

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК..616.12-005.4:616.133.31-004.6-085.22

ШОДИМЕТОВА ШОХИЗАМОН САЙЕРОВНА

**ВЛИЯНИЕ ФЛАТЕРОНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Кардиология - 5А510105

Диссертация написана на получение академической

степени магистра

Научный руководитель:

д.м.н. Абдуллаев А.Х.

Ташкент 2014

Аннотация.

Заболевания, обусловленные нарушениями липидного обмена и атеросклерозом, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), остаются наиболее частой причиной смерти населения во многих странах мира. Однако в большинстве стран, в том числе и в Узбекистане, не только не наблюдается тенденции к снижению сердечно-сосудистой смертности, но, к сожалению, продолжается ее рост. В основе таких сосудистых катастроф, как острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть в подавляющем большинстве случаев лежит атеросклеротическое поражение артерий, обусловленное нарушениями липидного обмена.

Цель - изучение влияния отечественного препарата «флатерон» на функциональное состояние эндотелия, некоторые показатели липидного обмена и маркеры воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом. Всего обследовано 60 больных в возрасте от 36 до 75 лет (средний возраст составил $58,2 \pm 12,6$ лет), из них 46 (76,6%) мужчин и 14 (23,3%) женщин, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, РСНПМЦТ и МР. Все пациенты подвергались комплексному обследованию, включающему изучение клинико-функционального статуса, липидного обмена, СРБ, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов - интерлейкин-6 (ИЛ6), фактор некроза опухоли (ФНО- α), показателей состояния сонных артерий (толщины каротидных артерий, объем атеросклеротической бляшки). Проведена оценка эффективности применения флатерона в виде монотерапии при ИБС, а также в комплексе с аторвастатином при данной патологии и рекомендовано его применение в качестве нового отечественного гиполипидемического препарата и препарата потенцирующего действие статинов.

Аннотация.

Липид алмашинуви ва эндотелий функциясининг бузилиши билан кечувчи касалликлар, биринчи навбатда юрак ишемик касаллиги (ЮИК), дунёдаги бир қанча мамлакатлар аҳолисининг ўртасидаги ўлимга олиб келувчи асосий сабаблардан бири бўлиб ҳисобланмоқда. Бир қанча мамлакатларда, жумладан Ўзбекистонда ҳам қон томир касалликларидан ўлим ҳолатлари нафақат камаймоқда, балки касалланиш усиб бормоқда. Липид алмашинувининг бузилиши билан боғлиқ бўлган кўплаб артерияларнинг атеросклеротик шикастланишлари хавфли қон томир системаси касалликларига, яъни ўткир миокард инфаркти, бош мия инсульти, тўсатдан ўлим ҳолатларига олиб келади.

Мақсад – ЮИК билан биргаликда каротид атеросклерози бўлган беморларда, маҳаллий препарат “флатерон” нинг таъсирини эндотелийнинг функционал ҳолатида, липид алмашинувининг бир қанча кўрсаткичларида ва яллиғланиш маркерларида ўрганиш. Текширув давомида ёши 36 ёшдан 75 ёшгача (ўртача ёш $58,2 \pm 12,6$ ёш) бўлган, улардан 46(76,6%) таси эркаклар ва 14(23,3%) аёллар бўлган 60 та беморлар РИАТТЦ ва ТРнинг кардиологик бўлимларида текширувдан ўтказилди. Барча беморларга комплекс текширувлар, яъни липид алмашинувининг кўрсаткичлари, СРО, яллиғланишга олиб келувчи ва яллиғланишга қарши - интерлейкин-6 (ИЛ6), (ФНО- α), кўрсаткичлари, уйқу томирг ҳолатининг кўрсаткичлари (интима медиа қалинлиги, атеросклеротик пиллакчанинг хажми) ўрганилди. ЮИКда флатероннинг монотерапия ҳолатида ва аторвастатин билан биргаликда комплекс ҳолатидаги таъсирининг эффективлиги ўрганилди, янги маҳаллий гиполипидемик ва статинлар таъсирини оширувчи препарат сифатида амалиётга тавсия этилди.

Abstract.

Diseases caused by disorders of lipid metabolism and atherosclerosis , especially coronary heart disease remains the most common cause of death among the population in many countries . However, in most countries, including Uzbekistan, not only tended to decrease cardiovascular mortality but unfortunately, continues its growth. The basis of such vascular events such as acute myocardial infarction , stroke , sudden death in most cases is atherosclerotic disease of the arteries due to lipid metabolism disorders .

The purpose of the study - to study the influence of the native preparation "flateron" on endothelial function, some lipid metabolism and inflammatory markers in patients with coronary artery disease with carotid atherosclerosis. The sample of 60 patients aged 36 to 75 years (mean age $58,2 \pm 12,6$ years), of whom 46 (76.6%) men and 14 (23.3%) women were hospitalized in cardiology department , RSNPMTST and MR. All patients underwent comprehensive study, including the study of clinical and functional status, lipid metabolism, CRP, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines - interleukin -6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF - α), indicators of the carotid arteries (carotid artery thickness, volume of atherosclerotic plaques). Evaluated the effectiveness of flaterona monotherapy with CAD , as well as in combination with atorvastatin in this pathology and recommended its use as a new domestic lowering drugs and drug potentiating effect of statins.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан.....	11
1.2. Эпидемиологические и этиопатогенические аспекты атеросклероза.....	13
1.3. Роль воспалительных и противовоспалительных цитокинов	23
1.4. Гиполипидемическая терапия с применением статинов.....	26
1.5. Теоретические предпосылки и практическое применение флавоноидных соединений в профилактике и лечении атеросклероза.....	32
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I	42
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Материалы исследования.....	44
2.2. Методы исследования.....	50
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ II	56
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	58
3.1. Результаты изменения эндотелиальной функции у больных ИБС с каротидным атеросклерозом в исследуемых группах.....	58
3.2. Результаты изменения маркеров воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом в исследуемых группах.....	61

3.3. Результаты изменения некоторых показателей липидного обмена у больных ИБС с каротидным атеросклерозом в исследуемых группах.....	66
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	78
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НУНА - Нью-йоркская Ассоциация сердца;

АОБ - абсолютный объём бляшки;

АСБ-атеросклеротическая бляшка

АХАТ- ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы

ГМГ-редуктаза-3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы

ИБС - ишемическая болезнь сердца;

ИЛ-6 – интерлейкин-6;

КДО ЛЖ - конечно-диастолический объём левого желудочка;

КДР – конечно-диастолический размер;

КИМ - комплекс интима медиа;

КСО ЛЖ - конечно-систолический объём левого желудочка;

КСР – конечно-систолический размер;

ЛЖ – левый желудочек;

НОБ - нормализованный объём;

ООБ - относительный объём бляшки;

ОХ - общий холестерин;

СА – общая сонная артерия

СРБ - С-реактивный белок;

ССЗ- сердечно-сосудистый заболевания

УО - ударный объём;

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка;

ФК - функциональный класс;

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α ;

Хс-ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности;

Хс-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности;

ЧСС - частота сердечных сокращений;

ЭЗВД-эндотелийзависимая вазодилатация

ЭКГ - электрокардиография;

ЭхоДГ – эходоплерография;

ЭхоКГ – эхокардиография;

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Атеросклеротическое поражение артериальной стенки является одной из основных причин сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических артерий. Они являются наиболее частой причиной инвалидности и смертности в большинстве популяций населения мира. Не вызывает сомнения взаимосвязь между смертностью от ИБС и концентрацией холестерина в сыворотке крови. Будучи системным заболеванием, атеросклероз нередко приводит к одновременному поражению сосудов головного мозга, сердца, других жизненно важных органов и конечностей. К сожалению, первые признаки сосудистой недостаточности выявляются уже в молодом возрасте. Сформированная атеросклеротическая бляшка уменьшает просвет сосуда, что приводит к гемодинамически значимым стенозам, при которых риск ишемических осложнений резко возрастает, с последующим развитием тромбоза.

Несмотря на признание в последние годы важной роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании ИБС, до настоящего времени не до конца установлены роль и значение нарушений функциональной активности эндотелия в процессах патологического ремоделирования сердца. Не до конца изучена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с клиническими проявлениями ИБС и основными факторами риска, концентрацией цитокинов в плазме крови, вазорегулирующей и антитромбогенной активностью сосудистой стенки у больных ИБС; недостаточно изучена динамика нарушений функциональной активности эндотелия у больных ИБС различного ФК тяжести.

Современные подходы к лечению атеросклероза и ИБС, прежде всего направлены на коррекцию нарушения липидного обмена, атерогенной

дислипидемии. Однако многие противоатеросклеротические препараты обладают массой побочных эффектов и осложнений, особенно при длительном применении. Поэтому важным является поиск и изучение эффективных и безвредных при длительном применении лекарств. В этом отношении особый интерес представляют растительные соединения как менее токсичные. Накопленные за последние годы экспериментальные данные свидетельствуют, что некоторые флавоноиды нормализуют нарушенный липидный обмен, обладают противовоспалительным, кардио- и ангиопротекторным действием, что может благоприятно влиять на основные механизмы развития атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

В связи с этим большой интерес представляет флавоноидный препарат - флатерон, полученный в институте химии растительных веществ АН РУз. Экспериментальные исследования с применением флатерона показали возможный гиполипидемический эффект с дополнительными плейотропными свойствами и в условиях клиники, в частности у больных ИБС. Было исследовано сравнение эффективности флатерона с другими липидкорректирующими медикаментозными средствами и применение его в комплексе со статинами.

На наш взгляд, это делает работу по изучению клинической эффективности флатерона у больных ИБС актуальной и своевременной.

Цель работы. Изучение влияния отечественного препарата «флатерон» на функциональное состояние эндотелия, некоторые показатели липидного обмена и маркеры воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом.

Задачи исследования.

1. Оценить влияние флатерона на функциональное состояние эндотелия, некоторые показатели липидного обмена и маркеры воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом.

2. Изучить влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия, некоторые показатели липидного обмена и маркеры воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом.

3. Оценить комплексное применение флатерона и аторвастатина на функциональное состояние эндотелия, некоторые показатели липидного обмена и маркеры воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом.

5. Научная новизна. Впервые клинически было изучено влияние флатерона на липидный спектр, маркеры воспаления и функциональное состояние эндотелия у больных ИБС. Исследования этой области являются новыми не только у нас в стране, но и за рубежом.

6. Практическая значимость работы. Проведена оценка эффективности применения флатерона в виде монотерапии при ИБС, а также в комплексе с аторвастатином при данной патологии и рекомендовано его применение в качестве нового отечественного гиполипидемического препарата и препарата потенцирующего действие статинов. Лечение флатероном сопровождается уменьшением уровня С-реактивного белка, улучшением ЭЗВД, уменьшает КИМ и объем АСБ, что свидетельствует о ведущей роли плеiotропного противовоспалительного действия препарата на патогенетические механизмы атеросклероза. Препарат хорошо переносится.

Внедрение результатов в практику. Препарат флатерон может быть рекомендован у больных с непереносимостью статинов, а также в качестве дополнительного средства, позволяющего снизить дозу статинов и потенцировать их антиатеросклеротическое действие у больных ИБС с нарушениями липидного обмена.

ФЛАТЕРОН, производства ИХРВ АН РУз рекомендуется для медицинского применения в Республике Узбекистан.

Основные положения, выносимые на защиту.

Флатерон оказывает положительное влияние на морфофункциональное состояние эндотелия, благоприятно влияет на липидный спектр и маркеры воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом.

Флатерон усиливает положительное влияние аторвастатина на морфофункциональное состояние эндотелия, липидный спектр и маркеры воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом.

Применение аторвастатина и флатерона у больных стабильной стенокардией ФК II, III в сочетании со стандартной терапией снижает КИМ, уменьшает объем АСБ, снижает уровни ОХ, Хс-ЛПНП, СРБ и провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α .

Личный вклад автора. Автор отбирала больных для исследования и проводила обследование – заполняла анкеты больных, проводила интерпретацию лабораторных исследований: липидного спектра крови маркеров воспаления, проводила совместно с специалистом УЗИ-исследование сонной артерии, ЭЗВД (тест реактивной гиперемии) курировала больных.

Апробация работы. Материалы исследования были доложены и обсуждены на кафедральном совещании кафедры факультетской терапии, ВПТ, профессиональных заболеваний, госпитальной терапии, ПВБ, ТашПМИ. Основные положения работы были доложены и обсуждены на межкафедральной апробации кафедр факультетской терапии, ВПТ, профессиональных заболеваний, госпитальной терапии, ПВБ и ВОП терапии с курсом клинической фармакологии Ташкентского Педиатрического Медицинского института.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 8 работ, из них 2 статьи и 6 тезисов.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения и 3 глав: обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, главы

собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Материалы диссертации изложены на 95 страницах, иллюстрированы таблицами и рисунками. Список литературы включает отечественных и зарубежных публикаций.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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

С первых лет независимости в нашей стране приоритетом государственной политики стала концепция укрепления здоровой атмосферы в семье, ее экономических и духовно-нравственных основ. В формировании здорового населения важнейшая роль принадлежит системе здравоохранения, на которую возложена большая ответственность.

В своей речи, на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан, президент И.А. Каримов сказал следующее: «Одна из приоритетных задач – это охрана здоровья народа, усовершенствовании системы здравоохранения и повышении ее эффективности, усилении профилактической работы». Самое наглядное и конкретное представление о беспрецедентных переменах, происходящих в стране, дают некоторые показатели экономического развития за истекшие 22 года нашего независимого развития. 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. Сданы в эксплуатацию новые медицинские учреждения, в том числе кардиологические и 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. Кроме того, в Ургенче, Нукусе, Андижане и Самарканде налажены лазерная и ультразвуковая диагностика заболеваний с использованием компьютерных технологий.

С учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения нам нужно и дальше повышать эффективность мер по обеспечению своевременного и качественного проведения медицинских осмотров, профилактик различных, в том числе кардиологических заболеваний.

При разработке программы целесообразно предусмотреть проведение широкомасштабной информационно-разъяснительной работы, направленной на повышение медицинской культуры. Необходимо дальнейшее усиление роли образования и спорта в формировании здорового образа жизни.

В программе Года здорового ребенка в первую очередь надо четко определить наши приоритетные задачи – повышение эффективности средств, которые направляются на развитие различных сфер, в первую очередь социальной сферы, создание необходимых условий в соответствии с требованиями самой жизни.

Президент выразил особую благодарность всем медицинским работникам, которые самоотверженно трудятся в этой сфере, успешно осваивая новые, передовые методы диагностики и лечения[1].

1.2. Эпидемиологические и этиопатогенические аспекты ИБС и атеросклероза.

Основную опасность для здоровья населения и проблему для здравоохранения стали представлять неинфекционные заболевания, в первую очередь болезни сердечно-сосудистой системы. В большинстве экономически развитых стран заболевания сердечно-сосудистой системы

занимают первое место среди причин заболеваемости инвалидизации и смертности взрослого населения, хотя их распространенность в разных регионах значительно колеблется. В Европе ежегодно умирают от ССЗ приблизительно 3 млн. человек, в США – 1 млн., это составляет половину всех смертей, в 2,5 раза больше, чем от всех злокачественных новообразований вместе взятых, причем $\frac{1}{4}$ умерших от сердечно-сосудистых заболеваний составляют люди в возрасте до 65 лет. Ежегодные экономические потери в результате смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в США составляют 56900 млн. долларов. В России от ССЗ ежегодно умирает более 1 миллиона человек (примерно 700 человек на 100 тысяч населения) [53,91]. Приблизительно такая же картина и у нас.

