

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН.  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ.

На правах рукописи:

УДК: 616.132.2-036.11-085.22

Муминов Шовкат Кадырович

**« Влияние L-карнитина на внутрисердечную гемодинамику,  
оксидантный стресс и эндогенное воспаление при остром  
коронарном синдроме»**

5A510105-Кардиология

Диссертация написана для получения  
академической степени магистра

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

к.м.н. Турсунбаев А.К.

Ташкент 2014

**«Ўтқир коронар синдромда юрак ичи гемодинамикасига,  
оксидант стрессга ва эндоген яллиғланишга L-карнитиннинг  
таъсири» мавзусидаги магистрлик диссертация ишининг  
аннотацияси**

**Тадқиқотнинг мақсади.** ST сегменти кўтарилишисиз ЎКСда L-карнитиннинг юрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичларига, қон томирлар эндотелиал функциясига, яллиғланиш маркерларига ва оксидант стрессга таъсирини ўрганиш.

**Тадқиқот вазилари.**

1. *ЎКС билан касалланган беморларда систолик ва диастолик фаолияти кўрсаткичларига L-карнитиннинг таъсирини ўрганиш.*
2. *L-карнитин киритилган стандарт даво фонида ЎКС билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункция кўрсаткичларининг ўрганиш.*
3. *ЎКС билан касалланган беморларда L-карнитиннинг тизимли яллиғланишининг асосий кўрсаткичларига ва антиоксидант тизимга таъсирини баҳолаш.*
4. *Стандарт ва L-карнитин киритилган даво фонида ST сегмент кўтарилишисиз ЎКС билан касалланган беморларда трансформациянинг охириги нуқталарининг солиштирма баҳосини ўтказиш.*

**Тадқиқот материаллари ва услублари** Кузатувимизда ST сегмент кўтарилишисиз ЎКС ташхисли 57 дан 67 ёшгача беморлар бўлган. Беморлар 2 гуруҳга тақсимландилар. 1-гуруҳ 30 беморларга стандарт базис даво фонида L-карнитин 5 г/сут дозада 5 кун давомида, кейинчалик ушлаб турувчи доза 1 г/сут 5 кун давомида тавсия этилди. II гуруҳни ST сегмент кўтарилишисиз ЎКС бўйича даволанаётган 30 нафар беморлар ташкил этган. Лаборатор текшириш: С-реактив оқсилни, қоннинг СОД аниқлаш. Инструментал текшириш: эхокардиография, доплер-эхокардиография, елка артериясининг доплерографияси.

**Олинган натижалар ва хулосалар.** ST сегмент кўтарилишисиз ЎКС касалланган беморларда *L-карнитин билан даволаш фонида миокарднинг систолик ва диастолик фаолиятининг асосий кўрсаткичларини меъёрлашишига ишонарли мойиллик кузатилди.*

1. *ST сегмент кўтарилишисиз ЎКС билан касалланган беморларни стандарт-базис терапияга нисбатан стандарт даволаш схемасига L-карнитинни киритилиши ЭЗВД кўрсаткичларини ишонарли даражада яхшилади.*
2. *ST сегмент кўтарилишисиз ЎКС билан касалланган беморларда стандарт давога нисбатан L-карнитин билан даволаш фонида эндоген яллиғланиш кўрсаткичлари сифатида С-реактив оқсилнинг миқдори сезиларли даражада пасайди.*
3. *ST сегмент кўтарилишисиз ЎКС билан касалланган беморларда стандарт давога нисбатан L-карнитин билан даволаш фонида антиоксидант тизимнинг етакчи ферментларидан бири бўлган СОД фаоллиги ишонарли даражада ошади.*

4. ST сегмент кўтарилишисиз ўКС билан касалланган беморларни стандарт даволаш схемасига L-карнитиннинг киритилиши *стандарт давога нисбатан ПС да трансформация ҳолатини 10%га оширади.*

#### **Аннотация**

**на магистерскую диссертационную работу Муминова Ш.К., выполненную по теме: «Влияние L-карнитина на внутрисердечную гемодинамику, оксидантный стресс и эндогенное воспаление при остром коронарном синдроме» по шифру специальности 5A510105-Кардиология.**

**Целью исследования** стало изучение влияния L-карнитина на показатели внутрисердечной гемодинамики, эндотелиальную функцию сосудов, маркеры воспаления и оксидантный стресс при ОКС без подъема ST.

В соответствии с поставленной целью были решены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить влияние L-карнитина на показатели систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ОКС.
2. Изучить динамику показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОКС на фоне стандартной терапии с включением L-карнитина.
3. Оценить влияние L-карнитина на основные показатели системного воспаления и антиоксидантной системы у пациентов с ОКС.
4. Провести сравнительную оценку конечных точек трансформации у пациентов с ОКС без подъема ST сегмент на фоне стандартно терапии и с включением L-карнитинам.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находились 60 пациентов с диагнозом ОКС без подъема ST сегмента в возрасте от 57 до 67 лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-ой группы фоне стандартной базисной терапии был назначен L-карнитин в дозе 5г/сут в течении 5 дней, с последующим приемом в поддерживающей дозе 1г/сут в течении 5 дней. II-ю группу составили 30 больных, Лабораторные методы исследования: исследование С-реактивного белка, определение СОД в крови. Инструментальные методы исследования: эхокардиография, доплер-эхокардиография, доплерографии плечевой артерии.

#### **Полученные результаты и выводы.**

1. У больных с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитином прослеживается тенденция к нормализации основных показателей систолической и диастолической функции миокарда.
2. Включение L-карнитина в схему стандартной терапии больных с ОКС без подъема ST сегмента достоверно улучшает значения ЭЗВД по сравнению со стандартно-базисной терапией.

3. У больных с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитином по сравнению со стандартной терапией более значительно снижается уровень СРБ, как показателя эндогенного воспаления.
4. У больных с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитином по сравнению со стандартной терапией достоверно повышается активность СОД, как ключевого фермента антиоксидантной системы.
5. Включение L-карнитина в схему стандартной терапии больных с ОКС без подъема ST сегмента увеличивает случаи трансформации в ПС на 10% по сравнению со стандартной терапией.

### **Annotation**

**on a master's dissertation of Muminov Sh.K. formed on "Effect of L-carnitine on intracardiac hemodynamics, oxidative stress and endogenous inflammation in acute coronary syndrome"**

**Aim.** Study the effect of L-carnitine on intracardiac hemodynamics, vascular endothelial function, inflammatory markers and oxidative stress in patients with ACS without lifting ST.

#### **Objectives of the study.**

1. To investigate the effects of L-carnitine on the performance sitolicheskoy and left ventricular diastolic function in patients with ACS.
2. Study the dynamics of endothelial dysfunction in patients with ACS receiving standard therapy with L-carnitine.
3. Assess the effect of L-carnitine on the main indicators of systemic inflammation and antioxidant system in patients with ACS.
4. Conduct comparative assessment endpoints transformation in patients with ACS without ST elevation segment with standard therapy and with the inclusion of L-carnitine.

**Material and methods.** The study involved 60 patients with a diagnosis of ACS without ST elevation segment aged 57 to 67 years. Patients were randomized into 2 groups. Patients first group (30 patients NSTEMI) background standard basic therapy was appointed L-carnitine at a dose 5g/sut 5 days, followed by a reception in a maintenance dose 1g/sut within 5 days. II-group consisted of 30 patients, were treated at the ACS without ST elevation segment and not receiving funds metabolic action. Laboratory Methods: A study of C-reactive protein, the determination of SOD in the blood. Instrumental methods: echocardiography, Doppler echocardiography, Doppler ultrasound of the brachial artery.

#### **Results and conclusions.**

1. Patients with ACS without ST elevation segment during therapy with L-carnitine can be traced significant trend towards normalization of the main parameters of systolic and diastolic function.

2. Inclusion of L-carnitine in the scheme of the standard therapy of patients with ACS without ST elevation segment significantly improves the value EDVD compared with standard-basic therapy.
3. Patients with ACS without ST elevation segment during therapy with L-carnitine compared with standard therapy significantly more reduced CRP levels as an indicator of endogenous inflammation.
4. Patients with ACS without ST elevation segment during therapy with L-carnitine compared with standard therapy significantly increased SOD activity as a key antioxidant enzyme systems.
5. Inclusion of L-carnitine in the scheme of the standard therapy of patients with ACS without ST elevation segment increases the cases of transformation in the MS by 10% compared with standard therapy.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан.....	9
1.2. Нарушение внутрисердечной гемодинамики при ОКС.....	10
1.3. Роль эндотелия сосудов в развитии острого коронарного синдрома.....	15
1.4. Атеросклероз и С-реактивный белок.....	19
1.5. Влияние оксидативного стресса в развитии ОКС.....	21
1.6. Эффективность метаболической терапии L-карнитином при ССЗ.....	24
Выводы к I главе .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика обследованных больных.....	34
2.2. Методы исследования.....	38
Выводы к II главе.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	
3.1. Состояние внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ОКС на фоне традиционной терапии и комбинированной с включением L-карнитина.....	44
3.2. Состояние эндотелиальной функции у больных с ОКС на фоне стандартной терапии и с включением L-карнитина.....	48
3.3. Влияние L-карнитина на системное воспаление и оксидативный стресс у пациентов с ОКС.....	52

3.4. Конечная точка трансформации у пациентов с ОКС без подъема ST сегмента получавших терапию L-карнитином.....	58
Выводы к III главе.....	62
Заключение.....	63
ВЫВОДЫ.....	76
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	77
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	78
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	79

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	-артериальная гипертония
АД	-артериальное давление
АКШ	-аорто-коронарное шунтирование
АЛТ	-аланинаминотрансфераза
АСТ	-аспартатаминотрансфераза
ГЛП	-гиперлипидемия
ДАД	-диастолическое артериальное давление
ДЛП	-дислиппротеинемия
ИБС	-ишемическая болезнь сердца
КК	-креатинкиназа
ЛП	-липопротеины
ЛВП	-липопротеины высокой плотности
ЛНП	-липопротеины низкой плотности
ЛОНП	-липопротеины очень низкой плотности
ЛТС	-липид-транспортная система
ОКС	-острый коронарный синдром
ОХС	-общий холестерин
САД	-систолическое артериальное давление
СОД	- супероксиддисмутаза
ТГ	-триглицериды
ТИМ	-толщина интима-медиа
ХС	-холестерин
ХМ	-хиломикроны
ЭКГ	-электрокардиограмма
ЭХО-КГ	-эхокардиография
СРБ	-С- реактивный белок
NO	-оксид азота

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Согласно современным представлениям течение атеросклеротического процесса характеризуется периодами обострения с дестабилизацией атеросклеротической бляшки, нарушением целостности ее покрышки, воспалением и формированием пристеночного или обтурирующего тромба [1,15]. Клиническим проявлением атеротромбоза является острый коронарный синдром (ОКС), включающий острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST или без таковой и нестабильную стенокардию [33,10] .

Терапия, направленная на поддержание жизнеспособности ишемизированного миокарда, ограничение размера зоны ишемии и замедление прогрессирования дилатации левого желудочка (ЛЖ), не только способствует сохранению глобальной сократимости ЛЖ, но и оптимизирует прогноз у больных с коронарным синдромом. [2,3] В настоящее время эти терапевтические цели достигаются за счет тромболизиса либо первичной транслюминальной коронарной ангиопластики, а также блокады бета-адренорецепторов и ингибирования ангиотензин-превращающего фермента [5]. Тем не менее, несмотря на успехи реваскуляризации и снижающей нагрузку на ЛЖ медикаментозной терапии, неблагоприятные осложнения у больных с ОИМ остаются высокими. Продолжается активный поиск дополнительных методов лечения, направленных на сохранение жизнеспособности миокарда, замедление прогрессирования дисфункции ЛЖ и улучшение выживаемости после ОИМ [4,6] .

В последние годы в лечении больных с кардиальной патологией все больше внимания уделяется применению препаратов с метаболическим действием. На сегодняшний день препараты с кардиоцитопротекторным механизмом действия рассматриваются не как адъювантная терапия, а как средство основного комбинированного лечения [50] .

Метаболическая протекция ишемизированного миокарда способна уменьшать выраженность неблагоприятных эффектов ишемии и реперфузии, что обуславливает дополнительные клинические преимущества этого терапевтического подхода у пациентов с ОИМ. [23] Особый интерес в этом плане представляет L карнитин. Карнитин (L-карнитин) является природным соединением, которое играет существенную роль в энергообразовании клетки на митохондриальном уровне. Известно, что карнитин препятствует индуцированному ишемией повышению концентрации длинно-цепочечных жирных кислот и, тем самым, ограничивает их токсический эффект ухудшающий функционирование клеток. В ряде исследований было показано, что как в ишемизированном, так и в инфарцированном миокарде отмечается быстрое снижение запасов карнитина, и что назначение карнитина положительно влияет как на механические, так и на электрические свойства миокарда [19]. Исследования по клиническому применению L-карнитина у больных с различными формами ИБС свидетельствует об огромном потенциале этого препарата. В то же время, следует отметить, что работы по изучению L-карнитина при ОКС малочисленны, различны по структуре, и по используемым дозировкам L-карнитина.

Следовательно, требуются дополнительные исследования по изучению влияния L-карнити

**Цель.** Изучить влияние L-карнитина на показатели внутрисердечной гемодинамики, эндотелиальную функцию сосудов, маркеры воспаления и оксидантный стресс при ОКС без подъема ST.

**Задачи исследования.**

5. Изучить влияние L-карнитина на показатели систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ОКС.

6. Изучить динамику показателей эндотелиальной дисфункции у у пациентов с ОКС на фоне стандартной терапии с включением L-карнитина.

7. Оценить влияние L-карнитина на основные показатели системного воспаления и антиоксидантной системы у пациентов с ОКС.

8. Провести сравнительную оценку конечных точек трансформации у пациентов с ОКС без подъема ST сегмент на фоне стандартно терапии и с включением L-карнитинам.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находились 60 пациентов с диагнозом ОКС без подъёма ST сегмента в возрасте от 57 до 67 лет. Средний возраст составил  $62 \pm 1,6$  лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-ой группы (30 пациентов с ОКС без подъёма ST сегмента) фоне стандартной базисной терапии был назначен L-карнитин в дозе 5г/сут в течении 5 дней, с последующим приемом в поддерживающей дозе 1г/сут в течении 5 дней. II-ю группу составили 30 больных, отвечавших критерию включения в исследование, проходивших лечение по поводу ОКС без подъёма ST сегмента и не получавших средств метаболического действия. Лабораторные методы исследования: исследование С-реактивного белка, определение СОД в крови. Инструментальные методы исследования: эхокардиография, доплер-эхокардиография, доплерографии плечевой артерии.

**Практическая значимость.** Проведено комплексное исследование больных с ОКС и изучено влияние L-карнитина по основные показатели на показатели внутрисердечной гемодинамики, эндотелиальную функцию сосудов, маркеры воспаления и оксидантный стресс при ОКС без подъема ST. Проведенное исследование показало положительное влияние L-карнитина на изучаемые показатели у больных с ОКС. Включение L-карнитина в комплексную терапию больных с ОКС без подъема ST улучшает протекция ишемизированного миокарда до момента реперфузии и защищает миокард от реперфузионного повреждения..

**Научная новизна.** Впервые изучено воздействие L-карнитина на центральную и внутрисердечную гемодинамику при ОКС. Определела эффективность воздействия L-карнитина на эндогенное воспаление и показатели оксидантной и антиоксидантной системы у пациентов с ОКС. Проведен сравнительный анализ результатов при включении L-карнитина в комплексную терапию ОКС с результатами стандартной терапии.

**Личный вклад автора.** Сбор и анализ современной литературы по теме диссертации, самостоятельное клиническое обследование больных, участие в проведении эхокардиография, доплер-эхокардиография, доплерографии плечевой артерии.

**Основные положения выносимые на защиту.** У больных с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитина прослеживается тенденция к нормализации основных показателей функции миокарда, улучшается функция эндотелия, уменьшается эндогенное воспаление.

1. Включение L-карнитина в схему стандартной терапии больных с ОКС без подъема ST сегмента увеличивает случаи трансформации в ПС на 10% по сравнению со стандартной терапией.

**Апробация диссертации.** На заседании кафедры факультетской и госпитальной терапии ТашПМИ, межкафедрадной конференции ТашПМИ, на апрабационном семинаре по кардиологии при Специализированном Совете.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация написана на 97 страницах, состоит из введения, «Обзора литературы», главы «Материалы и методы исследования», главы, посвященной результатам собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан**

После обретения Узбекистаном независимости в 1991 году и вхождением страны в мировое сообщество, расширение международных связей и сотрудничество со странами, которые имеют развитую инфраструктуру здравоохранения, наша система здравоохранения улучшалась с каждым годом, с каждой реформой.

За годы независимости в нашей стране по инициативе президента И.А. Каримова были введены новые реформы в сфере здравоохранения. Сегодня можно с уверенностью сказать, что уровень оказываемой медицинской помощи в нашей стране не уступает мировым стандартам, а медицинские учреждения оснащены высокотехнологичной аппаратурой.

В своей речи, на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан, президент И.А. Каримов сообщил, что в 2013 году проведены медицинские осмотры 7 миллионов женщин фертильного возраста и 7 миллионов 300 тысяч детей, квалифицированная медицинская помощь оказана 195 тысячам одиноких пожилых людей, инвалидов и пенсионеров. В течение года в стране за счет бюджетных средств в размере 311 миллиардов сумов были сданы в эксплуатацию 146 современных медицинских учреждений. В частности, в Андижанском областном многопрофильном медицинском центре возведены новый лечебный корпус и диагностическое отделение, также построен детский санаторий. Осуществлена полная реконструкция медицинского объединения в Чиракчинском районе Кашкадарьинской области, многопрофильных медицинских центров для детей и взрослых в Сурхандарьинской области, медицинских объединений в Узбекистанском и

Куштепинском районах Ферганской области и десятков других лечебных учреждений[1].

В клинике Ташкентского педиатрического медицинского института и в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии сданы в эксплуатацию новые хирургические корпуса. Только в 2013 году в кардиохирургическом комплексе Республиканского специализированного центра хирургии и других профильных клиниках было излечено более 4 тысяч пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В Намангане и Ургенче внедрены такие передовые методы лечения и диагностики, как замена клапанов сердца, оперирование врожденных и приобретенных сердечных заболеваний, имплантация электрокардиостимулятора, эхокардиография. В Нукусе, Карши, Фергане, Самарканде, Бухаре и Джизаке широко практикуется непрерывный мониторинг состояния сердца[1].

