Мишланов В.Ю., Туев А.В., Черешнев В.А.

Атеросклероз: новое в патогенезе, диагностике и лечении (лейкоцитарно-липопротеиновая теория)

Москва
2018

УДК 616–092.4+616–078+616–08–039.73
ББК 54.10
М 57

Авторы:
Мишланов В.Ю., Туев А.В., Черешнев В.А.

Рецензенты:
В.В. Кухарчук – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
Н.И. Максимов – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

М 57 **Мишланов В.Ю., Туев А.В., Черешнев В.А.** Атеросклероз: новое в патогенезе, диагностике и лечении (лейкоцитарно-липопротеиновая теория). – Москва, 2018. – 128 с.

ISBN 978-5-906906-38-0

Монография представляет результаты более 2 десятков оригинальных экспериментальных и клинических исследований, выполненных под руководством авторов в Пермском медицинском университете, связанных единой теоретической концепцией, лейкоцитарной липопротеиновой теорией развития атеросклероза. Предпринята попытка дополнить известные постулаты, определяющие методологию медицинской профилактики и лечения актуальных хронических неинфекционных заболеваний. Обосновано изучение в клинической практике новых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относятся липидвысвобождающая способность лейкоцитов, белки и пептиды, синтезируемые и высвобождаемые лейкоцитами в сосудистой стенке под влиянием тесного межклеточного контакта и стимулирующих факторов микроокружения. Предложены и внедрены в практику новые критерии диагностики и метод лечения атеросклероза, основанный на коррекции указанных факторов риска.

Монография предназначена для специалистов в области кардиологии, медицинской профилактики, ординаторов и аспирантов.

Утверждена Ученым советом ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Протокол № 1 от 25.01.2017.

Научное издание РАН.

ISBN 978-5-906906-38-0

© Мишланов В.Ю., Туев А.В.,
Черешнев В.А., 2018.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 4
Введение 6

Глава 1. Атеросклероз: роль липидов и воспаления 9
Глава 2. Факторы сердечно-сосудистого риска и развитие атеросклероза 13
Глава 3. Роль факторов риска при локальных и системных клинических формах атеросклероза 19
Глава 4. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов 23
Глава 5. Белоксинтезирующая функция нейтрофилов 29
Глава 6. Регуляция функциональной активности нейтрофилов 44
Глава 7. Генетические факторы 48
Глава 8. Сердечно-сосудистый континуум 51
Глава 9. Артериальная гипертензия 54
Глава 10. Стенокардия напряжения 57
Глава 11. Острый коронарный синдром 60
Глава 12. Ишемический мозговой инсульт 64
Глава 13. Атеросклероз сосудов нижних конечностей 69
Глава 14. Сочетанное течение атеросклероза различных локализаций 72
Глава 15. Хроническая сердечная недостаточность 75
Глава 16. Общие принципы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом 78
Глава 17. Роль статинов 81
Глава 18. Сартаны 86
Глава 19. Ацетилцистеин 88
Глава 20. Медикаментозное удаление атеросклеротических бляшек 90
Глава 21. Диагностика, лечение, профилактика атеросклероза с оценкой новых лейкоцитарных факторов риска 95

Заключение 99
Список литературы 101
Финансовая поддержка научных исследований 127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
БСЖК	– белок, связывающий жирные кислоты
ГМГ-КоА	– 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК	– жирные кислоты
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ЛВСЛ	– липидвысвобождающая способность лейкоцитов
ЛП(а)	– липопротеид(а)
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МНО	– международное нормированное отношение
ОКС	– острый коронарный синдром
ПЛИ	– плече-лодыжечный индекс
СРП	– С-реактивный протеин
ТГ	– триглицериды
ФВ	– фактор Виллебранда
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХС	– холестерин
ЦВБ	– цереброваскулярная болезнь
ЭКГ	– электрокардиограмма
5-HETE	– 5-Hydroxyeicosatetraenoic acid (5-гидроксиэйкозатетраеновая кислота)
ADAM	– A Disintegrin And Metallo Protease Domain (пептидный домен металлопротеиназы)
ADAMTS	– A Disintegrin-like And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1-motif (мультидоменный пептидный фрагмент металлопротеиназы, содержащий тромбоспондин и отвечающий за процессинг ряда белков, включая проколлаген и фактор Виллебранда)
CD	– клеточный маркер-рецептор (claster determination)
LFA-1	– антиген, ассоциированный с функциональной активностью лимфоцитов
BNP	– мозговой натрийуретический пептид
GP	– гликопротеин
ICAM-1	– межклеточная молекула адгезии 1-го типа
IL	– интерлейкин
INF-γ	– интерферон-гамма

Ig	– иммуноглобулины
MMP	– матричная металлопротеиназа
NFκβ	– нуклеарный фактор κβ
NO	– оксид азота
NYHA	– Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
PCSK9	– proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PPARγ	– рецептор активации пролиферации пероксисом-гамма
proBNP	– предшественник мозгового натрийуретического пептида
Th	– Т-хелпер
TIMP-1	– тканевой ингибитор металлопротеиназ 1-го типа
TNFα	– фактор некроза опухоли – альфа
VCAM-1	– васкулярная молекула адгезии 1-го типа
VEGFR	– рецептор к васкулярному эндотелиальному ростовому фактору

«Деяние есть живое единство теории и практики»
Аристотель

ВВЕДЕНИЕ

Практика диагностики, лечения и профилактики различных клинических проявлений атеросклероза формируется на базе главенствующей концепции его развития. В последние годы прочное лидирующее положение занимает инфильтрационная теория, предложенная Н.Н. Аничковым в 1915–1916 годах, подкрепленная доказательствами увеличения частоты заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, по мере роста концентрации сывороточного холестерина, а также многочисленными результатами экспериментальных и клинических наблюдений [62, 189, 306]. Ее наиболее значительными успехами являются разработки ряда эффективных лекарственных препаратов. Среди них первое место по эффективности занимают статины, блокирующие фермент ацилКоА-редуктазу и препятствующие синтезу холестериновой молекулы клетками организма человека. Вместе с тем результаты других научных исследований и клинических наблюдений указывают на факты, объяснить которые с позиции инфильтративной теории оказалось невозможным. В том числе положительное действие статинов не объясняется исключительно гипохолестеринемическим действием. Дополнительные фармакологические эффекты статинов (плейотропные) включают блокаду экспрессии молекул адгезии на клеточной мембране, уменьшение концентрации в крови острофазовых белков и провоспалительных цитокинов и другие важные феномены [66, 164–167]. