

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК..616.12-005.4:577.164.3-085

НАБИЕВА ЗИЁДА ЭРКИНОВНА

**Клиническая оценка эффективности антиатеросклеротических свойств
местных биофлавоноидов у больных ишемической болезнью сердца.**

5А 510105 – «КАРДИОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
к.м.н., доцент Турсунбаев А.К.

Ташкент - 2014 год

Аннотация.

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца, являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ССЗ имеют тенденцию к неуклонному росту. От ССЗ в мире ежегодно умирает более 15 млн. человек, причём большинство из них не доживает до 65 лет.

Известно, что основным этиологическим фактором в развитии ИБС является атеросклероз и различные нарушения обмена. При этом важное значение придается состоянию сосудистой стенки, воспалению и коагуляционным свойствам крови. Несмотря на широкий выбор антиатеросклеротических и гиполипидемических препаратов, они не всегда оказывают желаемый эффект и часто вызывают тяжелые побочные реакции и грозные осложнения. В этом плане перспективными являются средства растительного происхождения как малотоксичные и безвредные при длительном применении. Предварительные экспериментальные исследования и литературные данные показали, что биофлавоноиды обладают широким спектром действия (гиполипидемическим, противовоспалительным, антиоксидантным и улучшающим реологические свойства крови) и являются малотоксичными. В научной работе сконцентрировалась на изучение сравнительной эффективности терапии растительного препарата «флатерона» и симвастатина на липидный спектр, маркеры воспаления и коагуляционное звено системы гемостаза у больных ИБС СН ФК II-III. Результаты исследований выявили у «флатерона» мягкое гиполипидемическое и противовоспалительное действие, способность снижать протромбиновый индекс и содержание фибриногена у больных ИБС. Комбинированное применение «флатерона» с симвастатином повышает эффект обоих препаратов, при этом «флатерон» потенцирует действие статины. Флатерон не оказывает побочных эффектов. Исследование позволяет рекомендовать отечественный препарат «флатерон» для применения в практическом здравоохранении.

Abstract.

Cardiovascular disorders, including coronary heart disease, are one of the major causes of death and disablement. According to the World health organization, the CVD has the tendency of steady growth. From CVD annually kills more than 15 million people, most of them do not live up to 65 years.

It is known that the main etiological factor in the development of coronary heart disease is atherosclerosis and various metabolic disorders. Of great importance is attached to the state of the vascular wall, inflammation and coagulation properties of blood. Despite the wide choice antiatherosclerotic and lipid-lowering drugs, they do not always have the desired effect and often cause severe side effects and threatening complications. In this respect, a promising means of plant origin as low-toxic and harmless with long-term use. Preliminary experimental and literature data has shown that bioflavonoids have a broad spectrum of action (lipid-lowering, anti-inflammatory, antioxidant and improves the flow properties of blood) and are of low toxicity. In the research work focused on the comparative study of the effectiveness of therapy herbal preparation of «Flatiron» and simvastatin on lipid, markers of inflammation and coagulation link of hemostasis in patients with coronary heart disease CH FC II-III. The research results revealed that «Flatiron» soft lipid-lowering and anti-inflammatory effect, the ability to reduce prothrombin index, and the content of fibrinogen in patients with CHD. Combined use of «Flatiron» with simvastatin improves the effect of both drugs, with «Flatiron» potenziрует statin. Flatiron has no side effects. The survey allows to recommend domestic product «Flatiron» for application in medical practice.

Аннотация.

Юрак қон-томир касалликлари (ЮҚТК) ичида юрак ишемик касаллиги аҳоли ўртасида ўлим ва ногиронликни келтириб чиқарувчи асосий касалликлардан бири ҳисобланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотини маълумотларига кўра, ЮҚТК изчил равишда ўсиб бормоқда. Дунё бўйлаб ЮҚТКдан ҳар йили 15 млн.дан ортиқ инсонлар вафот этади, шулардан кўпчилиги 65 ёшга етиб бормайди.

Маълумки, атеросклероз ва моддалар алмашинувининг бузилиши ЮИКнинг асосий этиологик фактори бўлиб ҳисобланади. Бунда қон- томир деворининг яллиғланиши ва қоннинг коагуляцион хусусияти катта аҳамиятга эга. Антиатеросклеротик ва гиполипидемик препаратларнинг кенг тарқалганлигига қарамай, улар ҳар доим ҳам ижобий натижа кўрсатмайди ва шу билан бирга ножўя таъсирлари ҳам кўпдир. Бу борада ўсимликлардан олинган препаратлар ўзининг зарарсизлиги ва ножўя таъсирларининг камлиги, уларни узоқ вақт давомида қўллаш мумкинлигини кўрсатади. Бошланғич тажриба натижалари ва адабиётлардан олинган маълумотларнинг кўрсатишича, биофлавоноидлар кенг қамровли таъсирга эга (гиполипидемик, яллиғланишга қарши, антиоксидант ва қоннинг реологик хусусиятларини яхшилаш) ва зарарсиздир.

Магистрлик диссертациясида «флатерон» ва симвастатиннинг липидлар спектри, яллиғланишга қарши ва қоннинг коагуляцион хусусиятларига биргаликдаги таъсири ўрганилди. Текширув натижалари «флатерон»нинг гиполипидемик, яллиғланишга қарши ва қоннинг реологик хусусиятларини яхшиловчи таъсирларга эга эканлигини кўрсатди. «Флатерон» ва симвастатинни биргаликда қўллаш иккала препаратларни эффектини оширади, бунда флатерон статинни таъсирини оширади. Флатерон ножуя таъсирларга эга эмас.

Текширув натижаларига кўра «флатеронни» амалий тиббиётда қўллаш, беморларда атеросклероз жараёнини камайтиришга ёрдам беради.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан.....	7
1.2. Эпидемиология и распространенность ИБС.....	9
1.3. Лечение атеросклероза.....	35
1.4. Применение фитопрепаратов для лечения ИБС.....	40
Выводы к главе I.....	46
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Материалы исследования и клиническая характеристика групп обследуемых пациентов.....	48
2.2. Методы исследования.....	51
Выводы к главе II.....	56
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	57
3.1. Результаты исследований липидного профиля.....	57
3.2. Результаты исследований СРБ, провоспалительных цитокинов- ИЛ-6, и ФНО- α у больных на фоне лечения.....	62
3.3. Показатели коагулограммы у обследованных больных.....	66
Выводы к главе III.....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
ВЫВОДЫ	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	75
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	77

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АЧТВ- активированное частичное тромбиновое время

ВНОК- Всероссийское научное общество кардиологов

ГМГ-КоА-гидроксиметил-3 метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6- интерлейкин-6-8-10

ИМ - инфаркт миокарда

МНО-международное нормализованное отношение

ОИМ- острый инфаркт миокарда

ОКС -острый коронарный синдром

ОХС - общий холестерин

ПВ-протромбиновое время

РААС -ренин- ангиотензин - альдостероновая система

СД - сахарный диабет

СНГ- Содружество Независимых Государств

СРБ-С- реактивный белок

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТВ- тромбиновое время

ТГ - триглицериды

ФГУ РКНПК МЗ и СР-Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФНО- α -фактор некроза опухоли- α

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов высокой плотности

ЭКГ- электрокардиография (-мма, -ческий, -ая, -ое)

ЭХОКГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ имеют тенденцию к неуклонному росту. От ССЗ в мире ежегодно умирает более 15 млн. человек, причём большинство из них не доживает до 65 лет[50].

За последние годы значительно увеличилась смертность от ИБС. В связи с этим профилактика и лечение ИБС на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач здравоохранения. Известно, что основным этиологическим фактором в развитии этого заболевания является атеросклероз и различные нарушения обмена. При этом важное значение придается состоянию сосудистой стенки, воспалению и коагуляционным свойствам крови.

Несмотря на широкий выбор антиатеросклеротических и гиполипидемических препаратов, они не всегда оказывают желаемый эффект и часто вызывают тяжелые побочные реакции и грозные осложнения. Поэтому важен поиск новых, активных и малотоксичных лекарственных средств, способных влиять на различные звенья патогенеза атеросклероза и ИБС, особенно предотвращающих развитие атерогенной дислипидемии, воспаления и благоприятно влияющих на реологические свойства крови для профилактики и адекватной терапии.

В этом плане перспективными являются средства растительного происхождения как малотоксичные и безвредные при длительном применении. Они обладают более мягким действием, что обусловлено родством метаболизма растительной и животной клетки. Предварительные экспериментальные исследования и литературные данные показали, что биофлавоноиды обладают широким спектром действия(гиполипидемическим, противовоспалительным, антиоксидантным

и улучшающим реологические свойства крови) и являются малотоксичными[45,81]. В связи с этим нас заинтересовал препарат «флатерон» в состав которого входят 6 биофлавоноидов, выделенных из местных растений, разработанный сотрудниками института химии растительных веществ АН РУз. Указанные свойства позволили нам провести исследование по сравнительному изучению препарата при лечении больных ИБС, особенно с нарушениями липидного обмена.

Цель работы. Изучить влияние препарата «флатерон» на липидный спектр, маркеры воспаления и коагуляционное звено системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца.

Задачи исследования:

- 1.Изучить влияние «флатерона» на липидный спектр, маркеры воспаления и коагуляционное звено системы гемостаза у больных ИБС.
- 2.Изучить влияние симвастатина на липидный спектр, маркеры воспаления и коагуляционное звено системы гемостаза у больных ИБС.
- 3.Оценить влияние комбинированного применения симвастатина и «флатерона» на показатели липидного спектра, маркеры воспаления и коагуляционное звено системы гемостаза у больных ИБС.

Научная новизна. Впервые изучено влияние нового растительного препарата «флатерон» на липидный спектр, маркеры воспаления и коагуляционное звено системы гемостаза у больных ИБС в виде монотерапии и в комбинации с симвастатином.

Практическая значимость. Результаты исследований выявили у «флатерона» мягкое гиполипидемическое и противовоспалительное действие, способность снижать протромбиновый индекс и содержание фибриногена у больных ИБС. Комбинированное применение «флатерона» с симвастатином повышает эффект обоих препаратов, при этом «флатерон» потенцирует действие статина. Флатерон не оказывает побочных эффектов.

Исследование позволяет рекомендовать отечественный препарат «флатерон» для применения в практическом здравоохранении.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялся набор и подбор пациентов, клиническое, совместно с специалистами проводил инструментальное и лабораторное их обследование, заполнял соответствующие и специально разработанные для данного исследования индивидуальные регистрационные формы. Автор принимал активное участие в лечении больных и в амбулаторно-поликлинических условиях, при анализе и обобщении полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

«Флатерон» оказывает мягкое гиполипидемическое, протвовоспалительное действие благоприятное влияние на коагуляционное звено системы гемостаза у больных ИБС.

«Флатерон» усиливает гиполипидемическое действие симвастатина, потенцирует его плейотропный эффект(противовоспалительный) и улучшает коагуляционное звено системы гемостаза у больных ИБС.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на кафедральном заседании кафедры факультетской терапии, ВПТ, ПЗ, госпитальной терапии и ПВБ и межкафедральном совещании совместно с кафедрой ВОП терапии с курсом клинической фармакологии, ТашПМИ 14 апреля 2014 года.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 статьи и 6 тезиса.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения и 3 глав: обзора научной литературы, главы по материалам и методам исследования, главы собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Материалы изложены на 90 страницах, иллюстрированы 8 таблицами и 12 рисунками. Список литературы включает 104 публикаций.

ГЛАВА I. 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. Эпидемиология и распространенность ИБС

Сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ[34]. По оценкам, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире[34]. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ИБС и 6,2 миллиона человек в результате инсульта[65]. Эта проблема в разной степени затрагивает страны с низким и средним уровнем дохода. Более 80% случаев смерти от ССЗ происходит в этих странах, почти в равной мере среди мужчин и женщин[34].

К 2030 году около 23,3 миллионов человек умрет от ССЗ[34,78] главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти.

Большинство ССЗ можно предотвратить путем принятия мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности, повышенное кровяное давление, диабет и повышенный уровень липидов.

9,4 миллиона ежегодных случаев смерти, или 16,5% всех случаев смерти, может быть обусловлено повышенным кровяным давлением[75].

В это число входят 51% случаев смерти в результате инсультов и 45% случаев смерти в результате ИБС[92].

Таким образом, заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из основных причин смертности населения в большинстве государств, в том числе в Республике Узбекистан. При этом распространенность ИБС в разных странах значительно варьирует. Так, в США, в странах Западной Европы, в Австралии и Японии за последние 20 лет наметилась тенденция к снижению частоты ИМ и инсультов. В странах Восточной Европы, в Российской Федерации и республиках СНГ смертность от ИБС сохраняется на высоком уровне [48,97].

Вторая половина XX века во всем мире ознаменовалась бурным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: во всех экономически развитых странах ССЗ прочно занимали первое место в общей структуре смертности населения, велики были и трудовые потери, связанные с временной нетрудоспособностью и инвалидизацией населения. В связи с этим с 1975 г. была создана единая кардиологическая служба, что было вызвано необходимостью разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики ССЗ с целью снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Одним из основных достижений создания кардиослужбы следует признать, что госпитальная летальность от острого

инфаркта миокарда снизилась с 30–40 % до 11–12 % и стабилизировалась на этом уровне[30].

Сравнительный анализ смертности от болезней системы кровообращения среди лиц трудоспособного возраста (на 100 тыс. трудоспособного населения в возрасте 25–64 лет в год) показывает, что Узбекистан среди стран СНГ занимает 8-е место (среди женщин – 121,3, среди мужчин вдвое больше – 220,7), смертность существенно меньше, чем в РФ (241,9 и 762,8 на 100 тыс. населения), в Казахстане (252,2 и 672,3), Украине, Белоруссии, однако существенно выше, чем в европейских странах, таких как Германия, Франция, Швеция и др. (37,0 и 107,4 и т.д. на 100 тыс. населения). Также вызывает тревогу ежегодный рост относительных показателей общей смертности от ССЗ среди населения республики, в частности, с 59,1 % (82036 человек) в 2008 г. до 59,3 % (79239 человек) в 2009 г.

При этом в республике умершие от последствий артериальной гипертензии (АГ) в 2009 г. составили 14 032 (17,7 %), от ИБС – 39 678 (50,1 %) и от ЦВЗ – 16 486 (20,8 %). Следовательно, ИБС у нас становится причиной половины всех случаев смерти больных с кардиоваскулярной патологией, АГ и мозговой инсульт – более 1/3 случаев[30].

Следует отметить также, что по данным проекта MONICA наблюдаемое в развитых странах Европы снижение смертности от ИБС примерно на 2/3 объясняется уменьшением уровня заболеваемости ИБС благодаря успешной борьбе с факторами риска и только на 1/3 – улучшением выживаемости больных ИБС в связи с усовершенствованием подходов к лечению этого заболевания. Это подчеркивает огромную важность мероприятий первичной профилактики ССЗ[30].

В связи с этим профилактика и лечение ИБС на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач здравоохранения.

Атеросклероз и дислипидемия

Известно, что основным этиологическим фактором в развитии ИБС является атеросклероз (АС) и различные нарушения липидного обмена. Исследования последних лет показали что основными причинами АС являются нарушения липидного обмена, воспаление, а также изменение коагуляционных свойств крови и эндотелиального слоя интимы сосудов.

К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как мультифокальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. В атерогенез вовлекается сложный комплекс взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови, растворенными в ней биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока (триада Р Вирхова).

АС является главной причиной развития ИБС. Длительное время он протекает скрытно, пока не приведет к таким осложнениям как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть, либо к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, к перемежающейся хромоте. В результате атеросклероза происходит постепенное локальное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий за счет образования и роста в них атеросклеротических бляшек. В развитии атеросклероза принимают активное участие такие факторы как дисфункция эндотелия, локальные спазмы артерий, нарушение микроциркуляции, воспаление сосудистой стенки и некоторые другие.

Патогенез атеросклероза представляет собой многофакторный и динамичный процесс. До настоящего времени нет всеобъемлющей теории, объясняющей и учитывающей все его стороны. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: гипотеза "ответ на повреждение" и липидно-инфильтрационная гипотеза, которые в принципе не противоречат и во многом дополняют одна другую при объяснении различных процессов, наблюдаемых при атеросклерозе.

Ответ на повреждение эндотелия. В середине 70-х годов XX века американские исследователи Ross R. и Glomset J.A. предложили гипотезу развития АС как ответ на повреждение эндотелия в артериальном русле [91]. В качестве инициирующего фактора атеросклеротического процесса рассматривается нарушение целостности эндотелия. Факторы, вызывающие повреждение эндотелия, весьма многообразны, но наиболее распространены окись углерода, поступающая в кровь при активном и "пассивном" курении, повышение артериальное давление (АД) вследствие либо заболевания, либо эмоциональных или значительных физических напряжений, дислипидемия, в особенности гиперхолестеринемия, обусловленная либо семейной предрасположенностью, либо вредными привычками, в первую очередь, диетическими погрешностями. В качестве повреждающих агентов могут также выступать бактерии и различные вирусы (наиболее часто хламидии пневмонии, цитомегаловирус), модифицированные (окисленные, десалирированные) липопротеины и ряд других факторов. Каков бы ни был агент, вызывающий повреждение эндотелия, на месте повреждения происходит адгезия моноцитов и тромбоцитов, сопровождающаяся миграцией моноцитов в интиму. Прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной реваскуляризации бляшки из системы vasa vasorum адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий в ней, что в свою очередь ведет к усилению ее тромбогенной активности. В результате ослабления мышечно-эластического слоя сосуда в коронарных артериях происходит их ремоделирование с дилатацией, причем внутренний диаметр просвета сосуда какое-то время поддерживается нормальным, до тех пор, пока прогрессирующий рост бляшки не превысит компенсаторные возможности медиального слоя артерии и не приведет к прогрессирующему сужению ее просвета. Именно на роль в развитии осложнений атеросклероза.

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott R.F. и Zawadzki J.V, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г[65]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к изменению мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная роль в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями». Последующие исследования доказали, что эндотелий - это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех ССЗ, включая АС, гипертонию, ИБС, хроническую сердечную недостаточность.

Как видно, эндотелий обладает способностью влиять на ключевые факторы патогенеза атеросклероза в самом начале его развития, а также на основные факторы в патогенезе ИБС и ее осложнений.