Президент И.А.Каримов объявил 2014 год - «Годом здорового ребенка». В связи с этим основное внимание необходимо уделить охране материнства и детства, укреплению здоровой атмосферы в семье, ее экономических и духовно-нравственных основ, повышению качества жизни населения.

## **1.2 Нарушение внутрисердечной гемодинамики при ОКС**

На протяжении многих лет нестабильная стенокардия (нс) рассматривалась, как самостоятельный синдром, занимающий промежуточное положение между хронической стабильной стенокардией и ИМ. Однако в последние годы было показано, что НС и ИМ, несмотря на различия в их клинических проявлениях, являются следствиями одного и того же патофизиологического процесса, а именно разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки в сочетании с присоединяющимся тромбозом более дистально расположенных

участков сосудистого русла [59,76-78]. В связи с этим НС и развивающийся ИМ в настоящее время объединены термином острый коронарный синдром (ОКС) [89,112].

С внедрением в кардиологическую практику инвазивных методов диагностики и лечения представляется важным выделение двух категорий больных ОКС: 1) с подъемом сегмента ST или с остро возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса и 2) с депрессией сегмента ST или динамикой конечной части желудочкового комплекса в виде появления отрицательных зубцов T или псевдонормализацией зубцов T. К первой категории относятся больные с развивающимся крупноочаговым ИМ, причиной которого является тромботическая окклюзия коронарной артерии, требующая незамедлительного восстановления кровотока с помощью тромболитика или коронарной баллонной ангиопластики. Ко второй категории относятся больные с признаками НС или мелкоочагового ИМ - ИМ без Q (ОИМ), характеризующиеся наличием неокклюзирующего тромба на месте лопнувшей атеросклеротической бляшки и требующие мероприятий, ограничивающих рост тромба.

ОКС, не сопровождающиеся подъемом ST на ЭКГ, представляют гетерогенную группу больных. По данным GUSTO IIb, наличие изолированной депрессии ST при ОКС лишь в 47% случаев ассоциировалось с острым ИМ, а инверсия зубца T - в 31% случаев [158]. Ретроспективный анализ исходной ЭКГ у больных НС и ИМ без зубца Q показал, что чаще всего (в 46% случаев) имел место отрицательный зубец T. Депрессия ST отмечалась у 33% больных, в 26% случаев первая ЭКГ не обнаруживала изменений положения ST-T. Около 10% больных имели преходящий подъем сегмента ST [177]. По данным H.S. Lee и соавт., годовые показатели сердечной смертности (ССС) среди больных с депрессией ST на ЭКГ могут достигать 39% [113], в то же время прогноз больных с отрицательным зубцом T, либо

неизменной ЭКГ, как правило, благоприятный. Таким образом, определенные категории больных ОКС, не сопровождающимся подъемом ST на ЭКГ, имеют чрезвычайно высокие показатели ССС.

В развитии ОКС наиболее значимыми факторами являются: дисфункция эндотелия; коронарный спазм; пристеночный тромбоз; воспаление; воздействие экстракардиальных факторов, повышающих потребность миокарда в кислороде [31,33,60,79,80,81,127,151,152,160,161]. Патофизиологическую основу развития ОКС составляют:

- 1) разрыв бляшки, спровоцированный внезапным повышением активности САС (резкий подъем АД, частоты сердечных сокращений, инотропизма сердечной мышцы, усиление венечного кровотока, спазм);
- 2) тромбоз на месте разорвавшейся или даже интактной бляшки в результате повышения свертывающей способности крови (за счет усиления агрегации тромбоцитов, активизации свертывающей системы и/или торможения фибринолиза)[82,83,96,115,128,136,162,196,197,].
- 3) локальная (участков венечной артерии, где находится бляшка) или общая вазоконстрикция;
- 4) значительное возрастание потребности миокарда в кислороде (высокое артериальное давление, тахикардия).

Достаточно хорошо изучены вопросы нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных с ОКС. В последние годы клиницисты активно стали изучать роль диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) при ИБС. Изучению влияния систолической дисфункции ЛЖ в отношении прогноза ИБС посвящены многочисленные исследования [22,116,164], влияние диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ изучено значительно меньше [23,180]. Показано, что нарушения активного расслабления и пассивно-эластических свойств ЛЖ у пациентов с ИБС предшествуют появлению его систолической дисфункции и имеют существенное значение в возникновении сердечной недостаточности

[163]. Накопленные на сегодня данные свидетельствуют о том, что диастолическое наполнение левого желудочка определяется многими факторами, среди которых наибольшее значение придают активному расслаблению миокарда ЛЖ в раннюю фазу диастолы, эластическим свойствам самого миокарда, в частности, степени его ригидности, давлению, которое создается в левом предсердии в момент его систолы, состоянию митрального клапана [1,34,44,45]. ИБС является одной из самых частых причин возникновения ДДЛЖ [1,45,7] вследствие нарушения раннего диастолического расслабления на фоне острой ишемии, повышения жесткости миокарда в месте постинфарктного рубца и формирования соединительной ткани на фоне хронической ишемии. Кроме того, повышение жесткости гипертрофированного интактного миокарда у больных ИБС может быть связано с ишемией на фоне коронарной недостаточности вследствие стеноза артерии, кровоснабжающей этот участок миокарда, и в результате относительной коронарной недостаточности, которая часто имеет место при гипертрофии. Известно также, что ДД может возникать и без нарушения систолической функции ЛЖ [34,189]. Но нарушение ДФ даже в изолированном виде приводит к существенному ухудшению центральной гемодинамики и может способствовать как было сказано выше возникновению или прогрессированию существовавшей ранее систолической дисфункции [189,46]. Ряд исследований показали [1,34,189], что у больных ИБС, у которых имеется ДД, прогноз более неблагоприятный. Другие исследования объяснили это так: диастолическая дисфункция ЛЖ у больных, перенесших ОИМ, связана как со стойкими изменениями пассивных свойств инфарцированных сегментов ЛЖ, так и с динамическими изменениями активной релаксации неинфарцированных сегментов [35,117,118.137,138,153]. У этих больных регистрируются все основные типы ДД: нормальный спектр диастолического наполнения,

гипертрофический и рестриктивный. Известно, что доплероэхокардиография является основным методом исследования ДФ сердца [11,18,25,26,119,190,198,48]. В связи с этим нужно уделить особое внимание доплеровскому спектру диастолического наполнения ЛЖ. Под словом нормальный спектр диастолического наполнения понимается следующее: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (Е), превышает максимальную скорость предсердного диастолического наполнения (А) [1,7,36,84]. Продолжительность фазы изоволюмического расслабления (ФИР) ЛЖ <100 мс, время замедления раннего наполнения ЛЖ <220 мс [92]. Второй тип диастолического наполнения называется гипертрофическим (тип с замедленной релаксацией) ЛЖ. Увеличение продолжительности ФИР ЛЖ >100 мс, снижение амплитуды Е с увеличением продолжительности время замедления раннего наполнения ЛЖ >220 мс, преобладание волны А, соотношение Е/А как правило <1. Этот тип доплеровского спектра связывают с нарушением процесса активного расслабления миокарда. В большинстве случаев наблюдается при ИБС, артериальной гипертензии, ХСН, гипертрофии ЛЖ [37,63,97,120,133]. Третий тип- рестриктивный [25]. Для этого типа характерно укорочение ФИР ЛЖ < 60 мс, увеличение амплитуды Е с уменьшением время замедления раннего наполнения ЛЖ < 140 мс. Амплитуда волны А снижена, иногда может отсутствовать. Соотношение Е/А возрастает и становится >2 [92,138]. Этот тип часто наблюдается при рестриктивной и дилатационной кардиомиопатии, констриктивном перикардите и ХСН [47,64,121,138,154]. При рестриктивном типе, значительно повышается жёсткость ЛЖ и компенсаторно возрастает давление в левом предсердии.

По данным некоторых авторов [24,71], гипертрофический тип чаще наблюдается у больных с ОКС без подъема сегмента ST. У больных ОКС с подъемом сегмента ST чаще наблюдается рестриктивный и

псевдонормальный тип ДД. Результаты исследования Nijland и соавт. [139] показали, что рестриктивный тип нарушения ДФ у больных ОИМ, чаще наблюдается примерно на 7-й день от начала заболевания, и нормализуется в 50% случаев в течении 3-х месяцев. По данным других исследований [61,62], у больных с ОИМ, рестриктивный тип диастолического наполнения сопряжен с повышенным давлением наполнения ЛЖ. Для формирования рестриктивного типа нарушения диастолы необходимы следующие основные моменты: высокое конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ, формируемое значительной жесткостью его миокарда [34,46], высокое давление в полости левого предсердия [45,46,49], обеспечивающее наполнение желудочка в раннюю диастолу, снижение систолической функции левого предсердия. Большинство авторов в этой связи указывают на достаточно редкую встречаемость рестриктивного типа нарушения диастолы у больных ИБС [45,2], поскольку высокая жесткость миокарда чаще связана с его органическим поражением, например, при рестриктивной кардиомиопатии, инфильтративных кардиопатиях [36,84].

### **1.3 Роль эндотелия сосудов в развитии острого коронарного синдрома**

Нарушение функции эндотелия (ЭФ) занимает ключевое место в развитии многих ССЗ, прежде всего в патогенезе атеросклероза и его осложнений [86]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) является ключевым моментом, инициирующим атерогенез и способствующим прогрессии атеросклероза, что в конечном итоге приводит к дестабилизации атеросклеротической бляшки, ее разрыву и развитию ОКС [7]. Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале "Nature" в 1980 г. [85]. Авторы обнаружили способность

изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. По мнению авторов эндотелиальные клетки являются сердечно-сосудистым эндокринным органом, осуществляющим связь между кровью и тканями [85]. Обнаружилось, что большинство веществ, влияющих на тонус сосудов, на самом деле вызывает выделение NO из эндотелия, который в свою очередь и расслабляет гладкую мускулатуру. Эндотелий является источником большого количества биологически активных веществ, которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности [50,98], среди которых:

1. Высвобождение вазоактивных агентов: оксид азота (NO), эндотелин, ангиотензин, простагландин, тромбоксан.

2. Препятствие коагуляции (свертыванию крови) и участие в фибринолизисе: тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует "прилипанию" - адгезии - тромбоцитов к стенке сосуда), образование простагландина и NO - естественных дезагрегантов, образование t-PA (тканевого активатора плазминогена), экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина - белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов.

3. Иммунные функции: представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-I (стимулятора T-лимфоцитов).

4. Ферментативная активность; экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента - АПФ (конверсия AI в AII).

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток: секреция эндотелиального фактора роста, секреция гепариноподобных ингибиторов роста.

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний: важность сохранения целостности эндотелия для ряда

вазодилатирующих стимулов. Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота - NO. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов [72]. Функция оксида азота в основном заключается в следующем: NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов [53,122,166], предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки, прогрессирование атеросклероза. Доказано, что NO уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию [109,123], тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов [184,202], поддерживает нормальную проницаемость эндотелия для липопротеидов и моноцитов [110], ингибирует окисление ЛПНП в субэндотелии [27], а также синтез ими коллагена [111]. Назначение ингибиторов NOS после сосудистой баллонной ангиопластики или в условиях гиперхолестеринемии приводило к гиперплазии интимы [54,129]. Применение L-аргинина или доноров NO уменьшало выраженность индуцированной гиперплазии [185]. Также NO обладает антитромботическими свойствами, ингибируя адгезию тромбоцитов [65], их активацию и агрегацию [28], активируя тканевой активатор плазминогена [167]. NO - важный фактор, модулирующий тромботический ответ на надрыв бляшки [168]. NO является мощным вазодилататором, модулирующим тонус сосудов, приводя к вазорелаксации опосредованно через повышение уровня цГМФ [155], поддерживая базальный тонус сосудов и осуществляя вазодилатацию в ответ на различные стимулы - напряжение сдвига крови [106], ацетилхолин [124], серотонин [40]. Нарушенная NO - зависимая вазодилатация и парадоксальная вазоконстрикция эпикардальных сосудов приобретает особое клиническое значение для развития ишемии

миокарда в условиях умственного и физического стресса, или холодовой нагрузки [130]. Учитывая, что перфузия миокарда регулируется резистивными коронарными артериями [73], тонус которых зависит от вазодилататорной способности коронарного эндотелия [55], даже при отсутствии атеросклеротических бляшек, дефицит NO в коронарном эндотелии способен привести к миокардиальной ишемии [203].

Дисфункция эндотелия - это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) и вазоконстриктивных (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А<sub>2</sub>, ингибитор тканевого активатора плазминогена) факторов [87,191,192]. Основные из них - это гиперхолестеринемия [51,52], артериальная гипертензия [142,181], сахарный диабет [105,182], курение [99,201], гипергомоцистеинемия [183] которые сопровождаются нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации как в коронарном, так и в периферическом кровотоке. Рано или поздно, факторы сердечно-сосудистого риска нарушают баланс между важнейшими функциями эндотелия, что приводит к ДЭ. При ИБС, как правило, наблюдается снижение синтеза NO. Dzau et Gibbons сформулировали основные клинические последствия хронического дефицита NO в эндотелии сосудов [94,100], показав тем самым, на модели ИБС реальные следствия ДЭ, обратив внимание на исключительную важность ее коррекции на ранних этапах заболевания. Существует много мнений на счет медикаментозной коррекции ДЭ. Улучшение ЭФ предшествует регрессу структурных атеросклеротических изменений [41,66]. Некоторые авторы советуют избавиться от таких вредных привычек как курение [56] и жирная еда [193]. Очень положительно влияют на функцию эндотелия прием антиоксидантов [29,125] и умеренная физическая работа [101]. По мнению некоторых авторов с целью снижения деградации NO

применение витамина С в качестве антиоксиданта улучшает функцию эндотелия не только у больных ИБС [125], но и при гиперхолестеринемии [186], сахарном диабете [182], курении [102], артериальной гипертензии [169]. На данный момент многие лекарственные препараты проходят испытания на предмет воздействия на ДЭ. Например при ИБС, как показали некоторые авторы [131], ингибиторы АПФ опосредованно улучшают функцию эндотелия через косвенное увеличение синтеза и снижения деградации NO [156]. Хорошие результаты получены при применении антагонистов кальция [199] но механизм их воздействия пока неясен и гиполипидемических препаратов. В заключении хотелось бы отметить, что сегодня уже ясно какую важную роль играет эндотелий при ИБС, сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции, как ключевого звена атерогенеза. Ряд авторов считают, что специфическое воздействие на нарушенную функцию эндотелия (терапия L-аргинином и тетрагидробиоптеринем) тоже дает очень хорошие результаты [57,67,187]. . Все же нерешенных вопросов очень много, из которых на первом плане стоит медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции у больных ИБС.

#### **1.4. Атеросклероз и С-реактивный белок**

В течение последнего десятилетия стало очевидным, что воспалительный процесс, характеризующийся активацией и пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток с образованием большого количества провоспалительных медиаторов, играет важную роль в развитии атеросклероза. Системная воспалительная реакция, или острофазный ответ в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых механизмов патогенеза

хронических и острых сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [11,13,144].

Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активности воспаления, особое значение придают СРБ, относящемуся к белкам острой фазы воспаления и являющимся одним из хорошо изученных ее маркеров [140].

Синтез СРБ происходит в печени, регулируется провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, фактором некроза опухолей и др.), период его полувыведения составляет 12-24 (в среднем 18) часов.

Длительное время точное определение концентрации СРБ не считали клинически значимым, а диагностическое значение СРБ связывали именно с выявлением значений этого параметра, превышающих 5 мг/л. В 90-х годах прошлого века был разработан и введен в клиническую практику высокочувствительный метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением, при котором для повышения чувствительности анализа реагенты (антитела) иммобилизовали на частицах латекса [11,103]. Это позволило увеличить чувствительность определения в несколько (примерно в 10) раз, т.е. обнаруживать концентрации СРБ, которые ранее считали «следовыми».

На фоне воспаления, связанного с инфекцией, тканевым повреждением или аутоиммунными нарушениями, концентрация СРБ может повышаться в десятки и более раз. Предполагается, что при отсутствии перечисленных выше патологических состояний даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке. Поэтому определение СРБ с помощью высокочувствительных методов потенциально может быть весьма информативным дополнительным лабораторным тестом для оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза [13,130,135,140].

В настоящее время экспериментальные и клинические данные все больше говорят об активном самостоятельном участии СРБ на различных этапах как острого, так и хронического воспалительного процесса. Результаты нескольких проспективных популяционных исследований, в которые были включены лица разных возрастных групп, свидетельствуют о том, что повышение базового уровня СРБ является фактором риска развития сосудистых осложнений атеросклероза (инфаркта миокарда, инсульта, поражения периферических сосудов) [141,166]. Мета-анализ результатов этих и некоторых других исследований, в которых в течение 6 лет были изучены 1053 случая нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС показал, что у пациентов с уровнем СРБ в плазме более 2,4 мг/л наблюдается почти двукратное увеличение риска последующего развития сосудистых осложнений в сравнении с лицами, у которых уровень СРБ плазмы не превышал значения 1 мг/л. [52].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что повышение базового уровня СРБ более 3 мг/л связано с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности, причем ценность этого параметра не уступает, а в некоторых случаях и превосходит значимость традиционных факторов риска - таких как ОХС и ХСЛНП [134,136].

Расширившиеся в последнее время представления о роли СРБ в развитии сердечно-сосудистых осложнений, а также результаты многочисленных исследований привели к тому, что в январе 2003 г Американская ассоциация сердца разработала рекомендации по определению и трактовке значений СРБ при первичной профилактике ИБС [96]: уровень СРБ < 1 мг/л сопряжен с низким риском, от 1 до 3 мг/л - со средним, > 3 мг/л с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Для стратификация риска сосудистых осложнений значимым является уровень СРБ, не превышающий 10 мг/л.

Если уровень СРБ выше 10 мг/л, то, очевидно, он связан с наличием острого воспаления, хронического заболевания, травмы и др.