Среди ССЗ ведущее место занимают ИБС (51%) и мозговой инсульт(МИ) (27%), которые обусловлены атеросклеротическим поражением коронарных и мозговых артерий[31].

Сравнительные, патоморфологические исследования показали, что атеросклероз развивается в молодом возрасте, протекает более тяжело, вызывая ИМ или МИ у лиц моложе 50- 55 лет. В наиболее крупных эпидемиологических исследованиях: Фремингемское, MRFIT, 7 стран была обнаружена отчетливая корреляция между концентрацией ХС в крови и уровнем смертности от ИБС. Дальнейшие исследования показали, что не только ГХС, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза[71,76].

В настоящее время происходит критический пересмотр многих представлений о причинах, механизмах развития и лечении как атеросклероза в целом, так и ИБС в частности[41].

Серьезное внимание при изучении патогенеза атеросклероза уделяется дисфункции эндотелия, как наиболее ранней фазы повреждения сосудистой стенки. Каждая из функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую

или косвенно связана с прогрессированием ИБС и ее осложнений. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) - это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны (оксид азота (NO), простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида и пр.) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны (эндотелин, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена). Важное значение имеют провоспалительные цитокины: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), фактор Виллебранда, селектины, С-реактивный белок (СРБ)[40,73].

Атеросклероз (от греч. - *athere* - каша и - *skleros*- твердый) это хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастания соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда и нарушающих физиологические функции пораженных артерий, что приводит к органам и общим расстройствам кровообращения. При этом наблюдается нарушения липидного спектра крови, которые занимают ведущее место в перечне факторов риска основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровотока в жизненно важных органах и сопровождается развитием либо инфаркта миокарда (ИМ), либо МИ, либо острой ишемии нижних конечностей [41,69].

Нарушения липидного обмена (дислипидемии), в первую очередь повышенное содержание в крови холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеинов (гиперлипидемии, ГЛП) являются важнейшим фактором риска атеросклероза и патогенетическим связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИМ, хронических форм ИБС, мозгового инсульта, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и др.) Концентрация в плазме крови общего холестерина (ХС) или его

фракций, тесно коррелирует с заболеваемостью и смертностью от ИБС и других последствий атеросклероза[42].

Рандомизированные, клинические исследования с применением гиполипидемических препаратов, статинов, представили дополнительные аргументы, свидетельствующие о роли ГЛП в развитии атеросклероза. Регулярный прием статинов в течение 56 лет уменьшал число смертельных исходов от ИБС на 2442%, снижалась смертность и от всех других причин[23].

Самый низкий уровень смертности от ИБС наблюдается при концентрации общего ХС ниже 200 мг/дл (5,2 ммоль/л). При его концентрации в пределах 5,3–6,5 ммоль/л регистрируется умеренное повышение показателей смертности от ИБС. Более высокие концентрации общего ХС (свыше 7,8 ммоль/л) ассоциируются с резким увеличением числа летальных исходов. Поэтому характеристика нарушений липидного обмена является обязательным условием эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, определяющих по сути прогноз жизни, трудоспособность и физическую активность в быту большинства людей преклонного возраста[8].

Основной транспортной формой липидов являются, как известно, липопротеины (ЛП), в которых ХС, ТГ и фосфолипиды (ФЛ) связаны с белками — апопротеинами. Решающее значение для возникновения и прогрессирования атеросклероза имеет соотношение липопротеинов различных классов: ЛНП (липопротеины низкой плотности), ЛОНП(липопротеины очень низкой плотности) и ЛП обладают отчетливым атерогенным, а ЛВП(липопротеины высокой плотности) — антиатерогенным действием. Наиболее высокий риск развития атеросклероза наблюдается у лиц с высоким содержанием ЛНП и ЛОНП и низким - ЛВП[14].

Будучи системным заболеванием, атеросклероз нередко приводит к одновременному поражению сосудов головного мозга, сердца, других жизненно важных органов и конечностей. Сформированная

атеросклеротическая бляшка уменьшает просвет сосуда, что приводит к гемодинамически значимым стенозам, при которых риск ишемических осложнений резко возрастает, с последующим развитием тромбоза [89].

Формирование атеросклеротической бляшки происходит в несколько этапов. Сначала просвет сосуда существенно не изменяется. По мере накопления липидов в бляшке возникают разрывы ее фиброзного покрова, что сопровождается отложением тромбоцитарных агрегатов, способствующих локальному отложению фибрина. Зона расположения пристеночного тромба покрывается вновь образованным эндотелием и выступает в просвет сосуда, суживая его. Наряду с липидофиброзными бляшками образуются почти исключительно фиброзные стенозирующие бляшки, подвергающиеся кальцинозу. По мере развития и увеличения каждой бляшки, возрастания числа бляшек повышается и степень стенозирования просвета венечных артерий, во многом (хотя и необязательно) определяющая тяжесть клинических проявлений и течение ИБС. Сужение просвета артерии до 50% часто протекает бессимптомно. Обычно четкие клинические проявления заболевания возникают при сужении просвета до 70% и более[5].

Подтверждение прогностического значения гиперхолестеринемии получено в результате многоцентровых исследований, прежде всего таких как MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) и Seven Countries Study, согласно которым в больших популяциях продемонстрирован рост абсолютных и относительных характеристик смертности от ИБС в прямой зависимости от уровня общего ХС. Определяющую роль в создании концепции факторов риска сыграло Фремингемское исследование, его подходы послужили основой для разработки концепции мероприятий как первичной, так и вторичной профилактики ССЗ[91].

Снижение смертности от ССЗ в развитых странах отмечали параллельно со снижением среднего уровня ХС в крови у взрослого населения. Продemonстрировано, что снижение на 1% среднего уровня

общего ХС приводило к снижению смертности от ССЗ на 2%. Программы по профилактике атеросклероза способствовали уменьшению заболеваемости и смертности от ИБС на 30–50% в большинстве стран Европы и Америки[31].

Исследования последних лет показали, что наряду с гиперхолестеринемией целый ряд других нарушений липидного спектра также является фактором риска ИБС и атеросклероза. Это можно отнести к гипертриглицеридемии и низкому уровню ХС ЛПВП в плазме крови. Главная особенность факторов риска заключается в том, что они, как правило, усиливают действие друг друга, то есть при наличии двух факторов риска вероятность развития атеросклероза увеличивается не в 2, а в 3 и более раз[50].

Соответственно любая стратегия профилактики предусматривает комплексное влияние на все факторы риска, имеющиеся у больного, а интенсивность вмешательства и целевые уровни показателей (общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ) зависят от суммарного абсолютного риска развития ИБС и ее осложнений на протяжении определенного периода. Следует иметь в виду, что эффект от проведения профилактических мероприятий у определенных категорий лиц тем выше, чем выше абсолютный риск развития ИБС. В связи с этим стратификация риска и определение ближайшего и отдаленного прогнозов у конкретного пациента имеет первостепенное значение для выбора метода влияния на дислипидемию (изменение образа жизни, медикаментозное лечение)[52].

В данное время эффективность липидоснижающей терапии в аспекте ее благоприятного действия на осложнения и смертность от коронарной патологии доказана для широкого спектра пациентов при проведении первичной и вторичной профилактики, а также у пациентов с острым коронарным синдромом. Целесообразность активного влияния на дислипидемию подтверждают исследования, показавшие преимущества агрессивной липидоснижающей терапии наряду с коронарной ангиопластикой, а также полученные в последнее время убедительные

доказательства возможности достижения регресса атеросклеротических бляшек путем применения агрессивной липидснижающей терапии[10].

Классификация дислипидемий. Термин *дислипидемия* является наиболее широким, так как включает повышение уровня липидов и липопротеинов выше оптимального значения и/или возможное снижение показателей части липидного спектра, а именно ЛПВП или альфа-липопротеинов[63].

Термин *гиперлипопротеинемия* означает любое повышение уровня липидов и липопротеинов в плазме крови выше оптимального уровня.

Термин *гиперлипидемия* - наиболее простой, так как для его использования достаточно только определения повышения липидов крови (ХС и ТГ) выше оптимального уровня. Для характеристики гиперлипопротеинемий наиболее употребляемой является классификация ВОЗ.

I фенотип характеризуется изолированным повышением уровня ХМ. ХС и ТГ могут быть умеренно повышены. Этот фенотип гиперлипопротеинемий отмечают редко и обычно не ассоциируют с развитием атеросклероза[56].

Для IIa фенотипа характерно повышение концентрации ХС ЛПНП и ХС, уровень ТГ находится в пределах нормы. Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием атеросклероза коронарных сосудов. При наследственных нарушениях липидного обмена IIa фенотип диагностируется у больных с семейной и полигенной гиперхолестеринемией[44].

При IIb фенотипе повышены концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. У лиц с фенотипом IIb отмечают комбинированную гиперлипопротеинемию, так как повышены концентрации ХС и ТГ. Это распространенный и атерогенный тип. В случаях первичной гиперлипопротеинемии IIb фенотип отмечают чаще у больных с семейной комбинированной

гиперлипопротеинемией. Нередко комбинированная гиперлипопротеинемия служит проявлением вторичных нарушений липидного обмена[44].

III фенотип проявляется повышением уровня ЛППП и, как следствие, ХС и ТГ. Это довольно редкий вид нарушения липидного обмена, часто ассоциируется с фенотипом E2/2 апо-белка E, при котором рецепторы печени хуже, чем при других фенотипах апо-E, связывают ЛППП. III фенотип обычно выявляют при метаболических нарушениях, в частности у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Для IV фенотипа характерна повышенная концентрация ЛПОНП и гипертриглицеридемия. Это распространенный тип дислипидемии, его выявляют у 40% больных с нарушениями липидного обмена. IV фенотип может быть проявлением семейной гипертриглицеридемии, а также частым проявлением вторичных нарушений липидного обмена. В комбинации с низкой концентрацией ХС ЛПВП этот фенотип характеризуется высокой атерогенностью[59].

V фенотип отмечают редко. Характеризуется одновременным повышением концентрации ХМ и ЛПОНП, а также гипертриглицеридемией и умеренным повышением содержания ХС. Обычно нет четкой связи между V фенотипом и развитием атеросклероза. Однако выраженная гипертриглицеридемия, характерная для этого фенотипа, опасна развитием острого панкреатита[44].

При реализации мероприятий первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2007) врачи должны ориентироваться на следующие целевые уровни общего ХС и ХС ЛПНП:

- для общей популяции целевой уровень ХС в плазме крови должен составлять <5,0 ммоль/л (190 мг/дл), а уровень ХС ЛПНП <3 ммоль/л (115 мг/дл);
- целевые уровни для пациентов с ИБС, клиническими проявлениями ССЗ и пациентов с сахарным диабетом: для общего ХС <4,5

ммоль/л (175 мг/дл), при возможности <4,0 ммоль/л (155 мг/дл) и для ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (100 мг/дл), при возможности <2,0 ммоль/л (80 мг/дл)[68].

Утолщение КИМ является важным прогностическим маркером, о чем свидетельствуют данные Cardiovascular Health Study, где у больных с утолщением стенки сонных артерий наблюдался более высокий риск ИБС и МИ. Связь между наличием бессимптомного атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ и прогнозом изучена лучше и выявлена ассоциация АСБ в каротидных артериях с риском развития ИМ, инсульта и другой сердечно-сосудистой патологии. Роттердамское исследование продемонстрировало значение утолщения КИМ сонных артерий как индикатора поражений других сосудов и независимого фактора сердечно-сосудистого риска[93].

Оценка наличия или отсутствия АСБ в сонной артерии в комбинации с измерением толщины КИМ позволяет точнее диагностировать субклинический атеросклероз, чем только измерение КИМ. Критериями наличия АСБ в сонных артериях является локальное утолщение участка сонной артерии более, чем на 50 % в сравнении с окружающими участками или утолщение участка сонной артерии более, чем 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда[88].

Связь снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений с регрессом ТИМ у больных с дислипидемией и бессимптомным поражением сонных артерий продемонстрирована в плацебо контролируемых исследованиях с применением статинов[86].

В проспективном исследовании CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study), средняя продолжительность наблюдения в котором составила 8,8 года, была продемонстрирована взаимосвязь относительного риска инфаркта миокарда или коронарной смерти: если риск при прогрессировании ТИМ < 0,011 мм/год принять за единицу, то при прогрессировании ТИМ 0,011-0,017 мм/год риск увеличивается в 1,6 раза,

0,018-0,033 мм/год - в 2,3 раза, а при скорости увеличения ТИМ > 0,034 мм/год – в 2,8 раза[92].

Таким образом, получены доказательства того, что ТИМ общей СА является предиктором развития нежелательных сердечнососудистых событий, в первую очередь ИИ у лиц с клиническими признаками атеросклероза периферических или коронарных артерий, независимо от наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА. Как известно, клиническое и прогностическое значение сформировавшейся АСБ во многом зависит от структуры ее фиброзной покрышки и размеров липидного ядра. В некоторых случаях, в том числе на относительно ранних стадиях формирования АСБ, ее липидное ядро хорошо выражено, а соединительнотканная капсула сравнительно тонкая и может легко повреждаться под действием высокого АД, ускорения кровотока в артерии и других факторов[50].

Больные ИБС, атеросклерозом мозговых и периферических артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, СД 2 типа имеют наибольший риск развития сердечно-сосудистых осложнений и нуждаются в безотлагательном назначении гиполипидемической терапии. Это положение не исключает необходимости рекомендаций немедикаментозных мероприятий, направленных на изменение образа жизни и отказ от вредных привычек[54].

Основная цель гиполипидемической воздействий — достижение оптимальных параметров липидного спектра пациента.

Препараты, влияющие на липидный обмен

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины)

Дериваты фиброевой кислоты (фибраты)

Ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб)

Секвестранты желчных кислот

Никотиновая кислота и ее производные

Омега –3-жирные кислоты (Омакор).

Комбинированные препараты (Виторин, Кадуэт и др.)[39].

I.3. Роль воспалительных и противовоспалительных цитокинов

Показано, что увеличение СРБ взаимосвязано с тяжестью атеросклероза коронарных, мозговых и периферических артерий, риском повторных ишемических атак у больных стенокардией. Известно, что синтез и секреция СРБ регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь ИЛ-6, а также ИЛ-1 и ФНО- α на уровне транскрипции гена СРБ. ИЛ-6 играет важную роль в системном воспалении как основной медиатор острой фазы, стимулирующий выработку белков острой фазы гепатоцитами. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагулянтные реакции. Кроме того, он участвует в иммунорегуляции, действуя на процессы пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов. Кроме того, в нескольких проспективных исследованиях показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний[80].

ФНО- α – один из наиболее активных цитокинов, играет ключевую роль в процессе воспаления. Взаимодействие ФНО- α со специфическими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных медиаторов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, а также гормонов. Кроме того, ФНО- α принимает участие в регуляции апоптоза клеток [81].

