse Med 2009;38(6):977-86.
57. Adler Y., Spector D. et al. Mitral annulus calcification a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. Atherosclerosis 2001; 155:1-8.

58. Campion J.M., Maricic M.J. Osteoporosis in men. *Am. Fam. Physician* 2003; 67 (7): 1521 -1526.
59. Chan K.A., Andrade S.E., Boles M. et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaril-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355:2185-2188.
60. Chung Y.S., Lee M.D., Lee S.K. et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1137 1142.
61. Compsto J. Secondary causes of osteoporosis in men. *Calcif. Tissue Int.* 2001; 69(4): 193-195.
62. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 67(25):2375–84.
63. Frost R.J., Sonne S., Rambeck W. et al. Bone loss and prevention of osteoporosis in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (6): 165 -166.
64. Fujita T. Calcium paradox: Consequences of calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases. *J. Bone Miner. Metab.* 2000; 18 (4): 234 236.
65. Hak A.E., Pols H.A.P., van Hemert A.M. et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause. A population-based study. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2000; 20 (8): 1926 1931.
66. Hennessy S., Strom B.L. Statins and fracture risk. *JAMA.* 2001; 285: 1888 -1889.
67. Hoogendoorn J.M., Simmermacher R.K.J., Schellenkens P.P.A. et al. Smoking is disadvantageous for the healing of bone and soft tissue. *Untallchirurg, Der.* 2002; 105 (1): 76-81.

68. Jorgensen L., Engstad T., Jacobsen B.K. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001; 32(1): 47-51.
69. Karlsson M. Is exercise of value in the prevention of fragility fractures in men? *Scandinavian J. Of Medicine & Science in Sports* 2002; 12 (4): 197 — 210.
70. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., Hannan M.T. et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Fram-ingham Heart Study. *Calcif. Tissue. Int.* 2001; 68 (5): 271 -276.
71. La Croix A.Z., Cauley J.A., Jackson R. et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15 (Suppl. 1): S155.
72. Looker A.C., Bauer D.C., Chestnut III C.H. et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporosis Int.* 2000; 11 (6): 467 480.
73. Low-dose thiazide diuretics protect bones. *Harv. Heart Lett.* 2001; 11 (7): 6 -7.
74. McDonagh T.A., Morrison C.E., Lowrence A. et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Eur. J. Heart. Failure* 2001; 3:283 291.
75. Meier C.R., Schlienger G., Kraenzlin M.E. et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fracture. *JAMA.* 2000; 283:3205 3210.
76. Nishzawa Y., Miki T., Morii H. et al. Risk factors for osteoporosis in men. *J. Bone Miner. Metab.* 2003; 21 (2): 86 90.
77. Orwoll E.S., Bevan L., Phipps K.R. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporosis Int.* 2000; 11 (10): 815 — 821.
78. Pahmani F., Garfinkel A., Demer L.L. Role of lipids in osteoporosis. *Arte-rioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2000; 20:2346 2348.

79. Peterson B., Kirchengast S., Hauser G., Knogler W. The importance of body weight status for bone density in the elderly. *Zeitschrift Fur Gerontologie und Geriatrie* 2001; 34 (4): 313-318.
80. Pienschman P., Peterlik M., Woloszczuk W. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur. J. of Clin. Invest.* 2001; 31 (5): 444-451.
81. Pongvarin N., Leowattana W., Mahanonda N. et al. Biochemical markers of bone turnover in angiographically-demonstrated coronary artery disease patients and healthy Thais. *J. Med. Assoc. Thai.* 2000; 83 (Suppl. 2): S13-S18.
82. Reid I.R., Ames R.W., Orr-Walker B.J., Clearwater J.M. et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.* 2000; 109 (5): 362-370.
83. Riess H., Loew A., Himmelreich G. Secondary osteoporosis induced by anticoagulant drugs? *Orthopade Der.* 2001; 30 (7): 451-455.
84. Roy D.K., O'Neill T.W., Finn J.D., Lunt M. et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis Int.* 2003; 14 (1): 19-26.
85. Schlienger R., Meier C. HMG-CoA Reductase Inhibitors in Osteoporosis: Do They Reduce the Risk of Fracture? *Drugs Aging* 2003; 20 (5): 321-336.
86. Silverman S.L. Calcitonin. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2003; 32 (1): 273-284.
87. Tintut Y., Patel J., Pahmani F., Demer L.L. Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the camp pathway. *Circulation* 2000; 102:2636-2642.
88. Van Staa T.P., Wegman S., de Vries F. et al. use of statins and risk of fractures. *JAMA.* 2001; 285: 1850-1855.

89. Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in the managements of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35:1 10.
90. Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H., Avom J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA.* 2000; 283: 3211 -3216.
91. Witte K.K., Claric A.L., Cleland J.G. Chronic heart failure and micronutri-
92. Woods A., Brull. D.L., Humphries S.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1574-1583.
93. Yamaguchi T., Sugimoto T., Yano S. et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr. J.* 2002; 49 (2): 211 217.
94. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat <http://www.dissercat.com/content/osteoporoz-u-muzhchin-s-arterialnoi-gipertenziei-i-ishemicheskoi-boleznyu-serdtsa#ixzz5PMZVc2Xs>

ПРИЛОЖЕНИЕ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статьи: Умарова Д.И., д.м.н., Абдуллаев Ш.С, Абурахманова Н.Ф. «Флавоноиды в аспекте сердечно-сосудистых заболеваний» // Сборник материалов XIV-ой международной научно-практической конференции «Инновационные научные исследования 2017» // г.Москва, 18 декабря 2017 г. – С 87-88.
2. Умарова Д.И., д.м.н., Абдуллаев Ш.С, Абурахманова Н.Ф. «Оценка эффективности лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями» // Сборник материалов XXIX-ой международной научно-практической конференции «Итоги научно-исследовательской деятельности 2017, изобретения, методики, инновации» // г.Москва, 25 декабря 2017 г. – С 507-508.
3. Тезисы: Умарова Д.И., д.м.н., Абдуллаев Ш.С, Абурахманова Н.Ф. «Флавоноиды и ишемическая болезнь сердца» // Сборник материалов XVII-ой международной научно-практической конференции «Научный поиск в современном мире» // г.Махачкала, 31 января 2018 г. – С 27-28.
4. Умарова Д.И., д.м.н., Абдуллаев Ш.С, Абурахманова Н.Ф. «Эффективность влияние флавоноидов на функциональное состояние сердца при ИБС с ассоциированной артериальной гипертензии» // Сборник материалов XVII-ой международной

научно-практической конференции «Научный поиск в современном мире» // г.Махачкала, 31 января 2018 г. – С 28-29.