### **1.5 Влияние оксидативного стресса в развитии ОКС.**

В последние годы в фундаментальной кардиологии большой интерес вызывает окислительный или оксидативный стресс, которому отводится ключевая роль в инициации повреждения эндотелия. Оксидативный стресс связан с резкой интенсификацией свободно радикальных процессов в организме и является следствием усиленного образования активных форм кислорода (АФК) – супероксидного анион-радикала ( $O_2^\circ$ ), гидроксил-радикала ( $HO^\circ$ ) и оксида азота ( $NO^\circ$ ), а также потенциальных эндогенных прооксидантов (таких как пероксид водорода –  $H_2O_2$ , гипохлорная кислота –  $HClO$ , пероксинитрит –  $ONO_2^-$ , липогидропероксиды –  $LOOH$ ) и органических свободных радикалов (прежде всего ненасыщенных липидов –  $L^\circ$ ,  $LO_2^\circ$  и  $LO^\circ$ ) [29-34]. Согласно современным представлениям, многие

жизненно важные метаболические и физиологические процессы, протекающие в организме, тесно связаны с свободно-радикальным окислением (СРО), которое является необходимым звеном обмена веществ, принимает участие в аккумуляции и биотрансформации энергии, модификации физико-химических свойств биологических мембран, осуществляет защитные функции (окисление чужеродных соединений), влияет на иммунитет и передачу информации, обеспечивая, таким образом, нормальную жизнедеятельность организма.

Важную роль в регуляции свободно радикальных процессов в клетке играют высокомолекулярные биоантиоксиданты – антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ответственные за образование и метаболизм активных форм кислорода; системы, утилизирующие перекисные продукты

[глутатионпероксидазы (GSH-пероксидазы), глутатион-S-трансферазы (GSH-трансферазы)], а также

NAD(H)H-, глутатион- и аскорбатзависимые ферментные системы биорегенерации антиоксидантов и окисленного глутатиона; перехватчики активных форм кислорода (метионин, гистамин); биоантиоксиданты (токоферол, убихинон, церулоплазмин) [31-35].

Известно, что на стадии необратимой ишемии и некроза миокарда вследствие увеличения образования активных форм кислорода на фоне необратимого ингибирования активности антиоксидантных ферментов возникает окислительный стресс. Доказана роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе развития ишемии миокарда и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, что сопровождается «всплеском» свободнорадикальных процессов и утяжелением этих состояний. Одним из механизмов увеличения содержания продуктов ПОЛ при ишемии миокарда является ингибирование активности антиоксидантных ферментов, прежде всего –глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в ишемизированной ткани. При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов, их гибель и, как следствие, снижение функциональных свойств миокарда.

При развитии ишемии происходит нарушение процесса  $\beta$ -окисления жирных кислот в митохондриях, в результате чего накапливаются недоокисленные активированные формы жирных кислот, оказывающие

токсическое воздействие на мембраны кардиомиоцитов и являющиеся предпочтительными продуктами для ПОЛ. В соответствии с результатами ряда исследований установлено, что атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются классом атерогенных липопротеидов плазмы крови, наиболее подверженных свободнорадикальному окислению. Их окисление сопровождается

изменением структуры частицы ЛПНП. Липопротеины (ЛПН) с дефектной конформацией частицы активно захватываются макрофагами и трансформируются в богатые липидами «пенистые клетки» и секретируют хемотактический белок и фактор, стимулирующий колониобразование, что приводит к концентрированию перегруженных липидами клеток с образованием липидных пятен и полос [36,37]. Из изложенного становится понятной важная роль окисленных ЛПН в формировании предатеросклеротических липоидозных повреждений сосудистой стенки, развитии эндотелиальной дисфункции и нарушении микроциркуляции.

Известно, что степень липидной пероксидации прямо пропорциональна степени тяжести патологического процесса в коронарных сосудах. Таким образом, детоксикация АФК и свободных радикалов в клетке представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором участвуют низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты, в том числе поставляющие кофакторы для биорегенерации липидных антиоксидантов и восстановления органических гидропероксидов [32-35].

Нарушение функционирования любого звена этой слаженной многоступенчатой системы, контролирующей каскад свободнорадикальных реакций, неизбежно отразится на эффективности процессов детоксикации АФК и свободных радикалов в клетке и может привести к возникновению окислительного стресса и связанных с ним необратимых повреждений. Исходя из сказанного, изучение возможностей вазопротективной терапии и активации антиоксидантных систем, определяющих устойчивость миокарда к повреждению больных ОИМ и СД, представляется весьма важным.

## **1.6 Эффективность метаболической терапии L-карнитином при ССЗ.**

В последние годы в лечении больных с кардиальной патологией все больше внимания уделяется применению препаратов с метаболическим действием. Научное обоснование метаболическая терапия получила в 80-е годы XX века после издания классической монографии, в которой Ф. З. Меерсон (1984) сформулировал основы теории стрессорных и ишемических повреждений миокарда. И примерно в эти же годы появляется термин "кардиопротекторы", которым обозначаются фармакологические препараты метаболического и цитопротекторного действия, применяемые для коррекции нарушенного функционального состояния миокарда. Серьезные доказательства их эффективности и безопасности появились сравнительно не так давно. [2,6].

Особенно расширились показания к проведению метаболической терапии в клинической кардиологии. На сегодняшний день препараты с кардиоцитопротекторным механизмом действия рассматриваются не как адьювантная терапия, а как средство основного комбинированного лечения.[3]

Метаболическая терапия способна решить проблему уменьшения потребления кислорода и значительно улучшить эффективность утилизации его миокардом в условиях ишемии и тем самым сохранить жизнеспособность миокарда, замедлить прогрессирование дисфункции левого желудочка и улучшить прогноз при различных формах ишемической болезни сердца. На современном этапе развития фармакологии разработан и испытан целый арсенал кардиопротекторов, обладающих широким спектром действия, способствующих синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления, ингибирование процессов свободно радикального

окисления, нормализации обмена оксида азота в том числе и в сердечной мышце.[2,1]

Особый интерес в этом плане представляет L карнитин. Структурно L-карнитин является разветвленной аминокислотой. Содержание L-карнитина и его ацильных эфиров в организме человека зависит от поступления его с пищей и абсорбции в кишечнике, синтеза эндогенного L-карнитина, реабсорбции из первичной мочи в почках, в которую L-карнитин секретируется через почечные каналцы. С пищей в организм человека карнитин попадает в количестве 2—12 мкмоль/сут/кг массы тела и только 1—2 мкмоль/сут/кг массы тела синтезируется эндогенно [4]. Основным источником L-карнитина из вне являются мясные продукты, в основном красное мясо [16] в результате синтеза эндогенного L-карнитина в печени, почках и клетках мозга. Синтез эндогенного L-карнитина происходит в печени, почках и клетках мозга [4] с использованием двух незаменимых аминокислот — метионина и лизина, а также широкого набора кофакторов: витамина С, ионов железа, пироксидина, ниацина и др [8,15].L-карнитин поступает в клетки, которые его не синтезируют (кардиомиоциты, скелетные миоциты и др.), из крови через плазматическую мембрану пассивно по градиенту концентрации L-карнитина и градиенту ионов  $\text{Na}^+$ , без использования АТФ [121]. В организме L-карнитин не подвергается катаболизму, а выделяется с мочой. В почках L-карнитин и его предшественник  $\gamma$ -бутиробетаин эффективно реабсорбируются, что и поддерживает достаточно высокий уровень L-карнитина в крови [14].

Суммарно положительные эффекты экзогенного L-карнитина при ишемически/реперфузионном повреждении можно представить себе следующим образом:

— L-карнитин, способствуя увеличению образования малонил-КоА, тормозит транспорт избыточного количества длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) в митохондрии(МХ) и соответственно процесс

β-окисления жирных кислот (ЖК) [6];  
 — удаляет из МХ и клеток токсичные метаболиты ацил-КоА, главным образом КЦ-ацил-КоА [189];  
 — поддерживает в клетках баланс между ацил-КоА и свободным КоА (Vaz, Wanders, 2002), увеличивая содержание последнего, тем самым активирует пируватдегидрогеназа(PDH), соответственно снижая образование молочной кислоты [7,10,15];  
 — поддерживает соотношение между ацилкарнитинами (эфирная форма L-карнитина) и свободным L-карнитином [5,10];  
 — обладая антиоксидантными свойствами, защищает клетки сердца от последствий оксидантного стресса, гипоксии и ишемии [18].

В связи с последним важно отметить, что L-карнитин подавляет дисфункцию МХ, возникающую при ишемии/ реперфузии и связанной с ней активацией мега-поры, размер которой позволяет транспортироваться веществам с молекулярной массой 1500 Да. Проапоптозные митохондриальные белки выходят в цитоплазму и активируют ферментативный каскад, приводит к исчезновению градиентов ионов через внутреннюю мембрану МХ, торможению или полной остановке синтеза АТФ и гибели клеток по одному из двух механизмов — апоптозу или некрозу [1,9].

Также установлено, что в период длительной ишемии уровень свободного и общего L-карнитина уменьшен в зоне ишемии и вокруг нее [11].

В связи с вышеизложенным особый интерес представляет обзор клинических исследований применения L-карнитина (и его производных ацетил- или пропионил-карнитина) у пациентов с ишемическими поражениями миокарда.

В ряде исследований у больных со стенокардией напряжения показано достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, времени до возникновения депрессий ST при проведении нагрузочных

проб. Так, в мультицентровом плацебо контролируемом исследовании (Cherchi A., 1990) у пациентов со стабильной стенокардией показано достоверно большее, чем на фоне плацебо, снижение (вплоть до полного исчезновения) частоты приступов стенокардии, потребности в других кардиоактивных препаратах. В другом контролируемом исследовании, проведенном L.Cacciatore с соавторами (1991) лечение в течение 6 месяцев L-карнититом улучшало функцию сердца, при этом большее число пациентов достигали I функционального класса стенокардии. По данным С. Canale (1998) лечение L-карнитином в течение 30 дней в суточной дозе 3 г (16 пациентов со стабильной стенокардией) приводило, по данным ЭхоКГ, к улучшению параметров функции левого желудочка и меньшей распространенности проявлений ишемической дисфункции. В сравнительном перекрестном исследовании, включавшим 46 пациентов, Bartels и соавторы (2001) оценивали эффективность приема в течение 6 недель 1,5 г пропионил-L-карнитина и дилтиазема (в течение 3 нед в дозе 180 мг и последующих 3 нед 360 мг). Оба типа терапии приводили к сопоставимому увеличению продолжительности нагрузки ( $582 \pm 35$  с для пропионил-L-карнитина и  $588 \pm 33$  с для дилтиазема), времени до появления депрессии ST ( $436 \pm 38$  и  $465 \pm 36$  с соответственно) и к увеличению времени до появления депрессии сегмента ST по сравнению с исходным (на 20 и 28% соответственно). В обоих случаях значимо уменьшалась степень депрессии ST на максимуме нагрузки (на 23 и 35%;  $p < 0,05$ ). Дилтиазем в отличие от L-карнитина увеличивал время до появления нагрузочной стенокардии (в среднем на 22%). В то же время, по данным суточного мониторирования ЭКГ, противоишемический эффект был незначительно более выражен при использовании L-карнитина. В период исследования отмечено уменьшение частоты приступов стенокардии на 70 и 57%, в то же время потребность в приеме нитроглицерина снижалась на 57 и 70% соответственно при приеме

пропионил-L-карнитина и дилтиазема. Следует отметить, что большее число пациентов предъявляли жалобы на сердцебиение при приеме дилтиазема, чем L-карнитина.

Целый ряд клинических исследований посвящен изучению эффектов L-карнитина при острой ишемии миокарда. Так, исследования А. Rebuzzi и соавт (1998) показали, что введение L-карнитина пациентам с острым коронарным синдромом в течение 8 ч после начала симптомов уменьшает распространенность инфаркта миокарда (ИМ). В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании введение L-карнитина (2 г/сут) к 28-му дню от начала заболевания (101 пациент) обеспечивало достоверно меньшие уровни креатинфосфокиназы (КФК), чем на фоне плацебо ( $95,5 \pm 23,6$  и  $116,2 \pm 26,2$  Ме/л;  $p < 0,01$ ), фракции MB КФК ( $58,6 \pm 16,6$  и  $73,3 \pm 21,5$  Ме/л;  $p < 0,01$ ). Меньшим был и индекс QRS на ЭКГ, определенный как сумма зубцов Q и R в отведениях  $V_1$ — $V_6$  ( $7,4 \pm 1,2$  с против  $10,7 \pm 2,0$  с;  $p < 0,01$ ) [60]. Аналогично в другом многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (351 пациент с ИМ) при введении L-карнитина в течение 48 ч, начатом в течение 8 ч от начала заболевания, снижение вольтажа зубца R оказалось на 15% меньше, чем на фоне плацебо. Кроме того, в группе больных, леченных L-карнитином, меньшим было число эпизодов ишемии (17,6% против 36%; отношение шансов — ОШ 0,49 при 95% ДИ от 0,98 до 0,24) и число пациентов с СН III/IV функционального класса по классификации NYHA в сочетании с увеличением левого желудочка — 23,4% против 36% пациентов; ОШ — 0,56 при 95% ДИ от 1,86 до 0,17 (Chiariello M. 1999).

По данным Piceto S. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CEDIM (The L-Carnitine Ecardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico, 472 пациента с первичным передним ИМ) L-карнитин или плацебо вводили в течение 5 дней внутривенно в суточной дозе 9 г и затем давали в течение 12 мес внутрь в суточной дозе 6 г. В группе,

получавшей L-карнитин, наблюдалось достоверное снижение объемов сердца, начиная с 3-го месяца терапии (конечный систолический объем  $55,0 \pm 1,63$  мл против  $58,9 \pm 1,75$  мл;  $p=0,03$  и конечный диастолический объем —  $99,3 \pm 2,06$  мл против  $105,4 \pm 2,37$  мл;  $p=0,01$ ). Значимых различий по ФВ к 12-му месяцу лечения не наблюдалось ( $45,8 \pm 0,57\%$  против  $45,2 \pm 0,52\%$ ;  $p=0,46$ ). В другом исследовании (160 пациентов после ИМ) показано, что прием L-карнитина в течение года по сравнению с плацебо приводил к более выраженному снижению систолического АД, улучшению функции левого желудочка и уменьшению частоты приступов стенокардии (Davini P. 1998).

Данные по снижению смертности пациентов с ИМ разноречивы, что может быть обусловлено различными протоколами введения L-карнитина. Так, в исследовании CEDIM различий по смертности не получено, не было различий также по частоте смертельных исходов или случаев развития СН ( $6\%$  против  $9,6\%$  в группе плацебо; различия недостоверны). В то же время отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме и не было отмены препарата из-за побочных эффектов. В других исследованиях (Singh R. 1998) отмечено значительное уменьшение смертности ( $1,2\%$  против  $12,5\%$ ;  $p<0,005$ ). Меньшим был комбинированный показатель смертности от заболеваний сердца + частота развития нефатального ИМ ( $15,6\%$  против  $26\%$  в группе плацебо). Положительный эффект, возможно, обусловлен протективным эффектом в отношении некроза сердца и осложнений в течение первых 28 дней. Хотя в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CEDIM 2 (2330 пациентов с острым передним ИМ) L-карнитин вводили инфузионно в вену в дозе 9 г/сут в течение первых 5 дней и затем в течение 6 мес внутрь в дозе 4 г/сут, не выявлено существенного влияния на смертность и частоту развития СН ( $9,2\%$  против  $10,5\%$  в группе плацебо;  $p=0,27$ ). Однако одним из наиболее важных результатов этого исследования явилось

значимое снижение ранней смертности после ИМ — на 5-е сутки острого периода снижение составило 39% (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,37 до 0,98;  $p=0,04$ ) [13]. Отчасти снижение смертности в ранние сроки ИМ (2-е сутки) может быть обусловлено снижением у большего числа пациентов частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций (IVa и IVb по Lown) при введении 5 г L-карнитина, чем у пациентов, получавших плацебо ( $p=0,028$ ) [13]. Сходные данные получены в параллельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 56 пациентов с ИМ, которым в течение 36 ч вводили L-карнитин в дозе 100 мг/кг каждые 12 ч в период от 5 до 12 ч от начала заболевания. В группе, получавших L-карнитин, эпизоды нарушений ритма уменьшались на 80% и достоверно сокращалось время регистрации мультиформных или парных экстрасистол (Rizzon F. 2000).

Особый интерес представляет применение L-карнитина при операциях аортокоронарного шунтирования и чрескожной ангиопластики (АКШ и ЧКА). Так, 96 пациентов с ИМ без подъема ST в течение 24 ч после проведения коронарной ангиопластики были рандомизированы на группу, в которой вводили L-карнитин в дозе 5 г/сут болюсом за 30 мин до ЧКА и в последующие 3 дня по 10 г/сут инфузионно, и группу контроля. В группе лечения меньшим ( $p<0,01$ ) через 12 и 24 ч после хирургического вмешательства был максимальный уровень МВ-КФК и через 8 ч — уровень тропонина I. Многофакторный анализ показал, что терапия L-карнитином была независимым предиктором уменьшения уровня МВ-КФК ( $r=0,596$ ;  $p<0,001$ ) и тропонина I ( $r=0,633$ ;  $p<0,001$ ) [17].

В исследовании, проведенным Corbucci G.G. и соавторами (1999), у пациентов, которым в отличие от группы плацебо проводилось экстракорпоральное кровообращение во время АКШ, назначение L-карнитина предупреждало развитие ишемических изменений и сохраняло в пределах нормы уровень лактата, пирувата, отношения

сукцинат/ фумарат, отражающих гликолитический клеточный метаболизм.

Весьма интересные и важные данные получены у 27 пациентов с кардиогенным шоком. В открытом исследовании показано назначение L-карнитина в виде внутривенного болюса 4 г с последующей инфузией 6 г в период шока, обеспечив к 10-му дню 77,8% выживаемость, что существенно выше указываемых в литературе 25—30% (Corbucci G. 1997).

Таким образом, приведенный краткий обзор по клиническому применению L-карнитина у больных с различными формами ИБС свидетельствует об огромном потенциале этого препарата. Следует отметить, что приведенные исследования различались не только по структуре, но по длительности приема и используемым дозировкам L-карнитина. Следовательно, требуются дополнительные исследования для определения необходимости применения и оптимального режима дозирования L-карнитина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией в широкой практике.

