

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 616.127-005.4:616.153.915-79-053-07

Амонов Мухаммад Комил ўғли

**Возрастные особенности дислипидемии у больных с
ишемической болезнью сердца**

ДИССЕРТАЦИЯ

Для получения академической степени

магистра

5А 510 105 «Кардиология»

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Бадритдинова М.Н.

Бухара - 2020

АННОТАЦИЯ

К планируемой диссертационной работе магистра кафедры Внутренних болезней и эндокринологии Бухарского Государственного медицинского института Амонова Мухаммада Комил ўгли на тему «Возрастные особенности дислипидемии у больных с ишемической болезнью сердца»

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Сердечно-сосудистая патология занимает ведущие позиции среди развитых и развивающихся стран мира по частоте заболеваемости, смертности и инвалидности трудоспособного населения. Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, служат нарушение липидного обмена.

Дислипидемия - одно из основных звеньев «порочного круга» метаболического синдрома. Распространённость метаболического синдрома в настоящее время неумолимо растёт, привлекая к себе внимание врачей многих специальностей многообразием и тяжестью клинических проявлений. Метаболический синдром (МС) представляет собой группу биологических и клинических нарушений, которые способствуют развитию сахарного диабета (СД) 2 типа и кардиоваскулярных заболеваний. МС включает в себя абдоминальное ожирение (АО), артериальную гипертензию (АГ), нарушения углеводного обмена и изменения в липидном профиле (Kengne P. A., 2012). В основе всех этих нарушений лежит инсулинорезистентность (ИР) (Paresh D., 2005).

Как известно, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности населения во всем мире (Gaziano T.A., 2007), а наличие МС, как показано в ряде эпидемиологических исследований, приводит к повышению заболеваемости и смертности от ССЗ (Foster T.M., 2011; Lee J., 2012). Висцеральный жир, количество которого значимо увеличивается при МС, в настоящее время рассматривается как эндокринный

орган, способный секретировать различные иммунные и воспалительные медиаторы или адипокины, такие как адипонектин, резистин, лептин, которые играют важную роль в развитии метаболических нарушений, в том числе в формировании атерогенного липидного профиля (Hutley L., 2005; Scherer P.E., 2006; Satoor S.N.,2011).

При МС риск развития ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС) в 2 - 4 раза выше в сравнении с теми, у кого МС отсутствует.

Ожидается, что к 2020 году острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт станут лидирующими причинами смертности в мире, которая составит около 20 млн человек в год, а к 2030 году возрастет до 24 млн человек в год [The World Health Report 2014]. Сердечно-сосудистая патология находится на первом месте во многих развитых и развивающихся странах включая Узбекистан по частоте заболеваемости, смертности и инвалидности трудоспособного населения. Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. Атерогенная дислипидемия (ДЛП), включает в себя повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), гипертриглицеридемию и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)(Wu M.,2011).

Нарушение липидного обмена при ИБС оказывает существенное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни пациентов, поскольку они являются установленными факторами риска развития таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ), и преждевременную смерть.

Для правильной и своевременной профилактики любых заболеваний необходимо четкое понимание причин их вызывающих.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возрастные особенности нарушения липидного спектра у больных с ИБС.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Выделить клинические варианты ИБС на фоне различных заболеваний единой атеросклеротической этиологии.
2. Изучить распространённость дислипидемии и возрастные особенности липидного спектра среди пациентов с ИБС.
3. Разработать методические рекомендации по ведению больных разных возрастных групп с ИБС для врачей общей практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении данной работы будут обследованы лица, поступившие в областной кардиологический диспансер в возрасте 35-89 лет. В обследовании будут использованы современные стандартные и унифицированные методы, рекомендованные ВОЗ для клинических исследований:

- Опросные методы (опросник Роуза, опросник по наследственной предрасположенности, опросник на выявление НТГ, опросник по изучению социально-демографических характеристик населения, опросник по выявлению вредных привычек).
- Антропометрические исследования (вес, рост, окружность грудной клетки, талии и бедер).
- Инструментальные методы – ЭКГ покоя. Анализ записей будет проведен с критериями Миннесотского кода.
- Измерение АД.

- Определение к толерантности к глюкозе (тест толерантности к глюкозе, нагрузка глюкозой рассчитанная по таблице Дюбуа, натошак, затем через 1-2 часа после нагрузки глюкозой).
- Исследование липидного профиля крови (холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, индекс атерогенности по Климову).

Планируется провести клиническое исследование 200 человек.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Планируется изучение спектра нарушений липидного обмена у больных с ИБС, изучение особенностей дислипидемии у данной категории больных с учетом возраста.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Взаимосвязь ИБС с дислипидемией диктует необходимость тщательного изучения всего липидного спектра и изучение особенностей дислипидемии у данных больных с учетом их возраста.

Полученные данные позволят определить распространенность нарушений липидного спектра у больных с ИБС и степень риска сочетаний традиционных факторов риска и дислипидемии на течение ИБС, дадут возможность организации здравоохранения, научно-обоснованно разрабатывать и осуществлять профилактические программы по первичной и вторичной профилактике сочетанных факторов риска. В практическое здравоохранение будут внедрены новые эффективные технологии по профилактике дислипидемии. Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение позволит снизить заболеваемость, инвалидность и смертность населения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В структуре заболеваемости сердечно-сосудистые болезни занимают первое место в развитых странах мира. Согласно докладу Американской ассоциации сердца, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания сосудов мозга - ведущая причина смерти. В США они уносят больше жизней, чем рак, несчастные случаи и сахарный диабет вместе взятые. У людей пожилого возраста они протекают еще тяжелее, чаще приводят к терминальным осложнениям, при чем в каждом следующем пятилетии возраста показатель смертности на 100 тыс. населения увеличивается в 2-2,5 раза [14, 15].

По данным Европейского кардиологического общества, смертность от ИБС лиц в возрасте от 35 до 64 лет в Российской Федерации оказалась самой высокой в Европе, составляя у мужчин более 350 и для населения в целом 100 на 100 000 человек в год. В возрастной группе старше 65 лет Россия также имеет наихудшие показатели. При этом смертность мужчин от ИБС превышает 2500, женщин - 1600 на 100 000 человек [12].

И это несмотря на то, что хорошо известны клинические проявления ИБС- стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), аритмии, недостаточность кровообращения, создано множество лекарственных препаратов, которые способны эффективно воздействовать на клинические проявления болезни. Достаточно хорошо известны достижения в лечении ИМ, самого серьезного проявления ИБС, летальность при котором в стационарах снизилась с 40-50% в середине века до 10% (а в отдельных учреждениях даже до 5%) в настоящее время. Это можно объяснить, в частности, тем, что больше половины (а по некоторым данным - до 60%) больных погибает в течение первого часа от начала ИМ, т. е. тогда, когда врачебная помощь им еще не оказывается [70].

Также следует иметь в виду, что почти у 20% больных острый ИМ может протекать настолько малосимптомно, что не привлекает внимания, хотя прогноз у этих больных столь же неблагоприятен, как и у больных с развернутой клинической картиной ИМ. Это в какой-то мере может

объяснить и то, что единственным проявлением ИБС нередко бывает внезапная смерть [24].

Многолетние клинические наблюдения показали, что наиболее частой формой ИБС у больных старше 60 лет является стабильная стенокардия, характеризующаяся постоянством клинических проявлений [19].

Болевой синдром при стабильной стенокардии может быть типичным. Однако с возрастом увеличивается частота атипичных проявлений недостаточности коронарного кровообращения. Особенностью приступа стенокардии у пожилых и старых людей является отсутствие яркой эмоциональной окраски его. Боли незначительной интенсивности, имеют характер сдавления, стеснения за грудиной. У многих пожилых и старых людей обострения коронарной недостаточности бывает связано с подъемом артериального давления [40].

Жировая нагрузка, обуславливающая алиментарную гиперлипидемию, у пожилых и старых людей активизирует свертывающую систему крови, в связи с чем после приема даже небольшого количества жирной пищи могут возникать приступы стенокардии [14, 15].

Результатом недостаточности коронарного кровообращения является дистрофия мышечных волокон с последующей их атрофией и замещением соединительной тканью, развивается атеросклеротический кардиосклероз, приводящий к сердечной недостаточности и различным расстройствам сердечного ритма [81].

Нарушения ритма снижают эффективность работы сердца, ведут к сердечной недостаточности, являются причиной тромбоэмболией и могут быть потенциальными факторами риска летального исхода [55].

На фоне хронической недостаточности кровообращения у пожилых людей часто возникает острая левожелудочковая недостаточность. Развитию сердечной недостаточности у пожилых и старых людей способствуют возрастные изменения сердечно-сосудистой системы и прежде всего снижение сократительной способности миокарда. Поэтому основной

гемодинамической формой сердечной недостаточности у больных старших возрастов при ИБС является недостаточность с низким сердечным выбросом [2, 6].