Результатами исследований установлено, что повышенный уровень ФНО- α в плазме крови является маркером активности воспалительных реакций сосудистой стенки и дает возможность оценить активность сосудистого воспаления. Уровни ФНО- α отражают степень активности патологических процессов при атеросклерозе и подтверждают участие воспаления в развитии острого коронарного синдрома[79].

Отмечено, что признаки воспаления выявляются как у больных с ОКС, так и у больных со стабильной формой ИБС, однако степень выраженности воспалительного процесса у больных с ОКС (уровень ФНО- α , СРБ и лейкоцитов) выше, чем у больных со стабильной ИБС[72].

Выявлена прямая зависимость уровней маркеров воспаления от ряда факторов: наличия избыточной массы тела (СРБ) и вредных привычек (лейкоциты), возраста (фибриноген) и пола больного (ИЛ-6), получаемой терапии до госпитализации (СРБ, лейкоциты)[58].

Установлено, что при стабильной ИБС уровень СРБ $> 3,0$ мг/л является самым сильным и независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У больных с ОКС самым сильным независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является уровень ФНО > 9 пг/мл[33].

Выявлено, что больных с уровнем ФНО- $\alpha > 9$ пг/мл в группе больных с ОКС и с уровнем СРБ > 3 мг/л в группе больных со стабильным течением ИБС повторные сердечно-сосудистые события наступают достоверно чаще и раньше, чем у больных с более низкими показателями этих маркеров[34].

Уровни ФНО- α в плазме крови достоверно коррелируют с величиной конечного диастолического размера и фракцией выброса левого желудочка по данным эхокардиографического исследования и не коррелируют с уровнями общего холестерина, Хс ЛПНП, Хс ЛПВП и триглицеридов в крови у больных ишемической болезнью сердца. Определена прямая корреляционная зависимость между уровнем ФНО- α и величиной толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии морфофункциональных параметров ЛЖ., установленной с помощью ультразвукового метода исследования[88].

I.4. Гиполипидемическая терапия с применением статинов.

В настоящее время статины являются наиболее распространенными препаратами в лечении ГЛП IIa, IIb, III типов. В рандомизированных клинических исследованиях была показана их высокая эффективность по снижению ОХС и ХС ЛНП: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), LIPID (Longterm Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), HPS (Heart Protection Study). В этих же исследованиях наблюдали снижение сердечно-сосудистой, а в некоторых – общей смертности[15].

В современных исследованиях с использованием статинов была продемонстрирована возможность стабилизации – REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) и обратного развития – ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound Derived coronary atheroma burden) и ESTABLISH (Early STATin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome, Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular UltraSound Analysis During Half a Year After Coronary Event) атеросклеротических бляшек в КА[9].

Результаты клинических исследований статинов последних лет продемонстрировали их эффективность и безопасность у больных АГ, СД 2 типа, ОКС.

Статины различаются по своим физикохимическим и фармакологическим свойствам: симвастатин и ловастатин – более липофильны; аторвастатин, розувастатин и правастатин – менее липофильны; флувастатин – относительно липофилен[10].

Все статины являются ингибиторами ГМГ КоА редуктазы, основного фермента ранней стадии синтеза ХС. В результате развивающегося дефицита

внутриклеточного ХС, печеночная клетка увеличивает количество специфических рецепторов на своей мембране, которые связывают ХС ЛНП и таким образом снижают его концентрацию в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными (нелипидными) эффектами, которые реализуются в улучшении функции эндотелия, подавлении воспаления в сосудистой стенке, снижении агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности ГМК [77].

Ловастатин – первый из статинов, разрешенный к клиническому применению FDA в 1987г. Начальная доза ловастатина 20 мг назначается один раз в сутки сразу после ужина. Целевой уровень ХС ЛНП в большинстве случаев удается достичь при назначении 40 мг/сут. Симвастатин по своей эквивалентной активности вдвое сильнее ловастатина, т. е. прием 10 мг/сут. симвастатина дает такое же снижение ХС ЛНП, как прием 20 мг/сут. ловастатина. Польза применения симвастатина у пациентов в возрасте старше 60 лет была такой же, как и у больных младшей возрастной группы. Другие доказательные базы такие как – исследования HPS, AtoZ (Aggrastatto Zocor Trial); все они по вторичной профилактике, в них частота снижения ССО по сравнению с плацебо колебалась от 28% до 42% в зависимости от категории риска больных, включенных в исследование. У больных ИБС с высоким уровнем ХС применение симвастатина сопровождалось снижением смертности от всех причин. Начальная доза симвастатина 20 мг/сут. назначается 1 раз в день. В соответствии с результатами исследования HPS доза в 40 мг/сут. является оптимальной для достижения целевого уровня ХС ЛНП и снижения риска ССО в большинстве случаев. Максимальная доза симвастатина 80 мг/сут. на практике применяется редко ввиду высокого риска осложнений: повышение печеночных ферментов, миопатия и рабдомиолиз.

Правастатин. В отличие от первых двух статинов, правастатин действует непосредственно в активной форме, являясь пролекарством. Доказательная база правастатина включает в себя исследования WOSCOPS,

LIPID, CARE, PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) и ряд других, в которых была показана эффективность препарата в снижении ССО в среднем на 30%. В исследовании CARE (1996) 4159 пациентов после ИМ со «средними» уровнями ХС (в среднем 209 мг/дл) получали правастатин 40 мг или плацебо в течение 3–20 мес после острого события. Лечение правастатином позволило снизить вероятность коронарной смерти на 24%, риск (ре-) ИМ — на 29% [55].

Флувастатин – первый синтетический статин. Доказательная база – исследования LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study), FLARE (FLuvastatin Angioplasty Restenosis trial), LIPS (Lescol Intervention Prevention Study). Предупреждает развитие ССО, таких как ИМ, ВС и НС. Назначается в дозе 20/40 мг/сут., но чаще в форме замедленного высвобождения 80 мг один раз в сутки.

Аторвастатин – синтетический статин третьей генерации. По своей эквивалентной эффективности он вдвое превосходит симвастатин и в большей степени флувастатин. Доказательная база включает в себя исследования по агрессивной липидоснижающей терапии, в которых аторвастатин в дозе 80 мг/сут. сравнивали с другими статинами, назначаемыми в обычных терапевтических дозах: MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), PROVEIT TIMI22 (PRavastatin Or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy/Thrombolysis In Myocardial Infarction 22), REVERSAL, IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering). Эти исследования показали эффективность агрессивной липидснижающей терапии в сравнении со стандартной терапией и послужили основанием для введения новых, более низких целевых уровней ХС ЛНП у больных с высоким и очень высоким риском развития ССО [55].

Розувастатин – препарат, который по своей эквивалентной эффективности превосходит аторвастатин.

В исследованиях REVERSAL и ESTABLISH была доказана возможность стабилизации и регрессии атеросклеротической бляшки в КА по результатам внутрисосудистого УЗИ у больных, принимавших аторвастатин. В исследовании GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation Study) аторвастатин в дозе 20 мг/сут позволял достичь целевого уровня ХС ЛНП у 95% пациентов с ИБС, что сопровождалось снижением смерти от коронарных событий на 47%. В двух исследованиях ASCOTLLA (Angloo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) аторвастатин назначали в минимальной дозе 10 мг/сут: в первом исследовании больным умеренной АГ, во втором – СД и наличием одного дополнительного ФР. В обоих случаях наблюдали существенное (> 30%) снижение основных ССО: ИМ, МИ, ВС, стенокардии. Эти исследования подтвердили целесообразность лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут. больных умеренно выраженной АГ и с легкой формой течения СД 2 типа I (B)[17,18].

Статины снижают ХС ЛНП на 20-60%, ТГ на 10-20% и повышают уровень ХС ЛВП на 5-15%. Длительное применение статинов (не менее 5 лет), уменьшает частоту осложнений от ИБС и других ССЗ на 25-40%. Максимальный гиполипидемический эффект при назначении статинов наступает через 2-3 недели от начала лечения. Однако результаты терапии по снижению ССО начинают проявляться не ранее 6-9 месяцев от начала приема статинов[10].

Согласно данным современных регрессионных исследований REVERSAL и ASTEROID, терапия статинами в высоких дозах (аторвастатин 80 мг/сут. и розувастатин 40 мг/сут.) в течение 18-24 месяцев может стабилизировать процесс или привести к регрессии атеросклероза в КА. Вместе с тем, пока не ясно, в какой степени «агрессивная» терапия статинами влияет на сердечнососудистую и общую смертность[9].

Прогресс кардиологии в области атеротромбоза, достигнутый в конце XX века, позволил вывести лечение ССЗ на качественно новый уровень.

Достиженные успехи в немалой степени связаны с внедрением в практику нового класса высокоэффективных гиполипидемических препаратов статинов, по механизму действия являющихся ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы. Применение статинов убедительно продемонстрировало возможность не только снижать уровни общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), но и предупреждать развитие инфарктов миокарда (ИМ), рецидивов стенокардии, уменьшать число оперативных вмешательств на коронарных сосудах. В крупных рандомизированных клинических исследованиях статины в сравнении с плацебо снижали уровни ОХС и ЛПНП на 20–25%, а частоту осложнений ишемической болезни сердца более чем на 25–40 % [3–6]. В последнее время получено немало доказательств того, что применение статинов предупреждает прогрессирование атеросклероза не только коронарных, но и каротидных сосудов. На это указывает значительное уменьшение числа случаев повторного мозгового инсульта у лиц, длительно принимающих статины с целью вторичной профилактики [7–9]. По данным ультразвуковых исследований (УЗИ), применение статинов приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза СА [10]. Установлена прямая зависимость между снижением уровня ЛПНП в сыворотке крови и замедлением прогрессирования атеросклероза СА. Чем более значительно снижается уровень ЛПНП в сыворотке крови, тем более существенно замедляется увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), снижается частота развития ИМ и ишемического инсульта (ИИ) [10]. Широкое применение статинов в последние годы позволило обнаружить у них множество терапевтических свойств. Но пока только одно из них – гиполипидемическое действие не вызывает сомнения. Остальные, плеiotропные, эффекты обусловлены как липидным, так и не липидным действием статинов [11]. Результаты клинических исследований показали, что благоприятные эффекты статинов на выживаемость не могут объясняться только снижением уровня ХС. Возможны и другие механизмы

предупреждения развития инсульта при использовании статинов[12]. Их прием снижает частоту развития кардиальной эмболии церебральных артерий на фоне ИМ, аритмий сердца и других проявлений ишемической болезни сердца (ИБС). Длительное применение статинов приводит к незначительному снижению артериального давления (АД) примерно на 2–4 мм рт. ст., что так же может способствовать дополнительному уменьшению частоты развития инсульта. Статины оказывают положительное влияние на эндотелий сосудов, реологические свойства крови, агрегацию тромбоцитов [13]. Определенную роль может играть и противовоспалительный эффект статинов, поскольку в патогенезе развития и прогрессирования атеросклероза важная роль отводится процессам воспаления [14]. Попытки проанализировать взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов и показателями атеросклероза СА проводились неоднократно. Было показано, что повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ6) ассоциируется с повышением риска развития ССЗ [15, 16]. Существует стойкая ассоциация между исходными уровнями ИЛ6 и СРБ и выраженностью каротидного атеросклероза вне зависимости от традиционных сердечнососудистых факторов риска [17]. Одним из наиболее часто используемых критериев для оценки антиатерогенного действия препаратов при каротидном атеросклерозе является ТИМ. Установлена связь между ТИМ общей СА, определяемой с помощью УЗИ высокого разрешения, и другими факторами сердечнососудистого риска, распространенностью сосудистых заболеваний и выраженностью атеросклеротических изменений других сосудистых бассейнов. Установлено, что увеличение КИМ СА повышает риск развития не только инсультов, но и коронарных осложнений, хронической сердечной недостаточности (ХСН)[46].

Прием статинов может сопровождаться болями в животе, метеоризмом, запорами. Повышение активности печеночных ферментов АЛТ, АСТ наблюдается у 1-5% больных. Если уровень хотя бы одного из

перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях превышает в 3 раза верхние границы нормальных значений (ВГН), прием статина нужно прекратить. В случаях умеренного повышения ферментов достаточно ограничиться снижением дозы препарата[27,28].

Самое тяжелое осложнение при терапии статинами – рабдомиолиз (распад поперечно полосатой мышечной ткани) возникает, если своевременно не диагностировать миопатию и продолжить лечение статином[15].

I.5. Теоретические предпосылки и практическое применение флавоноидных соединений в профилактике и лечении атеросклероза

Многие противоатеросклеротические препараты обладают массой побочных эффектов и осложнений, особенно при длительном применении. Поэтому особый интерес представляет поиск и изучение эффективных и безвредных лекарственных средств. В этом отношении особый интерес представляют растительные соединения как менее токсичные. Применение лекарственных растений имеет долгую историю. В «Каноне врачебной науки» Ибн Сино, имеются трактаты с подробным описанием употребляемых в медицинской практике растений. В настоящее время, по-прежнему актуальным является разработка и внедрение в медицинскую практику препаратов природного происхождения. Накопленные за последние годы экспериментальные данные свидетельствуют, что некоторые биологически активные соединения – флавоноиды нормализуют нарушенный липидный обмен, обладают противовоспалительным, кардио- и ангиопротекторным действием, что может благоприятно влиять на основные механизмы развития атеросклеротического процесса в сосудистой стенке. Особого внимания заслуживают флавоноиды, относящиеся к большой группе полифенольных соединений. Эта группа веществ широко распространена в

растительном мире и изучена в химическом и фармакологическом отношении[82,11].

Флавоноиды - наиболее многочисленная группа как водорастворимых, так и липофильных природных фенольных соединений. Представляют собой гетероциклические кислородсодержащие соединения. Термин «флавоноиды» произошел от латинского «flavus» — желтый, так как первые выделенные из растений флавоноиды имели желтую окраску[25].

Первые эпидемиологические исследования, продемонстрировавшие взаимосвязь потребления флавоноидов с заболеваниями системы кровообращения, были проведены в начале 1990-х годов в Затфенском исследовании пожилых (Launer L.J. et al., 1996). В 2003 г в докладе экспертов ВОЗ «Диета, питание и профилактика хронических заболеваний» флавоноиды были отмечены, как один из факторов, снижающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди фармакологических свойств флавоноидов можно выделить некоторые ведущие, в первую очередь гиполипидемические, антисклеротические, антиоксидантные, кардио- и вазопротекторные, характерные для большинства классов флавоноидов [87].

Один 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. Отмечено также под действием флавоноидов подавление в клетках печени (HEPG2) активности фермента ацил-КоА-холестиринацилтрансферазы(АХАТ), осуществляющего этерификацию холестерина и снижение в клетках синтеза холестерина посредством ингибирования скорость лимитирующего фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. Наряду с этим, некоторые соединения из ряда флавоноидов снижают синтез и секрецию клетками печени апопротеина – В [7].

Возможными механизмами действия флавоноидов на сосудистое русло является влияние на систему оксида азота (увеличение экспрессии или активация эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), восстановление основного кофермента eNOS - тетрагидробиоптерина, предотвращение перехода NO в пероксинитрит, а также влияние на эндотелиальные факторы (EDHF, PGI₂ и др.)), факторы свертывания крови, внеклеточный матрикс (гиалуроновая кислота, коллаген и др.), молекулы адгезии и клеточные контакты (CD31) [43].