Концепция ИБС возникла в противовес атеросклерозу венечных артерий. Поводом послужила невозможность объяснить отсутствие клинически значимых коронарных проявлений у пожилых людей, у которых на секции можно было видеть массивный коронарный АС, так же как и развитие инфаркта миокарда при отсутствии или малой выраженности АС коронарных артерий. Что же касалось причины ишемии миокарда, она оставалась неопределенной; допускался даже экстракардиальный ее генез. В конечном счете таинственная "ишемия" нашлась - как следствие дисфункции эндотелия артерий, причиной которой оказалась гипер- и дислипидемия в первую очередь. Круг замкнулся. Вместе с тем теория атерогенеза с открытием дисфункции эндотелия обогатилась новыми фактами, которые прояснили многие неясные стороны холестериновой теории ИБС.

Нарушение баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных стимулов вследствие эндотелиальной дисфункции может существенно

изменить состояние тонуса коронарных артерий, создавая дополнительный динамический стеноз к уже имеющемуся фиксированному стенозу.

С выяснением роли дисфункции эндотелия в вазомоторной регуляции становится ясной и определенной не только концепция атерогенеза, но в еще большей степени - патогенез основных клинических проявлений атеросклероза. Недостающий фактор в концепции ИБС - это дисфункция эндотелия, локализуемая не только в сердце, но даже внутри самой коронарной артерии. Поэтому в США и в других странах чаще применяется диагноз «коронарная (или атеросклеротическая) болезнь сердца».

Дисфункция эндотелия становится не только главным фактором в генезе АС и ИБС, но как показывают последние исследования, является одной из главных мишеней терапевтического воздействия. Восстановление функции эндотелия (или уменьшение степени дисфункции) приводит ко всем известным положительным результатам в программах первичной и вторичной профилактики.

Дислипидемия. Гиперлипидемия является общепризнанным фактором риска АС. Накопление и окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стенке сосудов стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелии. Это способствует связыванию моноцитов, их проникновению в стенку сосудов и превращению в макрофаги, которые усиливают окисление ЛПНП, поглощают окисленные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. После насыщения липидами пенистые клетки разрушаются с освобождением окисленного холестерина и его эфиров, которые вызывают дальнейшее повреждение эндотелия. Макрофаги секретируют факторы, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных клеток и синтез белков внеклеточного матрикса, а также тканевой фактор - основной активатор свертывания крови. Вследствие этих процессов образуется атеросклеротическая бляшка с ядром, содержащим липиды, которое заключено в фиброзную капсулу[5,11]. Результаты больших плацебо-контролируемых исследований показали, что коррекция

гиперлипидемии приводит к быстрому снижению частоты клинических проявлений АС. Считается, что в механизме защитного действия гиполипидемических препаратов особое значение имеет способность стабилизировать покрышки атеросклеротической бляшки, влияние на синтез вазоактивных соединений в эндотелии и активацию свертывания крови[16].

Липидная теория атеросклероза была выдвинута патоморфологом Н.Н.Аничковым, который еще в 1913 году в экспериментах на кроликах показал, что добавление холестерина (ХС) к обычному корму этих животных вызывает изменения в аорте, сходные с теми, которые наблюдаются у человека при АС. Сторонники этой гипотезы считают, что пусковым моментом в развитии АС является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки, происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется, в зависимости от локализации, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, инсультом. Успехи последних лет в терапии и профилактике АС и его осложнений с помощью ингибиторов синтеза ХС (статинов) во многом подтверждают правоту липидной теории. Таким образом, помимо дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза, все же главным причинным фактором являются дислипидемии, при которых основные изменения заключаются в повышении уровня ХС ЛНП, гипертриглицеридемии или недостаточной концентрации в крови антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Роль ЛВП не ограничивается пассивным переносом эфиров ХС от периферии к печеночным клеткам. Эти липопротеины участвуют также в таких процессах как воспаление, свертывание крови, перекисное окисление и

многих других. В этой дислипидемической триаде лидирующая роль принадлежит гиперхолестеринемии. Главной и часто встречающейся причиной дисфункции эндотелия является именно гиперхолестеринемия.

Если бы весь процесс атерогенеза заключался в аккумуляции липопротеинов в субэндотелиальном пространстве при периодических подъемах уровня ХС, течение атеросклероза было бы крайне медленное, спокойное, без драматических эксцессов. Рецепторный механизм захвата избытков атерогенного ХС, связанного биологической обратной связью с печеночным синтезом ХС, вполне справился бы с «доброкачественной» гиперхолестеринемией. Но следует обратить внимание на среднюю часть схемы, заключенную в незамкнутую рамку с надписью «продукты окисления». Здесь действует наиболее сильный компонент атерогенеза, заключающийся в том, что «липидный» компонент атеросклероза неестественным образом из «доброкачественного» преобразуется в злокачественный.

Холестериновая составляющая атерогенеза многократно ускоряется, приводя уже не просто к новым «спокойным» бляшкам, но и формируя новое состояние бляшек, которые называются по-разному: нестабильные, «ранимые», уязвимые. Эти бляшки являются причиной наиболее опасных для жизни осложнений - внезапной смерти, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта и других осложнений.

Критический разбор ряда положений липидно-инфильтрационной гипотезы атеросклероза высказан в статье J. Couzin [61]. В дискуссии по этой статье, опубликованной в журнале "Кардиологический вестник" № 1 за 2009 г. [47], рассматриваются различные гипотезы атеросклероза: дефицита эссенциальных полиеновых жирных кислот (чем выше уровень ХС ЛНП, тем больше дефицит этих кислот в клетках и тем активнее атеросклероз [51]); обсуждается роль свободных радикалов в атерогенезе. Суть свободно-радикальной теории атерогенеза [90,30] сводится к тому, что наиболее атерогенными являются не обогащенные ХС ЛНП, а частицы ЛНП со

структурой, модифицированной вследствие свободно-радикального окисления их наружного фосфолипидного слоя. Показано, что ЛНП легко окисляются в процессе транспорта в кровяном русле, причем именно модифицированные ЛНП с высокой скоростью захватываются клетками стенки сосудов, что и приводит к накоплению ХС в аорте и коронарных сосудах. Сама интенсификация свободно-радикального окисления ЛНП может быть вызвана наличием гиперхолестеринемии. Другие участники дискуссии (В.В.Кухарчук [27], А.В.Сусеков [48]) придерживаются традиционной липидно-инфильтрационной теории.

Атеросклеротическая бляшка. Основным элементом атеросклеротического поражения является атеросклеротическая бляшка, которая, выступая в просвет сосуда, вызывает его сужение и затрудняет нормальный кровоток. Бляшка состоит из скопления внутриклеточных и внеклеточных липидов, фибрина, гладкомышечных клеток, соединительной ткани, промежуточного вещества (гликозаминогликанов и др.) и кальция. Атеросклеротическая бляшка, увеличиваясь в размерах и изъязвляясь, может задерживать на своей поверхности кровяные элементы и сгустки крови, пропитываться солями кальция, а при ее разрыве содержимое бляшки может попасть в кровь и стать причиной тромбоза артерий сердца, мозга и других органов[6,27,48].

Атеросклероз поражает средние и крупные артерии. Атеросклеротические поражения коронарных артерий, которые могут привести к инфаркту миокарда, развиваются во внутреннем слое артерий - интима, в последующем захватывая и медию. Этому способствует и то обстоятельство, что в коронарных артериях с возрастом происходит значительное утолщение интимы. Интима, а также внутренняя часть средней оболочки артерий не имеют нервных окончаний, поэтому развитие атеросклеротических поражений протекает сначала бессимптомно, пока не появляются в дальнейшем клинические признаки, обусловленные значительным сужением сосудистого русла[48].

Атеросклеротические бляшки чаще всего образуются в тех участках аорты и крупных артерий, где отмечаются наиболее выраженные механические воздействия на сосудистую стенку со стороны крови - в местах отхождения крупных боковых ветвей - в области дуги аорты и ее брюшного отдела, в подвздошных, бедренных, почечных, сонных, мозговых и, особенно, в коронарных артериях (где как раз много изгибов и ответвлений).

В клинической картине течения атеросклероза А.Л. Мясников выделял начальный его период (доклинический, обратимую стадию) и период клинических проявлений. Последний включает в себя три стадии: ишемическую, некротическую и фиброзную (цирротическую). Фиброзная стадия включает фазу прогрессирования, стабилизации, регрессирования атеросклероза. Приведенные названия стадий характеризуют собою не этапы патологии в стенках самих артерий, а изменения в соответствующих органах, возникающие в результате нарушения их кровоснабжения[6,35]. Таким образом, применительно к атеросклерозу коронарных артерий, стенокардия является отражением ишемической его стадии, инфаркт миокарда - тромбонекротической, а кардиосклероз - склеротической. В приведенной градации течения АС безусловно имеются элементы условности. Течение атеросклероза волнообразно: периоды стабилизации сменяются медленным и быстрым прогрессированием[35]. Внезапное и непредсказуемое появление симптомов связано с разрывом атеросклеротической бляшки. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда являются проявлениями единого патофизиологического процесса - тромбоза различной степени в местах разрыва атеросклеротической бляшки или эрозии эндотелия. Формирование атеросклеротической бляшки, ее рост, увеличение размеров определяются выраженностью нарушений липидного обмена, различными соотношениями между липидными фракциями плазмы, концентрацией продуктов перекисного окисления липидов и других модифицированных форм ЛНП, иммунным и провоспалительным состоянием организма, а также различными факторами риска: курением, артериальной гипертонией, сахарным диабетом

и др. Прогрессирующий атеросклероз, вызывающий постепенное стенозирование коронарных или мозговых артерий, способен привести к стенокардии или дисциркуляторной энцефалопатии разной степени[6].

В происхождении таких осложнений ИБС как внезапная смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт большая роль принадлежит функциональным компонентам (сосудистым спазмам, нарушениям текучести, свертывания крови и микроциркуляции), ведущим к нестабильности атеросклеротической бляшки. Склонные к разрыву атеросклеротические бляшки имеют большое липидное ядро, тонкую фиброзную покрышку из дезорганизованных коллагеновых волокон, содержат мало гладкомышечных клеток, много макрофагов и высокую концентрацию тканевого фактора. Липидные ядра "ранимых" бляшек характеризуются высоким содержанием эфиров ХС и большой долей полиненасыщенных жирных кислот. В нестабильной атеросклеротической бляшке установлен факт преобладания макрофагов, интенсивный неоангиогенез, являющийся предвестником ее тромбоза. Белковый спектр нестабильной бляшки характеризуется рядом особенностей белкового метаболизма. В них выявлена повышенная экспрессия белка остеопонтина, который считается продуктом секреции остеобластов. Белок, связывающий жирные кислоты, матричные металлопротеазы - 2, 8, 9, а также каспазы - ферменты, участвующие в апоптозе клеток, вовлеченных в атеросклеротический процесс, также являются потенциальными маркерами нестабильности бляшек [16].

Разрыв бляшки (ее оболочки) чаще обусловлен ослаблением фиброзной капсулы под воздействием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. Пассивный разрыв связан с воздействием механических сил в наиболее слабом месте покрышки бляшки, обычно в месте ее соединения с "нормальной" стенкой сосуда. Подверженность бляшки к разрыву зависит от ее расположения, размера и состава липидного ядра и воздействия кровотока на обращенную в просвет сосуда поверхность бляшки. В качестве

провоцирующих функциональных факторов могут выступать физические перегрузки, эмоциональный стресс, охлаждение, переизбыток, прием алкоголя, резкий подъем артериального давления или его падение, тахикардия и другие.

Сотрудники ФГУ РКНПК МЗ и СР [29], изучая состав атеросклеротических бляшек, обнаружили на поверхности удаленных из коронарных сосудов человека так называемых нестабильных бляшек (угрожающих возможностью разрыва и образования тромба) в отличие от стабильных бляшек не только накопление мононуклеарных лейкоцитов, характерных для любого воспалительного процесса, но и признаки активной реакции хемокинов. Именно они играют решающую роль в накоплении в бляшке моноцитов, макрофагов и особенно Т-лимфоцитов, а также в возникновении воспалительного процесса. Хелперные Т-клетки 1-го типа экспрессируют хемокиновый рецептор CXCR3, вызывающий миграцию лейкоцитов в нестабильную бляшку. Сформировавшиеся атеросклеротические бляшки различаются по экспрессии хемокинов, цитокинов и трансформирующего р-фактора роста. Обнаруженные различия могут свидетельствовать о разных стадиях или механизмах формирования атеросклеротической бляшки. У пациентов с ИБС интима артерий без макроскопически видимых изменений может являться участком развивающегося воспаления.

На сегодняшний день атеросклероз (в том числе атеросклероз коронарных артерий, который является основным звеном патогенеза ИБС) рассматривают не только как заболевание, обусловленное нарушениями метаболизма и транспорта липидов, но и как длительное, вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [48].

Маркеры воспаления и гемостатические факторы при развитии атеросклероза

В настоящее время в мире существенно возрос интерес к роли гемостатических и провоспалительных факторов, их взаимосвязи с

нарушениями липидного обмена и с течением атеросклероза. Накопленный большой фактический материал свидетельствует о наличии таких связей и о роли этих факторов в процессе атерогенеза. Эндотелиальная выстилка сосудов является границей между циркулирующей внутри сосуда кровью и тканью сосудистой стенки; на этой границе проходят важные для понимания атерогенеза процессы, включающие взаимодействие липидных, гемостатических и провоспалительных факторов.

Провоспалительные факторы. Р.Вирхов расценивал воспаление как начальный феномен, провоцирующий патологические изменения в стенке артерий, т.е. воспаление рассматривалось как первопричина развития атеросклероза. Дальнейшее развитие знаний о патогенезе атеросклероза привело к концепции ключевой роли процессов воспаления в атерогенезе. Наиболее распространена точка зрения, связывающая липидную и воспалительную гипотезы, включая индукцию модифицированными ЛНП процессов воспаления в стенке сосуда, что запускает биологические процессы, участвующие в инициации, прогрессировании и развитии осложнений атеросклероза [18]. Исследования последних лет показывают, что, помимо липидной составляющей, в формировании атеромы принимают участие такие факторы как белки острой фазы воспаления, в том числе С-реактивный белок, фибриноген, плазменный амилоид А, различные генные мутации (например, мутация ингибитора активаторов плазминогена) и многие другие [87,73].

В настоящее время большое значение придают биохимическим маркерам. К биохимическим маркерам - кандидатам в факторы риска ССЗ - относятся: различные показатели: липопротеинового и липидного метаболизма (подфракции ХС ЛВП 2 и ХС ЛВП 3, размер частиц ЛНП, ЛП(а), уровни апопротеина А1, апопротеина В-100 в плазме (в норме до 80 мг/дл), соотношение апоВ-100/апоА1, жирные кислоты и др.); эндотелиальной дисфункции (эндотелин, Р- и Е- селектин, тромбомодулин); факторы фибринолиза и коагуляции; инфекции (инфекционные агенты и вирусы);

гомоцистеин; оксидативный стресс (витамины E, C, изопростаны, флавоноиды, гидроксистерол, окислительная способность ЛНП и ЛОНП), липопроtein-ассоциированная фосфолипаза A2 (Лп-ФЛА2), тиобарбитуровая кислота, адипонектин и др.). Повышенная активность Лп-ФЛА2 способствует более интенсивному высвобождению изопростаноидов и ряда продуктов перекисного окисления липидов, которые провоцируют и усиливают воспалительный процесс в атеросклеротически измененной сосудистой стенке. Масса или активность Лп-ФЛА2 являются одним из маркеров воспаления и определяют риск разрыва атеросклеротической бляшки.

Большинство исследователей полагают, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) оказывает антиатеросклеротический эффект не только за счет снижения АД, но и противовоспалительного и антиоксидантного действия. Среди гормонов РААС ангиотензин II (АТ II) считается основным атерогенным медиатором, так как он регулирует не только экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, P-selection), но и секрецию цитокинов, хемокинов и факторов роста сосудистой стенки. Кроме того, АТ II способствует накоплению в бляшке моноцитов и лимфоцитов и повышает экспрессию рецепторов TNF- α , α -6 и циклооксигеназы 2 в артериальной стенке [67,37].

В исследовании, проведенном в отделе проблем атеросклероза ФГУ РКНПК МЗ и СР [82] в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств обнаружена прямая связь между уровнем Лп(а) и прогрессированием коронарного атеросклероза, а также развитием рестеноза внутри стентов без лекарственного покрытия. Наличие высокого уровня Лп(а) ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 1,5 раза в течение 6 лет после эндоваскулярного лечения. Повышенная концентрация Лп(а) ассоциируется с окклюзирующим поражением венозных анастомозов в течение первого года и увеличением риска сердечно-

сосудистых событий в 3 раза в отдаленные сроки после операции аортокоронарного шунтирования.

Воспалительными маркерами, рассматриваемыми в качестве предикторов сердечно-сосудистого риска, являются: молекулы адгезии, цитокины; белки острой фазы: фибриноген, сывороточный амилоид А, высокочувствительный С-реактивный белок; число лейкоцитов и СОЭ, а также тканевые факторы (факторы роста и др.).

Динамические изменения биохимических маркеров атеросклероза могут быть использованы в клинической практике: для подтверждения наличия атеросклероза или других, связанных с ним, патологических состояний организма; прогнозирования ситуаций, предшествующих серьезным осложнениям (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда); оценки течения коронарного атеросклероза, его прогрессирования или регрессирования, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) - ангиопластики, стентирования) или аортокоронарного шунтирования; оценки эффективности проводимого медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Существующие клинические и ангиографические предикторы рестеноза, такие как диаметр артерии, протяженность стенозов и др., позволяют лишь отнести пациента к группе повышенного риска в отношении развития рестеноза. Для выявления вероятности развития рестеноза у больных ИБС после ЧКВ нужно учитывать и специфические факторы, важную роль среди которых играет воспаление. Одним из ферментов, принимающих активное участие в развитии воспаления, является секреторная фосфолипаза А2 группы НА. Этот фермент участвует в образовании медиаторов воспаления - лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, биоактивных лизифосфолипидов. Определение активности секреторной фосфолипазы ФЛФА2(ПА) в сыворотке крови после ЧКВ можно рекомендовать в качестве

прогностического параметра для идентификации пациентов с повышенным риском развития рестеноза [23,82].