Факторами, провоцирующими развитие декомпенсации у больных ИБС пожилого и старческого возраста, являются бронхолегочные заболевания, физические и алиментарные нагрузки, психоэмоциональный стресс, приступы пароксизмальной тахикардии [19].

Результаты эпидемиологических исследований выявили, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти мужчин старше 45 лет и женщин старше 65 лет. Подобная разница обусловлена кардиопротекторным воздействием эстрогенов на женский организм. Ишемия миокарда иногда бывает обусловлена различными патологическими процессами: наследственными (врожденные аномалии сосудов), воспалительными (васкулиты, большие коллагенозы, инфекционные), нарушениями нервной регуляции, патологией гемоглобина с нарушением диссоциации гемоглобина, изменением реологических свойств крови; но наиболее частой причиной ИБС является атеросклероз [1, 3, 71]. Атеросклероз коронарных сосудов, лежащий в основе данного заболевания в старших возрастных группах, обычно возникает и прогрессирует незаметно, поэтому симптомы ИБС, как правило, возникают на поздних стадиях болезни, когда добиться обратного развития уже практически невозможно [71]. Кроме того, известно, что в пожилом и старческом возрасте резко снижена болевая чувствительность, и многие больные просто не обращаются к врачу, свыкаясь со своим заболеванием [32].

Исторически сложилось так, что атеросклероз рассматривается, как проявление естественного старения организма и имеется прямая корреляционная связь между возрастом и атеросклерозом. Это мнение обусловлено тем, что частота атеросклероза с возрастом в большинстве случаев увеличивается. Некоторые корифеи отечественной медицины

(И.В.Давыдовский 1960) называют атеросклероз «природновидовым явлением», отражающим специфику изменений в обмене веществ в позднем возрасте. Довольно часто некоторые исследователи понятие «атеросклероз» [22, 38] разделяют с понятием «артериосклероз», под которым они понимают уплотнение стенки артерий вследствие интрамурального фиброза и кальцификации последней, связанное с физиологическим старением или влиянием эндотоксинов (например, сифилитический артериолосклероз). Так как артериолосклероз может развиваться на фоне протекающего артериосклероза и последний, естественно, будет отягощать его развитие, то некоторые авторы предлагают для таких случаев ввести термин «артерио-атеросклероз» означающий ассоциацию этих поражений и вовлечение в процесс сосудистой стенки. Некоторые, рекомендуют рассматривать атеросклероз как частный случай артериосклероза, а в зарубежной литературе иногда встречается отождествление понятий «атеросклероз» и «артериосклероз» [37].

Очевидно, что атеросклероз представляющий собой самостоятельное заболевание, протекающее во внутренней оболочке артерий вследствие проникновения и накопления в ней липидов и связанных с этим последующим образованием фиброзных бляшек. Нет никаких оснований (патогенетических, морфологических и биохимических) путать и отождествлять атеросклероз с артериосклерозом [48].

Большинство исследователей не связывает атеросклероз с проявлением возраста, поскольку это болезнь развивается на протяжении всей жизни, свойственна большинству так называемых болезней накопления, к которым принадлежит и атеросклероз [3].

Как правило, значимость ангиоспастического компонента с возрастом заметно снижается, и стенозирующий атеросклероз венечных артерий является главным патогенетическим механизмом ИБС у лиц пожилого и старческого возраста. Это связано с физиологическим склерозом, ослаблением с возрастом нервных регуляторных влияний [56].

Проведенные исследования выявили, что атеросклеротические поражения трех основных ветвей коронарных артерий со значительным сужением, вплоть до облитерации их просвета, а также с выраженным поражением аорты и почечных артерий, среди больных ишемической болезни сердца пожилого и старческого возраста встречается в 3 раза чаще, чем в целом в популяции и достигает 66 % [51, 52, 53, 54].

Общее количество стенозов в венечных артериях после 40 лет удваивается, а после 60 лет утраивается [55].

К сожалению атеросклеротическое поражение внутренней поверхности аорты и артерий продолжается долгие годы, неуклонно нарастает и является основной причиной инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах. В пожилом и старческом возрасте основными клиническими проявлениями атеросклероза являются ишемическая болезнь сердца, атеросклероз мозговых сосудов и хроническая ишемия нижних конечностей [20, 35]. Поражение коронарных артерий находят атеросклеротические поражения, преимущественно в проксимальных отделах находят у 95% больных ишемической болезнью сердца старших возрастных групп [12]. Атеросклеротическая энцефалопатия среди энцефалопатий различного генеза, бесспорно, выходит на первое место и составляет 12% всей смертности населения, уступая лишь смертности от заболеваний сердца [1, 26, 86]. В патогенезе развития хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротические процессы преобладают [10].

Клинические, эпидемиологические и особенно экспериментальные данные, в частности на новых моделях культуры клеток аорты человека, позволяют выделить, по крайней мере, несколько ведущих механизмов, способных в различных вариантах вызывать изменения в сосудистой стенке, характерные для атеросклероза [1].

1.1.1. Роль сосудистой стенки

Изучая развитие атеросклероза, необходимо отметить еще на один возможный механизм формирования этого процесса, о котором многие исследователи забывают под давлением "холестериновой" теории. Забывают о состоянии сосудистой стенки, рассматриваемой с точки зрения состояния клеточной рецепции, защитных возможностей, других функциональных свойств клеток сосудистой стенки [64].

Необходимо заметить, что каждая из четырех функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием, прогрессированием атеросклероза и его осложнений [58]. Действительно недавние исследования показали, что надрывы бляшек, приводящих к инфаркту миокарда, отнюдь не всегда происходят в зоне максимального стенозирования коронарной артерии, напротив, зачастую случаются в местах небольших сужений - менее 50% по данным ангиографии [84].

Таким образом, изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих атеросклероз [9].

Кроме всего прочего имеются данные [18], показывающий особенности изменения морфологии и функции эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки при развитии атеросклероза. Как было показано, в сосудах человека, предрасположенных к формированию атеросклероза, происходит не только морфологическая трансформация клеток, но и довольно значительные функциональные изменения. В эндотелии этих областей развивается гетерогенность, на смену дифференцированных, четко отграниченных клеток появляются крупные

многоядерные клетки неправильной формы. В субэндотелии меняются гладкомышечные клетки, которые увеличиваются в размерах. Вокруг ядер этих клеток начинает резко увеличиваться содержание коллагена, в частности фибронектина [58].

Именно за счет этих изменений в значительной степени формируется атеросклеротическая бляшка и стеноз сосуда. При этом морфологические изменения клеток сопровождаются и функциональными изменениями. Так, например, гладкомышечные клетки начинают усиленно формировать мукополисахариды, меняется их рецепция. Некоторые исследователи выявили, накопление стволовых клеток крови в сосудистой стенке аорты в случаях развивающегося атеросклероза. Трудно еще до конца оценить значимость и место подобных нарушений сосудистой стенки в формировании атеросклеротических изменений [18].

Создается впечатление, что все эти изменения могут возникать как ответная реакция на действие повреждающих факторов. Это может быть определенный класс липопротеидов, инфекция, катехоламины при стрессе, табакокурении и т.д. Подтверждением этому может быть тот факт, что очень часто у лиц старческого возраста развивается кальциноз коронарных артерий [14,15].

1.1.2. Атерогенные дислипидемии.

В развитии и прогрессировании атеросклероза одно из ведущих мест принадлежит атерогенной дислипидемии. Частота атерогенных дислипидемий у больных ИБС составляет от 56% до 85% [27]. Роль нарушения обмена липидов в патогенезе атеросклероза является, по сути дела, дальнейшим развитием инфильтрационно-холестериновой теории, разработанной Н.Н.Аничковым и его учениками [3].

Многоцентровые обследования населения [59,75], проведенные в последние годы, убедительно показывают, что с увеличением в сыворотке крови уровня холестерина пропорционально повышается риск возникновения ИБС. Гиперхолестеринемия как фактор риска развития ИБС

подтверждена результатами многолетнего наблюдения за населением г. Фремингема, показавшим, что даже при умеренном повышении холестерина (до 6,8 ммоль/л) заболеваемость ИБС возрастает в два раза [14]. При уровне холестерина от 5,88 до 6,72 ммоль/л риск развития атеросклероза возрастает у мужчин в 3 раза, а у женщин - в 1,5 раза, а увеличение концентрации холестерина более 6,5 ммоль/л сопровождается двукратным повышением летальности от ИБС [26, 77].