Особо следует отметить способность флаваноидных соединений ингибировать циклооксигеназы 1 и 2 типа и липоксигеназы, обеспечивая тем самым снижение продукции провоспалительных медиаторов лейкотриенов, простагландинов и активных форм кислорода[66].

Флаваноиды, обладая регенерирующими свойствами, способствуют стабилизации клеточных мембран, путем активации синтеза структурных, функциональных белков и ФЛ за счет специфической стимуляции РНК-полимеразы А, предотвращая потерю компонентов клетки (трансаминаз). Немаловажная роль в стабилизации мембран отводится наличию у флаваноидов выраженных антиоксидантных свойств[61].

Способность флаваноидов воздействовать на звенья патогенеза атеросклеротического процесса послужило основанием для многочисленных попыток создания на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения атеросклероза. Одним из перспективных официально зарегистрированных лекарственных средств на основе флаваноидов для лечения заболеваний, связанных с атеросклерозом, считается кверцетин, который является агликоном многих флаваноидных гликозидов [30,43].

Популяционные исследования показали, что группы, которые получают относительно высокое количество кверцетина из своего рациона имеют низкую сердечно-сосудистую заболеваемость [84].

Многочисленные исследования, посвящены изучению ангиопротекторных и антиоксидантных свойств природных флавоноидов, в

том числе и при диабетической микро- и макроангиопатии. Исследованиями J.Robak и R.J.Gryglewsky (1988) было показано, что природные флавоноиды оказывают более выраженное действие, чем антиоксиданты нефлавоноидной природы, так как не только «улавливают» свободные радикалы кислорода, его так называемые «активные формы», но и благоприятно влияют как на сосудистую стенку, так и на систему гемостаза. Отсюда понятен тот огромный интерес, который проявляется сегодня к природным флавоноидам, в частности к изучению их ангиопротекторных свойств[87].

Перечисленные механизмы тесно связаны с регуляцией уровня липидов и влиянием на образование атеросклеротических бляшек. Поэтому применение флавоноидных препаратов для лечения атеросклеротической болезни представлено в медицине разных стран. Вместе с тем, по-прежнему актуальным является изучение эффективности, механизмов действия и безопасности препаратов природного происхождения[57].

В настоящее время, несмотря на постоянно растущий ассортимент синтетических лекарственных средств, по-прежнему актуальным является разработка и внедрение в медицинскую практику препаратов природного происхождения. Особого внимания, в последние годы заслуживают биологически активные соединения флавоноиды, относящиеся к большой группе полифенольных соединений. Эта группа веществ широко распространена в растительном мире и хорошо изучена в химическом и фармакологическом отношении. Все они в естественных условиях синтезируются высшими растениями, микроорганизмами и принимают участие в процессах фотосинтеза, дыхания, роста, формировании устойчивости продуцента к неблагоприятным экологическим факторам, а также к возбудителям инфекционных заболеваний[2].

Результаты исследования флавоноидов пищевого происхождения в
профилактике атеросклероза

Широкое изучение значимости для организма человека флавоноидов было начато в конце 20, начале 21 вв. Как описывает Маслова Л.Н. одно из первых клинических исследований, проведено в 1985 г. в Голландии. В него были включены 805 мужчин в возрасте от 65 до 84 лет, которых наблюдали в течение 5 лет. Ответить на вопрос влияет ли употребление в пищу овощей, фруктов и напитков, содержащих флавоноиды (кверцетин, кемпферол, мирицетин, апигенин, лютеолин), на риск возникновения ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда явилось основной целью этого исследования. При этом о потреблении овощей и фруктов судили на основании ежемесячных опросов добровольцев, которые вели ежедневные записи своего пищевого рациона.

Способность флавоноидов воздействовать на атеросклеротический процесс послужила основанием для многочисленных попыток создания на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения атеросклероза и снижение продукции провоспалительных медиаторов и активных форм кислорода. Способность флавоноидов воздействовать на основные звенья патогенеза атеросклеротического процесса послужило основанием для создания на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения атеросклероза[43].

Институтом химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан был создан лекарственный препарат на основе суммы флавоноидов - флатерон, полученный из надземной части термопсиса очередноцветкового. Проведенные исследования показали, что механизм благоприятного эффекта флатерона на течение экспериментального атеросклероза связан не только с коррекцией нарушенного липидного обмена, но и с активацией эндогенной антиоксидантной системы, ингибированием процессов свободно-радикального окисления липидов, нормализацией исходно повышенных показателей провоспалительных маркеров. Все это свидетельствует о влиянии флатерона в эксперименте на основные звенья развития атеросклеротического процесса в сосудистой

стенке и открывает перспективу изучения клинической эффективности препарата у больных ишемической болезнью сердца[2].

Вывод к I главе

Атеросклероз и нарушения липидного обмена лежат в основе таких распространенных и грозных заболеваний сердечно-сосудистой системы как ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт, хронические формы недостаточности кровоснабжения мозга, тромбозы и является наиболее частой причиной смертности и инвалидности. Будучи системным заболеванием, атеросклероз нередко приводит к одновременному поражению сосудов головного мозга, сердца, других жизненно важных органов и конечностей. Сформированная атеросклеротическая бляшка уменьшает просвет сосуда, что приводит к гемодинамическим значимым стенозам, при которых риск ишемических осложнений резко возрастает, с последующим развитием тромбоза.

Серьезное внимание при изучении патогенеза атеросклероза уделяется и дисфункции эндотелия, как наиболее ранней фазы повреждения сосудистой стенки. Каждая из функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с прогрессированием ИБС и ее осложнений. В настоящее время придается большое значение эндотелиальную функцию в развитии атеросклероза и ИБС.

Современные подходы к лечению атеросклероза и ИБС, прежде всего направлены на коррекцию атерогенной дислипидемии. Однако многие гиполипидемические препараты обладают массой побочных эффектов и осложнений, особенно при длительном применении. Поэтому особый интерес представляет поиск и изучение эффективных и безвредных лекарств. В этом отношении особый интерес представляют растительные соединения

как менее токсичные. Накопленные за последние годы экспериментальные данные свидетельствуют, что некоторые флавоноиды нормализуют нарушенный липидный обмен, обладают противовоспалительным, кардио- и ангиопротекторным действием, что может благоприятно влиять на основные механизмы развития атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

Таким образом, все экспериментальные данные свидетельствует о влиянии флавоноидов на основные звенья развития атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Всего обследовано 60 больных в возрасте от 36 до 75 лет (средний возраст составил $58,2 \pm 12,6$ лет), из них 46 (76,6%) мужчин и 14 (23,3%) женщин, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, РСНПМЦТ и МР. Все наблюдаемые больные страдали ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ФК II-III. Диагноз ИБС устанавливали на основании клинической картины, анамнеза и данных клинико-инструментальных методов обследования.

Диагноз стенокардии напряжения устанавливали - в соответствии с критериями Канадского сердечно-сосудистого общества (1976), предложенными Комитетом экспертов ВОЗ, ВКНЦ АМН СССР, съезд кардиологов Узбекистана.

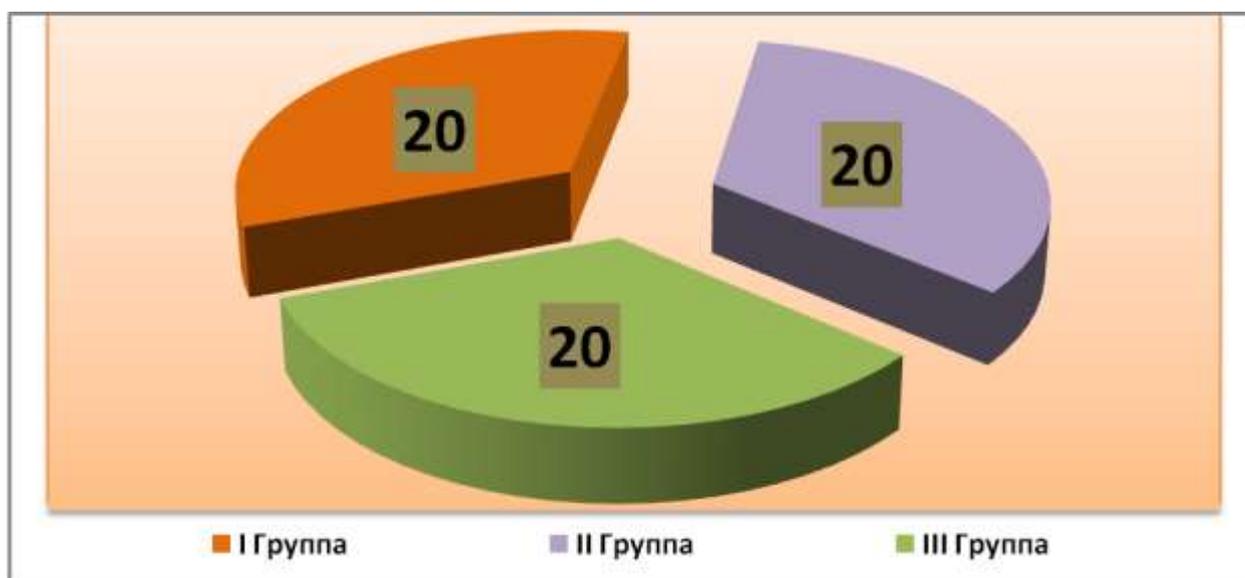
В исследование включены 60 пациентов с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения ФК II, III. Все эти пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа пациентов, состоящая из 20 больных, получала флаторон в дозе по 1 таблетке (100мг) 3 раза день в течение 3 месяцев на фоне базисной терапии; вторая группа(20 больных) - получала аторвастатин в дозе 20 мг/сут и третья группа(20 пациентов) получала комбинированное применение флаваноида и статина т.е. флаторона в дозе 300 мг/сут и аторвастатина в дозе 20 мг/сут. Базисное лечение: антиагреганты, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ). Лечение проводилось в течение 3 месяцев. Все пациенты подвергались комплексному обследованию, включающему изучение клинико-функционального статуса, липидного обмена, СРБ, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов - интерлейкин-6 (ИЛ6), фактор некроза опухоли (ФНО- α), показателей состояния сонных артерий (толщины КИМ каротидных артерий). Оценка состояния коронарного кровообращения

определялась электрокардиографическим методом. Регистрация ЭКГ проводилось в состоянии покоя, лежа на спине, в 12 стандартных отведениях. Для оценки липидного спектра крови и цитокинов использован метод иммуноферментного анализа на анализаторе “Humalyzer – 2000” с использованием тест-наборов. Состояние сонных артерий изучено на ультразвуковом аппарате «Transcranial dopler system CDS-900 Mindray Digiprince DP-6600» линейным датчиком с частотой 7,5МГц. Обследование проводилось в РСНПМЦТ и МР. Изучаемые параметры определялись до и через 3 месяцев от начала лечения.

В исследование не включались пациенты перенесшие инсульт или тромбоэмболию легочной артерии; лица с алкогольной зависимостью; больные с патологией печени (хронический гепатит, цирроз); пациенты с онкологической патологией или заболеваниями крови; хроническими заболеваниями легких; психическими расстройствами.

Диаграмма 1.

Распределение больных в исследовании



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 и ИБС с дислипидемией.

Критерии не включения в исследование

- Возраст больных до 18 лет;
- Беременность;
- Лактация;
- Наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- Участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней;

При диагностике ИБС руководствовались согласно рекомендациям рабочей группы Европейского кардиологического общества и Комитета экспертов ВНОК.

Критериями исключения служили:

- 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, беременность;
- лактация;
- наличие повышенной чувствительности к компонентам препарата;

Были исключены другие препараты с аналогичным действием. Применялись необходимые для лечения препараты основного заболевания и

иные лекарственные средства, совместимые с препаратом, а также необходимые физиотерапевтические методы лечения.

За время наблюдения оценивались такие события, как клиническое течение ИБС, изменение толерантности к физической нагрузке, возникновение жестких сердечно-сосудистых событий, частота возникновения нежелательных явлений

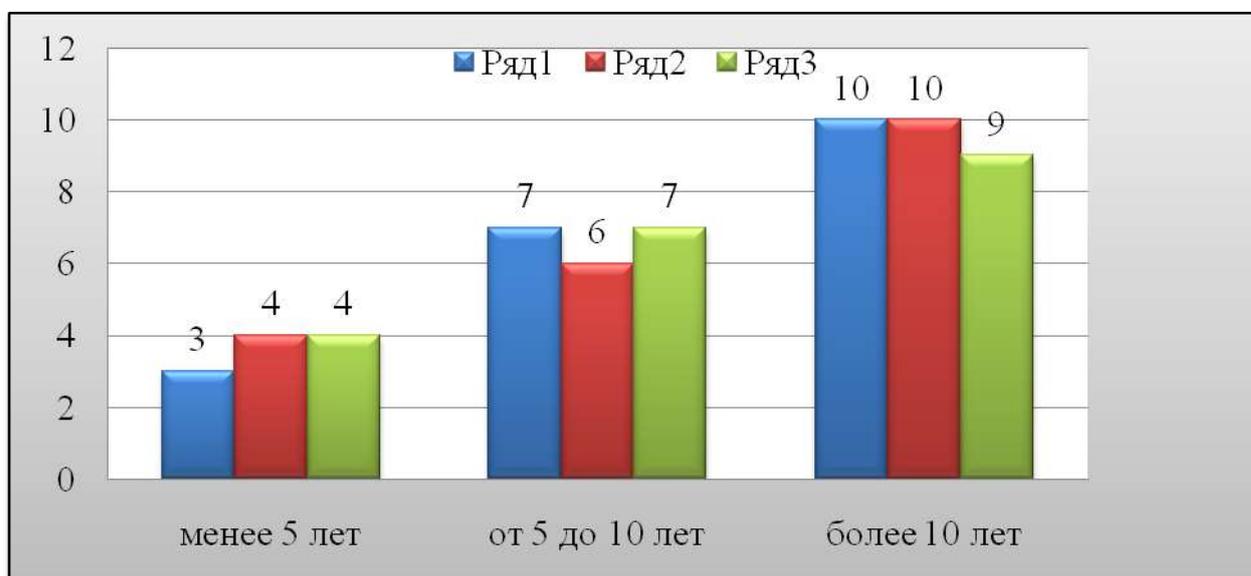
Значимых различий по возрасту, анамнестическим данным, ФК ХСН, факторам риска (ФР), сопутствующей патологии, лабораторным показателям, данным оценки сократительной функции миокарда и базисной терапии в исследуемых группах больных не было.

Длительность заболевания ИБС в I группе больных была $9,5 \pm 5,7$ лет, во

II группе – составляла $9,1 \pm 5,1$ лет, и в III группе была $5,6 \pm 2,3$ лет. (диаграмма 2).

Диаграмма 2

Длительность анамнеза ИБС у обследованных больных.



Клиническая характеристика больных

Артериальная гипертензия в I группе больных была у 10 (50%), во II

группе – у 9 (35%) больных, а в III группе – у 10 (50%) больных (таблица 3).

Таблица 3.

Сопутствующие заболевания у обследованных больных.