В настоящее время активно изучается роль маркеров воспаления и гемостатических факторов в развитии атеросклероза. Эти маркеры связаны с различными биологическими системами, такими как регуляция активности тромбоцитов, коагуляция, фибринолиз, эндотелиальная функция и воспалительный ответ. Помимо потенциальной значимости перечисленных маркеров в качестве предикторов ССЗ, была установлена тесная связь маркеров воспаления с ИБС, ОКС и ИМ [213].

В последние годы существенное значение в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ИБС придается иммуновоспалительным реакциям. Установлено, что важную роль в дестабилизации АБ играет воспаление.

Воспаление – одно из основных патологических изменений, наблюдающихся при атеросклерозе артерий, включая наиболее ранние стадии, которые обуславливают формирование АСБ; кроме того, оно лежит в основе изменений, способствующих повреждению бляшки и образованию тромба. В эпидемиологических и морфологических исследованиях последних двух десятилетий были получены убедительные доказательства того, что уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови является признаком вялотекущего воспалительного процесса и неблагоприятным прогностическим фактором как у больных с острым коронарным синдромом, так и у здоровых лиц, не имеющих клинических проявлений ССЗ [214, 215]. Установлено, что маркеры активного воспаления тесно ассоциируются с развитием фатального и нефатального ИМ [216–219].

Одним из наиболее значимых и к настоящему времени изученных звеньев, принимающих участие в регуляции иммунных и воспалительных реакций, являются цитокины [2,7].

По механизму действия цитокины можно условно подразделить на следующие группы: 1) провоспалительные (интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и др.) продуцируются и

действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ. Многие авторы отмечают, что высокий уровень этих цитокинов отражает активность и тяжесть патологического процесса; 2)противовоспалительные (ИЛ-4,ИЛ-10 и др.), регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления; 3)регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими[4].

Фактор некроза опухолей (ФНО) (TNF-альфа, или кахектин), - представляет собой негликозилированный белок. Название ФНО произошло от его противоопухолевой активности.

Среди различных провоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) обладает наиболее выраженным атерогенным действием. ФНО- α , один из основных цитокинов воспаления продуцируется макрофагами миокарда, миоцитами сердца и лимфоцитами и обладает значительной биологической активностью. В высокой концентрации ФНО- α способен повреждать клетки эндотелия и увеличивать микроваскулярную проницаемость, вызывает активирование системы гемостаза и комплемента, за которым следует аккумуляция нейтрофилов и внутрисосудистое микротромбообразование (ДВС-синдром).

Действие ФНО- α распространяется на обмен липидов, коагуляцию, чувствительность к инсулину и состояние эндотелия, а также ряд других функций.

Данные исследований, проводившихся в течение последних двух десятилетий, доказали существенную роль ФНО- α в ИБС прогрессирующем атеросклероза, в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, в оценке риска внезапной смерти, развития острого коронарного события и его осложнений [1].

ФНО- α является активным эндогенным фактором, обладающим высокой противоопухолевой активностью, регулирует процессы

пролиферации, активации иммунных клеток, эмбрио и канцерогенеза, апоптоза. ФНО- α является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток.

В экспериментальных исследованиях показано, что ФНО- α оказывает действие, взаимодействуя с двумя типами рецепторов клеточной мембраны. Несмотря на то, что патогенетический механизм проатерогенного эффекта ФНО- α до конца не изучен, установлено, что этому цитокину принадлежит ведущая роль в увеличении степени активности воспаления при атерогенезе [Ridker P.M. et al. 2000, Ford ES. et al. 2000].

ФНО- α является фактором нестабильности атеросклеротической бляшки и может служить маркером острых коронарных синдромов, а также показателем прогрессирования ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Предполагается, что определение этого показателя в плазме крови у больных различными формами ишемической болезни сердца может являться дополнительным маркером выявления риска возникновения острых коронарных синдромов и повторных сердечно-сосудистых событий [3].

Полонский Я.В. и др. изучали роль воспалительных биомаркеров (в том числе ФНО- α) у 37 мужчин пациентов с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без острого коронарного синдрома, со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в возрасте 46–64 лет, которые поступили в клинику НИИ патологии кровообращения для проведения операции аортокоронарного шунтирования. Контрольную группу составили 45 мужчин аналогичного возраста, проходившие обследование в клинике НИИ терапии СО РАМН, без ИБС согласно данным клинико-функциональных исследований. Уровень ФНО- α в сыворотке крови у мужчин с коронарным атеросклерозом было выше почти в полтора раза по сравнению с контролем [5].

Таким образом можно отметить, что повышенный уровень ФНО- α в плазме крови является маркером активности воспалительных реакций

сосудистой стенки. Определение концентраций ФНО- α в крови может явиться дополнительным маркером в клинической практике, указывающим на активность воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Высокие концентрации ФНО- α в крови больных ишемической болезнью сердца также свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания [3]. (ботирхон)

До сих пор остается открытым вопрос, какова в действительности роль маркеров воспаления и гемостатических факторов в патогенезе ССЗ, насколько независимы они от других ФР и свидетельствует ли их динамика (например, СРБ и фибриногена) об изменении активности воспаления при атеросклерозе [219–220]. В ряде исследований было показано, что добавление “новых” ФР к уже существующим стандартным моделям оценки риска позволяет точнее предсказать вероятность развития ИБС и других ССЗ (в частности АГ и инсульта [219– 222]. Однако в настоящее время было бы преждевременным широко использовать СРБ и другие “новые” маркеры в рутинной практике кардиолога для оценки кардиоваскулярного риска.

В последние годы доказано, что появление маркеров системного воспаления, таких как СРБ, фибриноген и др., предшествует развитию сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Эти изменения могут выявляться и у больных с нестабильной стенокардией еще до развития очаговых изменений миокарда. Их наличие у больных с высоким уровнем общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) резко повышает риск возникновения осложнений. Исследование ЕСАТ (European Concerted Action on Thrombosis and disabilities angina pectoris study) продемонстрировало увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной стенокардией и высоким уровнем СРБ по сравнению с аналогичными больными и низким уровнем СРБ [5]. По данным BERK, у 90% больных с нестабильным течением стенокардии был выявлен повышенный уровень СРБ, а при стабильной стенокардии этот показатель оказался повышен только у 13% больных [4]. Liuzzo показал, что у больных с нестабильной стенокардией и повышенным уровнем СРБ чаще

наблюдались ишемические атаки, такие пациенты нуждались в хирургическом лечении и у них в большем проценте случаев развился ОИМ, чем у аналогичной группы больных с нестабильной стенокардией и пониженным уровнем СРБ[8]. В ходе проведенного в 1998 году исследования SHHS (Scottish Heart Health Study) на примере почти 10 тыс. пациентов была доказана тесная взаимосвязь повышенного уровня фибриногена плазмы крови с развитием ИБС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Возможно, именно эти изменения помогут объяснить случаи развития атеросклероза у больных с нормальными показателями ОХС и ХС-ЛПНП.

Для более адекватного анализа нарушений липидного обмена важно оценивать не только уровень ОХС в крови, но и уровень ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), их соотношение, индекс атерогенности, уровень триглицеридов (ТГ), а также уровень апо-белков а и в, от которых зависит транспортная функция липопротеинов.

СРБ является высокочувствительным, но неспецифичным маркером воспаления и повреждения. Любое повреждение тканей, как вызванное травмой, так и связанное с воспалением, приводит к повышению уровня СРБ в плазме крови. Концентрация СРБ возрастает уже в первые 6–9 часов, достигая пика на 1–3 день с момента повреждения, и достаточно быстро снижается на фоне эффективного лечения или элиминации очага воспаления. Учитывая низкую специфичность СРБ для оценки риска нежелательных ССО, анализ рекомендуется проводить дважды с интервалом в 2 недели. Для анализа используется венозная кровь, которая берется независимо от приема пищи (у лиц с отсутствием нарушений обмена веществ). Если в одном из анализов уровни СРБ превышают 10 мг/л, следует исключить наличие инфекционных или воспалительных заболеваний и повторить измерение.

Риск не желательных ССО в зависимости от уровня СРБ.

Уровни С-реактивного белка	Риск нежелательных сердечно-сосудистых событий
----------------------------	--

<1 мг/л	Низкий риск
1–3 мг/л	Умеренный риск
3–10 мг/л	Высокий риск
>10 мг/л	Результат не может быть использован для оценки риска, так как повышение уровней высокочувствительного маркера воспаления может быть связано с травмой, инфекционным или воспалительным заболеванием.

Лечебные вмешательства, снижающие уровни СРБ:

- “Здоровая” диета с низким содержанием жиров, легкоусвояемых углеводов, богатая растительными волокнами;
- Снижение уровня общего ХС в крови;
- Снижение избыточной МТ;
- Регулярная аэробная физическая нагрузка умеренной интенсивности;
- Снижение повышенных уровней глюкозы в крови у больных СД;
- Снижение повышенного АД;
- Отказ от курения;
- Уменьшение употребления алкоголя;
- Прием статинов, тиазолидиндионов (росиглитазон, пиоглитазон), тиенопиридиновых производных (клопидогрель, тиклопидин), аспирина и противовоспалительных лекарственных средств.

В работах последних лет наглядно показана роль воспаления на всех стадиях ИБС. О вовлечении иммуновоспалительных механизмов в патогенез ИБС свидетельствуют результаты морфологических исследований, выявляющие мононуклеарную инфильтрацию в зоне поражения артерий, экспрессию эндотелием молекул клеточной адгезии и антигенов HLA II класса, появление в крови продуктов острой фазы воспаления и провоспалительных цитокинов. Показано, что у больных стенокардией

увеличивается содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , причем, наиболее тяжелым формам сопутствуют наиболее высокие уровни ИЛ-6 и ФНО- α , а сочетанное увеличение ИЛ-1 β и ФНО- α свидетельствует о формировании сердечной недостаточности. Для острого инфаркта миокарда типично резкое нарастание содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и снижение уровня ИЛ-2. Отмечается также, что повышение уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 ассоциируется с повторными коронарными событиями у больных ИБС, а повышенный уровень ИЛ-6 имеет более важное прогностическое значение для развития кардиоваскулярных осложнений, чем выявление СРБ. В ряде работ показано, что по сравнению со здоровыми лицами у больных ИБС существенно выше уровни ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, у больных же острым коронарным синдромом достоверно выше уровни ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-10[102,103].

Тромботические факторы, атеротромбоз

Как показывают исследования последних лет, имеется строгая связь между сниженной фибринолитической активностью крови и повышением риска развития ИБС среди мужчин 40-54 лет. Было обнаружено, что высокий риск тромботических осложнений наблюдается при нарушении фибринолитической системы [24].

Фибриноген. Выявление и устранение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является основным направлением в разработке профилактических мероприятий по снижению заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Важным достижением явилось выделение так называемых главных факторов риска, к которым относятся гиперлипидемия, курение, сахарный диабет, мужской пол. В последние годы большое внимание уделяют определению уровня фибриногена в крови, который рассматривается как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [17,18, 27, 28, 60, 65].

Известно, что фибриноген относится к группе острофазных белков, так как его концентрация повышается при травме, инфекциях и некоторых других остро протекающих заболеваниях. Повышение уровня фибриногена в

острой фазе воспаления, как правило, имеет транзиторный характер в отличие от атеросклероза, при котором наблюдается устойчивое увеличение этого показателя, трудно поддающееся коррекции лекарственными препаратами [24, 27, 28, 53].

Поскольку фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, которое в свою очередь приводит к развитию инфаркта миокарда или инсульта. Однако полученные в последнее время данные о полифункциональности фибриногена позволили исследователям сделать предположение, что взаимосвязь между его уровнем и развитием ССЗ при атеросклерозе имеет более глубокий и сложный характер, тем более что при этом заболевании концентрация фибриногена в крови значительно выше, чем при других формах повышенной свертываемости крови [24, 26, 27, 28, 53].

Фибриноген - белок, синтезируется в печени и участвует в образовании тромба. Фибриноген - один из факторов свертывающей системы крови (первый фактор свертывания - Фактор I), из которого на последних этапах тромбообразования образуется фибрин - белок, составляющий основу кровяного сгустка [36]. Он проявляет себя и как острофазовый белок (показатель воспаления).

Фибриноген — бесцветный белок, растворённый в плазме крови. Норма фибриногена: 2—4 г/л. При активации системы свёртывания крови подвергается ферментативному расщеплению ферментом тромбином, образующийся фибрин-мономер под действием активного XIII фактора свёртывания крови полимеризуется и выпадает в осадок в виде белых нитей фибрина-полимера[36].

Молекула фибриногена имеет молекулярную массу 340000 и представляет собой димер, каждая субъединица которого состоит из трех

типов полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями в единую структуру. Тромбин последовательно отщепляет фибринопептиды А и В от альфа- и бета-цепей фибриногена, превращая его в фибрин-мономер, который затем полимеризуется и образует основу фибринового тромба[36].

Молекула фибриногена вытянута, соотношение осей (длина/ширина) составляет 17:1. Высокая вязкость растворов фибриногена обусловлена способностью его молекул образовывать агрегаты в виде четок.

Фибриноген состоит из 2-х одинаковых субъединиц, содержащих по 3 цепи пептидов: альфа-, бета- и гамма-. Его превращение в фибрин лежит в основе свертывания крови[36].

Образование фибрина - не единственная функция фибриногена в процессе гемостаза. Он взаимодействует с тромбоцитами, способствуя их агрегации, что является первым этапом в образовании тромбоцитарной гемостатической пробки. Полимерный фибрин участвует в активации фибринолитической системы, является матрицей, на которой происходит активация плазминогена в плазмин. Фибриноген взаимодействует с фибронектином, тромбоспондином, ускоряет активацию ф.ХIII. Полифункциональность фибриногена обеспечивается мультидоменной структурой его молекул[36].

Катаболизм фибриногена или катаболизм фибрина под действием плазмина осуществляется следующим образом: сначала от карбоксильных концов альфа- цепей отщепляются небольшие пептиды и образуется фрагмент X с мол.м. 250000 дальтон. Если этот фрагмент происходит из фибриногена, то он свертывается тромбином (подобно нативному фибриногену). Фрагмент X расщепляется далее на фрагменты Y (мол.м. 150000 дальтон) и D (мол.м. 100000 дальтон). В свою очередь фрагмент Y распадается на второй фрагмент D и фрагмент E (мол.м. 50000 дальтон). Фрагмент Y (если происходит из фибриногена), подобно фрагменту X,

инкорпорируется в сгусток крови (свертывается тромбином), а фрагменты D и E не способны к свертыванию под действием тромбина[36].

Becker R.C. и соавт. выявили увеличение комбинированного риска внутригоспитального (≤ 10 дней) инфаркта миокарда, смерти и спонтанной ишемии при уровне фибриногенемии ≥ 3 г/л [19].

Тромбообразование начинается в месте разрыва бляшки или ее эрозии. Оно может привести к быстрому изменению степени сужения просвета, полной или неполной (субтотальной) окклюзии сосуда. Результаты фундаментальных исследований подтвердили значимость в возникновении тромбозов индукторов агрегации тромбоцитов, продуцируемых поврежденной стенкой сосудов. Среди них в последнее время придается большое значение состоянию секреторной фосфолипазы A2 и молекул адгезии MAC-1 и MAC-2. Благодаря фундаментальным исследованиям по молекулярной биологии, генетике, иммунологии существенно расширились наши представления о генетических дефектах при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями метаболизма липидов и липопротеидов[102].

Не возникает сомнения в роли агрегационной активности тромбоцитов и стенки сосуда, и в первую очередь ее эндотелия, в формировании тромба в атеросклерозированных сосудах. Все больше и больше накапливается данных, указывающих на значение воспалительного процесса в сосудистой стенке как фактора формирования атеросклероза и возможного тромбоза. Однако определить, какой фактор у конкретного больного сыграл ведущую роль в возникновении тромбоза - степень выраженности атеросклероза, характер воспалительных изменений в стенке сосуда, состояние коагулирующих свойств или низкая фибринолитическая активность, очень трудно. Атеросклеротический процесс многогранен, сопровождается нарушениями функции целого ряда органов и систем, приводящими к изменениям стенки сосудов, причем не только коронарных, но и мозговых,

периферических, почечных артерий, где нередко возникают тромбозы. Однако эти нарушения сами по себе еще не определяют формирование тромба. Лишь их сочетание с нарушениями коагулирующих и антисвертывающих систем, в том числе тромбоцитов, в первую очередь их активаторов, приводит к образованию тромба в разных сосудистых областях. В этих случаях речь идет об осложнениях в течение атеросклероза [25]. Тромбообразованию способствуют: гиперхолестеринемия, гиперфибриногенемия, нарушения фибринолиза, специфическое асептическое воспаление атероматозной бляшки и прилегающей к ней интимы.

Таким образом, с одной стороны, атеросклероз - это процесс постепенного локального стенозирования коронарных, мозговых и других артерий за счет образования и роста в них атеросклеротических бляшек, с другой стороны - это комплекс функциональных факторов: регионарные спазмы, тромбообразование, нарушения микроциркуляции. В патогенезе осложнений атеросклероза на первый план выступает в одних случаях органическая основа, в других - функциональные нарушения.

Каким образом можно уменьшить бремя ССЗ?

Для профилактики ССЗ и борьбы с ними ВОЗ определила ряд высокоэффективных мероприятий, практически осуществимых даже в условиях ограниченных ресурсов[95].

Инфаркты и инсульты можно предотвратить благодаря правильному питанию, регулярной физической активности и воздержанию от курения табака. Люди могут снизить риск развития у них ССЗ, занимаясь регулярными физическими упражнениями, воздерживаясь от употребления табака и избегая пассивного курения, придерживаясь питания, богатого фруктами и овощами, и избегая пищи с большим количеством жиров, сахара и соли, а также поддерживая нормальный вес тела и избегая вредного употребления алкоголя[69,79].

Для профилактики ССЗ и борьбы с ними необходимы всесторонние и комплексные действия. Для проведения всесторонних действий необходимо сочетание подходов, направленных на снижение рисков на уровне всего населения, со стратегиями, нацеленными на отдельных лиц из групп повышенного риска или с выявленными заболеваниями. Действия на уровне всего населения, которые могут быть предприняты для уменьшения бремени ССЗ, включают всестороннюю политику по борьбе против табака, налогообложение с целью снижения потребления продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и соли, строительство пешеходных и велосипедных дорожек для повышения уровня физической активности, обеспечение правильного питания детей в школах.