Однако сегодня эти взгляды, в свете новых данных, подверглись такой эволюции, что вряд ли эту теорию можно назвать "холестериновой". Более правомочно звучит название "липопротеидная", учитывая значимость изменений не только собственно липидов, но и их переносчиков-липопротеидов [3, 31, 33]. Круг нарушений в липидном обмене при атеросклерозе оказался настолько сложен и многообразен, что значимость целого ряда компонентов остается неясной.

Транспорт холестерина в плазме происходит в форме комплекса липидов и белков, называемого липопротеинами. По своим размерам и составу липопротеиды делятся на хиломикроны, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП [47, 74].

Самые крупные липопротеиновые частицы - хиломикроны (ХМ) содержат преимущественно триглицериды и небольшие количества фосфолипидов, свободного холестерина и белка. Основной функцией хиломикронов является перенос пищевых триглицеридов из кишечника, где происходит их всасывание, в кровяное русло. Концентрация хиломикрон в плазме крови обычно достигает максимума через 6-8 часов после приема пищи, а затем постепенно снижается и через 12-14 часов, плазма крови хиломикрон не содержит [82].

ЛПОНП образуются главным образом в печени и служат преимущественно для переноса эндогенных триглицеридов. Однако, некоторая часть ЛПОНП синтезируется в тонком кишечнике, где эти

частицы опосредуют реабсорбцию эндогенных жирных кислот и холестерина печеночного происхождения [9].

Скорость образования ЛПОНП растет при увеличении потока свободных жирных кислот (СЖК), поступающих в печень, а также в ситуациях, когда в печени наблюдается возрастание скорости синтеза эндогенных жирных кислот, что происходит при попадании в организм большого количества углеводов [39, 50].

В результате липолиза, которому подвергаются ЛПОНП, образуются частицы еще меньшего размера, их называют ремантными ЛПОНП, или ЛПНП. Последний термин указывает на роль этих частиц, как промежуточных продуктов, появляющихся в процессе превращения ЛПОНП в ЛПНП [1, 18].

ЛПНП являются самым богатым холестерином классом липопротеинов. У здоровых людей 2/3 всего холестерина плазмы крови находится в составе ЛПНП, поэтому ЛПНП являются главной транспортной формой холестерина. Катаболизм ЛПНП зависит как от факторов среды, например, от типа потребленных жиров, так и от генетических факторов - мутаций генов, кодирующих рецептор ЛПНП и апо В [65].

ЛПВП - богатые белком и фосфолипидами частицы. Часть ЛПВП синтезируется в печени и стенке тонкой кишки, другая формируется в плазме крови из продуктов деградации хиломикрон и ЛПОНП [69]. При использовании иммунохроматографических методов было показано, что в плазме человека существуют две группы частиц ЛПВП: частицы содержащие и апо А-I и апо А-II, и те, которые имеют только А-I. Экспериментальные данные показывают, что 50% ЛПВП локализовано в кровотоке, а время полужизни апо А-I и апо А-II примерно одинаково [66].

Считается общепризнанным, что ХС-ЛПНП участвует в образовании атеросклеротической бляшки. Наиболее отличительной гистологической особенностью атероматозной бляшки является нагруженный эфирами холестерина макрофаг, или пенная клетка. Предполагается, что макрофаги,

возникшие из моноцитов, становятся пенистыми клетками за счет захвата, гидролиза и рэтерификации эфиров холестерина, присутствующих в ЛПНП [27].

Инкубация ЛПНП *in vivo* с культурами эндотелиальных, гладкомышечных клеток или макрофагов приводит к перекисному окислению фосфолипидов ЛПНП, вызывая превращение лецитина в изолецитин и частичную деградацию апоВ [6]. Окислительно модифицированные ЛПНП легко захватываются макрофагальными рецепторами для ацетилированных ЛПНП. Тогда как в результате инкубации клеток в присутствии ЛПВП был выявлен направленный переход холестерина с клеточных мембран на частицы ЛПВП и была обнаружена также способность ЛПВП препятствовать переходу холестерина в клетки с ЛПНП [72].

Результаты этих и ряда других подобных исследований явились основанием для формирования представлений, что ЛПНП осуществляют клеточное и внеклеточное накопление холестерина, а ЛПВП способствуют удалению холестерина с клеточных мембран, а также с ЛПНП и ЛПОНП [85].

Некоторые исследователи отметили наличие корреляционной связи между уровнем ЛПВП и степенью выраженности коронарного атеросклероза. При этом прогностическое значение ЛПВП было втрое выше, чем ЛПНП и ЛПОНП [72].

Анализ результатов проспективного исследования [47] показал, что с уменьшением в крови уровня ХС-ЛПВП возрастает риск внезапной смерти и частота ИБС на 1000 населения независимо от пола. При увеличении уровня ХС-ЛПВП в крови с 0,8 ммоль/л число больных ИБС уменьшается у мужчин со 107 до 43 случаев на 1000 населения [26].

В последние годы большое внимание исследователей привлекли аполипопротеины. В работах [45, 57] показано, что апоВ/входящий в состав ЛПНП/ и апо А1/входящий в состав ЛПВП/обладают большим

прогностическим значением при ИБС, чем уровень ХС-ЛПНП и ХСЛПВП. Причем наиболее информативным показателем в этом плане является величина соотношения апоВ/апо А. Клинические наблюдения показали, что увеличение содержания апоВ, снижение содержания апоА и высокое, более 1, их соотношение характерно для больных с выраженным атеросклерозом, в частности коронарных сосудов [45].

Другим фактором риска атеросклероза является гипертриглицеридемия. По данным Фреймингемского исследования риск возникновения ИБС у мужчин находится в прямой корреляционной зависимости от уровня триглицеридов [28]. Последующие исследования показали, что у мужчин повышение уровня ТГ является фактором риска только при одновременном низком уровне ХС-ЛПВП. В то же время для женщин увеличение содержания триглицеридов оказалось независимым предиктором ИБС [64].

Двенадцатилетнее наблюдение за популяцией женщин в Гетеборге свидетельствует, что повышенный уровень ТГ является фактором риска инфаркта миокарда. Показано также, что гипертриглицеридемия обычно сочетается со сниженным уровнем ХС-ЛПВП и поэтому является маркером других атерогенных изменений липидного спектра [75].

Таким образом, атерогенная дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, низкое содержание ХС-ЛПВП отношение апоВ/апоА >1 являются одним из главных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза.

В проспективных исследованиях, проведенных в США, было показано, что снижение уровня холестерина на 1% сопровождалось снижением летальности от ИБС на 2% [77].

Многочисленными работами была показана взаимосвязь между ангиографически документированной тяжестью повреждения коронарных артерий и степенью гиперлипидемии, о которой судили по раннему появлению симптомов, численности пораженных сосудов и тенденции

дальнейшего развития повреждений. Ангиографические аномалии более тесно сопряжены с гиперхолестеринемией, чем с гипертриглицеридемией, и обратно коррелируют с отношением холестерина ЛПВП и ЛПНП [75, 81]. По данным гистологических и ангиографических исследований шунтов, подвергавшихся шунтированию коронарных артерий, в большинстве поверхностных вен, взятых в качестве шунтов, в течении последующих 10 лет развиваются атеромы. Эти изменения также убедительно коррелировали с увеличенным уровнем ЛПНП и сниженным уровнем ЛПВП [29].

Понятие дислипидемия гораздо шире, чем простое увеличение содержания холестерина в крови. Нарушения липидного состава сыворотки крови способствуют изменению свойств тромбоцитов. Значение тромбоцитарного звена гемостаза в прогрессировании ИБС, облитерирующего поражения периферических сосудов, обусловлено его важнейшей ролью в развитии тромбоза. На роль гиперхолестеринемии в регуляции функциональной активности тромбоцитов указывает в своем обзоре R.Paoletti [42].

Capito M и соавторы [47] установили, что инкубация тромбоцитов с ХС способствует образованию простагландинов, что может играть важную роль в нарушении функции тромбоцитов при гиперхолестеринемии. В то же время процесс агрегации тромбоцитов зависит от циркулирующих в крови липопротеидов, в частности агрегационная активность тромбоцитов находится в прямой зависимости от концентрации ЛПНП и ЛПОНП в крови за счет воздействия последних на выделение тромбоцитами экзогенного АДФ. ЛПВП, напротив, способны подавлять агрегацию тромбоцитов и усиливать их дезагрегацию [43].

Особенно повышается риск развития ИБС в пожилом и старческом возрасте при развитии дислипидемия у больных с сахарным диабетом второго типа. Проспективные исследования, в которых оценивается прогностическое значение изменений показателей липидного обмена у больных СД типа 2, немногочисленны. Одним из наиболее значимых

исследований, показавших связь между уровнем общего ХС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД, является Multiple RiskFactorInterventionTrial (MRFIT). В это многоцентровое исследование вошли 347978 мужчин в возрасте от 35 до 57 лет. СД присутствовал у 5163 больных. Учитывая возраст пациентов, можно предположить, что большинство из них имели СД типа 2. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 лет. Результаты исследования свидетельствуют о том, что увеличение уровня общего ХС у пациентов с СД сопровождается возрастанием риска сердечно-сосудистой смертности [69].