### **Вывод к главе 1.**

По данным обзора современной литературы в прогнозе и исходе ОКС большое значение придается нарушению внутрисердечной гемодинамики, состоянию систолической и диастолической функции сердца, нарушению функции эндотелия, системному воспалению и состоянию антиоксидантной системы. В последние годы в лечении больных с кардиальной патологией все больше внимания уделяется применению препаратов с метаболическим действием. Особый интерес в этом плане представляет L карнитин. В то же время недостаточно работ по применению L-карнитина при ОКС, что явилось основанием для проведения данного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика обследованных больных

Под наблюдением находились 60 пациентов с диагнозом ОКС без подъёма ST сегмента в возрасте от 57 до 67 лет. Средний возраст составил  $62 \pm 1,6$  лет. Среди больных мужчин было 36 (60 %), женщин 24 пациента, что составило 40% от общего количества больных (табл.2.1.1.). Критерии включения в исследование: ангинозная боль в области сердца не купируемая приемом нитроглицерина, сопровождающаяся характерной для ишемии депрессией ST сегмента более 1,5мм (с момента появления болевого синдрома прошло не более 10 часов). Критерии исключения: наличие аритмии, симптоматическая артериальная гипертензия, ОКС с элевацией ST сегмента, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, острая аневризма ЛЖ, системные заболевания крови и соединительной ткани, требующие гормональной терапии, острые инфекционные заболевания, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, психические нарушения. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц, сопоставимые с основной группой по полу, весу и возрасту.

Таблица

#### 2.1.1

Распределение больных с ОКС по изучаемым группам

Исследуемые группы больных	Женщины	Мужчины	Всего
1 гр. Стандартная терапия (n=30)	11	19	30
2 гр. Стандартная терапия+ L-карнитин	13	17	30

(n=30)			
Всего	24 (40%)	36 (60%)	60

Больные ОКС были госпитализированы и проходили обследование и лечение в отделении кардиологической реанимации 7 городской больницы и палатах интенсивной терапии Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации. Там же проходили обследование и участники контрольной группы.

У обследуемых больных в первый день наблюдения были собраны жалобы, характерной для данной нозологии, анамнез, проведены общепринятые и специальные лабораторные и инструментальные исследования, соответственно поставленным задачам исследования. Диагноз ОКС устанавливался по результатам клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. Первичное исследование больных проводилось сразу после прибытия в отделение в 1 сутки, далее на 10 сутки заболевания. Таблица 2.1.2.

Некоторые исходные биохимические показатели крови больных с  
ОКС  
(M±m)

Показатель	Исследуемые группы больных	
	1груп па (n=30)	2гру ппа (n=30)
Глюкоза в крови моль/л	5,27± 0,76	5,34 ±0,81

АЛТ МЕ/л	31,3± 3,2	32,2 ±4,1
АСТ МЕ/л	38,5± 4,9	47,9 ±5,2
Билирубин мкмоль/л	17,4± 1,3	19,1 ±1,7
Мочевина ммоль/л	7,6±0, 54	8,1± 0,72
Креатинин мкмоль/л	84,7± 6,2	85,1 ±7,3
ОХС, ммоль/л	7,97± 0,31	7,04 ±0,47
ХС ЛНП, моль/л	3,1±0, 16	3,39 ±0,19
ТГ мкмоль/л	2,43± 0,21	2,27 ±0,1

У 83,3% (50 больных) пациентов в анамнезе имелась гипертоническая болезнь II стадии, с 1 и 2 степенью показателей артериального давления. Средняя продолжительность болезни (повышения АД) составила от 2 до 5 лет. 38 пациентов (63,3%) имели избыточную массу тела (ИМТ 28-29), у 5 пациентов (8,3%) выявлена ожирение 1 степени (ИМТ 30-31). Гиперхолестериемия была выявлена у 58 больных, что составило 96,6% от общего количества больных (табл. 2.3.)..

Всем пациентам было назначена (по рекомендациям ESC GUIDELINES DESK REFERENCE 2011) стандартная базисная терапия (бета-блокаторы, иАПФ/АРА, диуретики, статины, дезагреганты, антикоагулянты)

Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-ой группы (30 пациентов с ОКС без подъёма ST сегмента) фоне стандартной базисной терапии был назначен L-карнитин в дозе 5г/сут в течении 5 дней, с последующим приемом в поддерживающей дозе 1г/сут в течении 5 дней.

II-ю группу составили 30 больных, отвечавших критерию включения в исследование, проходивших лечение по поводу ОКС без подъёма ST сегмента и не получавших средств метаболического действия.

Больные в обеих группах были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологией. (табл. 2.1.3.).

Согласно задачам исследования на 1-е, 10-е сутки исследования всем пациентам проводились следующие исследования: ЭхоКГ, оценка ЭЗВД, определение уровней СРБ и СОД плазмы крови.

Таблица 2.1.3

Распределение больных с ОКС по группам в зависимости от  
сопутствующих заболеваний

Сопутствующие состояния	Исследуемые группы		Все го
	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	
Гипертоническая болезнь	20	30	50
Хронический бронхит	4	5	9
ИМТ > 25	20	23	43
Хронический гастрит	6	4	10
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	3	5
Хронический холецистит	6	6	12

Остеохондроз шейного, поясничного отдела позвоночника	11	15	26
--	----	----	----

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Лабораторные методы исследования

#### Исследование С-реактивного белка

Количественное и качественное определение в неразбавленной сыворотке крови С-реактивного белка производился методом основанном на иммунологической реакции между С-реактивным белком в образце сыворотки пациента и соответствующими антителами к сыворотке человека, иммобилизированными на латексных частицах [219].. Использовали тест фирмы Human GmbH (Германия)- HUMATEX CRP. Данный тест определяет CRP при концентрации в сыворотке от 6 mg/l и выше.

#### Определение СОД.

Активность СОД регистрируется по интенсивности ингибирования источником фермента восстановления нитросинего тетразолия.

Навеску ткани 40 мг гомогенизируют в 2 мл фосфатного буфера (рН 7,8) с добавлением 0,05 М ЭДТА. Лизат получают, добавляя к 1 мл гомогената 300 мкл  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и 0,5 мл смеси хлороформ:этанол (3:5). Гомогенат обрабатывают в ледяной бане с последующим центрифугированием при 6000 об./мин в течение 15 минут. Работают с супернатантом. Реакционная смесь содержит 0,3-0,2 мл лизата,  $3 \cdot 10^{-3}$  М феназинметосульфата,  $1,25 \cdot 10^{-5}$  М тетраозия нитросинего.

В опытных и контрольных пробах реакцию запускают 0,1-0,15 мл 0,1 мМ НАД·Н. Инкубацию ведут в течение 10 минут при 20-22 °С. Оптическую плотность регистрируют при 540 нм против смеси, содержащей все компоненты, кроме НАД·Н. За единицу активности

СОД принимают такое количество фермента, которое, будучи добавлено к смеси, уменьшает скорость неингибированной реакции на 50%. Результат рассчитывают в удельных единицах активности фермента на 1 мг белка.

### 2.2.2 Инструментальные методы исследования

**Эхокардиография (ЭхоКГ)** проводилась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) в В и М режимах лежа на левом боку [172,17]. В М-режиме из парастернального доступа по длинной оси [68] измерялись следующие параметры: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в систолу и диастолу (МЖПс, ЗСЛЖс, МЖПд, ЗСЛЖд), толщина правого желудочка в диастолу (ТПЖд) и показатель сепарации передней створки митрального клапана (E-point septal separation – EPSS). Артериальное давление (АД) измеряли по методу Н. С. Короткова, среднее АД рассчитывалась по формуле Хи-Кема [8].

Конечно-диастолический (КДО ЛЖ) и конечно-систолический объемы (КСО ЛЖ) рассчитывались по формуле Teicsholz L. E. И соавт. [144], ударный объем (УО) ЛЖ определялся как разность КДО и КСО, фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывался по формуле  $ФВ_{ЛЖ} = ((КДО_{ЛЖ} - КСО_{ЛЖ}) / КДО_{ЛЖ}) * 100 (\%)$ . По общепринятым формулам рассчитывались: сердечный индекс (СИ, л/мин\*м<sup>2</sup>), минутный объем крови (МОК, л/м), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПС, дин\*с\*см<sup>2</sup>), индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС<sub>ЛЖ</sub>) [69], скорость циркулярного сокращения волокон миокарда ( $V_{cf_{ЛЖ}}$ ) [11]. По наиболее распространенной формуле Devereux R.V. и соавт. рассчитывалась масса

миокарда ЛЖ (ММлж) [68], далее рассчитывали отношение  $KDO_{ЛЖ}/MM_{ЛЖ}$  (мл/г) [18].

По методу Ratshine R. A. и соавт. рассчитывалось внутримиекардиальное напряжение (ВМН) в конце периода изометрического сокращения ЛЖ

Пиковый систолический стресс (ПСС) и конечно-систолический стресс (КСС) определяли по формуле Devereux R. В. и соавт [157].

**Допплер-эхокардиография (До-ЭхоКГ)** проводилась в импульсном режиме по стандартной методике L. Hatle, B. Angelsen [104]. До-ЭхоКГ выполнялась в В-режиме, трансмитральный кровоток регистрировался из апикального доступа в 4-х камерной позиции, транстрикуспидальный кровоток регистрировался из высокой апикальной или короткой парастернальной позиции, трансаортальный- из апикального доступа в 5-ти камерной позиции, кровоток на уровне клапанов легочной артерии- из парастернального доступа по короткой оси.

Измерялись и рассчитывались следующие показатели:

Индексы систолического потока в выходных трактах ЛЖ и ПЖ- продолжительность периода изометрического напряжения (ПИН,мс), продолжительность периода изгнания (ПИ, мс), соотношение ПИН/ПИ (%), максимальная скорость изгнания ( $V_m$ , м/с), время ускорения изгнания (ВУИ, мс) и скорость ускорения изгнания (СУИ, м/с<sup>2</sup>).

О состоянии ДФ ЛЖ [11] судили по таким параметрам как пиковой скорости раннего (PE, м/с) и предсердного наполнения (РА, м/с), соотношению PE/РА (от.ед.). Конечно- диастолическое давление (КДД) ЛЖ рассчитывался по формуле Störk Th.K. и соавт. [173].

По формуле P.L.Temporelli и соавт. рассчитывали давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) [146], а среднее давление в легочной артерии ( $P_{ЛА}$ ) рассчитывали с помощью формулы Mahar G. и соавт. [132].

Для выделения типов ДД ЛЖ была использована классификация Канадского Общества Эхокардиографии.

### **Допплерографии плечевой артерии**

Состояние эндотелиальной функции оценивали по данным доплерографии плечевой артерии по методики D.S. Celemajer (1992) с помощью пробы с реактивной гиперемией. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7,5-12 МГц с фазовой решеткой ультразвуковой системы En Visor С Philips(Голландия). ПА лоцировалась в продольном сечении на 4-5 см 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 место 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 течении первых 15 сек. и через 60 сек. Оценивали следующие параметры:

$D_0$  – диаметр правой плечевой артерии (ПА), см

$D_1$  – диаметр ПА после пробы с РГ, см

$V_0$  – исходная скорость кровотока в ПА, см/с

$V_1$  – скорость кровотока в ПА после РГ, см/с

Изменение сосудистого диаметра после реактивной гиперемии оценивали в процентах к исходной величине по следующей формуле:

$$\text{ЭЗВД} = (D_1 - D) / D \times 100\% \quad (2.9),$$

Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации и вазоконструкцию считали патологической реакцией.

**Вывод к главе 2.** Под наблюдением находились 60 пациентов с диагнозом ОКС без подъёма ST сегмента в возрасте от 57 до 67 лет. Средний возраст составил  $62 \pm 1,6$  лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-ой группы (30 пациентов с ОКС без подъёма ST сегмента) фоне стандартной базисной терапии был назначен L-карнитин в дозе 5г/сут в течении 5 дней, с последующим приемом в поддерживающей дозе 1г/сут в течении 5 дней. II-ю группу составили 30 больных, отвечавших критерию включения в исследование, проходивших лечение по поводу ОКС без подъёма ST сегмента и не получавших средств метаболического действия. Лабораторные методы исследования: исследование С-реактивного белка, определение СОД в крови. Инструментальные методы исследования: эхокардиография, доплер-эхокардиография, доплерографии плечевой артерии.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.**

### **3.1. Состояние внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ОКС на фоне традиционной терапии и комбинированной с включением L-карнитина .**

В последние годы клиницисты активно стали изучать роль систолической и особенно диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) при ИБС.

По результатам ЭхоКГ у наблюдаемых нами больных имелись нарушения внутрисердечной гемодинамики. Наличие артериальной гипертензии у подавляющего количества больных способствовало снижению интенсивности функционирования ЛЖ (ИФЖ) и увеличению постнагрузки (ОПС) в обеих группах исследования. Несмотря на то, что толщина стенок ЛЖ была сопоставима с контролем, масса миокарда была значительно увеличена в обеих группах исследования, что было связано в основном с достоверным увеличением объемов ЛЖ (КДО и КСО). Несмотря на это, увеличение объемов не давало сил для сокращения, о чем свидетельствовало достоверное снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ) у наблюдаемых больных. Полостные размеры ЛЖ также достоверно превышали показатели контрольной группы. В то же время перегрузка давлением и объемом в некоторой степени компенсируются увеличением ММлж и полости ЛЖ, о чем свидетельствуют сравнительно нормальные показатели УО и МОК в обеих группах исследования.

При анализе диастолической функции ЛЖ мы наблюдаем достоверное увеличение предсердной систолы (РА) и снижение раннего диастолического наполнения. Вследствие этого достоверно снижается РЕ/РАлж (РЕ) у больных с ОКС. Увеличение РА происходит в ответ на повышение жесткости миокарда ЛЖ и снижение раннего

диастолического наполнения ЛЖ. Данное увеличение предсердной систолы является компенсаторным механизмом и направлено на нормальное поддержание выброса крови в аорту во время систолы.

Таблица 3.1.1

Исходные значения показателей внутрисердечной гемодинамики левого желудочка в группах больных ОКС.

Группа Показатель	I Группа	II Группа	Контрольная группа.
ИФЖ	0,24±0,0 6	0,25±0,0 6	0,29±0,04
ЛП, см	3,55±0,5 6	3,49±0,4 9	3,0±0,6
КДО <sub>ЛЖ</sub> , мл	139±43,7 *	138±40,3 *	120±20,7
ФВ <sub>ЛЖ</sub> , %	52,9±6,3 *	53,4±6,9 *	59±3,3
КСР <sub>ЛЖ</sub> , см	4,0±0,6	3,9±0,5	3,5±0,4
КДР <sub>ЛЖ</sub> , см	5,2±1,2*	5,1±1,0*	4,6±0,6
УО	68±12,3	69±10,5	70±11,0
МОК, л/мин	4,5±1,4*	4,5±1,3	4,6±1,2
МЖП <sub>д</sub> , см	1,0±0,1	1,0±0,1	0,93±0,09
ЗСЛЖ <sub>д</sub> , см	0,9±0,1	0,9±0,1	0,91±0,08
ММ <sub>ЛЖ</sub> , г	227,9±68 ,1*	225,0±72 ,3*	172,3±39,5
ОПС, дин*с*см <sup>-5</sup>	2010±71 3,3	2012±71 3	1665,9±423,5
PE, м/с	0,64±0,1 7	0,64±0,1 9	0,69±0,08

РА, м/с	0,68±0,1 9	0,65±0,1 9	0,60±0,09
РЕ/РА, отн. ед.	1,0±0,37 *	1,1±0,6*	1,16±0,15

Примечание\*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таким образом, в первые сутки нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ наблюдаются практически у всех больных с ОКС.

В результате проведенного лечения изучаемые показатели внутрисердечной гемодинамики имели тенденцию к улучшению, хотя не достоверную (табл.3.1.2.). Возможно, это связано с трансформацией у части больных ОКС в инфаркт миокарда. В то же время в группе больных, которым в схему традиционной терапии был включен L-карнитин имеется более положительная динамика ряда показателей систолической и диастолической функции левого желудочка. Так, у больных, принимавших карнитин такие показатели как КДОЛЖ и ОПС имел более выраженную тенденция к уменьшению, повысилась ФВ, приблизились к контрольным значениям показатели УО. Уменьшение общего периферического сопротивления, снижение показателей КДО левого желудочка способствуют повышению фракции выброса ЛЖ и, соответственно, увеличению ударного и минутного объема крови

Эти позитивные сдвиги в показателях внутрисердечной гемодинамики могут быть связаны с антиишемическим эффектом L-карнитина. Так как, установлено, что в период ишемии уровень свободного и общего L-карнитина уменьшен в зоне ишемии и вокруг нее [11]. Введение L-карнитина подавляет дисфункцию МХ, возникающую при ишемии/ реперфузии и связанной с ней активацией мега-поры, размер которой позволяет транспортироваться веществам с молекулярной массой 1500 Да. Проапоптозные митохондриальные белки выходят в цитоплазму и активируют ферментативный каскад,

приводит к исчезновению градиентов ионов через внутреннюю мембрану МХ, торможению или полной остановке синтеза АТФ и гибели клеток по одному из двух механизмов — апоптозу или некрозу [1,9].

Таблица 3.1.2.

Значения показателей внутрисердечной гемодинамики левого желудочка в группах больных с ОКС на проводимого лечения.

Показатель	I Группа Стандартная терапия+ L-карнитин		II Группа Стандартная терапия	
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки
ИФЖ	0,24±0,06	0,25±0,06	0,25±0,06	0,26±0,04
ЛП, см	3,55±0,56	3,45±0,48	3,49±0,49	3,40±0,60
КДОЛЖ, мл	139±43,7	135,6±47,8	138±40,3	136±39,8
ФВЛЖ, %	52,9±6,3	55,1±4,64*	53,4±6,9	54,2±3,3
КСРЛЖ, см	4,0±0,6	3,9±0,7	3,9±0,5	3,9±0,4
КДРЛЖ, см	5,2±1,2	5,0±0,7*	5,1±1,0	5,0±0,6
УО	68±12,3	70,5±10,7*	69±10,5	70±10,0
МОК, л/мин	4,5±1,4	4,6±1,1	4,6±1,3	4,6±1,2
МЖПд, см	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1

ЗСЛЖд, см	0,9±0,1	0,9±0,09	0,9±0,1	0,9±0,08
ММЛЖ, г	227,9± 68,1	227,2±48, 1	225,0±7 2,3	225,5±39,5
ОПС, дин*с*см-5	2010±7 13,3	1945,0±7 16,5*	2012±71 3	1975,0±51 5,5*
РЕ, м/с	0,64±0, 17	0,65±0,09	0,64±0,1 9	0,65±0,1
РА, м/с	0,68±0, 19	0,66±0,1	0,65±0,1 9	0,65±0,09
РЕ/РА, отн. ед.	1,0±0,3 7*	1,12±0,11	1,1±0,60 *	1,11±0,90*

Примечание\*-p<0,05 по отношению к группе до лечения

### **3.2. Состояние эндотелиальной функции у больных с ОКС на фоне стандартной терапии и с включением L-карнитина**

За последнее десятилетие накоплен значительный объем клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что одним из ведущих патофизиологических механизмов, способствующих становлению, прогрессированию ишемической болезни сердца и возникновению ее осложнений, является дисфункция сосудистого эндотелия. ЭД является одним из самых ранних маркеров и важных патогенетических звеньев атеросклероза, при котором нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин — PGI), и факторами, повреждающими стенку сосуда (ЭТ-1, тромбоксан A<sub>2</sub>, супероксид-анион).