Сопутствующая патология	I группа		II группа		III группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Артериальная гипертензия	10	50	9	35	10	50
Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии	4	20	3	15	2	10
Сахарный диабет	4	20	2	10	3	15
ДООА	1	5	2	10	1	5
Хронический бронхит	2	10	3	15	3	15
Хронический гастрит	1	5	0	0	1	5
Анемия	3	15	2	10	2	10

Хронический пиелонефрит стадии ремиссии выявлен у 4 (20%) больных I группы, во II и III группе – у 3 (15%) и 2 (10%) больных соответственно.

Сахарный диабет встречался у 4 (20%) пациентов в I группе, у 2 (10%) во II группе и 3 (15%) в III группе.

Деформирующий остеоартроз в I, II и III группе соответственно было 1 (5%), 2 (10%) и 1 (5%).

Хронический бронхит встречался в I группе 2 (10), у 3 (15%) во II группе и 3 (15%) в III группе.

Хронический гастрит было определено только по одному больного во I и III группе соответственно.

Анемия выявлена у 3 (15%) больных I группы, во II группе у – 2 (10%) больных и у 2 (10%) больного в III группы (таблица №).

В I группе больных артериальная гипертензии I степени встречался у

13 (65%) больных, II степени встречался у 5 (25%) больных, у 1 (5%) больного наблюдался артериальная гипертензии III степени. Во II группе артериальная гипертензии I и II степени соответствовало 12 (75%), 3 (19%) и больные III степени артериальной гипертензии не встречались. В контрольной группе I степень АГ была у 8 (80%) больных и II степени АГ встречалась у 2 (20%) больных.

Важность повышения АД в качестве ФР ИБС, сердечной недостаточности и цереброваскулярной болезни для мужчин и женщин была показана в ряде эпидемиологических исследований. Мета-анализ 9 проспективных исследований выявил наличие тесной связи между уровнем диастолического АД и частотой развития инсульта и ИБС. Так, диастолическое АД 105 мм рт. ст. и выше ассоциируется с увеличением в 4 раза риска ИБС. Важность повышения систолического АД как ФР была показана в исследовании MRFIT. Имеются убедительные данные о влиянии АГ на смертность от ИБС и мозговых инсультов.

2.2. Методы обследования.

Программа обследования пациентов предусматривала:

- Клиническое обследование: Осмотр, жалобы (число приступов стенокардии, количество потребляемых таблеток нитроглицерина, ЧСС, САД, ДАД)
- Клинические анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи
- Биохимические анализы: сахар крови, АЛТ, АСТ, билирубин, липиды крови
- Липидный спектр крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, коэффициент атерогенности).
- Инструментальные исследования: ЭКГ, при необходимости ЭхоКГ
- Оценка состояния комплекса интима-медиа (КИМ) (мм).
- Выявление атеросклеротической бляшки (АТБ) и оценка ее объема.

- Проведение теста реактивной гиперемии.
- Провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, ФНО-альфа, С-реактивный белок) у больных с наличием мягких бляшек, которые трансформировались в плотные.

Все указанные методы были применены в несколько этапов в день поступления и через 3 месяца после начала терапии.

Измерение АД проводили по методу Короткова в покое после 5-минутного отдыха, в положениях сидя и лежа. Критериями АГ считали уровень САД 140 мм рт. ст. и более и ДАД 90 мм рт. ст. и более.

Для оценки гиполипидемического эффекта статинов определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности Х(СЛПВП) проводилось иммуноферментным методом с использованием набора реагентов на биохимическом анализаторе «Humalyser 2000» (Германия). Забор крови для биохимических анализов проводился путем пункции локтевой вены утром, натощак.

Для оценки маркеров воспаления сыворотки крови проводилось унифицированным методом исследований на аппарате фирмы «HUMAN» (Германия). Определение СРБ проводилось с использованием диагностического набора фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария). Для оценки уровня ФНО-альфа, ИЛ-6, применяли наборы реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-6-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область, пос. Кольцово). В наборах использовался твердофазный иммуноферментный метод.

Дуплексное сканирование сонных артерий. Ультразвуковое исследование сонных артерий сегодня стало основным методом оценки

состояния крупных сосудов в эпидемиологических и клинических исследованиях, благодаря тому, что обладает следующими преимуществами:

- неинвазивность;
- количественный анализ и хорошая воспроизводимость.
- предоставляет информацию не только о просвете сосуда, но и о состоянии самой стенки.

Стандартный протокол включал измерения на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) определялся как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen. Первая линия представляла собой границу между стенкой сосуда и его просветом (*tunica intima*), а вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции (*tunica adventicia*). В дальнейшем рассчитывается средняя толщина КИМ как среднее из всех 12-ти измерений. Воспроизводимость данного индекса достигает 95 %. Использовался датчик высокого разрешения (7,5 МГц).

За повышение толщины КИМ принимают значения более 0,8 и менее 1,3 мм. Локальные утолщения более 1,3 считаются свидетельством присутствия АСБ. В ряде рекомендаций принято считать утолщение КИМ начиная с 0,9 мм.

Изучение эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии.

Метод оценки функции эндотелия включал в себя исследование эндотелий-зависимой (ЭЗВД) плечевой артерии по методу, описанному Selermajer D.S. с соавторами. Работа была проведена на ультразвуковой системе ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной линейным датчиком с частотой 7.0 МГц и встроенным блоком мониторинга ЭКГ. Диаметр

плечевой артерии оценивали исходно, через 1 мин после декомпрессии манжеты, расположенной проксимальнее датчика.

Эндотелий-зависимая вазодилатация ПА (ЭЗВД) вычислялась по формуле:

$ЭЗВД = \{(D_{реакт.гип.} - D_{исх}) / D_{исх}\} \times 100\%$, где $D_{реакт.гип.}$ - максимальный диаметр плечевой артерии через 1 мин после декомпрессии манжеты,

$D_{исх}$ - исходный диаметр плечевой артерии.

Эхокардиографическое исследование позволяет получить ценную информацию о морфологических и функциональных изменениях в сердце у больных ИБС. Оценка структурно-функциональных параметров миокарда выполняли при проведении эхокардиографического исследования на аппарате «» (Германия) в соответствии с общепринятыми рекомендациями (Шиллер Н.Б. и др., 2005). Исследование включало оценку линейных размеров полостей сердца (передне-задний размер левого предсердия, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ)), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см). По формуле R.V. Devereux (1986) была рассчитана масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г): $ММЛЖ = 1,04 * ((КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3) - 13,6$. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Stela). Определяли тип гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2008 г.). Для характеристики систолической функции сердца оценивали фракцию выброса (ФВ, %) ЛЖ по Simpson. Диастолическую функцию определяли по соотношению максимальной скорости раннего пика E и систолы предсердия A, а также времени изоволюмического расслабления (ВИР) и времени замедления трансмитрального потока (DT). Оценка выраженности диастолической дисфункции по стадиям проводили с учетом Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2009 г.).

Электрокардиография. Для оценки структурно-функционального состояния сердца выполняли запись стандартной ЭКГ в 12 отведениях (MAC5500, GE, США). ЭКГ критериями ГЛЖ считали индекс Соколова-Лайона ($SV1+RV5-6$) >38 мм, Корнельское произведение ($(RAVL+SV5)$ мм \times QRS мс) >2440 мм \times мс.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПЕРЕНОСИМОСТИ ИЗУЧАЕМОГО ПРЕПАРАТА

Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Переносимость препарата оценивалась исследователем.:

4 балла	очень хорошая (не отмечаются побочные эффекты)
3 балла	хорошая (наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата)
2 балла	удовлетворительная (отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата)
1 балла	неудовлетворительная (имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата)
0 балл	крайне неудовлетворительная (побочный эффект, требующий отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий)

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов вариационной статистики, рекомендованных для медико-биологических исследований, на IBM PC AT Pentium IV. Результаты обработаны при помощи программ Microsoft Excel 2002 и Statistica 6.0 под Windows XP. Показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Выводы к главе II

Отбор больных проводился РСНПМЦТ и МР, где они получали стационарное лечение в кардиологическом отделении. Все наблюдаемые больные страдали ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения ФК II-III. Диагноз ИБС устанавливали на основании клинической картины, анамнеза и данных клинико-инструментальных методов обследования. Диагноз стенокардии напряжения устанавливали - в соответствии с критериями Канадского сердечно-сосудистого общества (1976), предложенными Комитетом экспертов ВОЗ ВКНЦ АМН СССР (1984). В исследование включены 60 пациентов с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения ФК II, III. Все эти пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа пациентов, состоящая из 20 больных, получала флалерона в дозе 1 таблетке (100мг) 3 раза день в течение 3 месяцев на фоне базисной терапии 300 мг/сут на фоне базисной терапии, вторая группа(20 больных) - получала аторвастатина в дозе 20 мг/сут и третья группа(20 пациентов) получали комбинированное применение флаваноида и статина т.е. флалерона в дозе 300 мг/сут и аторвастатина в дозе 20 мг/сут. Базисное лечение: антиагреганты, β - блокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ). Лечение проводилось в течение 3 месяцев. Все пациенты подвергались комплексному

обследованию, включающему изучение клинико-функционального статуса, липидного обмена, СРБ, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов - интерлейкин-6 (ИЛ6), фактор некроза опухоли (ФНО- α), показателей состояния сонных артерий (толщиной КИМ каротидных артерий). Регистрация ЭКГ проводилась в состоянии покоя, лежа на спине, в 12 стандартных отведениях. Для оценки липидного спектра крови и цитокинов использован метод иммуноферментного анализа на анализаторе "Humalalyzer – 2000" с использованием тест-наборов. Состояние брахиоцефальных сосудов изучено на ультразвуковом аппарате «Transcranial dopler system CDS-900 Mindray Digiprince DP-6600» линейным датчиком с частотой 7,5мГц.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В исследование были включены 60 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения II, III ФК с каротидным атеросклерозом без острых клинических проявлений кардиоваскулярных событий в предшествующее 2 месяца, не принимавших гиполипидемических средств и соблюдавших антиатерогенную диету в течение 6 недель до начала исследования. Все пациенты получали соответствующую терапию по стандарту подобранную до начала исследования. Для оценки выраженности каротидного атеросклероза был проведен ряд исследований. Изучали состояние комплекса интима-медиа, состояние АСБ, проводили тест на реактивную гиперемии и определяли уровни провосполительных цитокинов(интерлейкин-6, ФНО-альфа) и СРБ, липидный спектр крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, КА). Все эти исследования были проведены перед включением в исследование и через 3 месяца.

3.1. Результаты изменения эндотелиальной функции у больных ИБС с каротидным атеросклерозом в исследуемых группах.

При оценке стадии развития атеросклероза существенное значение придается состоянию КИМ каротидных артерий. На фоне применения флалатерона у пациентов первой группы исходно КИМ составлял 1,32 мм и через 3 месяца уменьшился до 1,28 мм. Показатель был недостоверным. На фоне применения аторвастатина у пациентов второй группы исходно КИМ составлял 1,35 мм и через 3 месяца уменьшился до 1,13 мм. Показатель был достоверным. На фоне применения флалатерона и аторвастатина в комбинации у пациентов третьей группы исходно КИМ составлял 1,33 мм и через 3 месяцев достоверно и существенно уменьшился до 0,98 мм.

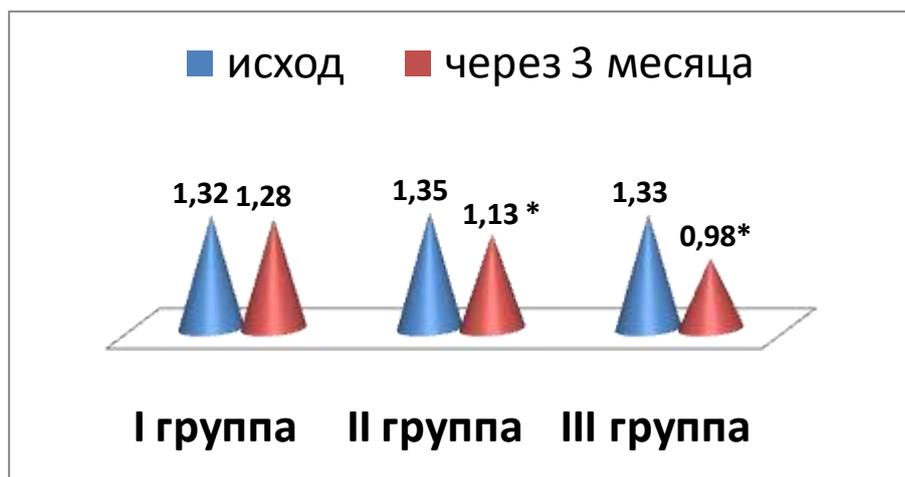


Рис. 1

* $P < 0,05$ - достоверность различия относительно I группы, принимающих флаторон

Одновременно с уменьшением ТИМ наблюдался регресс АСБ в виде существенного уменьшения объема АСБ. В первой группе отмечено не уменьшение, а стабилизирование объема АСБ. В второй группе на фоне применения аторвастатина у пациентов ИБС с каротидным атеросклерозом через 3 месяца отмечен регресс объема АСБ с $9,9 \text{ мм}^3$ до $9,1 \text{ мм}^3$. В третьей группе на фоне применения комбинированных препаратов показатели объема АСБ достоверно уменьшились, что видно на рисунке.

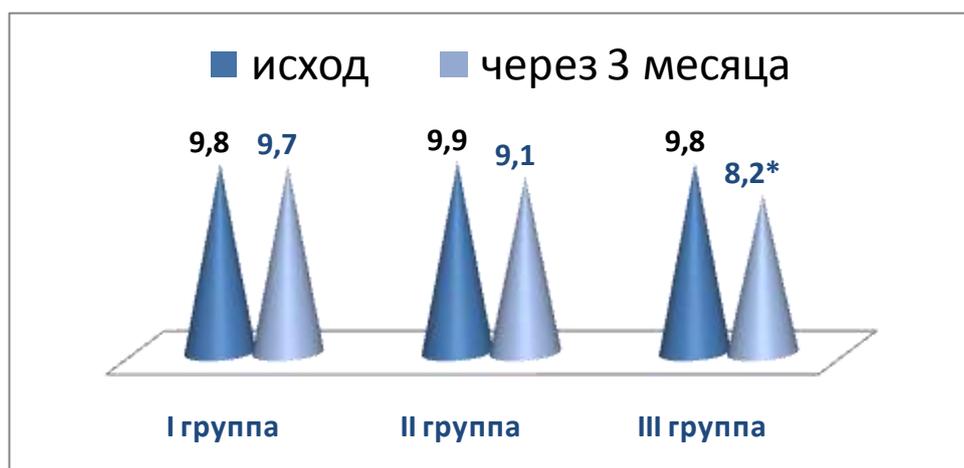


Рис. 2

* $P < 0,05$ - достоверность различия относительно 1 и 2 групп, принимающих флаторон и аторвастатин

Утолщение толщины интимы-медии каротидной зоны сопровождалось выраженными нарушениями эндотелиальной функции периферических артерий.

Для оценки функционального состояние эндотелиальной функции проводили тест с реактивной гиперемией плечевой артерии по методу с с



Рис. 3

* $P < 0,05$ - достоверность различия относительно 1 и 2 групп, принимающих флаторон и аторвастатин

На фоне проводимой терапии во всех группах наблюдалось улучшение показателей эндотелиальной функции, что отражалось в приросте диаметра плечевой артерии. Однако в 3-ей группе, где применялся аторвастатин и флаторон, вазодилатирующий эффект был более достоверным и стойким по сравнению с 1-ой и 2-ой группой.