Согласно результатам большого многоцентрового исследования UnitedKingdomProspectiveDiabetesStudy (UKPDS) важным фактором риска ИБС у больных СД типа 2 является увеличение ХС ЛПНП. Его повышение на 1 ммоль/л сопровождается возрастанием риска возникновения ИБС в 1,57 раза. Уменьшение уровня ХС ЛПВП так же, как увеличение ХС ЛПНП, является одним из основных факторов риска ИБС. По данным исследования UKPDS, увеличение ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л сопровождается снижением риска возникновения ИБС на 15% [41].

В отличие от ХС ЛПНП и ХС ЛПВП вопрос о том, считать ли ТГ независимым фактором риска ИБС, является до настоящего времени предметом дискуссий. По данным одиннадцатилетнего наблюдения за 943 мужчинами в возрасте от 43 до 54 лет, имевшими СД или нарушенную толерантность к углеводам и вошедшими в исследование ParisProspectiveStudy, наличие гипертриглицеридемии сопровождается увеличением риска смерти от ИБС [60]. Согласно сведениям, полученным в исследовании WHOMultinationalStudy, уровень ТГ у больных СД имеет большую прогностическую ценность в отношении возникновения ИБС, чем уровень общего ХС. В отличие от перечисленных работ многофакторный анализ, проведенный в исследовании UKPDS, не подтверждает того, что ТГ являются независимым фактором риска ИБС [69].

Обобщая известные на сегодня данные, касающиеся патогенеза атеросклероза, становится очевидным, что наука накопила огромное количество фактов о влиянии различных агентов на возникновение и течение атеросклероза. Верифицированная ИБС у лиц старших возрастных групп является абсолютным признаком атеросклероза и поэтому изучению этой нозологической формы уделяется особое значение.

Обсуждая пути развития ИБС следует указывать на нарушения внутрисосудистого свертывания и тромбообразования как на возможный механизм этого процесса [16, 42, 44, 83].

У больных коронарным атеросклерозом отмечается значительное укорочение начальных фаз свёртывания. У пожилых больных с коронарным атеросклерозом выявляется повышение тромбодинамического потенциала. При сравнении групп больных с хронической ИБС в возрасте старше 60 лет со здоровыми того же возраста, у больных выявлялось увеличение толерантности плазмы к гепарину, повышение концентрации фибриногена, активация времени свёртывания, укорочение активированного времени рекальцификации. С возрастом отмечается уменьшение выработки активаторов фибринолиза, нарушается превращение пламиногена в плазмин [7].

Особенный интерес представляет изменение признаков тромбогенности по мере старения организма. Эти показатели существенно больше нарушены в возрасте 50-65 лет, чем у стариков старше 80 лет, хотя у последних сохраняется умеренное повышение в плазме фибриногена, фактора VI 1a, растворимых фибринмономерных комплексов и Ддимеров, гиперагрегация тромбоцитов и ослабление фибринолиза. Вместе с тем у значительной части долгожителей эти параметры почти нормализуются. Вероятно это объясняется как естественной селекцией - более ранним уходом из жизни людей со значительным тромбогенным риском, так и с тем, что в преклонном возрасте менее выражены метаболические нарушения и преобладает не атероматоз, а фиброз и кальциноз стенок сосудов.[2].

Известно, что нарушения липидного спектра крови способствуют изменению свойств тромбоцитов [4,25,30]. На роль гиперхолестеринемии в регуляции функциональной активности тромбоцитов указывает в своих исследованиях О.В.Лопез [62] и соавт. установили, что инкубация тромбоцитов с ХС способствует образованию тромбоцитами простагландинов, что может играть важную роль в нарушении функции тромбоцитов при гиперхолестеринемии [76]. В то же время процесс агрегации тромбоцитов зависит от циркуляции в крови липопротеидов. В частности, агрегационная активность тромбоцитов находится в прямой зависимости от концентрации ЛПНП и ЛПОНП за счет воздействия последних на выделение тромбоцитами эндогенного аденозиндифосфата (АДФ) [63,65], ЛПВП, напротив, способны подавлять агрегацию тромбоцитов и усиливать и дезагрегацию [63, 66].

Известно, что в основе гемостаза лежит баланс между тромбоксаном и простациклином - биорегуляторами, влияющими на липидный обмен, тонус сосудов, плазменный гемостаз, процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Существует зависимость этого соотношения от функциональной активности тромбоцитов. Нарушение баланса между простациклином II - ингибитором агрегации тромбоцитов и вазодилататором и тромбоксаном А - мощным медиатором агрегации тромбоцитов и спазма сосудов в сторону повышенного синтеза тромбоксана А может также способствовать ускоренному развитию атеросклероза [18].

Важную роль в атерогенезе играют перекиси липидов и продукты их окислительной деструкции [5, 11]. Они обладают способностью окислять сульфгидрильные соединения, инактивировать ряд ферментов, повышая клеточную проницаемость, увеличивать адгезивность форменных элементов крови, повышать процессы тромбообразования. Избыточные образования и накопление перекисей липидов отмечается при разнообразных заболеваниях [9, 13].

1.1.4.Нарушения углеводного обмена

Нарушение углеводного обмена создает условия для активного атерогенеза, повышения взаимодействия липопротеидов с гликолипидами - широким классом конъюгатов липидов с глюкозой [45, 48]. Уровень содержания гликолипидов в атеросклеротически пораженных участках аорты значительно выше, чем в непораженных участках [68, 85]. Известно, что их взаимодействие с ЛПНП вызывает образование комплексов, которые стимулируют десятикратное накопление эфиров холестерина и ТГ в макрофагах [49, 61]. Этот фактор указывает на возможность усиления атерогенности при обычном уровне липидных компонентов крови. Известно, что один из путей накопления липидов в клетках, заключается в спонтанной агрегации модифицированных ЛПНП, т.е. происходит диссиалирование ЛПНП, усиление их неферментативного гликозилирования, в результате чего увеличивается содержание модифицированных липопротеинов [67, 69].

Нарушение толерантности к углеводам выявляется более чем у 1/3 больных ИБС и нарушением мозгового кровообращения [23, 34, 36, 49].

Исследуя взаимосвязь обмена углеводов и жиров с гиперинсулинемией, ряд авторов [66] поднимают вопрос: предшествовала ли гиперинсулинемия нарушению липидного обмена у больных атеросклерозом или она присоединилась к ним на дальнейших этапах развития заболевания, то есть что первично в патогенезе гиперлипидемий и атеросклероза - изменение обмена липидов или углеводов. Большинство авторов полагает, что изменения содержания ИРИ, нарушения в обмене углеводов вторичны по отношению к нарушенному обмену липидов [67].

Учитывая, с одной стороны, известную легкость, с которой углеводы могут трансформироваться в липиды, особенно в период выраженной гипергликемии, а с другой стороны - все возрастающее с возрастом количество причин, обуславливающих повышение содержания углеводов в крови (прежде всего стрессорные ситуации и несбалансированность питания), можно предположить, что длительное сохранение у больных

атеросклерозом высокого уровня глюкозы в крови и возрастающая при этом скорость превращения ее, несут в себе определенный патогенетический смысл, как для возникновения, так и для поддержания высокого уровня липидов в сосудистом русле [67].

С другой стороны, связь между гиперинсулинемией и развитием атеросклероза убедительно прослеживается в проведенных в последние годы эпидемиологических исследованиях. Показано, что у больных с выявленным атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий уровень базальной инсулинемии оказывается достоверно более высоким, чем в популяции в целом [21, 50, 85]. Выявлено, что гиперинсулинемия предшествует появлению клинических симптомов ИБС и является фактором, независимым от уровня артериального давления и содержания в крови холестерина и глюкозы [45, 76]. По мнению К. Lesseter, G. Levey базальная гиперинсулинемия - более важный фактор риска ИБС, чем гипергликемия и является лабораторным признаком латентного атеросклероза [57]. Известна прямая корреляционная зависимость между уровнем гиперинсулинемии и нарушениями липидного обмена, что обосновывает наличие атерогенных дислипидемий у 80% больных инсулиннезависимым сахарным диабетом [48, 79, 57]. Высокий уровень ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови больных ИНСД, обусловлен повышенным, вследствие тканевой инсулиновой недостаточности, поступлением свободных жирных кислот (СЖК), субстратов для синтеза ТГ - из жировых депо к печени, а также активацией, вследствие эндогенной гиперинсулинемии, триглицеридсинтетазы и печеночной липазы, специфических ферментов, катализирующих в печени и эндотелиальных клетках синтез ТГ [61, 62, 66, 78].