В нашем исследовании для оценки функции эндотелия мы применили пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии с применением ультразвука высокого разрешения, предложенную в 1992г. D. S. Celermajer и соавт [101]. Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота и другие вазодилататоры в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемию). Следует отметить, что в 2002г. были опубликованы современные международные рекомендации по ультразвуковому исследованию ЭЗВД, а указанный метод признан безопасным и высокоспецифичным в оценке степени выраженности дисфункции эндотелия [39, 239]. У обследуемых нами больных были изучены следующие параметры: диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней исходно ( $D_0$   $V_0$ ), после 5–минутной окклюзии - реактивная гиперемия - в первые 15 секунды ( $D_1$   $V_1$ ). Вазодилатация рассчитывалась как относительный прирост диаметра сосуда. Нормальной реакцией ПА считалось ее расширение на фоне реактивной гиперемии(ЭЗВД) на 10% и более При ЭЗВД  $\Delta D < 10\%$  диагностировали ДЭ, при  $\Delta D < 0\%$  - парадоксальную вазоконстрикцию. Как видно из полученных данных у наблюдаемых нами больных с ОКС имеется снижение ЭЗВД ниже 10% (6,64-6,66%) , что свидетельствует о наличии явной эндотелиальной дисфункции.

Проанализировав данные пробы с РГ в совокупности с показателями скорости кровотока нами было отмечено, что в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе почти в два раза диаметр плечевой артерии увеличился на 12%, у больных с ОКС скорость кровотока повысилась достоверно, а диаметр артерии практически не изменился. (табл. 3.2.1.). Таким образом, при увеличении механического стимула, т.е. скорости кровотока у больных ОКС не происходило соразмерного возрастания диаметра сосуда.

Таблица 3.2.1.

Исходные показатели эндотелий зависимой вазодилатации  
плечевой артерии у больных с ОКС

Показатель	I группа	II группа	Группа контроля
ЛСК (V0) исходно (см/с)	50,1±2,7 *	51,7±1,8*	54,7±3,8
ЛСК после (V1) (см/с)	87,5±5,6 *	86,2±5,3*	102,4±5,8
D артерии исходно (D0), (мм)	4,46±0,1	4,48±0,2	4,43±0,13
D артерии после (D1), (мм)	4,8±0,1	4,85±0,1	4,9±0,13
Δ диаметра ЭЗВД (%)	6,64±1,0 *	6,66±1,6*	12,9±1,6

Примечание: \*-p<0.05 по сравнению с показателями контроля

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной дисфункции эндотелия у больных с ОКС, в частности ЭЗВД, показатели которой оказались в два раза ниже контрольных значений. .

На фоне проводимого лечения отмечается положительные изменения показателей доплерографии плечевой артерии.

Исходная линейная скорость кровотока в плечевой артерии несколько увеличивается как в группе больных, получавших стандартную терапию, так и в группе больных, которым в стандартную терапию был включен L карнитин. После проведения после 5–минутной окклюзии -реактивная гиперемия - в первые 15 секунды скорость кровотока в группе больных, получавших L карнитин, достоверно увеличивается и приближается к контрольным значениям. В этой же группе больных на повышение скорости кровотока отмечается

увеличение диаметра плечевой артерии (хотя и недостоверное). Это свидетельствует о восстановлении соразмерности диаметра механическому стимулу у больных с ОКС на фоне проводимой терапии. При изучении показателей прироста диаметра плечевой артерии, нами было выявлено увеличение значений ЭЗВД как на фоне традиционной терапии, так и с включением L карнитина. В то же время значения ЭЗВД при применении L карнитина были достоверно выше и практически достигали нормальных показателей (Нормальной реакцией ПА считается ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более). Полученные данные свидетельствуют о частичном восстановлении способности эндотелия высвобождать оксид азота и другие вазодилататоры в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемию).

Таблица 3.2.2.

Показатели эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных с ОКС на фоне проводимой терапии

Показатель	Контроль	Исходно		10е сутки	
		I группа	II группа	I группа	II группа
ЛСК (V0) исходно (см/с)	54,7 ±3,8	50,1± 2,7*	54,7± 1,8*	51,7±3, 8**	52,8±3 ,1
ЛСК после (V1) (см/с)	102,4 ±5,8	87,5± 5,6*	86,2± 5,3*	100,4±5 ,8**	95,5±5 ,8**
D	4,43	4,46±	4,48±	4,44±0,	4,45±0

артерии исходно (D0), (мм)	±0,13	0,1	0,2	13	,18
D артерии после (D1), (мм)	4,91 ±0,13	4,80± 0,1	4,85± 0,1	4,88±0, 13	4,84±0 ,19
Δ диаметра ЭЗВД (%)	12,9 ±1,6	6,,64± 1,0*	6,66± 1,6*	9,7±1,6 **	8,6±1, 11**

Примечание: \*-p<0.05 по сравнению с показателями контроля, \*\* p<0.05 по сравнению с группой до лечения

Положительная динамика показателей ЭД под влиянием L карнитина возможно связана с его способностью поддерживает соотношение между ацилкарнитинами (эфирная форма L-карнитина) и свободным L-карнитином, обладая антиоксидантными свойствами, защищает клетки сосудов от последствий оксидантного стресса, гипоксии. Тем самым L карнитин тормозит активность АТ II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилаторный эффект NO. Он также может первично влиять на клеточные взаимодействия эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток, моноцитов и тромбоцитов, которые важны в ранние фазы развития атеросклероза [5,10] .

### **3.3 Влияние L-карнитина на системное воспаление и оксидативный стресс у пациентов с ОКС.**

В течение последнего десятилетия стало очевидным, что воспалительный процесс, характеризующийся активацией и пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток с

образованием большого количества провоспалительных медиаторов, играет важную роль в развитии атеросклероза. Системная воспалительная реакция, или острофазный ответ в настоящее время рассматривается как один из наиболее значимых механизмов патогенеза хронических и острых сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [11,13,144].

Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активности воспаления, особое значение придают СРБ, относящемуся к белкам острой фазы воспаления [140]. СРБ обнаруживается в атеросклеротических бляшках, и, более того, показано, что в бляшках каротидной артерии происходит локальный синтез СРБ, что может быть причиной неоваскуляризации и повышения риска геморрагической трансформации.

Мета-анализ результатов ряда исследований, в которых в течение 6 лет были изучены 1053 случая нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС показал, что у пациентов с уровнем СРБ в плазме более 2,4 мг/л наблюдается почти двукратное увеличение риска последующего развития сосудистых осложнений в сравнении с лицами, у которых уровень СРБ плазмы не превышал значения 1 мг/л. [52].

В связи с этим в своем исследовании мы изучили влияние Lкарнитина на показатели СРБ, как информативного маркера системного воспаления.

Как видно из полученных результатов у больных с ОКС повышен уровень С реактивного белка до 32 что свидетельствует о наличии острого системного воспаления. Острая воспалительная реакция как известно усугубляет течение заболевания и ухудшает прогноз у больных с острой ишемией миокарда.

Таблица 3.3.1.

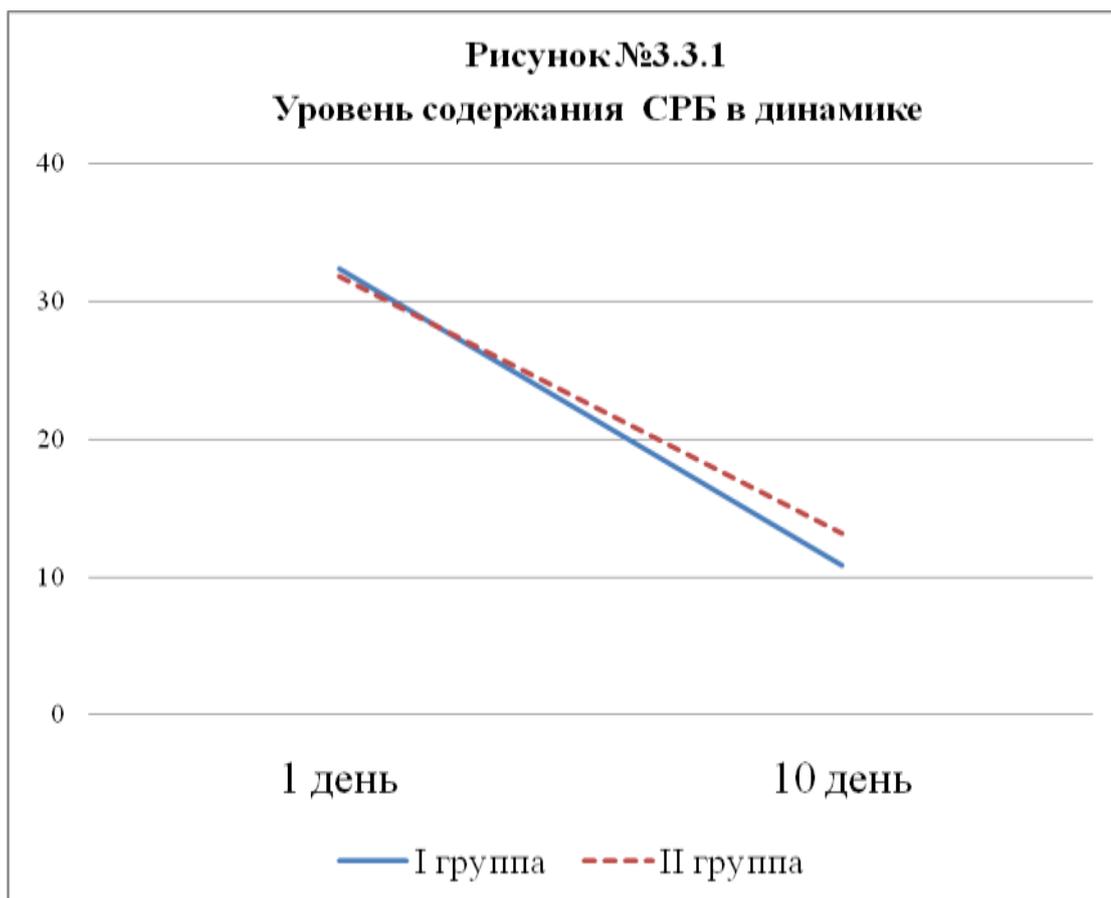
Динамика значений СРБ у больных ОКС на фоне лечения.

Показатели	I группа		II группа		Контрольная группа
	1-й день	10-й день	1-й день	10-й день	
СРБ	32,3		31,8		

В динамике уровень СРБ на фоне лечения имели тенденцию к снижению в обеих группах. Стоит отметить, что в группе с включением L-карнитина скорость и степень снижения были более выраженными по сравнению со II группой (таблица 3.3.1). Так в группе L-карнитина уровень СРБ снизился на 66,5%, во II группе – 55,7%. Разница в результирующих показателях ( $\Delta$ ) между группами по содержанию СРБ составила 10,8% в группе с L-карнитином.

Поскольку С-реактивный белок не является "пассивным наблюдателем", а играет активную роль в прогрессии атеросклероза, исследования уровня высокочувствительного С-реактивного белка могут быть полезными для таргетной (целенаправленной) терапии. Тот факт, что на фоне приема L-карнитина в сочетании со стандартной-базисной терапией, наблюдается тенденция к снижению СРБ, может послужить благоприятным звеном в прогнозе течения постинфарктного периода. Положительный эффект L-карнитина в сочетании со стандартной-базисной терапией можно объяснить выраженными антиоксидантными свойствами препарата, и его способностью снижать активность провоспалительных факторов. Данный фармакодинамический эффект L-карнитина реализуется как за счет собственного выраженного

антиоксидантного действия, так за счет повышения активности ферментов антиоксидантной системы.



В связи с этим, на следующем этапе нашего исследования мы изучили и оценили изменение активности ключевого фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы при применении препарата L-карнитина.

В последние годы в фундаментальной кардиологии большой интерес вызывает окислительный или оксидативный стресс, которому отводится ключевая роль в инициации повреждения сосудов. Доказана роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе развития ишемии миокарда и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, что сопровождается «всплеском» свободнорадикальных процессов и утяжелением этих состояний. Одним из механизмов увеличения содержания продуктов ПОЛ при ишемии миокарда является

ингибирование активности антиоксидантных ферментов, прежде всего – глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в ишемизированной ткани. При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов, их гибель и, как следствие, снижение функциональных свойств миокарда.

В связи с вышеизложенным на следующем этапе нашего исследования мы изучили влияние L карнитина на уровень наиболее значимого антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД). СОД превращает супероксид в перекись водорода, т.е. является одним из первичных антиоксидантов. Супероксиддисмутаза наряду с другими биоантиоксидантами играет важную роль в регуляции свободно радикальных процессов в клетке и отвечает за образование и метаболизм активных форм кислорода, утилизацию перекисных продуктов [глутатионпероксидазы (GSH-пероксидазы), глутатион-S-трансферазы (GSH-трансферазы)].

Результаты проведенных исследований показали, что у больных с ОКС наблюдается снижение уровня супероксиддисмутазы (СОД). Наблюдения за показателями оксидантного стресса в динамике лечения показали увеличение содержания СОД в обеих группах. Так на 10 сутки в группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с L-карнитином, уровень СОД возрос на 29%, тогда как в группе без L-карнитина прирост составил 18%. (рис.2).

Как указывалось выше при ОКС оксиданты и свободные радикалы накапливаются в ишемизированной зоне, и их воздействие на миокард является центральным механизмом постишемического повреждения при развитии реперфузионного синдрома, который ассоциирован с потенциально фатальными нарушениями ритма. Хотя кардиомиоциты экспрессируют эндогенные ферменты, защищающие от воздействия свободных радикалов, такие как СОД, каталаза, глутатион пероксидаза,

их антиоксидантная защита недостаточна после возникновения ишемии и реперфузии. Об этом свидетельствовало значительное уменьшение СОД, ключевого фермента антиоксидантной системы, у наблюдаемых нами больных с ОКС. В динамике на фоне терапии с включением карнитина наблюдается увеличение СОД, что свидетельствует о тенденции к нормализации состояния антиоксидантной защитной системы. L-карнитин, способствуя увеличению образования малонил-КоА, тормозит транспорт избыточного количества длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) в митохондрии (МХ) и соответственно процесс  $\beta$ -окисления жирных кислот (ЖК) [6] и удаляет из МХ и клеток токсичные метаболиты ацил-КоА, главным образом КЦ-ацил-КоА.

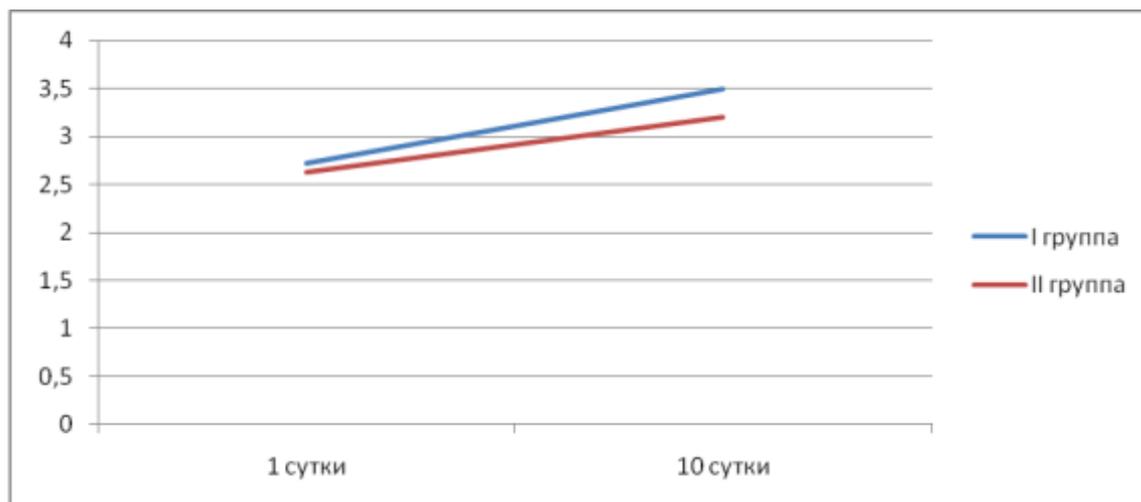
Таблица 3.3.2.

Уровень супероксиддисмутазы (СОД) у больных с ОКС на фоне проводимой терапии.

Показатели	I группа		II группа		Контрольная группа
	1-й день	10 день	1-й день	10 день	
СОД	2,72±0,13*	3,51±0,15**	2,63±0,12*	3,1±0,14**	5,66±0,13

Примечание: \*- $p < 0.05$  по сравнению с показателями контроля, \*\* $p < 0.05$  по сравнению с группой до лечения.

**Рисунок №3.3.1 Уровень содержания СОД в динамике**



### **3.4. Конечная точка трансформации у пациентов с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитином.**

На сегодняшний день острый коронарный синдром, включающий в себя все нестабильные состояния, связанные с ИБС [175,244], является самой распространённой проблемой в кардиологии. Одно название ОКС говорит о том, что иногда невозможно на начальном этапе разграничить больных с нестабильной стенокардией и больных с ОИМ. Часто между нестабильной стенокардией (НС) и ИМ без зубца Q нельзя четко провести различия, 6% больных острым ИМ не имеют изменений на начальной ЭКГ [361].