3.2. Результаты изменения маркеров воспаления у больных ИБС с каротидным атеросклерозом в исследуемых группах.

Учитывая, что в настоящее время получены убедительные экспериментальные и клинические доказательства о роли воспаления и цитокинов в патогенезе атеросклероза и ИБС мы определяли содержание маркеров воспаления. В

первой группе на фоне применения флатерона у пациентов ФНО-α исходно составлял 8,44 пк/мл и через 3 месяца уменьшился до 8,02 пк/мл. На фоне применения аторвастатина у пациентов второй группы через 3 месяца отмечено снижение показателя ФНО-α с 8,82 пк/мл до 7,43 пк/мл. В третьей группе на фоне применения аторвастатина и флатерона в комбинации показатели ФНО-α уменьшились более выражено. Исходно ФНО-α составлял 8,98, а через 3 месяца достоверно и существенно уменьшились до 6,84 пк/мл.



Рис. 4

Однако наиболее значимым предиктором ИБС и будущих сердечно-сосудистых событий, вероятно, является СРБ наиболее изученный и широко доступный маркер воспаления. На фоне проводимой терапии во всех группах наблюдалось уменьшение показателей СРБ. Однако в третьей группе, где применялся аторвастатин и флатерон в комбинации уменьшение показателей СРБ было более выраженным по сравнению с таковыми первой и второй группы. Результаты показали, что растительный препарат флатерон достоверно потенцирует действие гиполипидемического препарата аторвастатин.

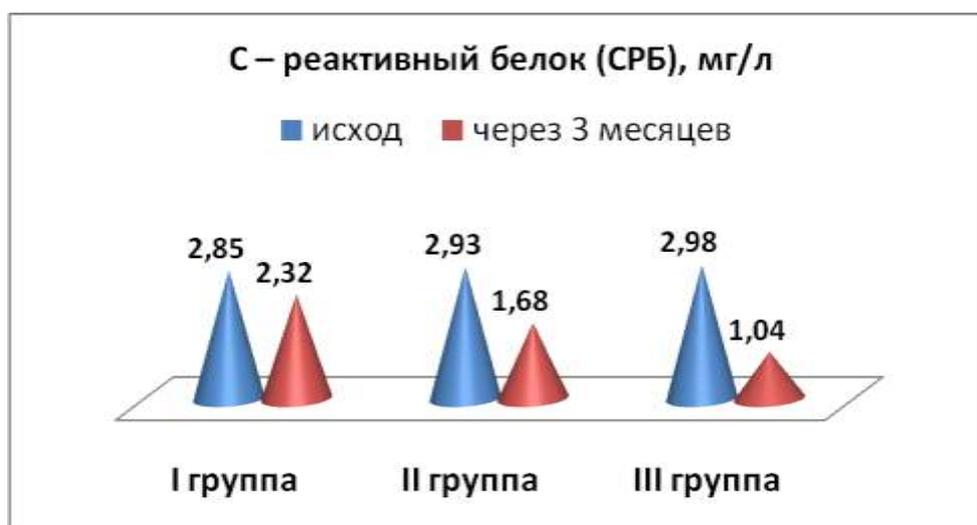


Рис. 5

Кроме СРБ определяли провоспалительный цитокин ИЛ-6, являющийся одним из основных медиаторов острофазных белков.

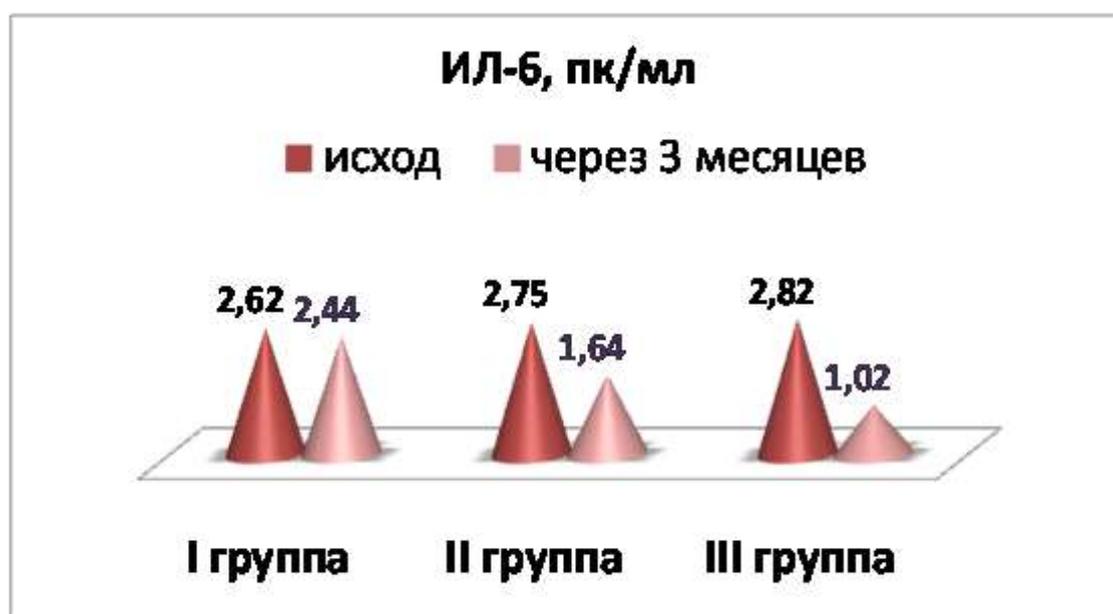


Рис. 6

В третьей группе на фоне применения аторвастатин и флатерон в комбинации показатели ИЛ-6 достоверно уменьшились. При исследовании СРБ показатели не уменьшились. В связи с этим они не были достоверными. На фоне проводимой терапии флатероном мягкие бляшки трансформировались в однородные плотные бляшки. Динамика уровней

провоспалительных цитокинов на фоне трансформации мягких бляшек в плотные показала, что наиболее значительно снижался именно уровень ФНО- α и СРБ тогда как изменение ИЛ-6 было статистически недостоверным. Прежде всего были выявлены различия показателей провоспалительных цитокинов в крови больных с наличием мягких и плотных бляшек. Так, увеличение уровня СРБ наблюдалось во всех группах. Повышение уровня ИЛ-6 у больных с плотными бляшками было менее выраженным, а у больных с мягкими бляшками содержание эти показатели были соответственно выше. В группе пациентов с мягкими бляшками статистически значимая динамика наблюдалась для обоих изученных маркеров воспаления, однако у пациентов с плотными бляшками отмечено достоверное снижение уровня СРБ уже через 3 месяца лечения, а уровень ИЛ-6 при этом оставался несколько повышенным. Полученные результаты применения аторвастатина и флаторона комбинированной терапии для лечения пациентов с каротидным атеросклерозом позволили предположить, что препараты этой группы, обладая множественными плеiotропными эффектами, оказывают влияние на патогенез заболевания и, встраиваясь в каскад происходящих воспалительных изменений за счет своих дополнительных свойств, по-видимому, приводят к трансформации и стабилизации АСБ. Трансформация бляшки из мягкой, потенциально опасной своими серьезными осложнениями в плотную, позволяет снизить риск развития инсульта. Поэтому одна из целей нашего исследования, по оценке консервативного лечения статинами и флатороном атеросклероза СА, состояла в том, чтобы оценить трансформацию мягких бляшек в плотные и проанализировать возможные механизмы этого явления. На фоне проводимой терапии аторвастатином и флатороном комбинированной терапии у пациентов мягкие бляшки трансформировались в однородные плотные бляшки. Динамика уровней провоспалительных цитокинов на фоне трансформации мягких бляшек в плотные показала, что наиболее значительно снижался именно уровень СРБ, тогда как изменение ИЛ-6 было

статистически недостоверным. Сходная динамика с достоверным выраженным снижением уровня СРБ и недостоверной динамикой уровня ИЛ-6 была выявлена для плотных бляшек в целом. Это позволяет предположить, что, вероятно, трансформация мягких бляшек в плотные с уплотнением фиброзной покрышки и их стабилизацией сопровождается снижением провоспалительного уровня СРБ и нормализацией уровня ИЛ-6. Несмотря на то, что нами не было получено статистических различий по среднему значению ИЛ-6 до и после лечения, после проведенной комбинированной терапии уровень этого цитокина снизился. Анализ выраженности вазопротективного и антиатеросклеротического эффектов аторвастатина в зависимости от дозы препарата (менее или более 20 мг/сут) показал, что доза влияла на степень снижения уровней ОХС, ЛПНП и ТГ, но по показателям воспаления и морфофункциональным характеристикам атеросклероза статистически значимых различий выявлено не было. Это косвенно подтверждает не только гиполипидемическое действие статинов, но и их плейотропное антиатерогенное свойство.

3.3. Результаты изменения некоторых показателей липидного обмена у больных ИБС с каротидным атеросклерозом в исследуемых группах.

До лечения показатели ОХС в первой группе составляли 6,14, второй группе с 6,76 ммоль/л, После лечения и в течение 3 месяцев показатель ОХС в первой группе уменьшился до 5,8 ммоль/л, во второй группе до 4,7 ммоль/л, в третьей группе 4,84 ммоль/л. На фоне проводимой терапии во всех группах наблюдалось улучшение показателей. В третьей группе показатели достоверно уменьшились.

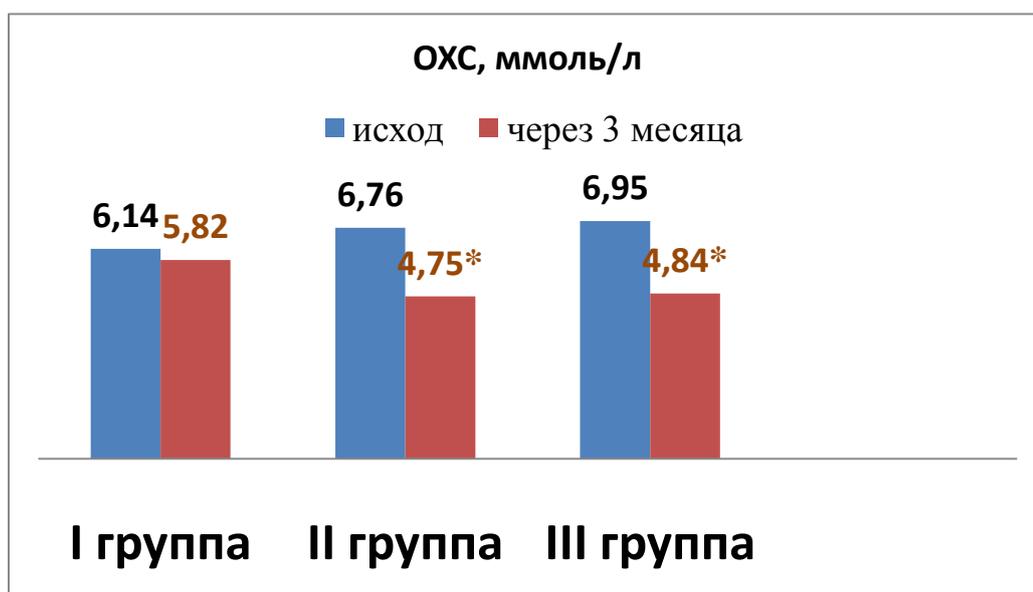


Рис. 7

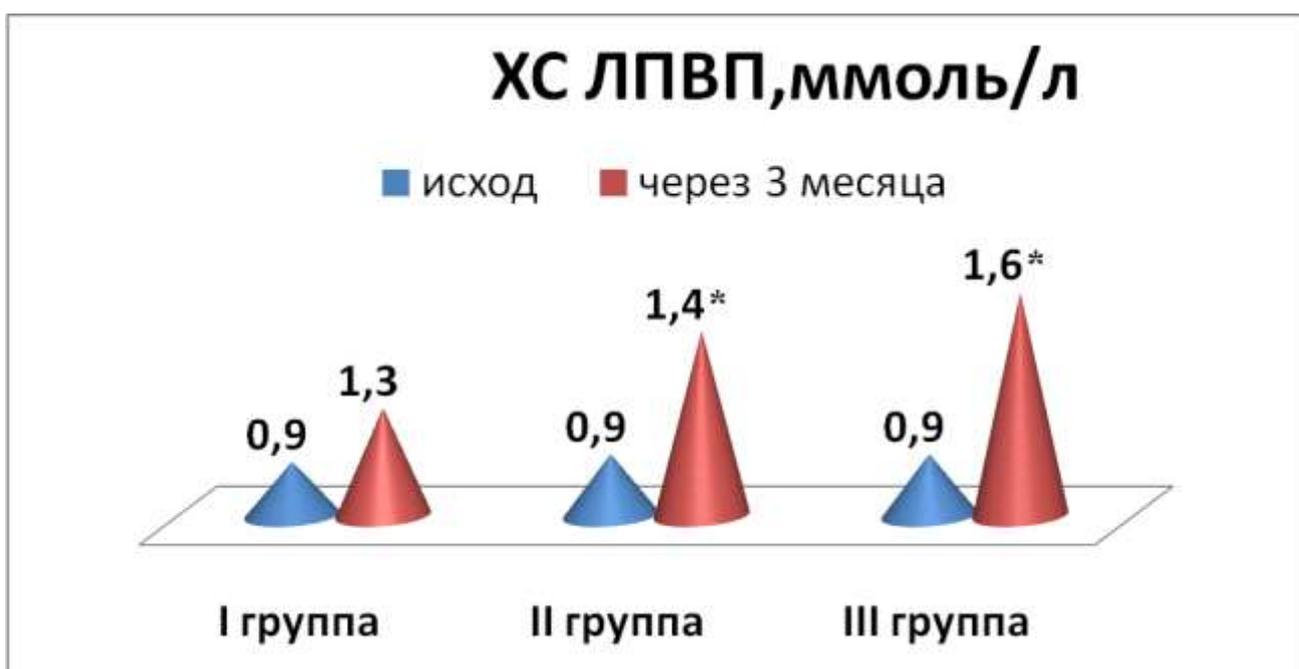


Рис. 8

До лечения нарушения липидного профиля показатели ХС ЛПВП в первой группе составляли 0,9 второй группе с 0,9 ммоль/л , в третьей группе 0,9 ммоль/л. После лечения в течение 3 месяцев показатели ХС ЛПВП в первой группе увеличивался до 1,3 ммоль/л, в второй группе 1,4 ммоль/л, в третьей группе 1,6 ммоль/л. На фоне проводимой терапии во всех группах наблюдалось улучшение показателей. Однако в третьей группе показатели

достоверно увеличивались. При определении динамики ХС ЛПВП исходные показатели существенно увеличивались в 2-ой и 3-ой группы где применялся аторвастатин и флаторон. И результаты были достоверными. Назначение флаторона приводило к достоверному снижению ОХС, ТГ и повышению уровня ХС ЛПВП на фоне снижения уровня ХС ЛПНП через 3 месяца терапии, что свидетельствует о гиполипидемическом действии препарата.