По данным различных исследований [65, 67] риск возникновения ИБС тем выше, чем выше уровень ТГ. Последующие исследования показали, что повышение уровня ТГ является фактором риска только при одновременном низком уровне ХС-ЛПВП [57]. Показано также, что гипертриглицеридемия

обычно сочетается со сниженным уровнем ХС-ЛПВП и поэтому является маркером других атерогенных изменений липидного спектра [1, 33, 62, 66].

Гиперхолестеринемия может быть обусловлена также усилением всасывания ХС из кишечника из-за избыточного поступления ХС с пищей (гиперфагия, как следствие гиперинсулинемии при ожирении), что при избытке инсулина приводит к гипертрофии слизистой оболочки и повышению активности ГМГ-КоА-редуктазы тонкой кишки [61, 66, 69].

Таким образом, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, и гиперхолестеринемия, по современным представлениям являются наиболее значимыми факторами риска развития ИБС и атеросклероза [73].

Обилие сопутствующих заболеваний - полиморбидность - вот фон, на котором протекает ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Многокомпонентность анализируемой информации при наличии нескольких заболеваний очень часто приводит к недооценке взаимовлияний заболеваний даже единой этиологии [17].

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика наблюдаемых больных.

Данное исследование было проведено на базе Бухарского областного кардиологического диспансера в период 2017-2018 годов.

В исследовании приняли участие 96 больных с различными проявлениями ИБС от 35 до 89 лет (64 мужчин и 32 женщин). Возрастной состав больных представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

ВОЗРАСТНОЙ И ПОЛОВОЙ СОСТАВ БОЛЬНЫХ ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Возраст \ Пол	35-44	45-54	55-64	65-74	75-89
Мужской	10	18	32	6	5
Женский	4	12	14	6	3
Общее число больных	14	30	46	12	8
%	12,7	27,3	41,8	10,9	7,3

Из представленных данных видно, что пациентов в возрастной группе 35-44 лет было 14 (12,7%), пациентов в возрастной группе 45-54 лет было 30 (27,3%), пациентов в возрастной группе 55-64 лет было 46 (41,8%), пациентов в возрастной группе 65-74 лет было 12 (10,9%), пациентов в возрастной группе 75-89 лет было 8 (7,3%), причем обе из них мужского пола. Средний возраст составил 55,9.

Критерием включения больных в исследование являлся подтвержденный диагноз ИБС, стабильная стенокардия любой функциональной группы изолированно или в комбинации с

подтвержденными заболеваниями, ассоциируемыми с атеросклерозом — артериальная гипертензия (АГ), ИНСД, ХИНК, ДАЭ.

Диагноз ИБС устанавливался на основании анализа болей в области сердца, ЭКГ и функциональных нагрузочных проб.

При анализе болей в области сердца оценивали их характер, локализацию, частоту, продолжительность, иррадиацию, условия появления и купирования приступов. Учитывали количество потребляемых таблеток нитроглицерина.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Оценка клинического состояния больных.

Оценку клинического состояния проводили с использованием, предложенной Лазебником Л.Б. с соавт. (1996 г), четырех бальной шкалы контроля самочувствия. Шкала состоит из 8 показателей, каждый из которых оценивался в баллах (от 0 до 3).

Показатель	Критерии постановки оценок по шкале			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Число приступов стенокардии в сутки	0-1	1-2	2-3	3-5
Число таблеток нитроглицерина в сутки	0-1	1-2	2-4	5-7
Одышка при подъёме по лестнице	На 4 этажа	Более 2 этажей	1 этаж	До 1 этажа
Субъективная переносимость нагрузок	Хорошая	Средняя	Удовлетворительная	Неудовлетворительная
Ощущение аритмии	Отсутст	Практически не беспокоит	Умеренное	Выраженное
Нарушения сна	Отсутст	1 ночное пробуждение умеренно снижено качество сна, чувство усталости	2 ночных пробуждения, снижено качество сна, выражено чувство усталости при	Более 2 ночных пробуждений, плохое качество сна, резко выражено чувство

		при пробуждени и	пробуждении	усталости при пробуждении
Размер печени по правой средне-ключичной линии по Курлову, см	9-10	11-12	13-14	Более 14
Отёки	Отсутст.	Пастозность стоп	Отёки ног	Анасарка

Анализировалась сумма баллов всех показателей у каждого больного.

2.2.2. Оценка антропометрических данных больных

Для оценки антропометрических данных больных, были измерены рост и вес больных. Рост измеряли обычным ростомером. Вес больных измеряли электронным весом. Затем определяли Индекс массы тела (Индекс Кетле) каждого больного по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2$$

где m – масса тела, кг

h – рост, м.

2.2.3. Измерение артериального давления

Измерение АД проводили с использованием портативной, полностью автоматической системы Meditech CardioTens-01 (Венгрия). Измерение проводили в день поступления больных в стационар. По методу Короткова с помощью автоматической системы Meditech CardioTens-01 (Венгрия) измерили давление 3 раза в покое с промежутками по 5 минут. За данность был взят самый высокий показатель из трёх измерений.

2.2.4. Суточное ЭКГ мониторинг

Портативная система Meditech CardioTens-01 позволяет проводить комбинированное мониторинг АД и ЭКГ. Благодаря программному обеспечению доступен непрерывный анализ ЭКГ кривых в реальном времени, хранение ST сегментов и ЧСС в течении суток, хранение ЭКГ сигналов по двум каналам общей продолжительностью до 5 часов, проверка правильности размещения электродов. Автоматически выявлялись все

эпизоды патологических изменений ST сегмента и ЧСС, превышающие предварительно установленные пределы. В этих случаях производилось дополнительное измерение АД и запись ЭКГ. Таким образом, полученные данные использовались для оценки взаимосвязи между периодами бессимптомной ишемии и соответствующими значениями АД. Электроды располагались в проекции средней трети левой ключицы и проекции медиального края хрящевой части VIII ребра справа (одно отведение) и в симметричных точках над V-VI ребрами по средне-подмышечным линиям (другое отведение). Индифферентный электрод ("земля", "экран") располагался над правой большой грудной мышцей или слева по передней подмышечной линии на уровне VII-VIII ребра. Такое расположение регистрирующих электродов позволяет оценивать ЭКГ по 2 отведениям, схожих по электрокардиографической картине с отведениями V2 и V6. Однако особенностью первого из отведений является большая, чем в обычных грудных отведениях U1-U2, амплитуда зубца P, что позволяет более точно интерпретировать нарушения сердечного ритма и проводимости. Отведение типа U6 из-за особенностей положения регистрирующих электродов позволяет оценивать кровоснабжение не только передне-боковой стенки и верхушки, но и задней стенки левого желудочка.

Перед исследованием всем больным проводились позиционные и гипервентиляционные пробы для исключения ложноположительных результатов. Мониторинг ЭКГ производился в течение 18-24 часов. В это время пациенты соблюдали режим, близкий к их обычному вне стационара. При возможности болевой приступ провоцировался физической или эмоциональной нагрузкой, при возникновении болей в грудной клетке больные принимали сублингвально нитроглицерин. Во время мониторинга ЭКГ пациенты вели дневник, в котором отмечали физические и эмоциональные нагрузки, изменения положения тела, прием лекарств, все виды дискомфорта.

При анализе мониторной ЭКГ оценивались вид и количество нарушений сердечного ритма и проводимости, характеристики и количество эпизодов смещения сегмента БТ. Для описания последних использовались продолжительность эпизода, максимальная девиация сегмента БТ, форма смещения (горизонтальное, восходящее, нисходящее и т.п.). Отдельно подсчитывалось количество эпизодов с данной формой смещения и их суммарная продолжительность за период мониторирования. Для оценки смещения сегмента БТ использовалась точка, отстоящая от точки J на 80 мсек.

Критериями "ишемических" изменений ЭКГ считались горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST или его горизонтальный или косовосходящий подъем, во время которых максимальное смещение составляло не менее 0,15 тУ в любом отведении, а продолжительность эпизода была не менее минуты (правило «1х1х1»). Эпизоды смещения сегмента ST, удовлетворяющие перечисленным выше критериям, но продолжительностью более 15-20 мин, могут рассматриваться как не связанные с состоянием ишемии миокарда в тех случаях, когда они:

- не сопряжены с динамикой ЧСС
- имеют резкое, а не постепенное, как при ишемических эпизодах, начало и конец
- во время таких эпизодов происходит одновременное изменение амплитуды желудочкового комплекса в одном или обоих отведениях ЭКГ (т.е. меняется положение электрической оси сердца)
- не возникает изменений зубца Т, которые могут быть косвенными признаками ишемии миокарда.