Комплексные подходы направлены на основные факторы риска, общие для целого ряда хронических болезней, таких как ССЗ, диабет и рак: это неправильное питание, физическая инертность и употребление табака[82,79,95].

1.3. Лечение атеросклероза

Сегодня очевидно, что атеросклероз - это многофакторное заболевание, ведущая роль в развитии которого принадлежит нарушениям липидного и углеводного обмена, индукции свободнорадикального окисления липидов, дисфункции эндотелия, повышенному тромбогенному потенциалу плазмы (Е.И.Чазов, 2000).

В лечении атеросклероза акцент делается на следующие моменты:

- Ограничение поступления в организм холестерина и животных жиров.
- Снижение эндогенного синтеза холестерина.
- Увеличение выведения из организма холестерина, а также его производных.
- Снижение окисления липидов.

- Заместительная гормональная терапия (в отношении гормонов, обладающих антиатеросклеротическим действием).

Медикаментозное лечение атеросклероза включает в себя несколько основных групп препаратов: статины, фибраты, секвестры желчных кислот, никотиновая кислота и ее производные.

Среди используемых гиполипидемических препаратов ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы, безусловно, являются средствами первой линии в лечении дислипидемии у пациентов с факторами риска ССЗ.

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) (например, симвастатин, ловастатин) оказывают двойное действие: снижают концентрацию холестерина в крови и тормозят синтез холестерина в клетках. Под воздействием статинов происходит стабилизация атеросклеротических бляшек. Оказывают выраженное профилактическое действие, предупреждают развитие осложнений, возникающих во время разрушения бляшек.

Согласно результатам крупных проспективных исследований (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, TexCAPS/AFCAPS и др.) сердечно-сосудистая смертность(ССС) при длительном лечении статинами снижается в среднем на 30%, главным образом, за счет уменьшения развития ИМ и других осложнений ИБС. По данным метаанализа(2006) доказанная эффективность статинов составила 25-42% [3].

Для нормализации липидного профиля, достижения целевых уровней ХС ЛПНП и снижения риска ССО наиболее приемлем комплексный подход с учетом индивидуальных особенностей пациентов. При этом, наряду с соблюдением гиполипидемической диеты, во многих случаях показан длительный прием гиполипидемических препаратов. Для максимального клинического эффекта доказана необходимость проведения интенсивной профилактики ССО с достижением достаточно низких уровней ХС ЛПНП и применением концепции «чем ниже – тем лучше».

В руководствах для лечения дислипидемий Европейским обществом по атеросклерозу (EAS), Европейским кардиологическим обществом (ESC) в 2011 г., в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов 2011 г. подчеркнута роль статинов как препаратов первого выбора и обоснована необходимость их применения для достижения целевых уровней ХС и ХС ЛПНП. Сделан новый акцент на повышение сниженного уровня ХС ЛПВП и снижение повышенного уровня триглицеридов. Дислипидемия признана основным фактором риска у больных, страдающих сахарным диабетом типа 2(СД), и у пациентов с метаболическим синдромом. Для определения стратегии и тактики лечения рекомендуется принять критерии сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с выявлением пациентов 4 уровней риска: очень высокого, высокого, среднего или низкого. Повышенные уровни атерогенных липидов и ХС ЛПНП, ТГ и низкий уровень ХС ЛПВП в плазме крови относятся к важнейшим ФР развития атеросклероза и его осложнений[3].

Статины являются структурными ингибиторами основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. Они тормозят активность фермента ГМГ–КоА–редуктазы, который превращает ацетил коэнзим А в мевалонат, прерывая первое звено в цепочке синтеза холестерина: ацетил коэнзим А>мевалонат > 5 пиррофосфомевалонат > изопектилпиррофосфат > 3,3 диметилпиррофосфат > геранилпиррофосфат > фарнезилпиррофосфат > сквален > ланостерол > холестерин. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и, таким образом, снижают концентрацию ХС в крови[10].

Статины обладают многими плейотропными эффектами, которые превосходят эффекты, развивающиеся только вследствие гиполипидемии. Это различные механизмы действия препарата: влияние препарата на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы в

организме; дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от основной мишени. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень СРБ - маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. По мнению многих исследователей, плеiotропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием[9, 21,90].

Классификация статинов.

По химической структуре выделяют:

- статины, полученные путём ферментации грибов: ловастатин и симвастатин (являются пролекарствами, т.е. превращаются в активную форму после прохождения через печень), а также правастатин;
- синтетические статины: флувастатин, аторвастатин и розувастатин (поступают в организм в готовой активной форме).

Классификация статинов по поколениям (суточная доза):

I поколение: ловастатин (20-80 мг);

симвастатин (20-80 мг);

правастатин (10-40 мг);

II поколение: флувастатин (20-160 мг);

III поколение: аторвастатин (10-80 мг);

IV поколение: розувастатин (5-80 мг).

Несмотря на это, при применении статинов могут наблюдаться следующие побочные эффекты:

- метеоризм, диарея, запор, тошнота, боли в животе;
- головные боли, головокружение;
- мышечные судороги, миалгия, миозит;
- изменения функциональных проб печени;
- усталость, нарушения сна, расстройства вкуса, зуд кожи;

тератогенный эффект.

Большинство из этих побочных эффектов носят временный характер и проходят после снижения дозировки или отмены препаратов. Заслуживает внимания влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на мышцы. У больных, принимающих эти ЛС, может наблюдаться транзиторное возрастание креатинфосфокиназы без каких-либо клинических симптомов. В редких случаях наблюдается миалгия, а в исключительных случаях - признаки миопатии вплоть до развития выраженного рабдомиолиза (острого воспаления и распада поперечнополосатых мышц, ведущего к миоглобулинурии и острой почечной недостаточности). По данным многочисленных клинических исследований, миопатия наблюдалась в основном у больных, одновременно со статинами лечившихся иммунодепрессантами (включая циклоспорин), фибратами (гемфиброзил) или никотиновой кислотой (ниацин). У больных, получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы без применения указанных препаратов, миопатия развивалась всего в 0,1% случаев. Тем не менее возможность негативного влияния статинов на мышцы следует учитывать у всех пациентов с диффузными миалгиями, миозитами различного генеза и повышением уровня КФК[41].

При длительном лечении статинами следует периодически (каждые 4–6 недель) контролировать активность трансаминаз и других ферментов в крови. При возрастании на фоне лечения статинами уровня ферментов в 3 и более раз по сравнению с нормой следует оценить возможный риск продолжения лечения. Умеренное повышение активности трансаминаз (менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) при отсутствии каких-либо клинических проявлений не требует немедленной отмены препаратов[41].

Фибраты (например, фенофибрат, гемфиброзил, ципрофибрат) увеличивают активность ферментов, которые принимают участие в расщеплении жиров крови и, соответственно, приводят к общему снижению концентрации жиров в крови. Препараты из этой группы могут вызывать

анемию, поэтому принимать их нужно с осторожностью и проводить регулярный контроль основных показателей крови.

Секвестры желчных кислот (например, колестипол, колестирамин) предотвращают всасывание холестерина и желчных кислот из пищеварительного тракта. Отличительной особенностью препаратов этой группы является их высокая эффективность, а также тот факт, что сами они не всасываются в кровь.

Никотиновая кислота и ее производные ускоряют метаболизм жиров в организме, в связи с чем, концентрация их в крови снижается. Могут вызывать обострение гастрита и язвенной болезни, повышение уровня глюкозы, формирование камней в желчных протоках[41].

В современных условиях проблема антиатеросклеротической эффективности различных средств и методов лечения оказалась более сложной, чем первоначальные представления о роли нормализации уровня атерогенных липидных и липопротеиновых фракций[].

Вышеуказанное обосновывает необходимость дальнейшего поиска, разработки, внедрения и совершенствования мер по предупреждению и лечению атеросклероза и его осложнений. Одним из главных звеньев данного комплекса мероприятий является изучение новых лекарственных средств, влияющих на этиопатогенетические механизмы развития атеросклероза. Исходя из этого, препараты, применяемые для профилактики и лечения атеросклероза, должны отвечать следующим требованиям: нормализовать уровень атерогенных фракций липопротеидов, повышать уровень антиатерогенного ХС ЛПВП, снижать интенсивность свободнорадикального окисления липидов, активизировать антиоксидантный потенциал, оказывать корректирующее влияние на иммуногенез и воспалительные реакции, препятствовать развитию атеротромбоза.

1.4. Применение фитопрепаратов для лечения ИБС

Для лечения ИБС применяется целый арсенал лекарственных средств. Учитывая широко известную способность флавоноидов оказывать капилляропротекторное действие, перспективным является создание эффективных лекарственных препаратов на их основе для коррекции сердечно-сосудистой патологии.

В середине XX века профессор Жак Маскельер обратил внимание на группу природных веществ, содержащихся в коре дерева. Оказалось, что эти соединения относятся к так называемым флавоноидам. Присутствие флавоноидов в растениях предохраняет их от разрушительного воздействия ультрафиолетовых лучей солнца[27,28].

К биофлавоноидам относят флавоноиды, которые обладают биологической активностью по отношению к человеку. Биофлавоноиды обладают способностью связывать свободные радикалы. Биофлавоноиды были открыты Альбертом Сент-Георги, удостоенным за это Нобелевской Премии. Он предлагал назвать биофлавоноиды "витамином Р" (vitamin P), но это название не прижилось, поскольку оказалось, что это не одно вещество, а природная смесь[88].

Выявлены следующие свойства антиоксидантов-биофлавоноидов:

- Способны снижать уровень "плохого" холестерина;
- Пролонгируют действие витамина С;
- Являются природными антигистаминами;
- Обладают антиспазматическим действием;
- Снижают хрупкость капилляров;
- Являются природными антикоагулянтами (снижают слипание красных кровяных телец);
- Увеличивают секрецию инсулина, предотвращая такие осложнения диабета как ретинопатия, нейропатия и др.;

- Оказывают выраженное противовоспалительное действие и эффективны при артритах. (Сравнительными исследованиями показано, что их активность составляет 60% от активности бутазолидина, и что они в 3 раза более эффективны, чем аспирин для облегчения симптомов артритов);
- Замедляют воспалительные процессы при простатите (чем объясняется необходимость их приема при проблемах простаты);
- Снижают время реабилитации после травм.
- Обладают ярко выраженной способностью нейтрализовывать действие свободных радикалов, т. е. являются природными антиоксидантами[81].

Отмечено, что ни один класс природных веществ не оказывает такого многочисленного и разнообразного воздействия на биологическую активность клеток человека и животных, как биофлавоноиды. Установлено, что среди биофлавоноидов наиболее выраженными свойствами нейтрализовывать свободные радикалы обладают антиоксиданты, полученные из экстракта сосновой коры и красного винограда[55]. Фармакологическое действие биофлавоноидов обусловлено их способностью связывать свободные радикалы (активные биомолекулы, разрушающие генетический аппарат клеток и структуру их мембран) и уменьшать интенсивность окислительных процессов в организме. Биофлавоноиды применяются как противовоспалительные, антигистаминные и противовирусные средства. Помимо этого они укрепляют сосуды и уменьшают свертываемость крови. Некоторые биофлавоноиды, например, антоцианы, танины, катехины, кверцетин и самый интересный — ресвератрол, являются антиоксидантами. Другие — антоцианидин, содержащийся в чернике, могут предотвращать развитие катаракты. Существуют предварительные данные о том, что некоторые биофлавоноиды (например, нарингенин) могут с успехом применяться при лечении раковых опухолей. Биофлавоноиды содержатся во многих продуктах. Так, цитрусовые биофлавоноиды содержатся во всех цитрусовых фруктах, ресвератрол - в красном винограде, рутин - в гречихе,

эпигаллокатехин — в зеленом чае, антоцианидин — в чернике и красном винограде, нарингенин — в грейпфруте, кверцитин — в луке, чае, яблоках и других продуктах [81,88].

Экспериментальными исследованиями было установлено, что флавоноидные соединения, обладают широким спектром фармако-терапевтического действия в том числе гиполипидемическим, и антиатеросклеротическим эффектом [63]. Одним из механизмов позитивного действия этих соединений на нарушенный липидный обмен обусловлен, снижением окисления липопротеинов низкой плотности вызываемых свободными радикалами и увеличением содержания в плазме крови высокомолекулярных липопротеинов, а также подавлением в клетках печени (HEPG2) активности фермента ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы (АХАТ), осуществляющего этерификацию холестерина или снижением в клетках синтеза холестерина посредством ингибирования скоростьюлимитирующего фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. Наряду с этим некоторые из ряда флавоноидов снижают синтез и секрецию клетками печени апопротеина В [16,63,68].

Многочисленными исследованиями показано, что главной причиной ИБС является спазм коронарной артерии. По результатам последних исследований большую роль в развитии АС и ИБС отводят окисленным ЛПНП, которые могут быть вовлечены в патогенез. Образование окисленных ЛПНП увеличивает способность коронарных сосудов к сокращению и уменьшает их эндотелий-зависимую релаксацию.

Подтверждено, что биофлавоноиды повышают устойчивость ЛПНП при добавлении к плазме, кроме того, они имеют антитромбоцитные свойства и ингибируют пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов. Ранее было показано, что содержание биофлавоноидов в плазме обратно связано с риском стенокардии. В недавних исследованиях убедительно доказана связь содержания биофлавоноидов в плазме со спазматической активностью коронарной артерии.

Исследования, продемонстрировавшие взаимосвязь потребления флавоноидов с заболеваниями системы кровообращения, были проведены в начале 1990-х годов в Затфенском исследовании пожилых. В 2003 г в докладе экспертов ВОЗ «Диета, питание и профилактика хронических заболеваний» флавоноиды были отмечены, как один из факторов, снижающих риск развития ССЗ. Среди фармакологических свойств флавоноидов можно выделить некоторые ведущие, в первую очередь антиоксидантные, кардио- и вазопротекторные, характерные для большинства классов флавоноидов[94,103].

Применение фитопрепаратов для лечения ИБС, гипертонической болезни широко представлено в медицине разных стран. Вместе с тем, по-прежнему актуальным является изучение эффективности, механизмов действия и безопасности препаратов природного происхождения.

Популяционные исследования свидетельствуют о том, что регулярное употребление в пищу некоторых продуктов растительного происхождения снижает вероятность развития АС и атеротромбоза у человека. Одно из первых подобных исследований было начато в 1985 г. в Голландии. В него были включены 805 мужчин в возрасте от 65 до 84 лет, которых наблюдали в течение 5 лет. Авторы работы попытались ответить на вопрос, влияет ли употребление в пищу овощей, фруктов и напитков, содержащих флавоноиды (кверцетин, кемпферол, мирицетин, апигенин, лютеолин), на риск возникновения ИБС и острого инфаркта миокарда. Как известно, флавоноидами называют полифенольные соединения, в основе которых лежит дифенил-пропановый скелет С6-С3-С6. Эти соединения широко распространены в растительном мире и входят в состав многих пищевых продуктов растительного происхождения. В Голландском исследовании о потреблении овощей и фруктов судили на основании ежемесячных опросов добровольцев, которые вели ежедневные записи своего пищевого рациона. Затем, опираясь на данные о содержании флавоноидов в тех либо иных овощах и фруктах, рассчитывали потребление флавоноидов. Оказалось, что

риск смерти от ИБС при ежедневном потреблении флавоноидов в дозе 0,19 мг был существенно выше, чем при ежедневном потреблении более 30 мг флавоноидов. Исследование убедительно показало важность флавоноидов для профилактики сердечно-сосудистых катастроф[88].

Поэтому важен поиск новых, активных и малотоксичных лекарственных средств, способных влиять на различные звенья патогенеза АС и ИБС, особенно предотвращающих развитие атерогенной дислипидемии и воспаления для профилактики и адекватной терапии.

В этом плане перспективными являются средства растительного происхождения как малотоксичные и безвредные при длительном применении. Они обладают более мягким действием, что обусловлено родством метаболизма растительной и животной клетки. Объектом наших исследований является препарат «флатерон» в состав которого входят 6 биофлавоноидов, выделенных из местных растений. Препарат разработан сотрудниками института химии растительных веществ АН РУз. Предварительные экспериментальные исследования показали, что он обладает широким спектром действия (гиполипидемическим, противовоспалительным, антиоксидантным) и является малотоксичным. Все это позволяет нам использовать его в лечении ИБС, особенно с нарушениями липидного обмена.

Выводы к главе I

Таким образом, результаты исследований последних лет свидетельствуют о большом значении дислипидемия, воспаления и изменение реологических свойств крови в развитии атеросклеротического процесса у больных ИБС. В настоящее время активно изучается роль маркеров воспаления и гемостатических факторов в развитии атеросклероза. Эти маркеры связаны с различными биологическими системами, такими как регуляция активности тромбоцитов, коагуляция, фибринолиз, эндотелиальная функция и воспалительный

ответ. Воспаление играет ведущую роль на всех этапах атеросклеротического процесса, вызывая появление начальных изменений, сопровождая прогрессирование и способствуя развитию осложнений, при этом существенная роль принадлежит активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления. Изучение доступной литературы, посвященной исследованиям участия и роли дислипидемии, провоспалительного цитокина – ФНО- α , СРБ, ИЛ-6 и свертывающие системы крови в развитии ИБС показало:

Дислипидемия, сопровождающаяся повышенным уровнем липидов: холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и низким содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности в плазме крови, является важнейшим фактором риска развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

Воспаление играет ведущую роль на всех этапах атеросклеротического процесса, вызывая появление начальных изменений, сопровождая прогрессирование и способствуя развитию осложнений. При активации воспаления усиливается протеолитическая активность макрофагов, что приводит к коллагенолизу фиброзной покрышки, защищающей кровь от высокотромбогенных субстанций липидного ядра. ФНО- α может являться дополнительным маркером выявления риска возникновения ИБС, ОКС, ИМ и повторных сердечно-сосудистых событий.

С-реактивный белок – является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Данные результатов опубликованных к настоящему времени клинических исследований показали прогностическое значение СРБ как фактора риска осложнений у больных ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий.

Фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе принято рассматривать как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную

свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, которое в свою очередь приводит к развитию ИБС.