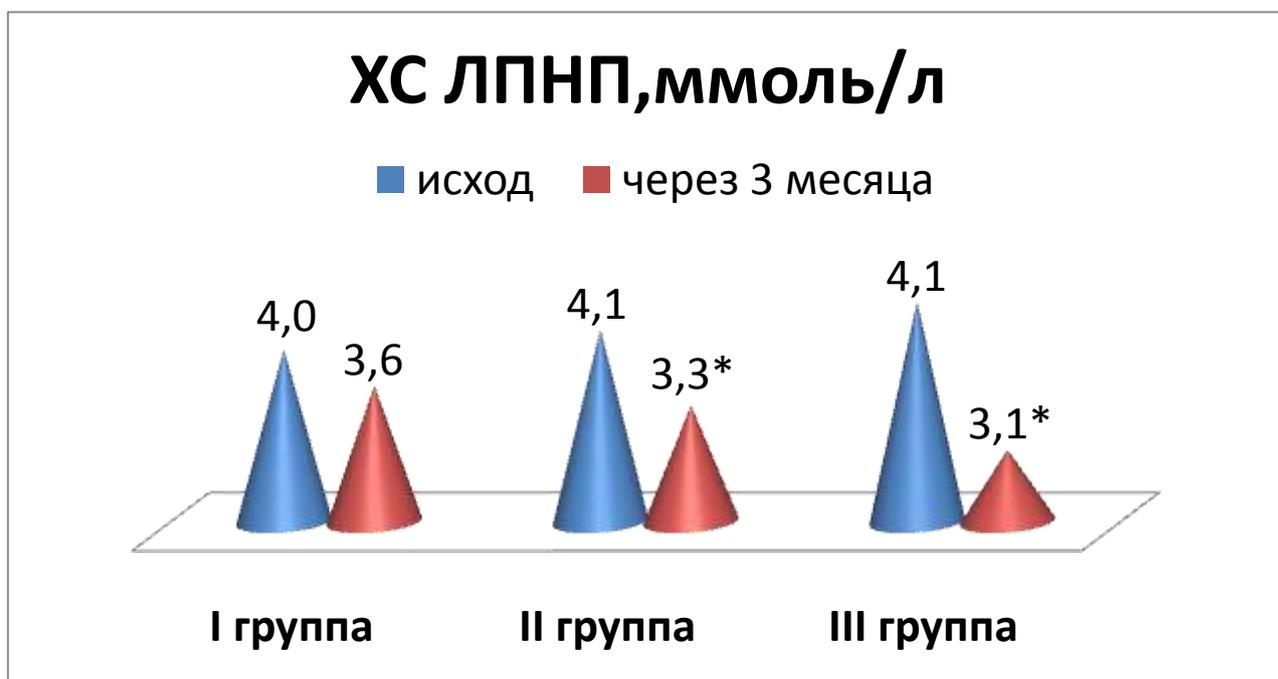


Рис. 9

До лечения нарушения липидного профиля показатели ЛПНП в первой группе составляли 4,3, второй группе с 4,8 ммоль/л, в третьей группе 5,5 ммоль/л. После лечения в течение 3 месяцев показатели ОХС в первой группе уменьшился до 3,4 ммоль/л, в второй группе 2,9 ммоль/л. На фоне проводимой терапии во всех группах наблюдалось улучшение показателей. Однако в третьей группе показатели достоверно уменьшились. При определении динамики ЛПНП исходные показатели существенно уменьшились в 2-ой и 3-ой группы где применялся аторвастатин и флаторон. И результаты были достоверными. Назначение флаторона приводило к достоверному снижению ХС, ТГ и повышению уровня ЛПВП на фоне снижения уровня ЛПНП через 3 месяца терапии, что свидетельствует о гиполипидемическом действии препарата.

Таким образом, применение флатерона у пациентов с каротидным атеросклерозом в течение 3 месяцев показало наличие вазопротективного и противоатеросклеротического эффектов причем их выраженность не зависела от достижения нормализации липидного профиля. Для дальнейшей оценки антиатеросклеротического эффекта флатерона был проведен детальный анализ морфофункциональных характеристик АСБ. Известно, что АСБ могут стать источником церебральных микроэмболов, которые со значительно большей частотой образуются при мягких (“нестабильных”) бляшках, имеющих изъязвления или кровоизлияния, чем при плотных кальцифицированных. Это связано с тем, что плотные бляшки однородны по своей структуре и покрыты тонким слоем фиброзной ткани, включающей элементы кальциноза и атероматоза. Считается, что плотные бляшки могут приводить к более выраженному сужению просвета сосуда; однако они более стабильны по своей структуре, в них практически отсутствуют кровоизлияния, изъязвления, тромбозы, т. е. все те факторы, которые являются критерием эмбологенности. Необходимо отметить, что у одного и того же пациента каротидный атеросклероз может быть представлен одновременно как плотными, так и мягкими бляшками на разных СА.

Несмотря на небольшую выборку пациентов, включенных в исследование, наибольший практический интерес представляет анализ изменений морфофункциональных характеристик АСБ и провоспалительных цитокинов как предикторов эффективного лечения статинами каротидного атеросклероза. По морфологическим характеристикам АСБ можно условно разделить на плотные и мягкие на основании ряда признаков. К ним относятся эхогенность, гомогенность, а также наличие дополнительных включений, кальцификатов.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило подтвердить способность статинов, особенно в комбинации с флавоноидами – флатероном, оказывать гиполипидемический, антиатерогенный и

противовоспалительный эффекты у пациентов с каротидным атеросклерозом и оказывать, соответственно вазопротективное влияние. Широкая распространенность атеросклероза и его осложнений во всем мире диктует необходимость более ранней профилактики и лечения этого грозного заболевания. В настоящее время уже имеются серьезные доказательства того, что лечение статинами позволяет предотвращать развитие и прогрессирование атеросклероза различной локализации. Исследования последних лет показали, что статины способны приводить к регрессу атеросклеротических поражений СА. С одной стороны, это ассоциируется со снижением риска развития ишемического инсульта, с другой – у ряда пациентов консервативная терапия статинами может стать альтернативой хирургическому лечению.

Вывод к главе III.

Несмотря на небольшую выборку пациентов, включенных в исследование, наибольший практический интерес представляет анализ изменений морфофункциональных характеристик АСБ и провоспалительных цитокинов как предикторов эффективного лечения флатероном каротидного атеросклероза. По морфологическим характеристикам АСБ можно условно разделить на плотные и мягкие на основании ряда признаков. К ним относятся экзогенность, гомогенность, а также наличие дополнительных включений, кальцификатов. Метод дуплексного сканирования СА позволяет получить достаточно полную характеристику АСБ, включая деление АСБ на плотные и мягкие, расчет объема АСБ. Как было показано в исследовании, у пациентов с каротидным атеросклерозом АСБ были представлены как плотными, так и мягкими бляшками. Как известно, наличие у пациента плотных бляшек в СА свидетельствует о прогностически более благоприятном варианте течения атеросклероза и меньшем риске развития атеротромбоза и ИИ. Флатерон

за счет своего антиаресклеротического и противовоспалительно эффектов способен не только замедлять прогрессирование АСБ, но и приводить к трансформации мягких АСБ в плотные. В данном исследовании на фоне проводимой терапии флатероном 40 мягких бляшек, выявленные у пациентов исходно, трансформировались в однородные, плотные бляшки. Процесс трансформации мягких бляшек сопровождался динамикой уровня провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α . Очевидно, что вазопротективный эффект флатерона невозможно объяснить исключительно его гиполипидемическим действием.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило подтвердить способность флатерона оказывать гиполипидемический, вазопротективный, антиатерогенный и противовоспалительный эффекты у пациентов ИБС с каротидным атеросклерозом. Широкая распространенность атеросклероза и его осложнений во всем мире диктует необходимость более ранней профилактики и лечения этого грозного заболевания.

Флатерон оказывает положительный эффект на ТИМ, уменьшая от 1,32 до 1,28 мм, ОХС с 6,14 ммоль\л до 5,82 ммоль\л, ХС ЛПНП с 4,3 ммоль\л до 3,4 ммоль\л, увеличивает ХС ЛПВП от 0,7 ммоль\л до 1,4 ммоль\л, улучшая показатели ЭЗВД от 5,3% до 9,7%.

Флатерон потенцирует действие аторвастатина в комбинированном применении, усиливая антиатеросклеротическое действие статинов, тем самым уменьшая ТИМ от 1,33 до 0,82 мм, объем АСБ от 9,8 мм³ до 8,2мм³, ОХС с 6,95 ммоль\л до 4,84 ммоль\л, ХС ЛПНП с 5,5 ммоль\л до 1,8 ммоль\л, увеличивая ХС ЛПВП от 0,8 ммоль\л до 2,9 ммоль\л, улучшая показатели ЭЗВД от 5,3% до 11,3%.

Флатерон обладает гиполипидемическим, вазопротективным, антиатерогенным и противовоспалительным эффектами у пациентов ИБС с каротидным атеросклерозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной смерти в Европе, США и большей части стран Азии. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в странах Европы и США варьирует от 1 до 1,5%, значительно увеличиваясь с возрастом и достигая уже 10% среди лиц старше 60 лет. ХСН – заболевание, требующее чрезвычайно больших затрат. Ряд современных фармако-экономических анализов показал, что на ХСН в странах Европы и США тратится от 1 до 2% всего бюджета здравоохранения, что в 5 раз превышает затраты, направленные на лечение всех форм злокачественных новообразований. По данным эпидемиологических исследований последних 5 лет, проведенных в нашей стране, было выяснено, что у 4/5 всех больных с сердечной недостаточностью это заболевание ассоциируется с артериальной гипертонией и у 2/3 - с ИБС. Данная ситуация указывает, что вопросы касающиеся точности и своевременности диагностики, адекватности лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний требуют тщательного изучения.

Концепция хронической гиперактивации нейрогуморальных систем является центральным звеном в понимании парадигмы патогенеза ХСН. Но несмотря на всю убедительность нейрогуморальной теории, в последние годы появляется все больше клинических данных, которые невозможно объяснить только повышенной активностью нейрогормонов. Множество факторов указывает на патогенетическую взаимосвязь повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6 и ФНО- α , с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности. Цитокины являются необходимыми трансмиттерами межклеточного взаимодействия как в норме, так и при патологии. Они формируют сеть коммуникационных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и

тканей. Изменение синтеза и экспрессии цитокинов приводит к нарушению межклеточных коопераций и развитию патологического процесса.

Суждения о причинах аномальной цитокиновой экспрессии у больных ХСН неоднозначны и противоречивы. Некоторые авторы считают, что усиление застоя и нарастающая гипоксия периферических тканей и самого миокарда являются первопричиной активации иммунной системы и роста уровня провоспалительных цитокинов. Другие ведущую роль отводят атеросклеротическому поражению артерий и связанному с ним воспалению. Существует точка зрения, что воспалительный компонент не является обязательным условием локальной гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов и кардиомиоциты больных ХСН сами обладают способностью к экспрессии и синтезу многих цитокинов. Но все авторы едины во мнении о том, что нарушение синтеза или экспрессии цитокинов оказывает повреждающее воздействие на миокард. Возникающее вслед за повреждением миокарда падение сердечного выброса стимулирует экстрамиокардиальную продукцию этих медиаторов.

Нарушение коллагенового обмена играет не менее важную роль в становлении и прогрессировании сердечной недостаточности. Неконтролируемый синтез и накопление коллагена в интерстиции миокарда и сосудов приводит к повышению их жесткости и ремоделированию. Разрушение коллагеновых молекул фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки ослабляет механические свойства фиброзной оболочки бляшки и приводят к её разрыву и развитию острого коронарного синдрома.

В кардиологической практике возможно косвенное суждение о нарушении коллагенового метаболизма по данным ЭХО-кардиографии, дуплексного сканирования артерий и исследованию биоптатов. Но наиболее точным методом для определения изменений коллагенового обмена является высокочувствительный Elysa-тест. Несмотря на то, что

коллагены составляют до 1/3 общего белка организма, их доступность для иммунокомпетентных клеток невелика, поскольку базальная мембрана практически непроницаема для высокомолекулярных веществ. Кроме того, проблему для иммунного ответа на коллаген представляет трехспиральная структура и нерастворимость коллагена. Фибриллярный коллаген из-за своей нерастворимости и взаимодействия с другими компонентами внеклеточного матрикса попадает в кровоток только после нарушения целостности структуры ткани с разрушением кровеносных сосудов, но в этом случае происходит немедленный запуск системы свертывания крови, так как интерстициальные коллагены являются мощными тромбогенными агентами. В силу этих причин у здоровых людей количество антител к коллагену невелико. Ситуация резко меняется при патологии. В условиях воспаления, при дегенеративных и ишемических процессах происходит увеличение проницаемости базальной мембраны, резко возрастает активность коллагеназ. Происходит распад трехспиральной молекулы и попадание фрагментов коллагена в кровоток. При активации или некрозе клеток, синтезирующих коллаген, в кровоток попадает также большое количество проколлагена и патологических глобулярных и микрофибриллярных коллагеновых структур, которые, в отличие от нативных молекул, высокоиммуногенны.

Представления о конкретных механизмах иммуно-воспалительных нарушений при ХСН не однозначны. Не изучены особенности цитокинового статуса и содержания антител к коллагену при отдельных нозологических формах, являющихся причиной развития ХСН, а также зависимость иммуновоспалительных медиаторов от нарушений гемодинамики, морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы и влияния различных классов препаратов. Таким образом, изучение тонких механизмов патогенеза хронической сердечной недостаточности, улучшение диагностики и разработка адекватных способов контроля за обоснованностью и эффективностью терапии путем

определения содержания в сыворотке крови больных ХСН провоспалительных цитокинов и антител к коллагену представляется актуальной задачей.

Таким образом, по результатам нашего исследования 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. Уровни ФНО- α отражают степень активности патологических процессов при атеросклерозе и подтверждают участие воспаления в развитии острого коронарного синдрома.

Исследование флатерона по оценке гиполипидемических, вазопротективных и противовоспалительных свойств показало наличие у испытанного препарата вазопротективного и антиатерогенного эффектов. Для замедления прогрессирования атеросклероза и обратного регресса уже имеющихся атеросклеротических изменений длительность применения флатерона должна составлять не менее 3 месяцев.

ВЫВОДЫ

1. Флаторон оказывает положительный эффект на ТИМ, уменьшая от 1,32 до 1,28 мм, ОХС с 6,14 ммоль\л до 5,82 ммоль\л, ХС ЛПНП с 4,3 ммоль\л до 3,4 ммоль\л, увеличивает ХС ЛПВП от 0,7 ммоль\л до 1,4 ммоль\л, улучшая показатели ЭЗВД от 5,3% до 9,7%.

2. Флаторон потенцирует действие аторвастатина в комбинированном применении, усиливая антиатеросклеротическое действие статинов, тем самым уменьшая ТИМ от 1,33 до 0,82 мм, объем АСБ от 9,8 мм³ до 8,2мм³, ОХС с 6,95 ммоль\л до 4,84 ммоль\л, ХС ЛПНП с 5,5 ммоль\л до 1,8 ммоль\л, увеличивая ХС ЛПВП от 0,8 ммоль\л до 2,9 ммоль\л, улучшая показатели ЭЗВД от 5,3% до 11,3%.