2.2.5. Лабораторные биохимические методы исследования

Исследовали состояние углеводного обмена и липидный спектр крови, включая определение уровня глюкозы крови натощак, ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП.

Кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены после 12 часового голодания. Уровень общего холестерина сыворотки крови

определяли на экспресс-анализаторе Рефлетрон (Германия), с помощью тест-полосок. Рефлотрон Холестерин (Германия).

Содержание триглицеридов в сыворотке крови определяли на экспресс анализаторе Рефлотрон (Германия), с помощью тест-полосок Рефлотрон триглицераза.

Содержание ХС- ЛПВП определяли экзиматическим методом при помощи наборов БИОтест- LАСHEМА, Чехия.

Уровень ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОП расчетным методом по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС-ЛПНП /ммоль/л} = \text{ОХС} - \text{ТГ}/2,2 - \text{ХС-ЛПВП}$$

где: ЛПОП = ТГ/2,2 ммоль/л

Индекс атерогенности рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым:

$$\text{Индекс атерогенности} = (\text{ОХС} - \text{ХСЛПВП}) / \text{ХСЛПВП}$$

2.2.6. Схема проведения инструментальных и лабораторных методов исследования

При поступлении больного в стационар наряду с рутинными лабораторными методами определяли общий холестерин сыворотки (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Всем больным проводили трехразовое АД а также ЭКГ мониторинг с помощью автоматической системы «Meditech CardioTens-01» позволяющей проводить синхронную регистрацию и анализ полученных данных.

2.2.7. Статистический анализ

Накопление и обработка данных производились с использованием программы MS Excel. Вычислялись средние значения и ошибки средних. Сравнение групп (выборок) проводилось при помощи t-критерия Стьюдента. Уровень значимости, если иной не указан, принят 0,95. Для расчета достоверности различий малых выборок (менее 30 наблюдений)

использовался парный критерий Вилкоксона Манна-Уитни. Рассчитывали коэффициенты линейной корреляции (r). Результаты исследования представлены в виде $M \pm t$ или медиан.

ГЛАВА 3. Результаты исследований

Клинические проявления ИБС являются самым достоверным признаком атеросклероза у лиц старших возрастных и, поэтому, изучению этой нозологической формы уделяется особо пристальное внимание.

3.1. Количественная характеристика сочетаний ИБС с другими заболеваниями атеросклеротического генеза по возрастным категориям

Таблица 3.1.

Распределение больных по возрастным категориям в зависимости от ИБС, сочетаемой с заболеваниями атеросклеротического генеза

Сочетания ИБС Возрастная группа	ИБС	ИБС+ДАЭ		ИБС+АГ		ИБС+ИНСД		ИБС+ХИНК	
	Абс.	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
35-44 лет	14	2	14,29	6	42,6	1	7,14	1	7,14
45-54 лет	30	13	43,33	19	63,3	5	16,67	2	6,67
55-64 лет	46	28	60,87	37	80,43	11	23,91	6	13,04
65-74 лет	12	8	66,67	7	58,33	2	16,67	1	8,33
75-89 лет	8	7	87,50	2	25,00	3	37,50	1	12,50
Общее число больных	110	58	52,72	71	64,55	20	18,18	11	10

Наибольший процент сочетаний приходился на ИБС и АГ (52,72%) и сочетание ИБС и ДАЭ (64,55%), ИБС и инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) (18,18%); ИБС и ХИНК— 10%. В группе больных в сочетании ИБС+ДАЭ минимальные значения в возрастной группе 35-44 лет (14,29%), с последующим увеличением значений до 87,50 % в возрастной группе 75-89. У больных сочетание ИБС и АГ было максимально выражено в группе лиц 55-64 лет —80,43% и минимально — в группе 75-89 лет (25,00%). Частота сочетания ИБС и ИНСД максимальна в группе 75-89 лет (37,50%) по сравнению с больными других групп.

3.2. Результаты исследований.

3.2.1. Оценка клинического состояния больных.

Оценку клинического состояния проводили с использованием, предложенной Лазебником Л.Б. с соавт. (1996 г), четырех бальной шкалы контроля самочувствия. Шкала состоит из 8 показателей, каждый из которых оценивался в баллах (от 0 до 3).

Показатель	Критерии постановки оценок по шкале			
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Число приступов стенокардии в сутки	0-1	1-2	2-3	3-5
Число таблеток нитроглицерина в сутки	0-1	1-2	2-4	5-7
Одышка при подъёме по лестнице	На 4 этажа	Более 2 этажей	1 этаж	До 1 этажа
Субъективная переносимость нагрузок	Хорошая	Средняя	Удовлетворительная	Неудовлетворительная
Ощущение аритмии	Отсутст	Практически не беспокоит	Умеренное	Выраженное
Нарушения сна	Отсутст	1 ночное пробуждени	2 ночных пробуждения,	Более 2 ночных пробуждений,

		е умеренно снижено качество сна, чувство усталости при пробуждени и	снижено качество сна, выражено чувство усталости при пробуждении	плохое качество сна, резко выражено чувство усталости при пробуждении
Размер печени по правой средне- ключичной линии по Курлову, см	9-10	11-12	13-14	Более 14
Отёки	Отсутст.	Пастозность стоп	Отёки ног	Анасарка

Анализировалась сумма баллов всех показателей у каждого больного.

Группы больных по возрасту	35-44	45-54	55-64	65-74	75-89
Число больных	14	30	46	12	8
Суммарный балл	3,0	3,7	4,4	5,5	6,3

Анализ показывает, что клиническое состояние больных движется в сторону ухудшения по мере перехода из одной возрастной группы к другой. Если первой группе (35-44 лет) этот показатель составлял 3,0, то в последней группе (75-89 лет) составлял уже 6,3 балла.

2.2.2. Оценка антропометрических данных больных

Для оценки антропометрических данных больных, были измерены рост и вес больных. Рост измеряли обычным ростомером. Вес больных измеряли электронным весом. Затем определяли Индекс массы тела (Индекс Кетле) каждого больного по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2$$

где m – масса тела, кг

h – рост, м.

№	Возрастные группы	Среднее значение ИМТ
1	35-44 лет	29,7
2	45-54 лет	33,9
3	55-64 лет	34,5
4	65-74 лет	33,2
5	75-89 лет	26,1

Из данных таблицы выше можно увидеть определенную вариабельность полученных данных. В возрастной группе 35-44 лет среднее значение ИМТ составил 29,7, что соответствует избыточной массе тела. В категории больных 45-54 лет ИМТ составил 33,9. Пик значений наблюдался у больных в возрастной категории 55-64 лет и составил 34,5. В последующих возрастных категориях наблюдался спад. Отчасти этот спад связан атрофией в связи с возрастом, что иллюстрирует резкий спад показателей к категории 75-89 лет.

3.2.3. Измерение артериального давления

Измерение АД проводили с использованием портативной, полностью автоматической системы Meditech CardioTens-01 (Венгрия). Измерение проводили в день поступления больных в стационар. По методу Короткова с помощью автоматической системы Meditech CardioTens-01 (Венгрия) измерили давление 3 раза в покое с промежутками по 5 минут. За данность был взят самый низкий показатель из трёх измерений.

Результаты измерения АД приведены ниже в таблице.

№	Возрастные группы	Среднее значение САД	Среднее значение ДАД
---	-------------------	----------------------	----------------------

1	35-44	127	83
2	45-54	139	91
3	55-64	151	98
4	65-74	148	98
5	75-89	135	89

Из полученных данных видно что самые низкие показатели АД у больных первой группы, показатель составил 127/83 мм.рт.ст. Пиковые значения наблюдаются у больных возрастной группы 55-64 лет и составляет 151/98 мм.рт.ст. В группе больных 65-74 показатели чуть ниже – 148/98 мм.рт.ст.

3.2.4.Суточное ЭКГ мониторингирование

Мониторирование ЭКГ по Holter проведено 110 пациентам, в стационарных условиях. Однако изменения ЭКГ, соответствовавшие критериям ишемии миокарда, выявлены исходно только у 64 больных (58.18%). Изучались 6 "ишемических" параметров по данным холтеровского мониторирования ЭКГ: количество эпизодов ишемии, в том числе болевых и безболевых, суммарная суточная продолжительность ишемии миокарда в минутах, число эпизодов ишемии миокарда в сутки и максимальная депрессия сегмента ST в милливольтгах.