Биофлавоноиды являются высокоэффективным средством, препятствующим возникновению и прогрессированию АС, т. к. препятствует формированию тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Они являются лучшим «чистильщиком» кровеносных сосудов, их использование позволяет в несколько раз снизить риск заболеваний ИБС, гипертонией, стенокардией, инфарктом миокарда и инсультом, а также варикозным расширением вен и тромбофлебитами.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

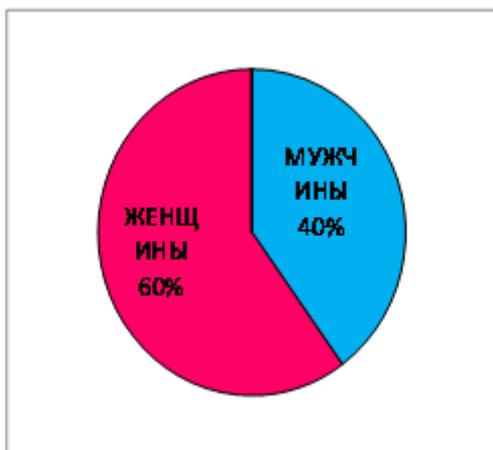
2.1. Материалы исследования и клиническая характеристика групп обследуемых пациентов

Научная работа проводилась в ОАО РСНПМЦТ и МР, в отделении кардиологии и кардиореабилитации. В исследование включены 60 больных, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании, с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения II, III ФК согласно классификации. Диагноз ИБС устанавливали по данным клинических проявлений заболевания (синдром стенокардии) и положительной пробы с дозированной физической нагрузкой. Функциональный класс больных определяли по данным двойного произведения на высоте физической нагрузки. Все пациенты с ИБС, были разделены на 3 группы. В первую группу (флаторон) набрано 20 пациентов, из них 8 мужчин (40%) и 12 женщин (60%), средний возраст составил $58,5 \pm 11,1$ лет. Во вторую группу (симвастатин) набрано 20 пациентов, из них 6 мужчин (30%) и 14 женщин (70%), средний возраст составил $55,6 \pm 8,4$ лет. В третью группу (комбинированное применение флаторона и симвастатина) набрано 20 пациентов, из них 6 мужчин (30%) и 14 женщин (70%), средний возраст составил $60,3 \pm 8,2$ лет. Возраст больных был от 32 лет до 79 лет, средний возраст составил $55,4 \pm 8,3$ лет.

Таблица 2.1.1.

Больные, включенные в исследование, ИБС стенокардия напряжения ФК II и ФК III

1 группа (флаторон)	2 группа (симвастатин)	3 группа (флаторон+симвастатин)
СН ФК II-III	СН ФК II-III	СН ФК II- III
Всего 20	Всего 20	Всего 20



2.1.1.
**Распределение
больных 1ой группы, в
зависимости от пола.**

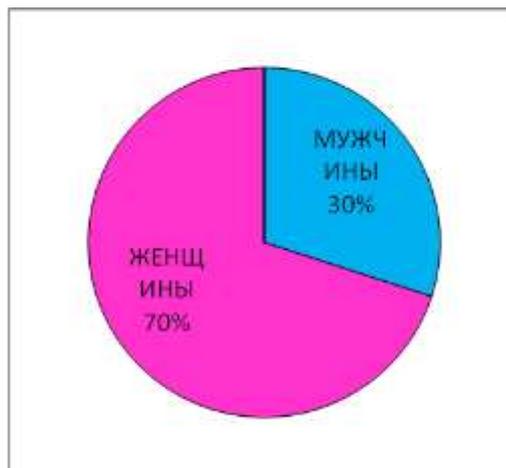


Рисунок 2.1.2.
**Распределение больных
2 ой группы, в зависимости
от пола.**

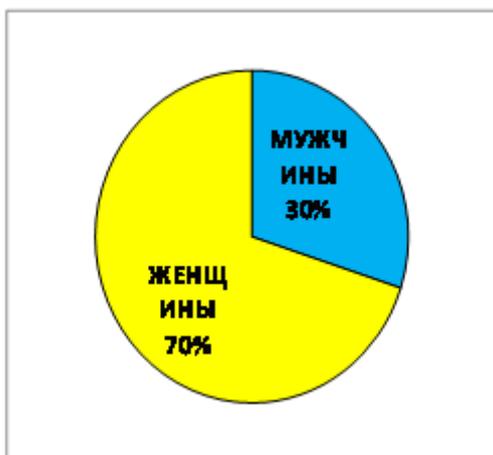


Рисунок 2.1.3.
**Распределение больных
3 ей группы, в зависимости
от пола.**

В 1-ой группе больные дополнительно к стандартной терапии принимали флатерон 300 мг/сут; во 2-ой группе больные принимали стандартную терапию и Zo-20 (симвастатин) в дозе 20 мг/сут. В 3-ей группе больные принимали стандартную терапию, к которой были добавлены флатерон в дозе 300 мг/сут и Zo-20 (симвастатин) в дозе 20 мг/сут. Общая продолжительность периода наблюдения составила 3 месяца.

Критерии включения в исследование: больные, находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении, обоего пола, в возрасте старше 18

лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании, с диагнозом гипертоническая болезнь и ИБС с дислипидемией.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст больных до 18 лет;
- Беременность;
- Лактация;
- Наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- Участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней;
- Отсутствие информированного письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании;
- Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) давностью < 6 месяцев.
- Сахарный диабет (СД) в стадии декомпенсации.
- Нарушение функции щитовидной железы.
- Хроническая обструктивная болезнь легких в периоде обострения.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Острые нарушения мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев.

При диагностике ИБС руководствовались Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ИБС.

За время наблюдения оценивались такие события, как клиническое течение ИБС, изменение толерантности к физической нагрузке, частота возникновения нежелательных явлений.

Значимых различий по возрасту, анамнестическим данным, факторам риска (ФР), сопутствующей патологии, лабораторным показателям и базисной терапии в исследуемых группах больных не было.

В ходе проведения научного исследования больные обследованы современными, высокоинформативными методами исследования. Для оценки липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности) и цитокинов, маркеры воспаления (С-

реактивный белок, интерлейкин-6, ФНО-α) использован метод иммуноферментного анализа на анализаторе «Humalyser-2000» и «Humareader Single» (Германия), с использованием тест-наборов Российской фирмы Вектор-Бест. Для определения коагуляционных свойств крови (протромбиновое время, ПТИ, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время) использовано коагулометр «HUMAGLOT UNIOR».

2.2. Методы исследования

Определение холестерина проводилось по следующей методике:

Холестерин определяется после ферментативного гидролиза и окисления. Образующаяся в результате этих реакций перекись водорода взаимодействует под действием пероксидазы с 4-аминоантипионом и фенолом с образованием окрашенного продукта – хинонимина. Затем проводилась клиническая интерпретация результатов анализа.

Слабо повышенный уровень	> 220 мг/дл или 5.7 ммоль/л
Повышенный уровень	>260 / мг/дл или 6.7 ммоль/л

Европейское Общество по Атеросклерозу рекомендует считать нормальным уровень холестерина в крови до 180 мг/дл для взрослых в возрасте до 30 лет включительно и до 200 мг/дл для обследуемых в возрасте старше 30 лет.

Определение триглицеридов проводилось по следующей методологии: концентрация триглицеридов определяли после ферментативного гидролиза под действием липазы. В результате реакции образуется индикатор хинонимин из перекиси водорода, 4-аминоантипирина и 4-хлорфенола при каталитическом воздействии пероксидазы. Затем была проведена клиническая интерпретация.

Нормальный уровень	-до 150 мг/дл (1,71 ммоль/л)
Слабо повышенный уровень	-150-200 мг/дл (1,71-2,28 ммоль/л)
Существенно повышенный уровень	-более 200 мг/дл (2,28 ммоль/л)

Прямой гомогенный тест для определения холестерина – ХС ЛПВП, ХС ЛПНП.

Данный тест включает в себя два специфических этапа: на 1-ом этапе хиломикроны, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП-холестерин специально выделяются в процессе ферментной реакции. На 2-ом этапе, оставшийся холестерин от ХС ЛПНП, ЛВП-холестерин определяется с помощью хорошо известных ферментных реакций в присутствии поверхностно-активных веществ для ХС ЛПНП, ЛВП-холестерина. Такой порядок делает тест на ХС ЛПНП, ЛВП-холестерин более специфичным, чем другие тесты.

Для ориентировочной количественной оценки степени риска атеросклероза А.Н. Климовым в 1977 г. был предложен так называемый холестериновый коэффициент атерогенности (КХС), представляющий собой отношение ХС атерогенных и ХС антиатерогенных ЛП:

$$K_{\text{ХС}} = \frac{\text{ХС ЛНП} + \text{ХС ЛОНП}}{\text{ХС ЛВП}}$$

Поскольку суммарное количество ХС атерогенных липопротеидов (ЛНП и ЛОНП) можно представить как разницу между общим ХС (ХС общий) и ХС ЛПВП, коэффициент атерогенности можно рассчитать на основании определения только двух показателей — общего ХС и ХС ЛПВП:

$$K_{\text{ХС}} = \frac{\text{ХС}_{\text{общий}} - \text{ХС ЛВП}}{\text{ХС ЛВП}}$$

В норме у мужчин в возрасте 40–60 лет без клинических и других проявлений атеросклероза КХС не превышает 3,0–3,5. Вероятность развития

атеросклероза относительно невелика при КХС менее 3,0. Коэффициент атерогенности в пределах 3,0–4,0 ассоциируется с умеренным, а больше 4,0 — с высоким риском атеросклероза.

Определение фибриногена было основано на широко известном методе Клаусса, в соответствии с которым, для получения сгустка избыток тромбина смешивался с разведенной плазмой. Время свертывания после добавления тромбина обратно пропорционально содержанию фибриногена в образце. Для построения калибровочной зависимости готовился разведения референтной (калибровочной) плазмы.

Набор состоял из:

1. Тромбина бычий-~75 НИН ед/мл, буфер, стабилизаторы и консерванты.
2. Имидазоловый буфер-имидазол, 30 ммоль/л; хлорид натрия, 125 ммоль/л; азид натрия, 0,1% в качестве консерванта. рН=7,35.
3. Референтная плазма-цитратная плазма человека, содержащая буфер и консерванты.

ПРОЦЕДУРА АНАЛИЗА

Процедура калибровки фибриногена

Приготавливался разведения референтной плазмы имидазоловым буфером как было указано в таблице. Для разведений использовался только пластиковые пробирки.

Разведение	Референтная плазма, мл	Буфер имидазоловый, мл	Фактор разведения
1 : 5	0,5	2,0	2
1 : 10	0,5 (разведения 1:5)	0,5	1
1 : 15	0,4 (разведения 1:5)	0,8	0,66
1 : 20	0,3 (разведения 1:5)	0,9	0,5
1 : 25	0,2 (разведения 1:5)	0,8	0,4
1 : 30	0,2 (разведения 1:5)	1,0	0,33

Концентрация фибриногена в разведениях референтной плазмы вычислялся следующим образом:

Фибриноген, мг/дл = Концентрация референтной плазмы, мг/дл x Фактор разведения.

Плазма пациентов непосредственно перед анализом разводилась имидазоловым буфером в отношении 1:10.

Результаты калибровочная зависимость. Рассчитывался среднее время образования сгустка по дубликатам для каждого разведения калибровочной плазмы с точностью до 0,1 сек.

Границы диапазона нормальных значений фибриногена в плазме крови человека находятся в пределах 175 -400 мг/дл (1,75-4,00 г/л).

Электрокардиографическое исследование. Регистрация ЭКГ проводилось в состоянии покоя, лежа на спине, в 12 стандартных отведениях. Всем обследованным проведено ЭКГ исследование в 12 отведений, запись которых является обязательной при каждом электрокардиографическом обследовании больного. Стандартная ЭКГ в 12 отведениях состоит из 3 отведений от конечностей (отведения I, II и III), 3 усиленных отведений от конечностей (отведения aVR, aVL и aVF), и 6 прекардиальных электродов, который соединен с активными электродами (V1 - V6) на аппарате «SHILLER» фирмы «SHILLER» (Швейцария).

По необходимости определенной группе больных проводилась Эхо-КГ. Оценивались, конечно - диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП), продольный размер ЛЖ, определяемый как расстояние от основания папиллярных мышц до верхушки сердца в систолу и диастолу (Ls и Ld). Из гемодинамических параметров оценивались величина средне - гемодинамического АД (АДср по формуле ХиКема), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КСО и КДО), фракция

выброса (ФВ), ударный объем (УО), фракцию укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (Fs).

Статистический анализ.

Все значения показателей были внесены в электронную таблицу Microsoft Office Excel. Результаты исследований обрабатывали с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов (STATISTICA 6.0).

Выводы к главе II

Таким образом, для выполнения поставленных задач в диссертационной работе в исследование включены 60 больных, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании, с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения II - III ФК. Диагноз ИБС устанавливали по данным клинических проявлений заболевания (синдром стенокардии) и положительной пробы с дозированной физической нагрузкой. Все пациенты с ИБС, были разделены на 3 группы. Всем больным проводили общий и биохимический анализ крови, ЭКГ записывали в 12 стандартных отведениях и проводили Эхо-КГ исследование. При Эхокардиографическом исследовании были использованы рекомендации комитета стандартизации Американского общества специалистов по Эхо-КГ.

В ходе проведения научного исследования больные обследованы современными, высокоинформативными методами исследования.

Все образцы крови для лабораторных анализов собирались утром натощак. Для оценки липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент атерогенности) и цитокинов, маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, ФНО- α) использован метод иммуноферментного анализа на анализаторе «Humalyser-2000» и «Humareader Single» (Германия), с использованием тест-наборов Российской фирмы Вектор-Бест. Для определения коагуляционных свойств

крови (протромбиновое время, ПТИ, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время) использовано коагулометр «HUMAGLOT UNIOR».

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

3.1. Результаты исследований липидного профиля

Больные, которые включены в исследование разделены на 3 группы: пациенты в 1 группы получали «флатерон», у них исходно общий холестерин (ОХС) составил $232,0 \pm 42,3$ мг/дл, триглицериды (ТГ) $186,2 \pm 55,2$ мг/дл, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $41,1 \pm 9,5$ мг/дл, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $153,4 \pm 39,0$ мг/дл. После 3 месяцев приёма «флатерона» ОХС снизился на $10,1 \pm 46,2$ мг/дл и составил $221,8 \pm 53,3$ мг/дл, ТГ снизились на $14,4 \pm 53,8$ мг/дл и составили $171,8 \pm 55,9$ мг/дл, ХС ЛПНП снизился на $6,5 \pm 39,2$ мг/дл и составил $146,9 \pm 42,4$ мг/дл, однако, данные изменения не носили достоверный характер.

Таблица 3.1.1.

Динамика уровня липидов крови и липидного обмена у I группы больных.

Показатели	«Флатерон» (n=20)	
	Исход	После лечения
Общий ХС, мг/дл	$232,0 \pm 42,3$	$221,8 \pm 53,3$
ТГ, мг/дл	$186,2 \pm 55,2$	$171,8 \pm 55,9$
ХС ЛПНП, мг/дл	$153,4 \pm 39,0$	$146,9 \pm 42,4$
ХС ЛПВП, мг/дл	$41,1 \pm 9,5$	$44,2 \pm 15,2$
КА, отн.ед.	$3,8 \pm 1,0$	$3,7 \pm 0,9$

Во второй группе лечение симвастатином сопровождалось достоверным снижением: уровня ОХС ($181,8 \pm 31,0$ мг/дл, $P < 0,001$), ХС ЛПНП ($158,5 \pm 25,3$ мг/дл, $P < 0,001$) и КА ($3,2 \pm 1,0$, $P < 0,01$).

Таблица 3.1.2.

**Динамика уровня липидов крови и липидного обмена у II группы
больных**

Показатели	Статин (n=20)	
	Исход	После лечения
Общий ХС, мг/дл	226,6±31,9	181,8±31,0**
ТГ, мг/дл	181,4±87,2	156,2±66,4**
ХС ЛПНП, мг/дл	158,5±25,6	138,1,0±25,3**
ХС ЛПВП, мг/дл	42,5±9,1	47,8±6,7
КА, отн.ед.	4,2±1,3	3,2±1,0*

Примечание:

* P<0,01, * * P<0,001 – достоверность различия относительно исходного значения;

В третьей группе ОХС исходно составил 247,9±39,5 мг/дл, ТГ 188,4±53,7мг/дл, ХС ЛПВП 42,4±8,4 мг/дл, ХС ЛПНП 160,1±40,0 мг/дл. Через 3 месяца приёма комбинации Статина с «флатерон»ом ОХС снизился на 75,0±41,2 мг/дл и составил 172,9±35,4 мг/дл (P<0,001), ТГ снизились на 59,4±50,0 мг/дл и составили 129,0±35,5мг/дл (P<0,001), отмечалась тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП с 42,4±8,4 до 48,8±11,0 мг/дл. ХС ЛПНП снизился на 35,9±35,5 мг/дл и составил 124,2±27,8 мг/дл (P<0,001).

Таблица 3.1.3.