В последние годы сделаны важные достижения в патогенетических и терапевтических аспектах ОКС, включающих роль различных механизмов в развитии ОКС, а также меры по их устранению (реваскуляризация и лекарственное лечение). Ведутся исследования по определению какие из многочисленных факторов патогенеза и гемодинамических нарушений, играют главное значение при

трансформации острых коронарных синдромов в ту или иную нозологическую форму.

Кроме того, при таком широком выборе терапевтических мер при ОКС, одной из наиболее важных задач является применение лекарственной терапии, оптимизирующую трансформации ОКС. Особенно расширились показания к проведению метаболической терапии в клинической кардиологии. На сегодняшний день препараты с кардиоцитопротекторным механизмом действия рассматриваются не как адьювантная терапия, а как средство основного комбинированного лечения.[3]. Метаболическая терапия способна решить проблему уменьшения потребления кислорода и значительно улучшить эффективность утилизации его миокардом в условиях ишемии и тем самым сохранить жизнеспособность миокарда, замедлить прогрессирование дисфункции левого желудочка и улучшить прогноз при различных формах ишемической болезни сердца.

В связи с вышеизложенным задачей нашего исследования явилось оценить влияние L карнитина на конечную точку трансформации у больных с ОКС.

Результаты проведенного наблюдения показали, что в группе больных с ОКС, получавших стандартно-базисную терапию в комбинации с L-карнитином, трансформация в инфаркт миокарда без зубца Q наблюдалась в 56,7% случаев (17 больных), тогда как в группе больных, находившихся только на стандартно-базисной терапии, трансформация в инфаркт миокарда без зубца Q имело место в составила 66,7% случаев (20 больных).

Трансформация в прогрессирующую стенокардию в первой группе пациентов с включением L-карнитина составила 43,3% случаев (13 больных), а во второй группе 33,3% случаев (10 больных), соответственно (рис3).



Следовательно, включение L-карнитина в стандартную терапию больных способствовало оптимизации прогноза по конечной точке трансформации у пациентов с ОКС без подъема ST сегмента. Данные результаты нашего исследования можно положительным влиянием L-карнитина на предикторы прогноза конечных точек трансформации, таких как систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, дисфункция эндотелия, системное воспаление и снижение активности антиоксидантной системы..

Многочисленными исследованиями по прогнозу ОКС показано параметры диастолической функции являются значимыми предикторами конечной трансформации ОКС. Т.к. при ишемическом каскаде как известно, диастолическая дисфункция предшествует систолической, что является следствием кальциевой перегрузки кардиомиоцитов при ишемии и соответственно увеличения жесткости миокарда. Что касается систолической дисфункции ЛЖ, то данное нарушение является в основном достоверным предиктором трансформации в ОИМQ. Где также достоверным признаком является конечно- систолический объем,

увеличение которого говорит о систолической дисфункции и вносит значимый процент вероятности при трансформации в ОИМЖ.

Научные изыскания по дисфункции эндотелия продемонстрировали, что среди параметров, отражающих эндотелиальную функцию наиболее весомый вклад в трансформацию ОКС оказывают скоростные параметры плечевой артерии и способность к вазодилатации .

Следует также отметить, что параметры антиоксидантной системы больного являлся достоверным предиктором практически во всех конечных трансформациях. Ряд исследований по прогнозу ОКС продемонстрировало значимое влияние маркера воспаления СРБ на конечную трансформацию ОКС. Это еще раз свидетельствует о значимости воспалительных реакций в дестабилизации атеросклеротической бляшки, и чем хуже исход ОКС, тем значительнее процентный вклад СРБ в трансформацию.

### **Вывод к главе 3.**

У больных ОКС без подъема ST наблюдаются изменения со стороны систолической и диастолической функций левого желудочка. При изучении функции эндотелия у больных с ОКС наблюдалось снижение ЭЗВД ниже 10% (6,64-6,66%) и нарушение регулирующей тонус функции эндотелия. При изучении состояния антиоксидантной системы и системного воспаления у наблюдаемых нами больных с ОКС исходно отмечался повышенный уровень С реактивного белка и уменьшение содержания СОД по сравнению с контролем.

При включении L-карнитина в схему терапии больных с ОКС без подъема ST наблюдалась более положительная динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка по сравнению со стандартной терапией: снижение показателей КДО левого

желудочка, повышение фракции выброса ЛЖ, увеличение ударного и минутного объема крови. На фоне лечения линейная скорость кровотока в плечевой артерии увеличивается и возрастает значения ЭЗВД. Эти показатели функции эндотелия достоверно возрастают и приближаются к контрольным значениям в группе больных, получавших L карнитин. В динамике проводимого лечения уровень СРБ и СОД на фоне лечения имели тенденцию к нормализации в обеих группах. В группе L-карнитина уровень СРБ снизился на 66,5%, во II группе – 55,7%. Разница в результирующих показателях ( $\Delta$ ) между группами по содержанию СРБ составила 10,8%. В группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с L-карнитином, уровень СОД возрос на 29%, тогда как в группе без L-карнитина прирост составил 18%.

Трансформация в прогрессирующую стенокардию в первой группе пациентов с включением L-карнитина составила 43,3% случаев (13 больных), а во второй группе 33,3% случаев (10 больных), соответственно.

### **Заключение.**

Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смертности населения многих стран мира. Как любой хронический прогрессирующий процесс, атеросклеротическое поражение коронарного сосудистого русла, приводящее к развитию ИБС, имеет периоды обострения. На сегодняшний день острый коронарный синдром, включающий в себя все нестабильные состояния связанные с ИБС [89,112], является самой распространённой и глобальной проблемой в кардиологии. Одно лишь название ОКС позволяет судить о том, что иногда невозможно на начальном этапе разграничить больных с нестабильной стенокардией и больных с ОИМ. В развитии ОКС наиболее значимыми факторами являются: дисфункция эндотелия;

коронарный спазм; пристеночный тромбоз; воспаление; воздействие экстракардиальных факторов, повышающих потребность миокарда в кислороде [31,33,60,79,80,81,127,151,152]. Патофизиологическую основу развития ОКС составляют:

- 1) разрыв бляшки, спровоцированный внезапным повышением активности САС (резкий подъем АД, частоты сердечных сокращений, инотропизма сердечной мышцы, усиление венечного кровотока, спазм);
- 2) тромбоз на месте разорвавшейся или даже интактной бляшки в результате повышения свертывающей способности крови (за счет усиления агрегации тромбоцитов, активизации свертывающей системы и/или торможения фибринолиза)[82,83,96,115,128,136,162,].
- 3) локальная (участков венечной артерии, где находится бляшка) или общая вазоконстрикция;
- 4) значительное возрастание потребности миокарда в кислороде (высокое артериальное давление, тахикардия).

Не смотря на то что, трансформация ОКС в НС является более благоприятным исходом нежели в ОИМ, но у больных НС в основе приступа лежит эрозия и разрыв бляшки (хотя без признаков некроза миокарда), поэтому при нестабильной стенокардии бывает повышен риск сердечных катастроф.

Сегодня известно, что параметры воспаления, оксидантного стресса, гемодинамики и систолической функции нарушаются при ОКС, известно так же и их влияние на прогноз течения постинфарктного периода. Во всём мире продолжают поиски наиболее оптимальных путей коррекции этих параметров.

Метаболическая терапия играет важную роль в стабилизации сердечнососудистых нарушений. Фактически, четкое понятие метаболической терапии в кардиологии сформулировал итальянский профессор Роберто Феррари, занимавший пост президента Европейского общества кардиологов в период 2008–2010 гг. Согласно его

определению, метаболическая (она же кардиопротекторная или кардиоцитопротекторная) терапия – это лечение, которое путем прямого влияния на кардиомиоцит способствует его выживаемости в условиях гипоксии (ишемии). При этом, в отличие от других препаратов, действие истинных кардиопротекторов не связано с гемодинамической разгрузкой миокарда (свойство нитратов) или влиянием на звенья нейроэндокринной системы (препараты из группы бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др.). На современном этапе развития фармакологии разработан и испытан целый арсенал кардиопротекторов, обладающих широким спектром действия, способствующих синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления, ингибирование процессов свободно радикального окисления, нормализации обмена оксида азота в том числе и в сердечной мышце [2,1]

Особый интерес в этом плане представляет L карнитин. Структурно L-карнитин является разветвленной аминокислотой, которая обладает целым рядом положительных эффектов. L карнитин оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и антиишемическое действие на клетки. Целый ряд клинических исследований посвящен изучению эффектов L-карнитина при острой ишемии миокарда, что свидетельствует об огромном потенциале этого препарата.. Однако данные по влиянию L-карнитина на прогноз ОКС разноречивы, что может быть обусловлено различиями исследований не только по структуре, различными протоколами введения L-карнитина. Следовательно, требуются дополнительные исследования для определения необходимости применения и оптимального режима дозирования L-карнитина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

В настоящем исследовании изучалось влияние L-карнитина на показатели внутрисердечной гемодинамики, эндотелиальную функцию сосудов, маркеры воспаления и оксидантный стресс при ОКС без подъема ST.

Под наблюдением находились 60 пациентов с диагнозом ОКС без подъема ST сегмента в возрасте от 57 до 67 лет. Средний возраст составил  $62 \pm 1,6$  лет. Следует отметить, что у 83,3% (50 больных) пациентов в анамнезе имелась гипертоническая болезнь II стадии, с 1 и 2 степенью показателей артериального давления. Средняя продолжительность болезни (повышения АД) составила от 2 до 5 лет. 38 пациентов (63,3%) имели избыточную массу тела (ИМТ 28-29), у 5 пациентов (8,3%) выявлена ожирение 1 степени (ИМТ 30-31). Гиперхолестеринемия была выявлена у 58 больных, что составило 96,6% от общего количества больных (табл. 2.3.)

Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-ой группы (30 пациентов с ОКС без подъема ST сегмента) фоне стандартной базисной терапии был назначен L-карнитин в дозе 5г/сут в течении 5 дней, с последующим приемом в поддерживающей дозе 1г/сут в течении 5 дней. II-ю группу составили 30 больных, отвечавших критерию включения в исследование, проходивших лечение по поводу ОКС без подъема ST сегмента и не получавших средств метаболического действия.

Первой задачей исследования явилось изучить влияние L-карнитина на показатели систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ОКС. Существуют данные, доказывающие, что ИБС является одной из самых частых причин возникновения диастолической дисфункции ЛЖ [1,45]. На сегодняшний день достаточно очевидным является факт отрицательного влияния ишемии миокарда на процесс диастолического наполнения ЛЖ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных ОКС наблюдаются выраженные изменения со стороны систолической функции - снижение сократимости миокарда левого желудочка, диастолической функции - затруднение активной диастолической релаксации. Наличие артериальной гипертензии у подавляющего количества больных с ОКС способствовало снижению интенсивности функционирования ЛЖ (ИФЖ) и увеличению постнагрузки (ОПС). Масса миокарда исходно была увеличена у больных ОКС, что было связано в основном с достоверным увеличением объемов ЛЖ (КДО и КСО). Полостные размеры ЛЖ также достоверно превышали показатели контрольной группы. Несмотря на это, увеличение объемов не давало сил для сокращения, о чем свидетельствовало достоверное снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ) у наблюдаемых больных. В то же время перегрузка давлением и объемом в некоторой степени компенсируются увеличением ММЛж и полости ЛЖ, о чем свидетельствуют сравнительно нормальные показатели УО и МОК в обеих группах исследования (работает механизм Франка- Старлинга. Это говорит о том, что увеличение объема и толщины стенок ЛЖ компенсируют систолическую функцию сердца).

При анализе диастолической функции ЛЖ мы наблюдаем достоверное увеличение предсердной систолы (РА) и снижение раннего диастолического наполнения. Вследствие этого достоверно снижается РЕ/РАлж у больных с ОКС, что возможно, связано с кальциевым ресетингом, наблюдающимся при гиперкатехоламинемии и гипоксии кардиомиоцитов вследствие энергетического дефицита и недостаточности энергозависимого транспорта ионов. Кальциевый ресетинг приводит к нарушению расслабления миофибрилл и ухудшению активного диастолического расслабления желудочка. Увеличение РА происходит в ответ на повышение жесткости миокарда ЛЖ и снижение раннего диастолического наполнения ЛЖ. Данное

увеличение предсердной систолы является компенсаторным механизмом и направлено на нормальное поддержание выброса крови в аорту во время систолы.

В результате проведенного лечения изучаемые показатели внутрисердечной гемодинамики имели тенденцию к улучшению. При этом в группе больных, которым в схему традиционной терапии был включен L-карнитин имеется более положительная динамика показателей систолической и диастолической функции левого желудочка. Уменьшение общего периферического сопротивления, снижение показателей КДО левого желудочка способствуют повышению фракции выброса ЛЖ и, соответственно, увеличению ударного и минутного объема крови в этой группе больных.

Положительные эффекты L-карнитина при ишемическом повреждении можно объяснить его способностью увеличивать образования малонил-КоА, тормозить транспорт избыточного количества длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) в митохондрии(МХ) и соответственно процесс  $\beta$ -окисления жирных кислот (ЖК) [6], удалять из МХ и клеток токсичные метаболиты ацил-КоА, главным образом КЦ-ацил-КоА [10]. Следовательно, L-карнитин подавляет дисфункцию МХ, возникающую при ишемии миокарда и связанной с ней активацией мега-поры, размер которой позволяет транспортироваться веществам с молекулярной массой 1500 Да. Проапоптозные митохондриальные белки выходят в цитоплазму и активируют ферментативный каскад, приводит к исчезновению градиентов ионов через внутреннюю мембрану МХ, торможению или полной остановке синтеза АТФ и гибели клеток по одному из двух механизмов — апоптозу или некрозу [1,9].

Следующей задачей исследования явилось оценка влияния L-карнитин на эндотелиальную дисфункцию у больных с ОКС.

На сегодняшний день является общепринятой предложенная в 1991г. V. Dzau и E. Braunwald концепция “сердечно-сосудистого континуума”, под которым понимается совокупность связанных между собой патологических процессов в сердечно-сосудистой системе (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет) и вариантов их исходов (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность), развивающихся на единой патофизиологической основе (нейроэндокринная дисрегуляция, дисфункция эндотелия, ремоделирование сердца и сосудов). Она не только позиционировала эндотелиальную дисфункцию как одно из ключевых звеньев патогенеза наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, но и позволила рассматривать коррекцию дисфункции сосудистого эндотелия как одну из основных задач проводимой терапии, а также как показатель эффективности антиишемической терапии [166].

В нашем исследовании для оценки функции эндотелия мы применили пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии с применением ультразвука высокого разрешения, предложенную в 1992г. D. S. Celermajer и соавт [101]. Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота и другие вазодилататоры в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемии). Нормальной реакцией ПА считалось ее расширение на фоне реактивной гиперемии(ЭЗВД) на 10% и более. При ЭЗВД  $\Delta D < 10\%$  диагностировали ДЭ, при  $\Delta D < 0\%$  - парадоксальную вазоконстрикцию. При анализе данных пробы с РГ нами было выявлено, что отмечено, у наблюдаемых нами больных с ОКС имеется снижение ЭЗВД ниже 10% (6,64-6,66%) , что свидетельствует о наличии явной эндотелиальной дисфункции. Так же отмечено, что в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе почти в два раза диаметр плечевой артерии увеличился на 12%, в то время как у больных с ОКС скорость кровотока повысилась достоверно, а диаметр артерии практически не изменился. (табл.

3.2.1.). Следовательно, при увеличении механического стимула, т.е. скорости кровотока у больных ОКС не происходило соразмерного возрастания диаметра сосуда. Это на наш взгляд, свидетельствовало о нарушении регулирующей тонус функции эндотелия.. Эти данные согласуются с концепцией ДЭ других авторов, указавших в своих работах, что ДЭ при ОКС проявляется снижением способности сосудов к дилатации и возрастанием вазоконстрикции, активацией системы цитокинов, нарушением антитромбогенных свойств стенки сосуда.

На фоне лечения линейная скорость кровотока в плечевой артерии после 5–минутной окклюзии -реактивная гиперемия - в первые 15 секунды увеличивается как в группе больных, получавших стандартную терапию, так и в группе больных, которым в стандартную терапию был включен L карнитин. Следует отметить, что этот показатель достоверно возрос и приближается к контрольным значениям в группе больных, получавших L карнитин, достоверно увеличивается. При изучении показателей прироста диаметра плечевой артерии, нами было выявлено увеличение значений ЭЗВД как на фоне традиционной терапии, так и с включением L карнитина. В то же время значения ЭЗВД при применении L карнитина были достоверно выше и практически достигали нормальных показателей. Полученные данные свидетельствуют о частичном восстановлении способности эндотелия высвободить оксид азота и другие вазодилататоры в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемия).

Положительная динамика показателей ЭД под влиянием L карнитина возможно связана с его способностью поддерживает соотношение между ацилкарнитинами (эфирная форма L-карнитина) и свободным L-карнитином, обладая антиоксидантными свойствами, защищает клетки сосудов от последствий оксидантного стресса, гипоксии. Тем самым L карнитин тормозит активность АТ II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилататорный

эффект N0. Он также может первично влиять на клеточные взаимодействия эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток, моноцитов и тромбоцитов, которые важны в ранние фазы развития атеросклероза [5,10].

На следующем этапе нашей работы мы изучили изменения значений СРБ при включении в стандартную терапию L карнитина. У наблюдаемых нами больных исходно отмечался повышенный уровень С реактивного белка, что свидетельствовало о наличии острого системного воспаления. В динамике проводимого лечения уровень СРБ на фоне лечения имел тенденцию к снижению в обеих группах. Так в группе L-карнитина уровень СРБ снизился на 66,5%, во II группе – 55,7%. Разница в результирующих показателях ( $\Delta$ ) между группами по содержанию СРБ составила 10,8% в группе с L-карнитином.

Поскольку С-реактивный белок не является "пассивным наблюдателем", а играет активную роль в прогрессии атеросклероза, исследования уровня высокочувствительного С-реактивного белка могут быть полезными для таргетной (целенаправленной) терапии. Тот факт, что на фоне приема L-карнитина в сочетании со стандартной-базисной терапией, наблюдается тенденция к снижению СРБ, может послужить благоприятным звеном в прогнозе течения постинфарктного периода. Положительный эффект L-карнитина в сочетании со стандартной-базисной терапией можно объяснить способностью удалять из клеток токсичные метаболиты, подавлять активность провосполительных факторов, как за счет собственного выраженного антиоксидантного действия, так за счет повышения активности ферментов антиоксидантной системы.