Показатель		Эпизоды ишемии миокарда	Болевая ишемия миокарда	Безболевая ишемия миокарда	Длительность ишемии миокарда, мин	Максимальная депрессия сегмента ST, мв
Возрастная группа	35-44	2,2	1,4	0,8	09:50	1,13
	45-54	2,8	1,8	1,0	11:37	1,15
	55-64	4,0	2,8	1,2	14:19	2,43
	65-74	5,4	3,6	1,8	17:26	3,22
	75-89	6,7	4,8	1,9	17:58	3,14

Как мы видим на таблице выше эпизоды ишемии учащаются из низких возрастных групп к более высоким. Эпизоды безболевой ишемии миокарда чаще наблюдались в возрастных группах 65-74 и 75-89 лет. Суммарная длительность ишемии миокарда также как и максимальная депрессия сегмента ST возрастает в правильной арифметической

последовательности до возрастной группы 65-74. После обе этих показателя по большей части стабилизируется.

2.2.5. Лабораторные биохимические методы исследования.

Исследовали состояние углеводного обмена и липидный спектр крови, включая определение уровня глюкозы крови натощак, ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП.

Кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены после 12 часового голодания. Уровень общего холестерина сыворотки крови определяли на экспресс-анализаторе Рефлетрон (Германия), с помощью тест-полосок. Рефлетрон Холестерин (Германия).

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ ВО ВСЕХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЯХ

Показатель		Общий ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ЛПНП ммоль/л	ИА услов.ед.
Возрастные группы	35-44	5,44	1,59	3,49	4,54
	45-54	5,78	1,62	3,62	4,83
	55-64	6,49	1,58	3,80	5,61
	65-74	6,08	1,52	3,76	4,77
	75-89	5,61	1,46	3,69	4,51
Норма		≤5,0	<1,7	<3,0	<3,8

Представляет особый интерес липидный состав крови пациентов с ИБС в зависимости от возраста. Состояние липидного спектра сыворотки крови исследуемых больных представлено в таблице выше. Из полученных данных следует, что во всех возрастных группах отмечались нарушения липидного спектра крови. Одновременно отмечалось значительное повышение индекса атерогенности сыворотки крови. Указанные изменения были максимально выражены в возрастной группе 65-74 лет, в которой средний уровень холестерина составлял 6,49 ммоль/л, а И.А. составил 5,61.

Таким образом, исходные значения показателей липидного спектра крови свидетельствуют о наличии у больных ИБС атерогенной дислипидемии, которой отводится ведущая роль в развитии

атеросклероза. Однако необходимо отметить, что у больных с ИБС более старших возрастных групп степень выраженности атерогенной дислипидемии уменьшается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Диагностика атеросклеротического процесса у человека. М.: Медицина. 1970-176 С341.
2. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю, Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения Русский медицинский журнал, Том 8 № 15-16, 2000
3. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диагностика и лечение большого диастолической сердечной недостаточностью: роль пробы с изометрической нагрузкой (клиническое наблюдение) Consilium medicum. - 2000 - Т.1. - № 1. - С, 25-28
4. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония. Справочное руководство по диагностике и лечению. М.: Ремедиум, 1999. - 139 стр.
5. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: новые данные доказательной медицины. Кардиология 2001; № 4: с. 87-93.
6. Бащинский С.Е., Осипов М.А. Диагностическая ценность изучения диастолической функции левого желудочка при проведении стресс-доплер-эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца// Кардиология 1991;9:28-31.
7. Битар С.Е., Елизарова И.А. Изменение регионарного кровотока у больных ИБС под влиянием нитратов//Тер. Архив, 1985,LIV,N5, стр.50.
8. Викентьев В.В. Ишемия миокарда и нарушение диастолической функции левого желудочка// Русский медицинский журнал, Том 8 № 5, 2000

9. Вихерт А.М., Жданов В.С. Атеросклероз при различных заболеваниях. //М., «Медицина» 1976
10. Волков Н.Ф., Снежинский В.А., Борайко Д.Е., Раков А.В., Курейша А.К., Гуца И.М. Гемодинамика эффективных доз сустава у больных стенокардией напряжения. //Тер. Архив – 1986-N9. С. 16-18.
11. Верткин А.Л., Фищенко А.Д., Элконин А.Б., Прохорович Е.А. и др. Особенности использования нитратов у больных преклонного возраста. //Тезисы конф. Современная фармакотерапия внутренних болезней в преклонном возрасте. М.-1994. -С.20-21.
12. Викентьев В.В. Ишемия миокарда и нарушение диастолической функции левого желудочка// Русский медицинский журнал, Том 8 № 5, 2000
13. Галенок В.А. Добротворская Т.Е., Супрун Е.К., Шуков А.А. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка при застойной сердечной недостаточности. Кардиология 1994; 12: 106—12.
14. Гасилин В.С., Круглов В.А., Стеценко А.Е. и др. Инструментальная диагностика безболевой и малосимптомной ишемии миокарда и лиц с факторами риска ишемической болезни сердца. // Клинический вестник 1994 –N1 - С.11-14.
15. Гасилин В.С. Диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста //Клин, гериатрия- М., Медицина, 1985. - 84 С.
16. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: новое в диагностике и лечении: клиническая оценка причин и механизмов развития. М.: 1997.399 С.
17. Иммуноферментный анализ // Под ред. Т.Т.Нго и

Г.М.Ленхоффа/. - М., Мир, 1988. - 446 е., илл.
18.Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы - 1). // Терапевтический архив, 1997, № 6, С. 7578.
19.Кобалава Ж.Д. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония. Consilium Medicum 2000, 2(11): 485-490
20.Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии//М.Медицина. -1980. - С. 246
21.Кухарчук В.В. Комбинированная терапия выраженных нарушений липидного обмена. // Русский медицинский журнал. 1996 т.2.№1, с 8-12.
22.Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Ишемическая болезнь сердца у пожилых. // Москва 2003. 371 с.
23.Лякишев А.А. Применение статинов для лечения больных атеросклерозом//Кардиология, Том 1 № 1, 2000
24.Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 76-83.
25.Мелентьев А.С., Гасилин В.С., Гусев Е.И., Мартынов И.В., Рылова А.К., Мартынов А.И. Гериатрические аспекты внутренних болезней//М.- 1995.259 С
26.Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы // Кардиология. - 1994. - №4. - С. 80-83.
27.Сидоренко Б.А. Липопротеины и коронарный атеросклероз (итоги научного исследования. // Кардиология -1997, №4,
28.Сыркин А.Л. Лечение стабильной стенокардии. Consilium Medicum 2000,2(11): 470-77

29.Сумороков А.Б. Ишемическая болезнь сердца и начальный атеросклероз экстракоронарных сосудов//Кардиология 1996, 12, 78-95
30.Сумороков А.Б. Толерантность к нитратам при лечении стенокардии// Тер. Архив. - 1989,- N 8.- С. 146-150.
31.Трошин В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы. Ранняя диагностика, лечение, профилактика. Нижний Новгород, 1992, С 302.
32.Тейлор Р.Б. Трудный диагноз: Пер. с англ. 1, 2. - М.: Медицина, 1988.
33.Чазов Е.И. Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив 2000: № 9: с. 5-9.
34.Чеботарев Д.Ф. Гериатрия - важный раздел клинической медицины// Вестн. АМН СССР. - 1990. N 1-С.6-8.
35.Чернова Е.В., Кучинская Н.Г Дозирование изосорбид-5-мононитрата при стабильной стенокардии и комбинированной терапии //Клин.мед.. 2002;80(1):55-7.
36.Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. //М., Медицина, 1985, 662
37.Шхвацабая И.К., Глезер Г.А., Москаленко Н.П., Глезер М.Г. Возрастные особенности гемодинамики. // Кардиология – 1975-Т. 15,N11-С. 68-74.
38.Яковлев М.Ю., Лиходед В.Г., Аниховская И.А., Конев Ю.В., Пермяков Н.К. Эндотоксининдуцированные повреждения миокарда // Архив патологии. - 1996, № 2 С 41-45.
39.Abarca S; Barbier P., Tamborini G., Alioto G., Pepi M. Acute filling pattern changes of the failing left ventricle after Captopril as related to ventricular structure. Cardiology 1996; 87: 153—60.
40.Abizi F, Emami H, Salehi P, Ghanbarian A, Mirmiran P, Mirbolooki