**Динамика уровня липидов крови и липидного обмена у III группы
больных**

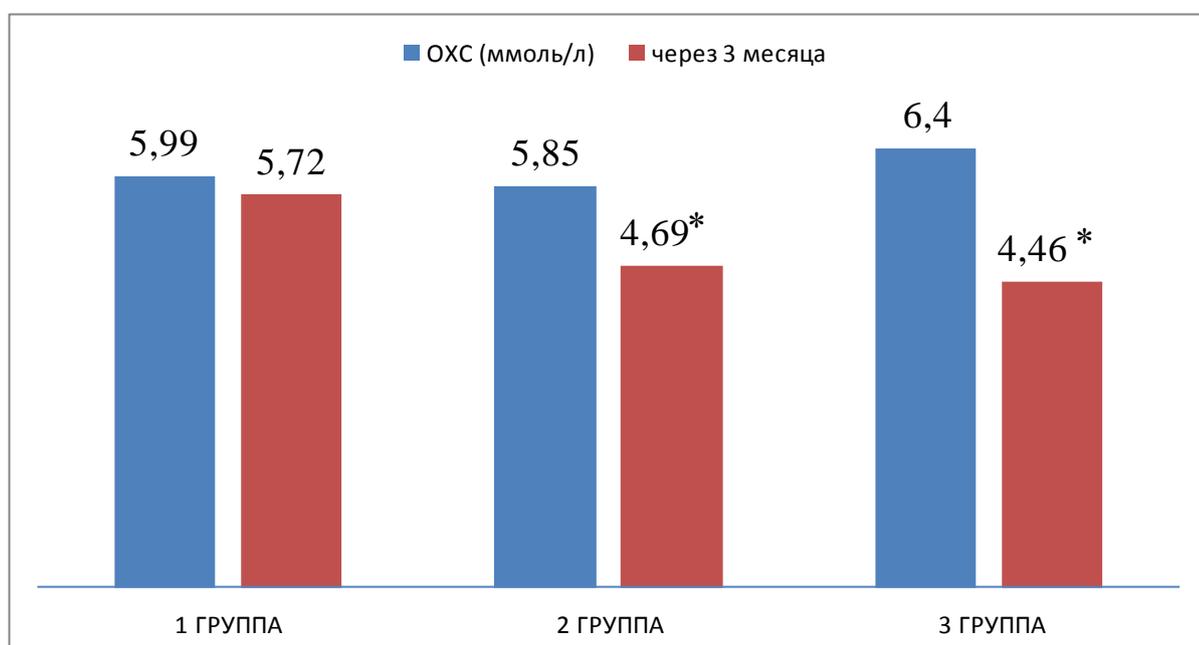
Показатели	«флатерон»+статин (n=20)	
	Исход	После лечения
Общий ХС, мг/дл	247,9±39,5	172,9±35,4*
ТГ, мг/дл	188,4±53,7	129,0±35,5*

ХС ЛПНП, мг/дл	160,1±40,0	124,2±27,8*
ХС ЛПВП, мг/дл	42,4±8,4	48,8±11,0
КА, отн.ед.	4,2±0,9	3,1±0,7^

Примечание: * P<0,001 – достоверность различия относительно исходного значения;

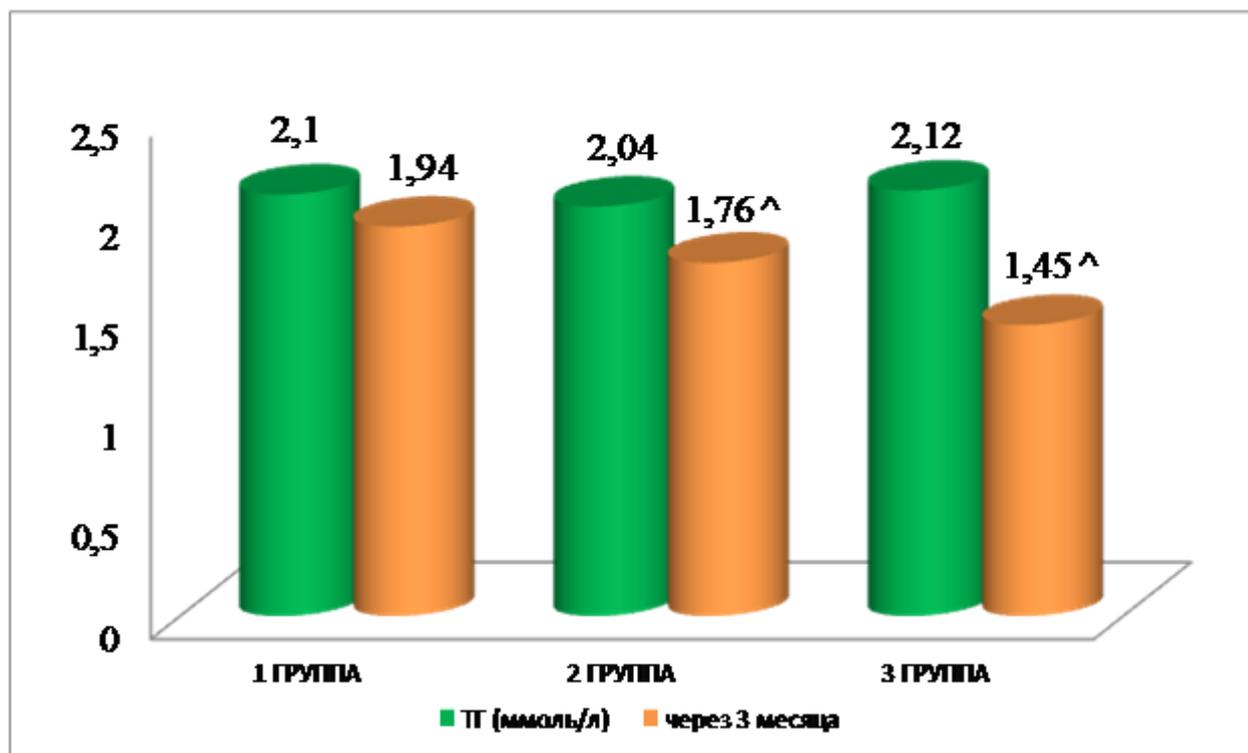
Таким образом, исходное показатель ОХС во всех группах был пограничным уровнем. После трёх месячной терапии при сравнения ОХС в крови между группами получается что при применение «флатерон» в виде монотерапии оказывает липидснижающим эффектом. Однако, данные изменения не носили достоверный характер. На фоне проводимое терапии во всех группах наблюдались улучшение показателей, однако во второй и третьей группы где больных принимали симвастатин (ZO-20) и «флатерон»+ симвастатин (ZO-20) показатели достоверно уменьшились.

Рис.3.1.1. Динамика уровня холестерина в исследуемых группах



*P<0,001 – достоверность различия относительно исходного значения;

Рис.3.1.2. Динамика уровня триглицеридов крови в исследуемых группах



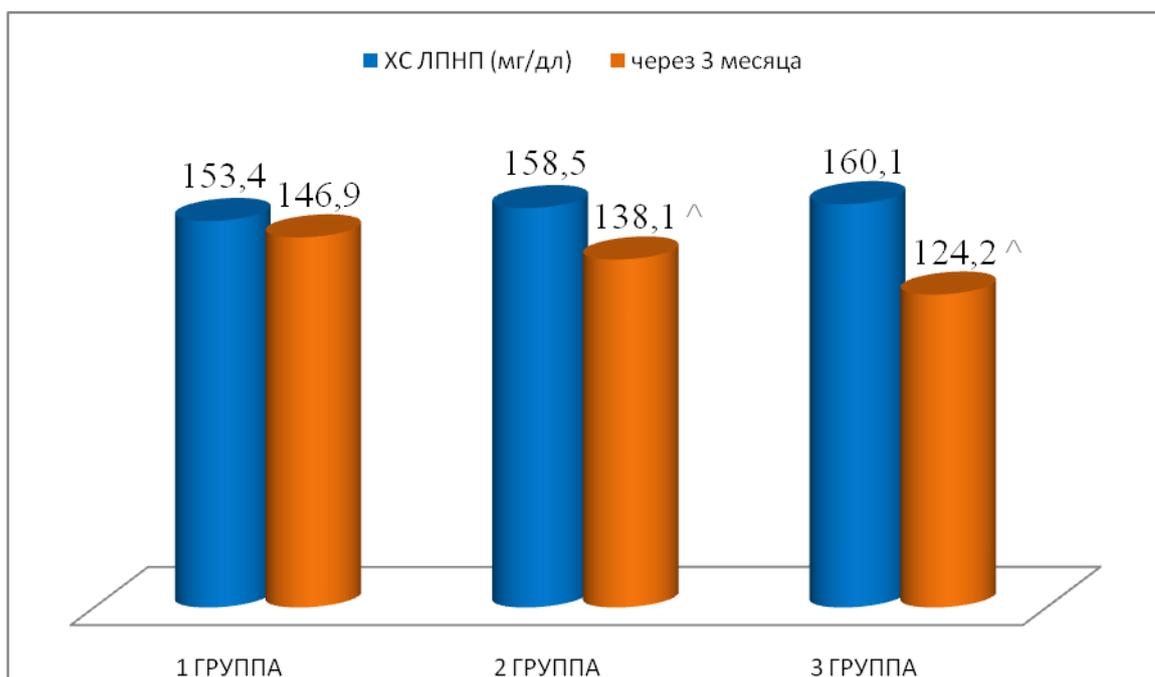
[^] P<0,001 – достоверность различия относительно исходного значения;

Таким образом, при определении динамики ТГ исходные показатели существенно уменьшились во 2-й и 3-ей группах, где применялся симвастатин и симвастатин + «флатерон» и результат был достоверным.

Показатели ХС ЛПНП в 1-й группе составили 153,4 мг/дл, а во второй группе 158,5 мг/дл, а в третьей группе 160,1 мг/дл, после 3-месячной терапии исходные показатели снизились, но во второй и третьей группах показатели достоверно уменьшились.

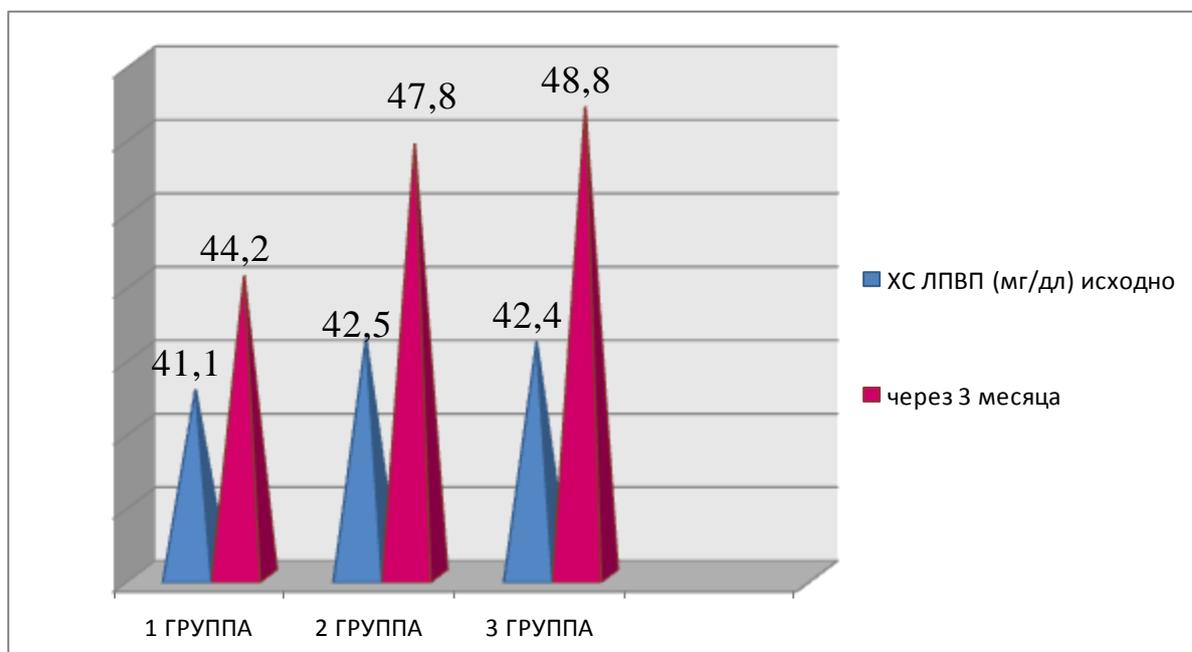
Отмечалась тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП во всех группах, особенно, во второй и третьей группах.

Рисунок 3.1.3 Динамика уровня ХС ЛПНП крови в исследуемых группах.



^ $P < 0,001$ – достоверность различия относительно исходного значения;

Рис. 3.1.4. Динамика уровня ХС ЛПВП крови в исследуемых группах



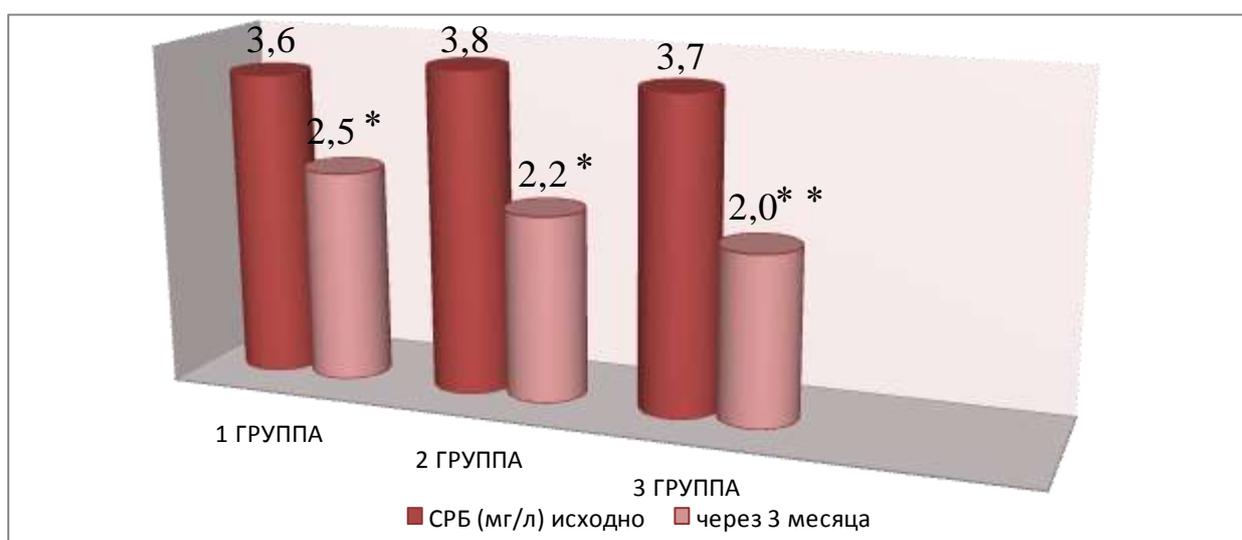
3.2. Результаты исследований СРБ, провоспалительных цитокинов-ИЛ-6 и ФНО-α у больных на фоне лечения

Таблица 3.2.1.

Параметры	Показатели, пк/мл		
	1 группа (Флатерон)	2 группа (Симвастатин)	3 группа (Флатерон+Симвастатин)
СРБ, г/л исходно	3,6±2,1	3,8±2,7	3,7±3,1
СРБ, г/л через 3 месяца	2,5±1,1*	2,2±0,7**	2,1±1,7**
ИЛ-6 исходно	4,61 ± 1,59	4,78±1,11	4,67±1,08
ИЛ-6 через 3 месяца	3,38 ± 0,67	3,22± 0,91*	2,95± 0,36*
ФНО-α исходно	8,44 ± 0,57	8,54±0,46	8,46±0,87
ФНО-α через 3 месяца	6,43 ± 0,46	5,87±0,37*	5,45±0,65*

* P<0,01, ** P<0,001 – достоверность различия относительно исходного значения;

Рис.3.2.1. Динамика уровня СРБ в исследуемых группах



* $P < 0,01$ – достоверность различия относительно исходного значения;

Показатели СРБ у обследованных больных

Сравнение различных неспецифических показателей воспаления показало, что С-реактивный белок в сыворотке больных ИБС встречается чаще, и является одним из маркёров ИБС, ОКС и инфаркта миокарда.

Полученные данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в организме, что указывает на связь течения ИБС с воспалением сосудистой стенки, при стабильное состояние больных.

Таким образом увеличение синтеза СРБ отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул.

Американской Ассоциацией Кардиологов рекомендовано скрининговое определение СРБ при решении вопросов первичной профилактики ИБС.

При уточнении рекомендаций к использованию СРБ в рутинной клинической практике открытыми остаются такие вопросы, как более точное определение базового уровня СРБ в скрининговых эпидемиологических исследованиях, контроль СРБ при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, возможность повышения прогностического значения СРБ при сочетании его с другими провоспалительными маркерами. Хотя решение этих вопросов требует получения дополнительных результатов проспективных клинических и эпидемиологических исследований, уже сейчас очевидно, что СРБ является современным перспективным клинико-лабораторным тестом, имеющим практическое значение.

Рекомендации Американской Ассоциации Кардиологов по применению СРБ в клинической практике и здравоохранении.

Клиническая практика.

- Определение СРБ как независимого фактора риска может быть использовано для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у практически здоровых взрослых лиц и для выделения пациентов, которым необходимо профилактическое лечение. *

- Определение СРБ может стимулировать пациента к изменению образа жизни, отказу от вредных привычек. *

- Пациенты, у которых при повторных исследованиях определяют стабильно повышенные уровни СРБ (> 10 мг/л) без явных причин этого повышения, должны быть обследованы для выявления патологии, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

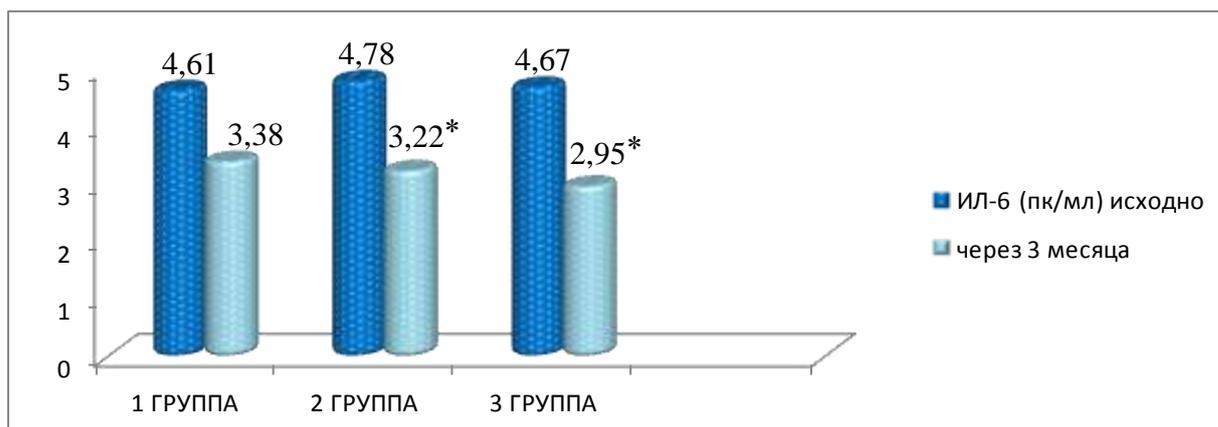
- У пациентов со стенокардией напряжения или острым коронарным синдромом определение СРБ позволит оценить риск смерти, повторного инфаркта миокарда, рестеноза после ангиопластики.* (* - для доказательства эффективности такого подхода необходимы дополнительные исследования[50].