В связи с этим, мы проанализировали изменение активности ключевого фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы при применении препарата L-карнитина. СОД превращает супероксид в перекись водорода, т.е. является одним из первичных антиоксидантов.

Супероксиддисмутаза наряду с другими биоантиоксидантами играет важную роль в регуляции свободно радикальных процессов в клетке и отвечает за образование и метаболизм активных форм кислорода, утилизацию перекисных продуктов [глутатионпероксидазы (GSH-пероксидазы), глутатион-S-трансферазы (GSH-трансферазы)].

Как известно, при ОКС оксиданты и свободные радикалы накапливаются в ишемизированной зоне, и их воздействие на миокард является центральным механизмом постишемического повреждения при развитии реперфузионного синдрома, который ассоциирован с потенциально фатальными нарушениями ритма. Хотя кардиомиоциты экспрессируют эндогенные ферменты, защищающие от воздействия свободных радикалов, такие как СОД, каталаза, глутатион пероксидаза, их антиоксидантная защита недостаточна после возникновения ишемии и реперфузии. Об этом свидетельствовало значительное уменьшение СОД, ключевого фермента антиоксидантной системы, у наблюдаемых нами больных с ОКС. Наблюдения за показателями оксидантного стресса в динамике лечения показали увеличение содержания СОД в обеих группах. Так на 10 сутки в группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с L-карнитином, уровень СОД возрос на 29%, тогда как в группе без L-карнитина прирост составил 18%. (рис.2). Увеличение СОД, что свидетельствует о тенденции к нормализации состояния антиоксидантной защитной системы под влиянием L-карнитина. L-карнитин, способствуя увеличению образования малонил-КоА, тормозит транспорт избыточного количества длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии и соответственно процесс перекисного окисления липидов и тем самым увеличивает емкость ферментов антиоксидантной системы.

Суммацией положительных эффектов L-карнитина в нашей работе явилось оценка его влияния на конечную точку трансформации у больных с ОКС без подъема ST сегмента.

Известно, что благоприятным прогнозом при ОКС является его трансформация в прогрессирующую стенокардию. Результаты проведенного наблюдения показали, что в группе больных с ОКС, получавших стандартно-базисную терапию в комбинации с L-карнитином, трансформация в инфаркт миокарда без зубца Q наблюдалась в 56,7% случаев (17 больных), тогда как в группе больных, находившихся только на стандартно-базисной терапии, трансформация в инфаркт миокарда без зубца Q имела место в составила 66,7% случаев (20 больных). Трансформация в прогрессирующую стенокардию в первой группе пациентов с включением L-карнитина составила 43,3% случаев (13 больных), а во второй группе 33,3% случаев (10 больных), соответственно. Следовательно, включение L-карнитина в стандартную терапию больных способствовало оптимизации прогноза по конечной точке трансформации у пациентов с ОКС без подъема ST сегмента.

Данные результаты нашего исследования можно положительным влиянием L-карнитина на предикторы прогноза конечных точек трансформации, таких как систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, дисфункция эндотелия, системное воспаление и снижение активности антиоксидантной системы.

Систолическая дисфункции ЛЖ является в основном достоверным предиктором трансформации в ОИМ. Где также достоверным признаком является конечно- систолический объем, увеличение которого говорит о систолической дисфункции и вносит значимый процент вероятности при трансформации в ОИМ. Многочисленными исследованиями по прогнозу ОКС показано параметры диастолической функции являются значимыми предикторами конечной трансформации ОКС. Т.к. при ишемическом каскаде как известно, диастолическая дисфункция предшествует систолической, что является следствием кальциевой перегрузки кардиомиоцитов при ишемии и соответственно увеличения жесткости миокарда. L-карнитин в нашем исследовании способствовал

появлению положительной тенденции по показателям КДО и КДР левого желудочка.

В данное исследование было включено также изучение состояния эндотелиальной функции при ОКС с помощью проведения больным пробы с реактивной гиперемией. Т. к. наличие и выраженность дисфункции у больных с документированным поражением венечных артерий сердца сегодня является доказанным маркером неблагоприятного прогноза [372]. Важным функциональным последствием повреждения эндотелия и его дисфункции, по определению A. Blann, G. Lio [98], является снижение вазодилатации в ответ на различные фармакологические и физиологические стимулы, включая реактивную гиперемию. Именно на исследовании степени дилатации плечевой артерии во время реактивной гиперемии с использованием ультразвука основан один из наиболее распространенных в клинических исследованиях методов оценки функции эндотелия и индивидуального риска у больных. [130, 352]. В ряде исследований показано, что нарушение эндотелиальной функции и, как следствие, ухудшение тонуса, увеличение сопротивления сосудов, а также исходно достоверное увеличение диаметра периферических сосудов, тесно связаны с нарушением систолической функции ЛЖ.

На сегодняшний день СРБ, как показатель острофазного эндогенного воспаления рекомендуется рассматривать в качестве самостоятельного предиктора ОКС [131,287,301,329,392]. Мета-анализ ряда проспективных исследований показал, что риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с наибольшими уровнями вчСРБ в два-три раза выше риска у лиц с наименьшими его уровнями [134, 159,161,66].

Данный показатель имеет большой процентный вклад как при исходных диагнозах (ОКС, ОКССТ) так и при конечной трансформации (ПС, ОИМ, ОИМQ). Это говорит о значительном вкладе уровня

воспаления бляшки и зон вокруг нее в трансформацию ОКС и доказывает значимость воспалительных реакций в дестабилизации атеросклеротической бляшки, и чем хуже исход ОКС, тем значительнее процентный вклад СРБ в трансформацию. S. Celik и соавт. продемонстрировали достоверную связь между уровнем СРБ и частотой формирования тромба, что еще раз доказывает высокую значимость воспаления в зоне поражения, а также зависимость исхода ОКС от уровня воспалительного процесса. Помимо этого, в последнее время появились данные, что СРБ может иметь самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза, дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующего тромбообразования, а не только отображать тяжесть системного воспаления. СРБ связывается с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), особенно с модифицированными ЛПНП, и накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий.

На сегодняшний день доказана роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе развития ишемии миокарда и реперфузии ишемизированных кардиомиоцитов, что сопровождается «всплеском» свободнорадикальных процессов и утяжелением этих состояний. Известно, что на стадии необратимой ишемии и некроза миокарда вследствие увеличения образования активных форм кислорода на фоне необратимого ингибирования активности антиоксидантных ферментов возникает окислительный стресс. Одним из механизмов увеличения содержания продуктов ПОЛ при ишемии миокарда является ингибирование активности антиоксидантных ферментов, прежде всего – глутатионпероксидазы (ГП) и супероксиддисмутазы (СОД) в ишемизированной ткани. При истощении пула антиоксидантов ПОЛ приобретает неконтролируемый характер и вызывает прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов, их гибель и, как следствие, снижение функциональных свойств миокарда. Известно, что степень липидной

перекисидации прямо пропорциональна степени тяжести патологического процесса в коронарных сосудах. Таким образом, детоксикация АФК и свободных радикалов в клетке представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором участвуют низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты, в том числе поставляющие кофакторы для биорегенерации липидных антиоксидантов и восстановления органических гидропероксидов [32-35]. Таким кофактором можно считать L-карнитин, который способствует снижению активности воспалительного процесса и повышению активности антиоксидантной системы.

Таким образом, завершая анализ проделанной работы, можно сделать заключение, что включение препарата L-карнитина как средство метаболической терапии а стандартную схему лечения больных с ОКС улучшает прогноз заболевания. Реализация этого эффекта L-карнитина происходит через его положительное влияние на основные предикторы прогноза ОКС.

## ВЫВОДЫ

6. У больных с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитином прослеживается достоверная тенденция к нормализации основных показателей систолической и диастолической функции миокарда.

7. Включение L-карнитина в схему стандартной терапии больных с ОКС без подъема ST сегмента достоверно улучшает значения ЭЗВД по сравнению со стандартно-базисной терапией.

2. У больных с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитином по сравнению со стандартной терапией более значительно снижается уровень СРБ, как показателя эндогенного воспаления.

3. У больных с ОКС без подъема ST сегмента на фоне терапии L-карнитином по сравнению со стандартной терапией достоверно повышается активность СОД, как ключевого фермента антиоксидантной системы.

4. Включение L-карнитина в схему стандартной терапии больных с ОКС без подъема ST сегмента увеличивает случаи трансформации в ПС на 10% по сравнению со стандартной терапией.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Включение L-карнитина в стандартно базисную терапию больных с ОКС без подъема ST сегмента в дозе 5г/сут в течении 5 дней, с последующим приемом в поддерживающей дозе 1г/сут в течении 5 дней будет способствовать и увеличению случаев трансформации ОКС в ПС и тем самым улучшать прогноз заболевания.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

1. Аляви Б.А. Муминов Ш.К. «Метаболическая терапия при ишемических поражениях миокарда. Фокус на L-карнитин» Мед. Журнал Узбекистана 20013 №5
2. Аляви Б.А., Исхаков Ш.А., Турсунбаев А.К., Толипов Р.М., Мухамедова М.Г. « Влияние L-карнитина на показатели эндотелиальной дисфункции факторов воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда без зубца Q» Буковинський Медичий Вісник 2014 том18, №1

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрегация тромбоцитов. //Торрент экспорт Лтд., 1990– 12 с.
2. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации. Кардиология 1998; 5: 69—76.
3. Барышникова Г. А. Острый коронарный синдром. Современные возможности активного лечения (аналитический обзор)// Кремлевская мед. - 2000. – № 1. - С. 86-88.
4. Бобров В.А., Пархоменко А.Н., Иркин О.И. и др. Применение мембранопротекторов при остром инфаркте миокарда: воздействие на электрическую нестабильность сердца и гемодинамику // Укр. кардиол. журн. – 1996. – № 3. – С. 24-28.
5. Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Алекян Б. Г. Возможности лечения острого коронарного синдрома в условиях кардиохирургического стационара // Бюл. НЦССХ им. Бакулева РАМН. Сердечнососудистые заболевания. Ишемическая болезнь сердца. – 2004. - Т. 5, №2. – С. 83-89.
6. Васильева Е.Ю. Клинико-патогенетическое значение изменений тромбоцитарного гемостаза при ишемической болезни сердца//Автореферат диссертации на соискание уч. Степени доктора мед. наук, Москва, 1992.
7. Грацианский Н.А. Межд. журн. мед. практики 2000; 11: 44–55.
8. Капелько В.И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. Кардиология. 9. 2005. 55–61;
9. *Кнышов Г.В.* Современные возможности хирургиче/ской коррекции коронарной недостаточности //Международный мед. журн. – 1999. – № 1. – С. 25– 28.

10. Коган А.Х. Фагоцитозависимые кислородные свободно-радикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. // Вести. Росс. АМН - 1999. -N2. С. 3-10.

11. Коротников К.И. Влияние возраста на состояние диастолической функции миокарда левого желудочка у здоровых лиц. Кардиология 1995;1: 57-58

12. Котовская Е. С., Юрьев А. С., Парфёнова Л. М. Возможности и перспективы оценки диастолической функции левого желудочка при использовании доплер- эхокардиографии // Кардиология. -1997. -№ 10. –С. 66-68.

13. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. /Под редакцией Митькова В.В., Сандрикова В.А. Москва, Видар 1999. 5-ый том

14. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным препаратам. Кардиология. 2005. 9. Т.45,85–89;

15. Кукес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнит. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту. Пособие для врачей.2004;

16. Кухарчук В.В. Актуальные вопросы лечения атеросклероза. // Тер. архив 1996.-N 12.-С. 5-8.

17. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Москва 2006. Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации;

18. Люсов В.А. Инфаркт миокарда // Кардиология. –1999. – № 9.– С. 8–12. 2. Руда М.Я. Базовое лечение больных острым инфарктом миокарда // Росс. мед. журн.– 1999. – №6. –С. 3–8.

19. Максютин Н. П., Мойбенко О. О., Пархоменко О. М. та ін. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекомендації. – К., 2000.

20. Моисеев С.В. История разработки блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов (тиенопиридинов). Клиническая фармакология и терапия, 2006, 15(1).
21. Мойбенко А.А., Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 361-370.
22. Мойбенко О. О. Нові технології кардіопротекції // Фізіол. журн. — 2002. — 48, № 4, С. 85-87.
23. Мойбенко О. О., Пархоменко О. М. Нові аспекти патогенезу та терапії гострого інфаркту міокарда // Тез. доп. II Нац. з'їзду фармакологів України (Дніпропетровськ, 1-4 жовтня 2001 р.). — Дніпропетровськ, 2001. — С. 169-170.
25. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз. // Успехи соврем, биологии. -1996. -том. II б. -вып. 3. -С. 320-331.
26. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. Кардиология 1999;2:81-85.
27. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и др. Кардиология 1998;3:37-41.
28. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно–сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. Рус. Мед. Журнал. 2003. т 11, №5, 253–255;

29. Остроумова О.Д. Возможности применения кардиомагния у пациентов с сахарным диабетом. Рус. Мед. Журнал. 2004, т.12, №5, 350–354;
30. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Consilium Medicum. 2001.Т3, №10, 472–475;
31. Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Кожухов С. Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике// Ліки України. – 2002. – № 7–8. – С. 2–11.
32. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Кардиозащитное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 2. – С. 48-55.
33. Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А., Кожухов С.Н. и др. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 1-2. – С. 5-9.
34. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коронарной артерии // Ліки України. – 2000. – № 10. – С. 48-51.
35. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Иркин О.И. и др. Підвищення ефективності реваскуляризації міокарда шляхом блокади 5-ліпоксигенази у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 6. – С. 6-10.

36. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 2. – С. 45-51.
37. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Оптимизация тромболитической терапии стрептокиназой у больных с острым инфарктом миокарда // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 5. – С. 95-100.
38. Пархоменко А. Н. Новые подходы к метаболической терапии у больных ишемической болезнью сердца // Тез. докл. конф. «Новые подходы к диагностике и лечению атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии». — Харьков, 1998. — С. 14-15.
39. Полевщиков А.В., Назаров П.Г., Козлов С.В., Галкина Е.В., Берестовая Л.К. Регуляция функции нейтрофилов крови С-реактивным белком и сывороточным амилоидом Р. // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова - 1996.- том 84. -N 8-9.- С 67 - 72.
40. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Consilium Medicum. 2001.Т3, №10, 472–475;
41. Руда М.Я. Базовое лечение больных острым инфарк/том миокарда // Росс. мед. журн.– 1999. – №6. –С. 3–8.
42. Самко А.Н., Озгюл С., Батыралиев Т. и др.. Современные методы реваскуляризации миокарда при острых коронарных (ишемических) синдромах // Меж/дународный. мед. журн. – 1999.– № 1.– С. 36–39.
43. Соколова Р.И., Жданов В.С. Механизмы развития и проявления «гибернации» и «станинга» миокарда. Кардиология. 9. 2005. 71–78;
44. Творогова М.Г., Титов В.Н. Диагностическое значение исследования сиаловых кислот гликолипидов при гиперлипопротеинемиях. // Клин. лаб. диагностика. -1998. -N7. -С. 19-22.

45. Творогова М.Г., Васин П.Н., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Титов В.Н. Липидный состав липопротеидов высокой плотности при наследственных гиперлипопротеинемиях. // Вопр. мед. химии - 1998. - том 44.- N5. С. 452- 459.
46. Тертов В.В., Качарова В.Г., Садаян Х.С. Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы - компонент сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1989. 8. 35-38.
47. Титов В.Н. Биохимические факторы риска коронарного атеросклероза. // Кардиология.- 1991.-N 7.-С. 141 - 144.
48. Титов В.Н. Аполипопротеин (а) - маркер активности атеросклеротического процесса. // Тер. архив. - 1993. -N12.-С. 79-82.
49. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека. 2006. № 13 (128), 35 – 41;
50. Фейгенбаум Х. Эхокардиография 5-е издание. Москва, Видар 1999
51. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард». Кардиология. 9. 2005. 43–46;
52. Чазов Е. И. Пути повышения эффективности лечения больных ИБС. //Тер.архив.-1997, Т. 69, № 9. - С. 5-10.
53. Шабалин А. В., Никитин Ю. П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы// Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 4–10.
54. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов. Фарматека. 2003.312, 94–97;
55. Шалаев С.В., Воробьева Н.М., Серещева А.Х. и др. Первый опыт применения клопидогрела при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Терапевт. арх. – 2004. – Т. 76(6). – С. 58-62.
56. Шалаев С.В. Тромбоцитарное звено системы гемостаза в эволюции коронарного атеросклероза и определении характера

клинического течения ишемической болезни сердца// Автореферат диссертации на соискание уч. Степени доктора мед. наук/Москва, 1993

57. Шилов А.М., Святов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. Рус. Мед. Журнал. 2003. Т11, №9, 552–556;

58. Шилов А.М., Святов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. Рус. Мед. Журнал. 2003. Т11, №9, 552–556;

59. Шилов А.М., Мельник М.В. Тиклин в профилактике и лечении сердечно–сосудистых заболеваний. Ж. Рос. Мед. Вести. 2003, №4, 42–45;

60. Шиллер М., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. Москва, Практика, 1993.

1. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guideline for the Management of Hypertension. // J. Hypertension, 1999, 17,151-183.

2. Agewall S., Persson B., Samuelsson O. et al. Microalbuminuria in treated hypertensive men at high risk of coronary disease. // J Hypertens1993; 11: 461-469.

3. Agrawal B., Berger A., Wolf K., Luft F.C. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. // J Hypertens, 1996,14: 223-228.

4. Agrawal B., Wolf K., Berger A., Inft F.C. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. //J Hum Hypertens 1996; 10: 550-555.

5. Anderson S., Brenner MB. Intraglomerular hypertension: implications and drag treatment // Ann. Rev. Med., 1988, Vol.39,243-253.