<p>M, Azizi T. Cardiovascular risk factors in the elderly: the Tehran Lipid and Glucose Study. <i>J Cardiovasc Risk</i>. 2003 Feb;10(1):65-73.</p>
<p>41. American Diabetes Association: Position Statement: Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2003; 26 (suppl. 1): S83- S86.</p>
<p>42. Beattie MS, Shlipak MG, Liu H, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of beta-blockers and statins: data from the Heart and Soul Study. <i>Circulation</i>. 2003 Jan 21;107(2):245- 50.</p>
<p>43. Bech J, Madsen JK, Kelbaek H. Amlodipine reduces myocardial ischaemia during exercise without compromising left ventricular function in patients with silent ischaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. <i>Eur J Heart Fail</i>. 1999 Dec;1(4):395-400.</p>
<p>44. Blasini R., Brugmann U., Reinenger G., Rudolph W. Long term treatment of exercise - induced angina pectoris with once-daily administration of 120 mg isosorbidi dinitrate in sustained-release form comparison of monotherapy and combined therapy with atenolol and nifedepine. //Heart.-1985.-Vol. 10.- P.163-171.</p>
<p>45. Burhart F. Trial design and Methodology in Nitrate Investigation. Nitrate therapy and nitrate tolerance.-1993.-P.87-93.</p>
<p>46. Cleland J.F.G., McGowan J. Heart Failure due to Ischaemic Heart Disease: Epidemiology, Pathophysiology and Progression. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> 1999; 33 (suppl. 3): S17—S29.</p>
<p>47. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. <i>BMJ</i>, 2002, Jan, 12;324(7329):71-86</p>
<p>48. Deanfield JE. Clinical trials: evidence and unanswered questions - hyperlipidaemia. <i>Cerebrovasc Dis</i>. 2003; 16 Suppl 3:25-32.</p>

49. Deedwania PC. Endothelium: a new target for cardiovascular therapeutics//. J Am Coll Cardiol. 2000 Jan;35(1):67-70
50. Diercks DB, Kirk JD, Turnipseed SD, Amsterdam EA. Utility of immediate exercise treadmill testing in patients taking beta blockers or calcium channel blockers. Am J Cardiol. 2002 Oct 15;90(8):882-5.
51. Dimitru M. Básele Gerontocardiologiei.- Bucuresti.: Editura medicale., 1979. P230.
52. Decker WW, Prina LD, Smars PA, Boggust AJ, Zinsmeister AR, Kopecky SL. Continuous 12-lead electrocardiographic monitoring in an emergency department chest pain unit: an assessment of potential clinical effect. Ann Emerg Med. 2003 Mar;41(3):342-51.
53. van Deventer J.H., Coma-Canella I, Martinez-Caro D, Cosin-Sales J, Fernandez-Jarne E, Garcia Velloso MJ, Gimenez M. Clandestine ischemia in patients with vasospastic angina. Coron Artery Dis. 2000 Jul;11(5):383-90.
54. van Deventer J.H., Chan AW, Quinn MJ, Bhatt DL, Chew DP, Moliterno DJ, Topol EJ, Ellis SG. Mortality benefit of beta-blockade after successful elective percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2002 Aug 21;40(4):669-75.
55. Dinarello C.A., Ghosh S, Ziesmer V, Aronow WS. Underutilization of aspirin, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and lipid-lowering drugs and overutilization of calcium channel blockers in older persons with coronary artery disease in an academic nursing home J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002 Jun;57(6):M398-400.
56. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. Chest. 2003 Feb;123(2):387-98.
57. Federman AD, Adams AS, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Ayanian

<p>JZ. Supplemental insurance and use of effective cardiovascular drugs among elderly medicare beneficiaries with coronary heart disease. JAMA. 2001 Oct 10;286(14): 1732-9.</p>
<p>58. Frishman W.H., Ziles T., Graenberg S., Heiman M. et al .Sustanet high dose nitroglycerin transcutaneous patch therapy in angina pectoris : Evidence for attenuation of effect over time.// J.Clin. Pharmacol.-1989. - Vol.104.- P. 1097-1105. Furchogott R.F., Zavadzki V. The obligatory role endothelial cells in the relaxation of arterial smooth by acetylcholine. //Nature.-1980.-Vol.288.-P.373-376.</p>
<p>59. Glick H., Cook J., Casts and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: on economic analysis of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) treatment trial/ J/ off Cardiac Failure 1995, 371-80</p>
<p>60. Goldberg N, Sackner-Bernstein J, DePuey G. New concepts in the clinical aspects of cardiovascular disease. AIDS Read. 2003 Apr; 13(4 Suppl):S25-9.</p>
<p>61. Halon D.A., Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS. Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 4;43(3):346-52.</p>
<p>62. Iwashita M, Matsushita Y, Sasaki J, Arakawa K, Kono S Relation of serum total cholesterol and other risk factors to risk of coronary events in middle- aged and elderly Japanese men with hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. Circ J. 2004 May;68(5):405-9.</p>
<p>63. Jones D B, Haitas B , Bown E G: Platelet aggregation in noninsulin - dependent diabetes is associated with platelet fatty acids. // Diabetic Med. - 1986. - Vol.3. - P.52 - 55</p>
<p>64. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. //</p>

JAMA 1996, 275: 1571-6., Katzel-LI; Coon-PJ; Dengel-J; Goldberg-AP. Effects of an American Heart Association step I diet and weight loss on lipoprotein lipid levels in obese men with silent myocardial ischemia and reduced high-density lipoprotein cholesterol. Metabolism. 1995 Mar; 44(3): 307-14

65. Kassim SE, Stern B, Khilnani S : Effects of omega - 3 fish oils on lipid metabolism, glycemic control, and blood pressure in type II diabetic patients. // Clin Endocrinol Metab. - 1988. - Vol.67. - P.1 - 5

66. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Sato S, Naito Y, Iida M, Shimamoto T. Prevalence and correlates of carotid atherosclerosis among elderly Japanese men. Atherosclerosis. 2004 Feb;172(2):353-9.

67. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ: Grated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein - kinetics in non - insulindependent diabetes. // Diabetes. - 1992. - Vol.31. - P.217 - 25

68. Kuster GM, Amann FW, Neuenschwander C, Drexel H. High density- lipoprotein subfractions of patients using cardio-selective beta-blockers. Cardiovasc Drugs Ther. 2002 Mar; 16(2): 127-31.

69. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death With Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.

70. Messinger-Rapport BJ, Sprecher D. Prevention of cardiovascular diseases. Coronary artery disease, congestive heart failure, and stroke. Clin Geriatr Med. 2002 Aug;18(3):463-83.

71. Moshedy AC; Puthawala AH; Kurland RJ; O'Leary DH. Breast arterial calcification: association with coronary artery disease. Work in progress. Radiology. 1995 Jan; 194(1): 181-3

72. Muchacka-M; Malecka-Tendera-E; Koehler-B Levels of cholesterol, HDL-cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides in blood serum of children from Silesia // <i>Pediatr-Pol.</i> 1995 Feb; 70(2): 127-32
73. Nieisen N.V, Ditzel J: Prevalence of macro - and microvascular disease as related to glycosylated hemoglobin in type I and II diabetic subjects: an epidemiologic study in Denmark. // <i>Horm Metab Res Suppl.</i> - 1985. -Vol. 15.- P.19- 23
74. Saely CH, Marte T, Drexel H. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. <i>N Engl J Med.</i> 2004 Mar 11;350(11):1150-2
75. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 444 patients with coronary heart disease. // <i>Lancet</i> 1994, 344, P 1383-1399/
76. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, et al Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The Prospective Pravastatin Pooling project. // <i>Eur Heart J</i> , 2002; 23(3):207-215
77. Shimada Y, Yoshiyama M, Kobayashi Y, Tanaka H, Jissho S, Iida H, Nakamura Y, Ehara S, Shimada K, Takeuchi K, Yoshikawa J. Positive correlation between coronary arterial remodelling and prodromal angina in acute myocardial infarction. <i>Heart.</i> 2004 Apr;90(4):444-5.
78. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. <i>Circulation.</i> 2003 Apr 8; 107(13): 1750-6.
79. Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML, Fu X, Goormastic M, Pearce GL, Gokce N, Keaney JF Jr, Penn MS, Sprecher DL, Vita JA, Hazen SL.

80. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. JAMA. 2003 Apr 2;289(13): 1675-80.
81. Shoji T., Nishizawa J., Fukumoto M., Shimamura K. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. //Atherosclerosis. 2000; 148: pp. 171-177.
82. Siddiqui AK, Ahmed S, Delbeau H, Conner D, Mattana J. Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers. Arch Intern Med. 2004 Mar 22;164(6):664-7.
83. Underdorben M., Pfeiffer F., Kunkel B., Bachmann Hemodynamic tolerance during a 24-h infusion of ISDN. // Z. Kardiol.-1989.-Vol.78 (suppl 20)- P.88-94.
84. Vallin H.O. Autonomous influence on sinus node and AV node function in the elderly without significant heart disease: assessment with electrophysiological and autonomic tests.// Cardivasc.Res.-1989-Vol.14.N 4. - P.206-217.
85. Woodworth S, Nayak D, Aronow WS, Pucillo AL, Koneru S. Cardiovascular medications taken by patients aged ≥ 70 years hospitalized for acute coronary syndromes before hospitalization and at hospital discharge. Prev Cardiol. 2002 Fall;5(4): 173-6.
86. Wilson L.B., Simpson Sh.P., Baxter Ch.R.(Eds.) Handbook of geriatric emergency care- Baltimore: Univ. Park Press, 1984.-275p.