При этом наблюдалось достоверно уменьшение уровня высокочувствительного СРБ, во всех группах что свидетельствует о наличии у «флатерона» плеiotропного противовоспалительного эффекта и заслуживает дальнейшего углублённого изучения.

Динамика уровня ИЛ-6 в исследуемых группах

Так, в первый группе исходно ИЛ-6 был $4,61 \pm 1,59$ пк/мл. После 3 месячной терапии флатероном снизился уровень ИЛ-6 до $3,38 \pm 0,67$ пк/мл. А во второй группе исходно ИЛ-6 был $4,78 \pm 1,11$ пк/мл. После терапии симвастатином этот уровень снизился до $3,22 \pm 0,91$ пк/мл. В третьей группе ИЛ-6 исходно был $4,67 \pm 1,08$ пк/мл. В течение 3 месяца лечения с флатероном и симвастатином ИЛ-6 составил $2,95 \pm 0,36$ пк/мл. И результаты были статистически достоверными.

Рис.3.2.2. Динамика уровня ИЛ-6 в исследуемых группах

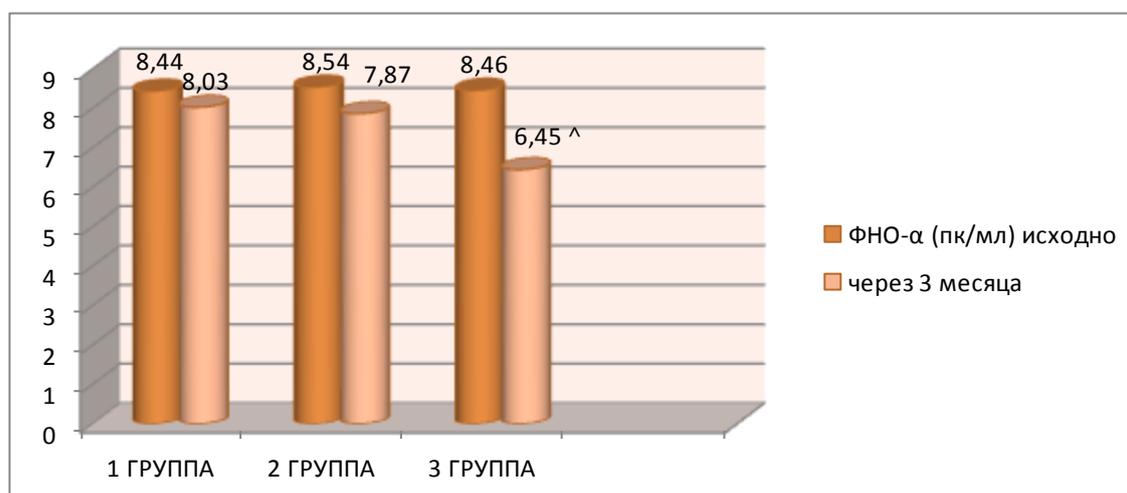


* $P < 0,01$ – достоверность различия относительно исходного значения;

Динамика уровня ФНО- α в исследуемых группах

Определение концентрации ФНО- α в крови является дополнительным маркером в клинической практике, указывающим на активность воспаления у больных ишемической болезнью сердца. После 3 месячной терапии флатероном наиболее значительно снизился уровень ФНО- α с $8,44 \pm 0,57$ пк/мл до $8,03 \pm 0,46$ пк/мл. Во второй группе исходно ФНО- α был $8,54 \pm 0,46$ пк/мл. После терапии симвастатином достоверное снизилась уровень ФНО- α и составила $7,87 \pm 0,37$ пк/мл. В третьей группе исходно ФНО- α был $8,46 \pm 0,87$ пк/мл. После 3 месяца лечения ФНО- α составила $6,45 \pm 0,65$ пк/мл. Этот показатель был достоверным.

Рис.3.2.3. Динамика уровня ФНО- α в исследуемых группах

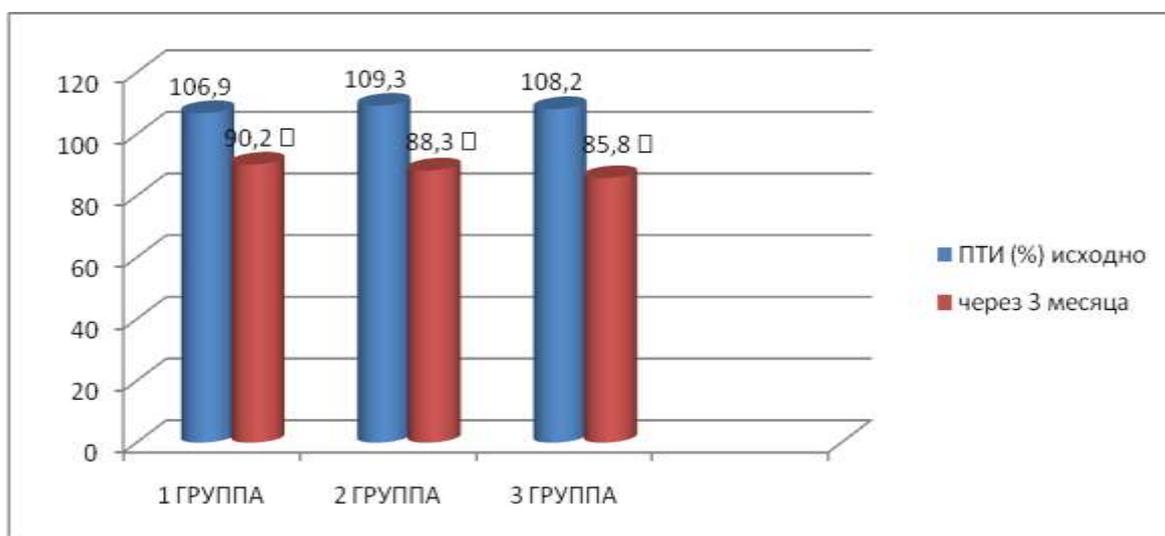


^ $P < 0,01$ – достоверность различия относительно исходного значения;

3.3. Показатели коагулограммы у обследованных больных

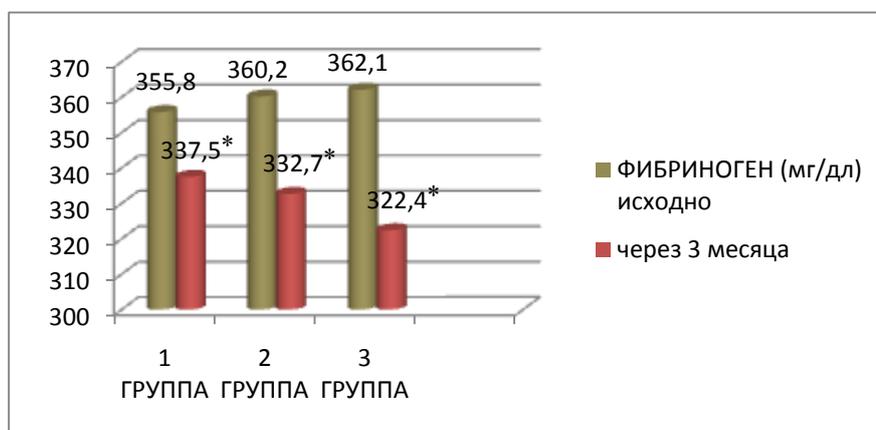
Выявлены также положительные изменения показателей свертываемости крови, а именно снижение ПТИ на 16% и фибриногена на 4-6%. У больных 3 группе где принимали флаторон + симвастатин снизилась уровень ПТИ – с $108,2 \pm 7,2$ до $85,8 \pm 5,4\%$ и фибриногена – с $362,1 \pm 42,4$ до $322,7 \pm 38,8$ мг/дл.

Рис.3.3.1. Динамика ПТИ в исследуемых группах



* $P < 0,01$ – достоверность различия относительно исходного значения;

Рис.3.3.2. Динамика фибриногена в исследуемых группах



* $P < 0,01$ – достоверность различия относительно исходного значения;

**Динамика показателей ПВ, МНО, ТВ и АЧТВ у больных на фоне
лечения**

Таблица 3.3.1.

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа	
	До	после	До	после	До	После
ПВ-10-14 сек.	14,6±0,41	11,4±0,34	14,9±0,21	12,2±0,04	15,2±0,76	10,3±0,54
МНО-0,8- 1,25	1,56±0,42	1,28±0,22	1,49±0,13	1,24±0,34	1,58±,0,65	1,20±0,54
Тромбиновое время- до 30 сек.	38,0±0,32	34,2±0,45	35,3±0,68	31,2±0,48	36,8±0,76	30,3±0,22
АЧТВ 24-35	38,9±1,4	32,7±1,2	32,9±2,9	29,6±2,6	36,5±3,4	23,6±3,9

Для безопасности терапии у всех пациентов в динамике определяли уровень общего билирубина, ферментов, при этом ни у одного пациента не отмечалось повышения данных показателей. Пациенты отмечали хорошую переносимость при приёме «флатерона», каких либо диспептических нарушений отмечено не было.

Таблица 3.3.2.

Динамика уровня АлТ, АсТ и общего билирубина в изучаемых группах

Показатели	Флатерон (n=20)		Симвастатин (n=22)		Флатерон+Симвастатин (n=20)	
	Исход	после лечения	Исход	после лечения	исход	после лечения
АлТ, ммоль/л	25,7±12,9	26,1±13,5	25,5±9,3	27,8±15,4	23,2±7,6	26,3±11,8
АсТ, ммоль/л	26,8±7,4	27,1±10,9	23,8±6,3	25,4±10,3	22,4±4,4	24,7±4,7
ОБ, мкм/л	12,7±6,1	13,7±5,9	11,2±3,4	10,9±3,9	12,0±4,7	13,1±4,0

Примечание: ОБ – общий билирубин

Во всех трех группах не отмечалось отрицательного влияния на общий анализ крови.

Таблица 3.3.3.

Изменения показателей общего анализа крови при применении флатерона, статина и флатерона+статина

№	Показатели	Флатерон		Статин		Флатерон+статин	
		до	после	до	после	до	После
1	Гемоглобин	132,0±14,6	127,6±15,0	132,5±14,6	128,6±16,0	129,1±17,4	128,6±15,9
2	Эритроцит	4,3±0,5	4,1±0,5	4,4±0,4	4,2±0,5	4,3±0,5	4,4±0,4
3	Лейкоциты	6,2±1,7	5,6±1,5	6,7±2,1	6,3±1,1	6,9±1,9	6,6±1,8
4	СОЭ	11,6±7,8	14,8±11,6	16,6±12,0	12,5±9,6	11,4±8,3	8,1±6,8

Выводы к главе III

Таким образом, по результатам выполненной работы, применение «флатерона» в суточной дозе 300 мг у больных ИБС, в течение 3 месяцев позволило улучшить клиническое состояние пациентов, улучшения липидного профиля, уменьшением воспаления, улучшением реологических свойств крови, и отсутствием явного побочного эффекта. Изменения в функции органов и тканей, ухудшающие клиническое состояние больного или угрожающие жизни пациента в результате обследования пациентов выявлены не были.

По результатам нашего исследования дислипидемия, маркеры воспаления имеют независимое прогностическое значение у больных ИБС и даже превосходят по прогностической значимости некоторые «классические» факторы сердечно-сосудистого риска. Более того, следует отметить, что у больных с стабильной ИБС, прогностической значимостью обладают разные маркеры воспаления. У больных с более выраженными признаками воспаления течение заболевания, вероятно, носит менее благоприятный характер (чаще и раньше наступают сердечно-сосудистые события).

Установлено, что повышенный уровень ФНО- α в плазме крови является маркером активности воспалительных реакций сосудистой стенки и дает возможность оценить активность сосудистого воспаления. Исследование «флатерона» по оценке гиполипидемических, противовоспалительных и улучшение реологических свойств показало наличие у испытанного препарата антиатерогенного эффектов.

Для замедления прогрессирования атеросклероза и обратного регресса уже имеющихся атеросклеротических изменений длительность применения «флатерона» должна составлять не менее 3 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современного учения об атерогенезе свидетельствует, что атеросклероз - это полиэтиологическое заболевание, в механизме развития которого ведущими звеньями являются нарушения липидного обмена, функциональные изменения эндотелия (вследствие воспаления, инфекции), активация тромбогенного потенциала. Патогенез этих и других этапов развития и прогрессирования различных форм атеросклероза (коронарная болезнь сердца, хроническая цереброваскулярная недостаточность, атеросклероз периферических сосудов и др.) напрямую связан, с так называемыми, риск - факторами.

В силу актуальности в современных условиях проблемы профилактики и лечения атеросклероза на первый план выступает поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств, влияющих на вышеуказанные звенья данного заболевания. По расчетам американских специалистов (Национальный институт здоровья, Бетесда) (В.С.Репин, 2000) комбинированное применение гиполипидемических препаратов, нормализующих липидные показатели крови, должны привести к 20-30%-ному снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим, определенный интерес представляет препарат «флатерон», разработанный в институте химии растительных веществ АН РУз. Проведенные экспериментальные исследования выявили гиполипидемические и противоатеросклеротические свойства этого растительного препарата из группы биофлавоноидов. Учитывая состав препарата «флатерон» (шесть флавоноидов: лютеолин (22,3% от суммы флавоноидов), хризозериол (21,4%), формонетин (20,4%), цинарозид (4,8%), апигенин (3,2%), термопозид (2,1%)) и разрешение Фармакологического комитета МЗ РУз мы провели наше исследование по изучению его влияние на показатели липидного обмена, маркеры воспаления и коагуляционные

свойства крови у больных ИБС, т.е. на основные этиопатогенетические механизмы развития атеросклероза.

В исследование включены 60 больных с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения II, III ФК. Пациенты, принимавшие стандартную терапию были разделены на 3 группы. I группа - принимали флаторон 300 мг/сут; II группа - Zo-20 (симвастатин) в дозе 20 мг/сут. III группа - флаторон в дозе 300 мг/сут и Zo-20 (симвастатин) в дозе 20 мг/сут. Лечение продолжалось 3 месяца.

На фоне проводимое терапии во всех группах наблюдались улучшение показателей, однако во второй и третьей группы где больных принимали симвастатин (ZO-20) и «флаторон»+ симвастатин (ZO-20) показатели достоверно уменьшились. При определении динамики ТГ исходные показатели существенно уменьшились во 2-й и 3-ей группы, где применялся симвастатин и симвастатин + «флаторон»(достоверно). ХС ЛПНП после 3 месячной терапии снизился, во второй и третьей группах этот показатель уменьшился достоверно. Отмечалась тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП в 1 группе, а во 2 и 3 группах эффект был достоверный.

Как известно, С-реактивный белок является одним из маркёров ИБС, ОКС и инфаркта миокарда. Этот показатель достоверно уменьшился к концу наблюдения во всех группах, но особенно заметно у больных, принимавших комбинированное лечение, на 49%(достоверно). Изучение других маркеров воспаления показало, что «флаторон» снизил уровень ИЛ-6. Комбинированное лечение «флаторон» + симвастатином более выражено и статистически достоверным снижает этот показатель. Определение концентрации ФНО- α после 3 месячной терапии уровень ФНО- α снизился, особенно у пациентов третьей группы и составил $6,45 \pm 0,65$ пк/мл. Полученные данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в организме, что указывает на связь течения ИБС с воспалением сосудистой стенки.

По-видимому, увеличение синтеза СРБ отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул.

При этом наблюдалось достоверно уменьшение уровня - высокочувствительного СРБ, во всех группах что свидетельствует о наличии у «флатерона» плейотропного противовоспалительного эффекта и заслуживает дальнейшего углублённого изучения.

Выявлены также положительные изменения показателей свертываемости крови. Под влиянием «флатерона» отмечено снижение ПТИ на 16% и фибриногена на 6%. У больных 3 группы («флатерон» + симвастатин) ПТИ уменьшился на 21%, а фибриногена – на 11%, что ещё раз показывает усиление эффекта симвастатина «флатероном».

У всех пациентов в динамике определяли уровень общего билирубина, ферментов. Пациенты отмечали хорошую переносимость при приёме «флатерона», каких либо диспептических нарушений отмечено не было.

Полученные в работе результаты исследований свидетельствуют, что растительный препарат «флатерон» обладает широким спектром активности. Испытуемый препарат оказывает мягкое гиполипидемическое, противовоспалительное действие. И улучшает реологические свойства крови у больных ИБС.

Исследование показало, что трехмесячная терапия «флатероном» оказывает мягкий гиполипидемический эффект, нормализует показатели липидного обмена. Кроме того, по данным литературы, «флатерон» снижают интенсивность свободнорадикального окисления липидов и стимулируют антиоксидантную активность, что может усиливать противоатеросклеротическую активность препарата.

Полученные нами данные о клинической эффективности растительного препарат «флатерон» позволяют рекомендовать его в комплексной профилактике и лечении различных форм дислипидемий и осложнений атеросклероза.

ВЫВОДЫ.

1. Применение препарата «флатерон» в течение 3 месяцев у больных ИБС СН ФК II-III показало, что оно обладает мягким гиполипидемическим действием: снижает ОХС на 5%, ТГ на 8%, ХС ЛПНП на 5% и увеличивает содержание ХС ЛПВП на 7%. «Флатерон» снижает содержание маркеров воспаления - СРБ на 31%, ИЛ-6 на 27% и ФНО- α на 5%, а также уменьшает ПТИ на 16% и содержание фибриногена на 6%, что указывает на его противовоспалительное свойство и благоприятное влияние на коагуляционное звено гемостаза.

2. При комбинированном применении «флатерона» с симвастатином у больных ИБС СН ФК II-III повышается эффект обоих препаратов: уменьшается содержание ОХС на 30%, ТГ на 32%, ХС ЛПНП на 23%, и увеличивается ХС ЛПВП на 15%. При этом снижается концентрация СРБ на 46%, ИЛ-6 на 37% и ФНО- α на 24% и уменьшается ПТИ на 21% и фибриноген на 11%.