6. Andronico G., Ferrara L., Mangano M. et al. Insulin, sodium-lithium countertransport, and microalbuminuria in hypertensive patients. //Hypertension, 1998, Jan 31: 1,110-113.
7. Arima T., Takahara S., Ihara H. et al. Predictability of renal allograft prognosis during rejection crisis by ultrasonic Doppler flow technique. // Urology, 1982, 19, p.389.
8. Aronson A., Thistlethwaite R.J., Walker R. et al. Safety and feasibility of renal blood flow determination during kidney transplant surgery with perfusion ultrasonography. // Anesth.Analg., 1995, 80 (2), p.353.
9. Avasthi P.S., Voylea W.F., Greene E.R. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by echo Doppler velosimetry. // Kidney Intern., 1984, 25, p.824.
10. Bagnis C. et al. Prevalence of severe arterial hypertension in patients with renal grafts and surgical indications. // J. Radiol., 1994. V.75 N1, 73-75.
11. Bakris G.R. et al. The relationship between urinary albumin excretion and serum cholesterol in primary glomerular disease. // Clin. Nephrol., 1994, V.41 N3, 135-139.
12. Baldwin D.S. Chronic glomerulonephritis. Nonimmunologic mechanism of progressive glomerular damage. // Kidney int., 1982, 21: 109-120.
13. Bauduceau B. et al. Action of trandolapril on the blood glucose balance and microalbuminuria in hypertensive diabetes. // Ann. Cardiol. Angiol., 1994, V.43 N2, 84-88.
14. Beamer N.B., Coull B.M., Clark W.M., Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. // Arch Neurol 1999; 56: 6, 699-702.
15. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G. Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. // Am J Hypertens, 1994,7:2329.

16. Bianchi S., Bigazzi R., Nenci R., Campese V.M. Huperinsulinemia, circadian variation of blood pressure and end-organ damage in hypertension. // *J Nephrol*, 1997, Nov-Dec, 10: 6, 325-333.
17. Bianchi S., Bigazzi R., Quinones Galvan A. et al. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanism. // *Hypertension*, 1995, 26: 789-795.
18. Bianchi S., Bigazzi R., Valtriani C et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. // *Hypertension*, 1994; 23: 681-687.
19. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. // *Am J Kidney Dis*, 1999, 34: 6, 973-995.
20. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D., Campese V.M. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. // *J Hypertens* 1998; 16: 9, 1325-1333.
21. Bigazzi R., Bianchi S., Nenci R. et al. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. // *J Hum Hypertens*, 1995, 9: 827-833.
22. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. // *Hypertension*, 1994, 23: 195-199.
23. Boeri D., Derchi L.E., Martinoli C. et al. Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. // *Diabetologia* 1998 Jan; 41(1): 121-4.
24. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S., Schroll M., Jensen J.S. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. // *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19: 8, 1992-1997.
25. Brenner B.M. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. // *Kidney int.*, 1983, 23: 647-655.

26. Brenner B.M. Mechanisms of progression of renal disease. // Международный семинар по нефрологии, Москва, 1995, с. 106-112.
27. Brunner F.P., Selwood N.H., on behalf of EDTA Registration Committee. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. // *Kidney Int* 1992; 4 (suppl 38): S4-S15.
28. Brunner H.R., Johnston C.I. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition and the kidney. // *ACE Report* 52 1988, 1-6.
29. Bude R.O., Rubin J.M., Adler R.S. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. // *Radiology*, 1994,192 (3) p.777.
30. Calvino J., Calvo C., Romero R. et al. Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. // *Am J Kidney Dis*, 1999, 34: 6, 996-1001.
31. Campese V.M., Bianchi S., Bigazzi R. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. // *Kidney Int*, 1999, 56(suppl 71): S10-S13.
32. Cannon P.J., Stason W.B. et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. // *N Engl J Med*, 1966; 275: 457-464.
33. Capron L., Jarnet J., Kazandjian S., Housset E. Growth promoting effects of diabetes and insulin on arteries. // *Diabetes*, 1988, 35: 973-978.
34. Cerasola G., Cottone S., Mule G. et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. // *J Hypertens*, 1996,14: 915-920.
35. Clausen P., Jensen J.S., Jensent G., Feldt-Rasmussen B. Plasma concentrations of endothelial vasoactive substances in clinically healthy subject, associations with urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure. // *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 133-140.

36. Cottone S., Vadala A., Mangano M.T. et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives. // *Am.J.Hypertens.*, 2000, Feb., 13:2, 172-176.
37. Cruz A.B., Amatuzio D.S., Grande F. et al. Effect of intraarterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan diabetic dogs. // *Circ Res*, 1961,9: 39-43.
38. Cruz H.M., Cruzera A.B., Cruz J. Microalbuminuria in essential hypertensives in treatment for hypertension. // *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 1997; Sep-Oct, 52: 5, 258-262.
39. Cushman W.C., Cutler J. A., Bingham S. E. Prevention and treatment of hypertension study: Rationale and design. // *Am. J. Hypertens.*, 1993, Suppl. 6, 37S-39S.
40. Dahlof B., Lindholm L., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). // *Lancet*, 1991,338, 1281-1285.
41. De la Sierra A., Bragulat E., Sierra C. et al. Microalbuminuria in essential hypertension: clinical and biochemical profile. // *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 287-291.
42. De Mora Martin M., Aranda Lara P., Aranda Lara F.J. et al. Diastolic dysfunction? Left ventricular hypertrophy, and microalbuminuria in mild to moderate essential arterial hypertension. // *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 4, 233-238.
43. Diez J., Laviades C., Martinez E. Et al. Insulin-like growth factor binding protein in arterial hypertension: relationship to left ventricular hypertrophy. // *J Hypertens* 1995; 13: 349-355.
44. Doria A., Fioretto P., Avogaro A. et al. Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension. // *Am J Physiol*, 1991,226:684-691.

45. Erley C. M., Haefele U., Heyne N. et al. Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. // *Hypertension*, 1993; 21 : 810-815.
46. Fauvel J.P., Hadj-Aissa A., Laville M. et al. Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. // *Nephron*, 1991; 57: 375-376.
47. Ferrari P., Weidmann P., Shaw S. Et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. // *Am J Med*, 1991,91: 589-596.
48. Ferris T.F., Görden P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. // *Am J Med*, 1968; 44: 359-365.
49. Galesic K., Brkljacic B, Sabljari-Matovinovic M. et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. // *Angiology*, 2000 Aug; 51(8): 667-75.
50. Gall M.A., Rössing P., Skott P. et al. Placebo-controlled comparison of Captopril? Metoprolol and hydrochlorthiazide therapy in non-insulin- dependent diabetic patients with primary hypertension. // *Am J Hypertens* 1992;5:257-265.
51. Gatzka C.D., Reid C.M. et al. Left ventricular mass and microalbuminuria: relation to ambulatory blood pressure. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999, Jul, 26: 7,514-516.
52. Gatzka C.D., Reid C.M., Lux A. et al. Left ventricular mass and microalbuminuria: relation to ambulatory blood pressure. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999, Jul, 26: 7, 514-516.
53. Gerstein H.C., Mann J.F., Pogue J. et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. // *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B35-B39.

54. Giacioni S., Levanti C., Fommei E. et al. Microalbuminuria and causal and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 259-266.
55. Goldberg B.B. *Abdominal ultrasound*. Baltimore, USA, 1993, 527 p. 287
56. Gould M.M., Mohamed-Ali V., Goubert S.A. Associations of urinary albumin excretion rate with vascular disease in Euroid nondiabetic subjects. // *J Diabet Complicat* 1994; 83: 180-188.
57. Grunfeld B., Perelstein E., Simsolo R. et al. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. // *Hypertension*, 1980;3:257-261.
58. Haffner S.M., Fong D., Hazuda H.P. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics // *Metabolism*, 1988,37/4: 338-345.
59. Haffner S.M., Stern M.P., Gruber K.K. et al. Microalbuminuria. A marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? // *Arteriosclerosis*, 1990,10: 727-731.
60. Hakim R. M. Clinical sequelae of complement activation in hemodialysis. // *Clin. Nephrol.*, 1986, V.26 Suppl.1, 9-12.
61. Hansson L., Zanchetti A., Carrulhrs S. et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. // *Lancet*, 1998, 351,1755-1762.
62. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. // *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 145-153.

63. Hricak H., Lieto R.P., Crus C. Renal parenchymal disease: sonographic- histologic correlation. // Radiology, 1982, 144, p.141.

64. Ishimitsu T., Murayama N., Meguro T. Urinary excretions of albumin and type IV collagen in normotensive and hypertensive subjects. // Hypertens Res 2000; 23: 459-466.

120. Ishimura E., Nishizawa Y. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography // Kidney Int. 1997. V. 51. №6. P. 192-207.

121. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y., Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. // Circulation 1994; 90: 2622-2628.

122. Janssen W.M., Hillege H., Pinto-Sietsma S J. et al. Low levels of urinary albumin excretion are associated with cardiovascular risk factors in the general population. // Clin Chem Lab Med 2000; 38: 1107-1110.

123. Jensen J.S., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S., Schroll M., Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. // Hypertension 2000; 35:4, 898-903.

124. Kannel W.B. Hypertension and the risk of cardiovascular disease. In: Laragh J.H., Brenner B.M. (editors): Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press; 1990, 101-117.

125. Kannel W.B. Hypertension as a risk factor for cardiac events - epidemiologic results of long-term studies // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993, 21, Suppl.2: 2s-13s, 27s-37s.

126. Kapelrud H., Bangstad H.J. et al. Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. // Brit Med J, 1991, 303:675-678.

127. Kaplan N.M. The deadly quartet. The upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Int. Med., 1989, 149: 1514-1520.

128. Karadi I., Romics L. et al. Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. // Clin Chem, 1989; 10: 2121-2123.
129. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Endothelial Cell Damage and Angiotensin Converting Enzyme insertion/deletion Genotype in Elderly Hypertensive Patients. // J Am Coll Cardiol 1998; 32: 444-450.
130. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Cowardin W., Keane W.F. Lipids and the kidney. //Hypertension, 1990; 15: 443-450.
131. Kausen G.A. Hyperlipidemia of the Dephritic syndrome. // Kidney Int, 1991; 39 (suppl 31): S8-S15.
132. Keane W.F., Andersson S., Aurell M. Et al. ACE inhibitors and progressive renal insufficiency. // Ann Intern Med 1989; 11:6, 503-516.
133. Keane W.F. Lipids and the kidney. // Kidney Int, 1994; 46: 910-920.
134. Keane W.F., Mulcahy W.S. et al. Hyperlipidemia and progressive renal disease. //Kidney Int, 1991; 39 (suppl.31): S41-S48.
135. Keane W.F., Peter J.V., Kasiske B.L. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephritic syndrome mandatory? // Kidney Int, 1992; 42 (suppl 38): S134-S141.
136. Kennet J.M. et al. Use of Doppler imaging for evaluation of dysfunction in renal allografts. // Am. J. of Roentgenology, 1990, 155,p.536.
137. Keogan M.T., Kliever M.A., Hertzberg B.S. et al. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. // Radiology 1996 Apr; 199(1): 165-9.
138. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progressin of renal disease. // New Engl J Med, 1988; 318: 1657-1666.
139. Knapp R., Plotzeneder A., Frauscher F. et al. Variability of Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. // J Ultrasound Med 1995 Jun;14(6):427-9.

140. Koh B.H., S.Y. Song duplex Doppler sonography in patients with medical renal diseases. // *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2000.V.26. №4.P.5.
141. Krone W., Greten H. Evidence for post-transcriptional regulation by insulin of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and sterol synthesis in human mononuclear leucocytes. // *Diabetologia*, 1984, 26: 366-369.
142. Landin K., Tengborn I., Smith U. Elevated fibrinogen activator inhibitor in hypertension are related to metabolic risk factor for cardiovascular disease // *J. Int. Med.*, 1990,227: 273-278.
143. Lapinski M., Januszewicz A., Lon I. Microalbuminuria, LVMI and 24<sup>th</sup> ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. Brussels 1995.
144. Laville M., Doche C., Fauvel J.P. et al. Effect of beta-blocade on albumin excretion rate in essential hypertension. // *Nephron* 1990; 54: 183-184.
145. Lewin A., Blafox D., Castle H. et al. Apparent prevalence of curable hypertension in the Hypertension Detection and Follow-up Program. // *Arch Int Med* 1985; 145: 424-427.
146. Lindholm L., Hansson L. Swedish trial in old patients with hypertension-2 (STOP-Hypertension-2). // *Blood Pressure* 1996, 5, 300-304.
147. Lithell H. Pathogenesis and prevalence of atherosclerosis in hypertensive patients // *Amer. J. Hypertension*, 1994, 7/7, Pt. 2: 2s-6s.
148. Littler W. Vascular haemodynamics effects of perindopril in essential hypertension. // *Drugs* 1990; 39 (1): 43-48.
149. Ljungman S. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment and aging on renal function and albumin excretion in primary hypertension. // *Am J Hypertens* 1993; 6: 554-563.

150. Ljungman S., Wikstrand J., Hartford M. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment and aging on renal function and albumin excretion in primary hypertension. // *Am J Hypertens* 1993; 6: 554-563.
151. Lloid D.R., Hundle E., Maples J. Risk factors in arterial hypertension. // *Ann.Clin.Biochem.*, 1987, V.24 N2, 209-210.
152. Losito A., Fortunati F., Zampi I., Dei Favero A. Impaired Functional reserve and albuminuria in essential hypertension. // *BMJ* 1988; 296: 1562-1564.
153. Ludakis C., Lip G.Y. Microalbuminuria and cardiovascular risk. // *QJM*, 1998, Jun 91: 6,381-391.
154. Luft F.C. Microalbuminuria and essential hypertension: renal and cardiovascular implications. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1997, 6: 6, 553-557.
155. Luft F.C., Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events.// *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 Suppl 1: SI 1-5.
156. Mac Fadyen R., J., Lee K.R., Reich J.L. Perindopril. A review of its pharmacokinetics and clinical pharmacology. // *Drugs* 1990; 39 (1): 49-63.
157. Makino J., Ogawa M., Ueda S. et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with various renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. [Article in Japanese] // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 1992, 34(2), p.207.
158. Marin R., Ruilope L., Pedro A. et al. Effects of antihypertensive therapy on the progression of non-diabetic chronic renal failure (CRF) (ESPIRAL trial). American Society of Hypertension the 15<sup>th</sup> Scientific Meeting 16-20 May 2000.
159. Martinez M.A., Moreno A., Aguirre de Career A. et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care- based study. // *J Hypertens* 2001; 19: 319-326.

160. Maschio G. Protecting the residual renal function: how do ACE inhibitors and calcium antagonists compare? // *Nephron* 1994; 67: 257-262.
161. Maschio G., Alberti D., Locatelli F. et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. // *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 Suppl 1:S16-20.
162. Mattock M.B., Barnes D. J., Viberti G. et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. // *Diabetes*, 1998 Nov 47: 11, 1786-1792.
163. Mattock M.B., Morrish N. J., Viberti G. et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. // *Diabetes*, 1992 Jun 41 : 6, 736-741.
164. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. // *BMJ*, 1985,291, 97-194.
165. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results.// *BMJ*, 1992, 304, 405-412.
166. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. // *Brit Med J* 1991; 302: 210-216.
167. Mennen L.I., Balcau B., Royer B., Caradec A. et al. Microalbuminuria and markers of the atherosclerotic process: the D.E.S.I.R. study. // *Atherosclerosis* 2001; 154: 163-9.
168. Messerli F.H., Frochlich E.D. et al. Serum acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. // *Ann Intern Med*, 1980; 93: 817-821.
169. Metcalf P.A., Baker J.R., Scragg R.K. et al. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise, and cigarette smoking. // *Clin Chem*, 1993; 39: 1793-1797.

170. Metcalf P.A., Scragg R.K. Epidemiology of microalbuminuria in the general population. // J Diabet Complicat 1994; 8 : 157-163.
171. Mimran A. Renal effects of antihypertensive agents in parenchymal renal disease and renovascular hypertension. // J. Cardiovascul. Pharmacol., 1992, 19 (suppl.6): S45-S50.
172. Mimran A., Ribstein J., Du Cailar G. Albuminuria in normals and essential hypertension.//Diabet Complicat, 1994; 8: 150-156.
173. Mimran A., Ribstein J., Du Caila? G. Microalbuminuria in essential hypertension. //Curr Opin Nephrol Hypertens, 1999, 8: 3, 359-363.
- 14
174. Mogensen C.E. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. // Kidney Int 1987; 31: 673-689.
175. Mogensen C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. // N. Engl. J. Med., 1986; 310 : 356360.
176. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. // Lancet 1995; 346: 1080-1084.
177. Narkiewicz K. Increased urinary C-peptide and albumin excretion in juvenile borderline hypertensives. // Blood Pressure, 1993, V.2 N4, 272274.
178. Neumyer M.M. et al. The differentiation of renal artery stenosis from renal parenchymal disease by duplex ultrasonography. // J.Vase. Tech., 1989, 13, p.205.
179. Newmark S.R., Anderson C.F. et al. Lipoprotein profiles in adults nephrotics. // Mayo Clin Proc, 1975; 50: 359-366.
180. Nielsen S., Dollerup J., Nielsen B. et al. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension. An enalapril controlled 3 month study. //Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (suppl. 2): 19-23.

181. Nochy D., Heudes D., Glotz D. Preeclampsia associated focal and segmental glomerulosclerosis and glomerular hypertrophy: A morphometric analysis. // Clin. Nephrol 1994; 42 : 9-17.
182. Nosadini R., Cipollina M.R., Solini A. et al. Close relationship between microalbuminuria and insulin resistance in essential hypertension and noninsulin dependent diabetes mellitus. // J AM Soc Nephrol, 1992, 3: S56- S63.
183. O'Brien E., Sheridan J., Browne T. Validation of the Space-labs 90202 ambulatory blood pressure recorder. // J Hypertens, 1989; 7: 6: 388-389.
184. Olson J.L. et al. Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. // Lab Invest, 1985; V.42 N 46 387-398.
185. Olsson G., Tuomilehto J., Bergund G. Metoprolol atherosclerosis prevention in hypertensives study. //Am. J. Hypertens., 1991,4, 151-158.
186. Ono Y., Hashimoto S., Gotoh M. et al. Novel hemodynamic and antihypertensive effects of felodipine, a newly developed calcium «L antagonist, in essential hypertension. 17 Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam, the Netherlands. 7-11 June 1998.
187. Opsahl J.A., Abraham P.A., Halstenson C.E., Keane W.F. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-p-D-glucosaminidase excretions in essential hypertension. // Am J Hypertens, 1988,1: S17-S120.
188. Packer M. Lee W.H., Kessler P.D. Preservation of glomerular filtration rate on human heart failure by activation of the renin-angiotensin system. // Circulation 1986; 74: 766-774.
189. Panayiotou B.N. Microalbuminuria: Pathogenesis, prognosis and management. // J Int Med Res 1994; 22: 181-201.