3. Флаторон обладает гиполипидемическим, вазопротективным, антиатерогенным и противовоспалительным эффектами у пациентов ИБС с каротидным атеросклерозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Препарат ФЛАТЕРОН производства ИХРВ АН РУз, является эффективным препаратом, оказывающим положительный клинический эффект у больных ИБС и Гипертонической болезнью с дислипидемией в виде монотерапии или на фоне базисной терапии. Лечение флатероном сопровождается уменьшением уровня высокочувствительного С-реактивного белка, что свидетельствует о ведущей роли плеiotропного противовоспалительного действия препарата на патогенетические механизмы атеросклероза. Препарат хорошо переносится и может быть рекомендован у больных с непереносимостью статинов, а также в качестве дополнительного средства, позволяющего снизить дозу статинов и потенцировать их антиатеросклеротическое действие.

ФЛАТЕРОН, производства ИХРВ АН РУз рекомендуется для медицинского применения в Республике Узбекистан.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

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

6. Динамика маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения флатероном Абдуллаев А.Х., Шодиметова Ш.С., Сулейманова Э.Л., Туляганова Д.К. VI съезда терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» » 26-27 ноября 2013 г., Ташкент. Журнал Терапевтический вестник Узбекистана. 2013. № 4. С.27. С.109-110.
7. Нарушения липидного обмена в возрастном аспекте при ишемической болезни сердца и пути их коррекции Абдуллаев А.Х., Туляганова Д.К., Сулейманова Э.Л., Набиева З.Э., Шодиметова Ш.С., Касимова Г.М. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю ПРОБЛЕМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ЯК СИСТЕМНОЇ ПАТОЛОГІЇ 20 березня 2014 року Харків 2014. С. 3.
8. Влияние флатерона на функциональное состояние эндотелия у больных ИБС с каротидным атеросклерозом. Шодиметова Ш.С., Абдуллаев А.Х.. «Ёш олимларнинг Соғлом бола йилига бағишланган XXI аср – интеллектуал авлод асри шиори остидаги Тиббиётнинг долзарб муаммолари мавзусидаги илмий-амалий анжумани» Стр.295

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. Г.Е. Ройтберг, А.В.Струтынский Внутренние болезни: Сердечно-сосудистая система, Спец. Лит., 2009, Стр. 860.

Дополнительная литература.

3. Абдуллаев А.Х., Сулейманова Э.Л. Вазопротективное и антиатеросклеротическое действие флалатерона у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с атеросклерозом сонных артерий //Терапевтический вестник Узбекистана №1,2011. 43-47
4. 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
5. 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.

6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. -М.: Триада-Х. 2009. - 248 с.
7. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма /Методические рекомендации. -СПб.: ИКФ "Фолиант", 2000. -104 с.
8. Балаболкина М.И., Белоярцева М.Ф., Недосугова Л.В., Орлов В.С., Никишова М.С. Влияние биофлавоноидов на интенсивность свободнорадикального окисления и активность Na⁺/H⁺ обменника у больных
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. Бритов А.Н., Гомазков О.А. Биохимический, структурный и клинический анализ плеiotропных эффектов статинов. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2009; 8 (5): 92–102.
11. Булгак А.Г. Современные подходы к применению статинов в лечении и профилактике атеросклероза Медицинские новости. – 2012. – №6. – С. 49-53.
12. 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.
13. веществ 8-12 июня 2008.-УФА,2008 .-С.262
14. 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.
15. Г.Е.Ройтберг , А.В Струтынский «Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система» Москва 2003.
16. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. и др.

- Гиполипидемические эффекты интенсивных режимов применения статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы // Кардиол. и сердечно-сосуд. хир. – 2012. – № 5 (4). – С. 36–41.
17. Диквертин- эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов флавоноидной природы / Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. // Вопросы биологической, медицинской и
18. Задионченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина // РМЖ. – 2011. – № 12. – С. 772–778.
19. 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.
20. Залесский В. Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентофилактика и терапия / В. Н. Залесский, Т. И. Гавриленко. – Киев: Віпол, 2008. – 592 с.
21. Зорин, Н. А. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда / Н. А. Зорин, В. М. Подхомутников, М. Ю. Янкин // Клин. лаб. диагностика. – 2009. - № 4. - С. 36-37.
22. ИМ. Ффуштей, 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.
23. Каримов И.А. Доклад Президента Ислама Каримова на торжественном собрании, посвященном 21-й годовщине Конституции Республики Узбекистан. 6 декабря, 2013 год.
24. Konovalov GA, Kurdanov KhA, Vedernikov AYU, Pokrovsky SN etal. Low density Lipoprotein (LDL) choltsterol immunopheresis intreatment three patients with familial hypercholesterolemia Ist Internation. Congress of the

- world apheresis_May 20–23, 1986; 70._
25. Локтионова С.А., Ильинская О.П., Тарарак Э.М. и др. Предобработка тепловым шоком защищает актиновый цитоскелет эндотелиальных клеток от разрушения при истощении АТФ: роль белка теплового шока HSP27. Бюл. экспер.биол. мед. 1999; 127 (2): 237–40.
26. Маслова Л.Н. О перспективах применения флаваноидов для профилактики атеросклероза и атеротромбоза//Клиническая фармакология и терапия
27. Мерай И.А., Павликова Е.А. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечнососудистых осложнений. Русский врач. 2008; 5: 3–6. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem 2008; 54 (1): 24–38.
- 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.
28. Мерай И.А., Павликова Е.А. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Русский врач. 2008; 5: 3–6.
29. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.
30. Национальные клинические рекомендации. Сборник/ Под ред. Р.Г.Оганова. – 4-е издание. -М.: Изд-во «Слицей-Полиграф», 2011. – 568с.
31. Немтина А.С. Исследование водорастворимых дисперсных систем на основе кверцетина //Международная 67-я научная студенческая конференция им.Н.М. Пирогова: Тез. Докл.-Томск, 2008
32. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск. тер. и профилак. 2002;

- 3: 4–8.
33. Пампу С.Ю., Быстревская В.Б., Смирнов В.Н. и др. Сверххранний антиген цитомегаловируса в клетках различных слоев аорты человека. Кардиология. 2000; 40 (7): 27–35.
34. 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.
35. 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.
36. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. - С. 3-10.
37. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечнососудистых осложнений / В. Моисеев, Е. Павликова, И. Мерай // Врач. - 2003. - № 3. - С. 3-7.
38. 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 флаваноидного препарата из *Thermopsis alterniflora*, его лекарственная форма и оценка их гиполипидемической активности//Химико-фармацевтический журнал.- Москва, 2003.-том 37 . №4.-С. 42-44
39. Сатимов Г.Б., Маматханов А.У. Исследование 109 процесса очистки флавоноидов при экстракции надземной части *Thermopsis alterniflora*//Всероссийская научная конференция. Химия и технология растительных сахарным диабетом типа 2//Сахарный диабет 2003, №3, с.43-51.
40. Силивончик Н.Н. Статины и печень: безопасность. Медицинские новости. – 2011. – №8. – С. 24-30.52.

- 41.Смирнов В.Н., Мазаев А.В., Асафов Г.Б. и др. Метаболизм аммиака в сердечной мышце. В сб.: Современные методы исследований в кардиологии. XXIV годичная научная конференция Института кардиологии им. А.Л.Мясникова АМН СССР.М.: Медицина, 1974.
- 42.Соболева Э.Л. Попкова В.М. Гемопозитические клетки предшественники (КОЕ-ГМ) в интиме атероматозной аорты человека. Бюл. exper. биол. мед. 1989; 106 (5): 600–4.
- 43.Соболева Э.Л., Собурова О.С., Рожкова Т.А., Творогова М.Г. Стволовые клетки гемопозитической и стромальной линий дифференцировки и атеросклероз человека. Ангиол. и сосуд.хир. 1999; 5: 190–203.
- 44.Сулейманова Э.Л., Хушбактова З.А., АбделлаевА.Х. Применение природных флаваноидов с целью профилактики и лечения атеросклероза //Терапевтический вестник Узбекистана №1,2011. 47-54
45. Сусеков А.В. Гиперлипидемия – современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции // Русский медицинский журнал, 2003, №11(5), с. 267-270.
- 46.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.
- 47.Тарарак Э.М., Сухова Г.К.. Электронно-гистохимическое изучение состояния гликокаликса и эндцитоза эндотелия аорты человека в процессе атерогенеза. Ангиол. и сосуд. хир.1999; 5: 204–17. фармацевтической химии. - 1999. - N3. - С. 47-51.
- 48.Чазов Е.И, Матвеева Л.С. Мазаев А.В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. Тер. арх. 1976; 4: 8–19. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. Science1976; 193: 1094–100.
- 49.Шехонин Б.В., Зотиков А.Е., Покровский А.В. Гетерогенность

- гладкомышечных клеток в интимальных утолщениях различного генеза. Бюл. exper. биол. мед. 1996; 8: 218–22.
50. Шехонин Б.В., Тарарак Э.М., Сироткин В.Н. и др.
Атеросклеротические бляшки и рестенозы в сонной артерии после каротидной эндартерэктомии. Фенотипическая характеристика гладкомышечных клеток. Кардиология. 2000; 6:43–5.
51. Шехонин Б.В., Фрид М.Г., Тарарак Э.М. Фенотипы гладкомышечных клеток в процессе онтогенеза и в атеросклеротических бляшках. Арх. патол. 1993; 3: 34–8.
52. 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.
53. Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P et al. Distinct Patterns of isoform and receptor expression in human transforming growth factor atherosclerotic lesions. Colocalization implicates TGF-beta in fibrocyte lesion development. Circulation 1999; 99: 2883–91.
54. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, et al. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. // Heart 2005; 91 suppl 5: v1–52.
55. Bryantsev AL, Loctionova SA, Ilyinskaya OP et al.
Distribution, phosphorylation, and activities of Hsp25 in heat-stressed H9c2 myoblasts: a functional link to cytoprotection. Cell Stress Chaperon 2002; 7: 146–55.
56. Charles-Schoeman C, Khanna D. Effects of high – dose atorvastatin on anti-inflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. J Rheumatol 2007; 34: 1459–64.
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.
- Takagi T, Matsuda M, Abe M et al. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production. *Atherosclerosis* 2008; 196: 114–21.
- Forst T, Wilhelm B, Pfutzner A et al. Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5 (4): 298–303.
57. 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.
58. 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.
59. Duthie G.G., Gardner P.T., Kyle J.A.M. Plant polyphenols: are they the new magic bullet. // *Proceedings of the Nutrition Society* (2003), 62, 599–603.
60. Esmon C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation / C. T. Esmon // *Thromb. Res.* - 2004. – Vol. 114. - P. 321-327.
61. Fredrikson DS, Ltvri RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins- anintegrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: 34–44.
62. Frid MG, Shekhonin BV, Koteliansky VE, Glukhova ME. Phenotypic changes of human smooth muscle cells during development. *Devel Biol* 1992; 153: 185–93.
63. Geleijnse J.M., Hollman P.Ch. Flavonoids and cardiovascular health: which compounds, what mechanisms? // *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 88, No. 1, 12-13, July 2008.

64. Gidding S.S., Lichtenstein A.H., Faith M.S. et al. Implementing American Heart Association Pediatric and Adult Nutrition Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council for High Blood Pressure Research. // *Circulation* 2009;119:1161-1175.
65. Gillett R.C., Norrell A. // *Am. Fam. Physician.* – 2011. – Vol. 83. – P. 711–716. Pitt B., Loscalzo J., Ycas J et al. Lipid levels after acute coronary syndromes // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1440-1445.
66. Han X., Shen T., Lou H. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. // *International Journal of Molecular Sciences* 2007, 8, 950-988.
67. Higdon J, Frei B.. Tea catechins and polyphenols :Health effects, metabolism, and antioxidant functions // *Crit Rev Food Sci Nutr.*-2003.- №43(1).-P.89-143.
68. Hooper , Kroon P.A., Rimm E.B. et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized controlled trials. // *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 88, No. 1, 38-50, July 2008.
69. Ilyinskaya OP, Loktionova SA, Arefieva AM et al. Population dynamics of polyploid human aortic endothelial cells in postnatal ontogenesis and atherosclerosis. *Angiol Vasc Surg (Moscow)* 1999;5: 61–76.
70. 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.
71. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGFbeta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

- 2004; 24 (8): 1391–6.
72. Kalinina N, Agrotis A, Tararak E et al. Cytochrome b558-dependent NAD(P)H oxidase-phox units in smooth muscle and macrophages of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (12): 2037–43.
73. Lev E.I., Kornowsky R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 6-11.
74. 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.
75. Loctionova SA, Ilyinskaya OP, Gabai VL, Kabakov AE. Distinct effects of heat shock and ATP depletion on distribution and isoform patterns of human Hsp27 in endothelial cells. *FEBS Letters* 1996;392: 100–4.
76. Loctionova SA, Ilyinskaya OP, Kabakov AE. Early and delayed tolerance to simulated ischemia in heat-preconditioned endothelial cells: a role of Hsp27. *Am J Physiol* 1998; 275: H2147–58.
77. Manach C., Williamson G., Morand C. et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans.II. Review of 93 intervention studies. // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005 Jan;81(1 Suppl):243S-255S.
78. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2909-2945.
79. Martin G, Duez H, Blanquart C et al. Statin-induced inhibition of the Rho – signaling pathway activates PPAR α and induces HDL apoA1. *J Clin Invest* 2007; 107: 1423–32.
80. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54 (1): 24–38.
81. Pampou SY, Gnedov SN, Bystrevskaya VB et al. Cytomegalovirus genome

- and the immediate-early antigen in different layers of human aorta.
Virchows Arch 2000; 436: 539–52.
- 82.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.
- 83.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.
- 84.Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans,2010. // United States Department of Agriculture. Center Of Nutrition Policy and Promoution. www.health.gov/dietaryguidelines/
- 85.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.
- 86.Robert Kleemann Lars Verschuren, Martine Morrison, Teake Kooistra . Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercitin in human in vitro and in vivo models// J.atherosclerosis.2011.04.023.

87. Romanov YuA, Balyasnicova IV, Bystrevskaya VB et al. Endothelial heterogeneity and intimal blood born cells: relation to human atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 12–37. Roytberg G. E. Strutynsky A.V. - Internal diseases. Cardiovascular system ACCF/AHA 2009 Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease) // *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 54, No. 14, 2009.
88. Scalbert A., Johnson I.T., Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. // *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 81, No. 1, 215S-217S, January 2005.
89. Smirnov VN, Antonov AS, Bystrevskaya VB et al. Cellular polymorphism in human aortic intima. In: O. Stain, S Eisenberg, Y Stein(eds) Tel-Aviv: R&L Creative Communications Ltd. 1992; 295–8.
90. Soboleva EL, Popkova VN, Saburova OC et al. Colony forming units and atherosclerosis. In: *Atherosclerosis X*, F.P. Woodford, J. Darignon, A. Sniderman (Eds). Elsevier Science, 1995; 919–25.
91. 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.
92. Tandra S., Vuppalanchi R. // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2009. – Vol. 11. – P. 272–278]
93. Vinogradova TM, Balashova EE, Smirnov VN, Bystrevskaya VB. Detection of the centriole tyr- or acet-tubulin changes in endothelial cells treated with thrombin using microscopic immunocytochemistry. *Cell Motility Cytoskeleton* 2005; 62: 1–12.