3. «Флатерон» потенцирует противоатеросклеротическое действие симвастатина и его плеiotропные эффекты при их комбинированном применении у больных ИБС СН ФК II-III.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследований выявили у «флатерона» мягкое гиполипидемическое и противовоспалительное действие, способность снижать протромбиновый индекс и содержание фибриногена у больных ИБС. Комбинированное применение «флатерона» с симвастатином повышает эффект обоих препаратов, при этом флатерон потенцирует действие статина. «Флатерон» не оказывает побочных эффектов. Исследование позволяет рекомендовать отечественный препарат «флатерон» для применения в практическом здравоохранении.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья. Полифенольные соединения в патогенетическом лечении ишемической болезни сердца. Терапевтический вестник Узбекистана. 2013. № 1. С.96-100. Набиева З.Э., Шадиметова Ш.С., Абдуллаев А.Х.
2. Статья. Применение флавоноидов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца. Терапевтический вестник Узбекистана. 2013. № 1. С.104-109. Шадиметова Ш.С., Набиева З.Э., Абдуллаев А.Х.
3. Тезис. Влияние растительного препарата флатерон на липиды, маркеры воспаления и каротидные артерии больных ишемической болезнью сердца. Московский международный форум кардиологов. 26—28 марта 2013 г, г. Москва. Материалы форума Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (март). С.Там же. С.161. Сулейманова Э. Л., Набиева З. Э., Шадиметова Ш. С., Абдуллаев А. Х., Касымова Г. М..
4. Тезис. Оценка вазопротективного эффекта растительного препарата флатерон при ишемической болезни сердца с каротидным атеросклерозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013;(12)(апрель). Специальный выпуск. С. 62. Материалы научно-практ. Конференции с межд. участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013» 3-4 апреля 2013 г, г. Москва. Абдуллаев А.Х., Сулейманова Э.Л., Набиева З.Э., Шадиметова Ш.С.
5. Тезис. Оценка факторов риска и некоторых параметров ишемической болезни сердца на фоне мультифокального атеросклероза. Тезисы Республ. научно-практ. конф. с междун. участием «Кардиология Узбекистана: десять лет реальных реформ» 17-18 мая 2013 года, г. Ташкент. Кардиология Узбекистана. 2013. № 1-2. С.138-139. Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Сулейманова Э.Л., Касымова Г.М., Шодиев Ж.Д., Набиева З.Э., Шадиметова Ш.С., Саидалиева С.С.

6. Тезис. Динамика изменений липидов крови у больных со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне лечения флатороном и симвастатином. Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институти. «Илмий кашфиётлар йўлида» ёш олимлар илмий- амалий анжумани, тезислар тўплами, 2012 йил, Тошкент ш, Ўзбекистон, 300 бет. Набиева З.Э. Сулейманова Э.Л.

7. Тезис. Нарушения липидного обмена в возрастном аспекте при ишемической болезни сердца и пути их коррекции. 20 березня 2014 року. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Проблеми атеросклерозу як системної патології. Харків. Абдуллаев А.Х., Туляганова Д.К., Сулейманова Э.Л., Набиева З.Э., Шодиметова Ш.С., Касимова Г.М.

8. Тезис. Клиническая оценка эффективности антиатеросклеротических свойств местных биофлавоноидов у больных ишемической болезнью сердца. Набиева З.Э., Турсунбаев А.К. Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт. 2014 г. Ташкент.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Работы Президента Республики Узбекистан И.А.Каримова

1. Каримов И.А. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан. 6 декабря, 2013 год.

Основная литература

2. Ройтберг Г.Е., Струтинский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва. «Издательство БИНОМ» 2007.-856 с.

Дополнительная литература.

3. Аверин Е.Е., Чернова С.И. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца №13 (207) / 2010 - Кардиология, Ревматология, Неврология С.109-111
4. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Абдуллаев А.Х., Шодиев Ж.Д. Статины в практике лечения ишемической болезни сердца ОАО «РСНПМЦТ и МР» Ташкент, 2014. Узбекистан, ТашПМИ, Узбекистан.
5. Аляви А.Л., Абдуллаев А.Х., Туляганова Д.К., Нуритдинова С.К., Шодиев Ж.Д., Саидалиева С.С. Цитокины в диагностике и прогнозировании течения ишемической болезни сердца. ОАО «РСНПМЦТ и МР» Ташкент, 2014. Узбекистан, ТашПМИ, Узбекистан.
6. Анализ полиморфизма трёх позиций промоторного региона гена TNF- α у пациентов с ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда / А. В. Шевченко, О. В.

- Голованова, В. И. Коненков и др. // Кардиология. – 2010. - № 2. - С. 9-13.
7. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии артериосклероза (атеросклероза) // Русский Врач. 1915. - № 8. - С. 184-186; № 9.-С. 207-211.
 8. Аронов ДМ, Лупанов ВП. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Издание второе, переработанное. Москва, «Триада-Х», 2009,248 с.
 9. Баркаган, З. С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / З. С. Баркаган, Г. И. Костюченко // Бюл. СО РАМН. – 2006. - № 2. - С. 132-138.
 - 10.Барнаулов О.Д., 2010; Frank J. et al., 2009; Lu et N.al., 2009; Selmi C. et al., 2009; Tinahones et al., 2009.
 - 11.Белая О.Л. Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферрин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией : научное издание / О.Л. Белая, И.Г. Фомина, Л.М. Байдер, З.В. Куроптева, Н.А. Тюкавкина // Клинич. медицина. - М., 2006. - №7. - С. 46-50. - Библиогр.: 22 назв.
 - 12.Бритов А.Н., Гомазков О.А. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2009; 8 (5): 92–102.
 - 13.Булгак А.Г. Современные подходы к применению статинов в лечении и профилактике атеросклероза Медицинские новости. – 2012. – №6. – С. 49-53.
 - 14.Веселовская Н.Г., Чумакова Г. А, Елыкомов В. А. и др., Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 4-9.
 - 15.Вихерт А.М. Атеросклероз. Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова.- М.: Медицина, 1982.-т.1:417-433.

16. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца. Кардиология 2002; 9: 12-16.
17. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, В. А. Алешкин и др. // Клин. медицина. – 2008. - № 1. - С. 27-30.
18. Г. А. Глезер, Л. А. Мясников. По материалам книги «Предупреждение атеросклероза» М. «Медицина» 1966
19. Грацианский Н.А. Все больше данных указывает на то, что практически каждый больной коронарной болезнью сердца должен получать гиполипидемическое средство. Клиническая фармакология и терапия, 1997, 6, №1,1-4.
20. Добровольский А. Б. Маркеры активации свертывания крови и фибринолиза при атеросклерозе :Анализ прогностической значимости и влияния терапии антитромботическими, гиполипидемическими и вазоактивными препаратами, диссертация Год: 2000
21. Душкин, М. И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / М. И. Душкин, Е. Н. Кудинова, Я. Ш. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. - С. 18-25.
22. Ежов МВ., Липопротеид (а) и его роль в развитии осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс ..докт.мед наук, М, 2009.
23. Жданов В.С., Вихерт АМ., Стернби НГ. Эволюция и патология атеросклероза у человека.-М.: “Триада-Х”, 2002, - 144 с.
24. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом // Consilium Medicum. – 2011. – № 5. – С. 85–89

25. Залесский В. Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентофилактика и терапия / В. Н. Залесский, Т. И. Гавриленко. – Киев: Віпол, 2008. – 592 с.
26. Зорин, Н. А. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда / Н. А. Зорин, В. М. Подхомутников, М. Ю. Янкин // Клиническая диагностика. – 2009. - № 4. - С. 36-37.
27. ИМ.Фуштей, С.Л. Подсевахина, О.В. Ткаченко, З.В. Аашкуа. Динамика про- и противовоспалительных цитокинов у больных с острым инфарктом миокарда // Укр. кардіол. журнал. — 2007. — №6. —С. 69-714.
28. Климко В.В. Комплексная медицинская реабилитация больных инфарктом миокарда в функционально-восстановительном периоде с включением биофлавоноидов : научное издание / В. В. Климко, А. В. Шакула [и др.] // Лечащий врач. - Москва, 2010. - №4. - С. 77-81. - Библиогр.: 12 назв.
29. Коротаева АА Секреторная фосфолипаза А2 группы IIa в сыворотке крови больных после коронарной ангиопластики: регуляция липидами и липопротеидами. Автореф дисс... докт. биол наук. М, 2009
30. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды.- Новосибирск; Академическое издательство “ГЕО”, 2007. 229 с.
31. Курбанов Р.Д. О совершенствовании специализированной кардиологической службы в свете проводимых реформ в системе здравоохранения.ж. Кардиология 2013г.
32. Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. ВНОК. Российские рекомендации IV пересмотр, М, 2009, 82 с.
33. Кухарчук ВВ. Липидно-инфильтрационная теория. Действительно ли меняется сценарий? Кардиологический вестник 2009, том I (XVI), №3: 63-66.

34. Кухарчук ВВ., Тарарак ЭМ. Атеросклероз: от АЛ. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник 2010; 1: 12-20.
35. Кухтина НБ, Арефьева ТИ, Арефьева АМ. и др. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС. Тер. архив 2008; №4:63-68.
36. Ланкин ВЗ. О роли свободных радикалов в атерогенезе. Кардиологический вестник 2009, том I (XVI), №3: 61-62.
37. Лякишев А.А. Клинические эффекты флувастатина при атеросклерозе. *Materia Medica*, 1996, №4, 1-3.
38. Маслова Л.Н., Леонтьева Н.В. О перспективах применения флавоноидов для профилактики атеросклероза и атеротромбоза// Клиническая фармакология и терапия 2007.-N 3.-С.60-67.
39. В.И.Метелица и соавт., Лякишев А.А. 1996.
40. Мерай И.А., Павликова Е.А. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Русский врач. 2008; 5: 3-6.
41. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям, 2010 г. Женева, ВОЗ
42. Мясников АЛ. Гипертоническая болезнь и атеросклероз М., Медицина, 1965, 615 с.
43. Нагорнев В.А., Зота Е.Г. Цитокины, иммунное воспаление и атерогенез. *Успехи современной биологии* 1996; 116(3): 320-331.
44. Партигулова А.С., Наумов В.Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады. *Кардиология* 2010; №10:50-55.
45. Патологическая физиология заболеваний сердечно-сосудистой системы (под ред. ЛЛилли; Пер. с англ.), - М.; Бином. Лаборатория знаний, 2003, - 598 с
46. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и

- иммуновоспалительные аспекты. Цитокины и воспаление. 2013. Т. 12. № 1–2. С. 5–12.
47. Прогностическое значение маркёров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е. В. Шрейдер, Р. М. Шахнович, Е. И. Казначеева и др. // Кардиол. вестн. – 2008. - Т. III, № 2. - С. 44-53.
48. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Москва. БИНОМ 2007. 438-472.
49. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечнососудистых осложнений / В. Моисеев, Е. Павликова, И. Мерай // Врач. - 2003. - № 3. - С. 3-7.
50. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца /под ред. акад. ЕИ. Чазова, чл-корр РАМН ВВ. Кухарчука, проф. СА. Бойцова/, Москва, Медиа Медика, 2007. - 736 стр.
51. Сатимов Г.Б., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Тураходжаев М.Т., Мадрахимов Ш.Н., Файзиева С.Х., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Технология получения суммарного флавоноидного препарата из *Thermopsis alterniflora*, его лекарственная форма и оценка их гипополипидемической активности // Химико-фармацевтический журнал . – Москва , 2003.- Том 37. № 4.-С. 42-44
52. Струкова С.М., Серейская А.А., Осадчук Т.В. Структурные основы специфичности тромбина. Биол., 1989, 107, 41-54.
53. Сулейманова Э.Л., Хушбактова З.А., Абдуллаев А.Х. Применение природных флаваноидов с целью профилактики и лечения атеросклероза // Терапевтический вестник Узбекистана №1,2011. 47-54
54. Сусеков АВ, Титов ВН, Ланкин ВЗ, Кухарчук ВВ. Дискуссия по статье J.Couzin "Cholesterol veers off script". Кардиологический вестник 2009; 1:56-66.
55. Сусеков АВ. Холестеринлипопротеинов низкой плотности. Стоим на своем. Кардиологический вестник 2009, том I (XVI), №3: 56-59.

56. Токарев С.А. Артериальная гипертензия как фактор угрозы жизни и здоровья населения высоких широт / С.А. Токарев, Е.А. Уманская // Материалы Российского форума и науч.-практ. конф. М.: Авиаиздат, 2003. - С. 167.
57. Т.С. Запорожец, К.В. Майстровский, В.Г. Раповка, Л.А. Иванушко, А.К. Гажа, Т.П. Смолина. Особенности иммунного и цитокинового статуса у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 3. С. 68–75.
58. Титов ВН. Все дело в дефиците эссенциальных полиеновых кислот. Кардиологический вестник 2009, том I (XVI), №3: 60-61.
59. Хушбактова З.А., Файзиева С.Х., Сыров В.Н., Юлдашев М.П., Батиров Э.Х., Маматханов А.У. Выделение, химический состав и гипополипидемическая активность суммы флаваноидов из *Thermopsis alterniflora* // Химико-фармацевтический журнал. – Москва, 2001. – Том 35. № 3. – С. 35-38.
60. Чазов ЕИ. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер. архив 2008; № 8:11-16.
61. Шварц, В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 3-10.
62. Ю.В. Байракова, Е.Д. Баздырев, Я.В. Казачек, А.С. Головкин, В.Г. Матвеева, А.А. Кузьмина, О.В. Груздева, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш. Периоперационная динамика маркеров воспаления у пациентов ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Цитокины и воспаление. 2012. Т.11. № 1. С. 55–59.
63. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al, Prospective study of C-reactive protein homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death // Circulation 2002;105:2595-99.
64. Berk B. C., Weintraub W.S., Alexander R. W. Elevation of c-reactive protein in «active» coronary artery disease // am. j. Cardiol. 1990: 98: 2219-2222.

65. Blake G. J., Ridker P. M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ. Res.* 2001; 89: 763—771.
66. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, Ortega L, Perez F, Diaz C, Hernandez G, Egido J “HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis” *J Am Coll Cardiol* 1998 Dec;32(7):2057-64
67. Clinical implications of elevated serum interleukin-6, soluble CD40-Ligand, Metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of Metalloproteinase-1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / J. Tan, Q. Hua, J. Gao et al. // *Clin. Cardiol.* – 2008. – Vol. 31, № 9. - P. 413-418.
68. Colley K. J. 1, Wolfert R. L. 1, Cobble M. E. 2, 31 diaDexus, Inc., South San Francisco Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечнососудистых заболеваний Атеросклероз и дислипидемии. 2011 №3(4)С.30-40.
69. Couzin J. Cholesterol veers off script. *Science* 2008; 322:220-223.
70. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. Frostegard J., Ulfgren A.K., Nyberg P. et al. *Atherosclerosis* 1999;145/1:33-43.
71. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB “Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses” *BMJ* 2000 Jul 22;321(7255):199-204
72. Esmon C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation / C. T. Esmon // *Thromb. Res.* - 2004. – Vol. 114. - P. 321-327.
73. Furchgott RF., Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the realization of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.

74. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
75. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, Hofman A, Witteman JC “Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women” *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 Aug;19(8):1986-91
76. Hanson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
77. Haverkate F., Thompson S. G., Pyke S. D. M. et AL, for the european concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. production of c-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina // *Lancet*. 1997; 349: 462-466.
78. Henschen-Edman A.H. Identifying the beneficial and the detrimental properties of fibrinogen. Proc. of the 15th congress on thrombosis, Antalya, 1998, 68-72.
79. Holme I. “Lipid lowering in the patients at risk - the next decade of discovery”. *Br J Cardiol*, 2000; 7: 223-230
80. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Ander JL Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease *J Amer Coll Cardiol* 2000; 36 (6): 1774-1780
81. Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and these designed to inhibit atherogenesis / S. E. Epstein, E. Stabile, T. Kinnaird et al. // *Circulation*. - 2004. – Vol. 109. – P. 2826-2831.
82. Jones A, Geczy CL. Thrombin and factor Xa enhance the production of interleukin-1. *Immunology*. 1990; 71: 236-241
83. Libby P, Ridker PM., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143.

84. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice / P. Libby, M. P. Ridker, K. G. Hansson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. - Vol. 54, № 23. – P. 2129-2138.
85. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380(9859):2224-2260.
86. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L “Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease” N Engl J Med 2000; 343 (16): 1139-47
87. Makarova M.N. et al., 2007; 2008; Magos G.A. et al., 2008; Patra S.K. et al., 2008; Caldero A.I. et al., 2009; Kilani-Jaziri S. et al., 2009.
88. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11):e442.
89. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al “Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease” Circulation, 2000;102:1755-1760
90. Obratzsow WP., Straschesko ND. Zur Kenntnis der Thrombose der Koronararterien des Herzens. ZKlin Med 1910; 71:116125.
91. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem 2008; 54 (1): 24–38.
92. Panagiotakos Demosthenes B, Dimakopoulou Konstantina, Katsouyanni Klea, Bellander Tom, Grau Maria, Koenig Wolfgang, Lanki Timo, Pistelli Riccardo, Schneider Alexandra, Peters Annette. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors // International journal of epidemiology 2009; 38(3): 856-66.
93. Pepys M. The renaissance of C reactive protein. Br. Med. J. 2001; 322: 4-5.

94. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Mar; 92(3):221-8, 227-34.
95. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: The Edinburgh artery study / I. Tzoulaki, G. D. Murray, A. J. Lee et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. - P. 2119-2127.
96. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373 (9670): 1175–82.
97. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH “Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men” *Circulation* 2000 Apr 18;101(15):1767-72
98. Ross R., Glomset JA The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369-377; Item (second of two parts), 420-425.
99. Soluble CD40 ligand and interleukin- 6 in the coronary circulation after acute myocardial infarction / Y. Ohashi, S. Kawashima, T. Mori et al. // *Internat. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 112, № 1. - P. 52-58.
100. Steinberg D., Parthasarathy S., Carew TE. et al. Beyond cholesterol. Modifications of low- density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989;320:915-924.
101. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008
102. Tissue expression and immunolocalization of TNF- α in postinfarction dysfunctional myocardium. Irwin M.W., Male S., Mann D.L., et al. *Circulation* 1999;99: 1492-1498.
103. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J “C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-

dependent monocyte recruitment in atherogenesis". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Sep;20(9):2094-2099

104. Von Vietinghoff S., Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010 Dec;21(6):463-9. Epub 2010 Nov 12.

Zemva A. Ventricular ectopic activity, left ventricular mass, hyperinsulinemia and intracellular magnesium in normotensive patients with obesity / A. Zemva, Z. Zemva // *Angiology*. 2000. - Vol. 51, N 2. - P. 101 - 6.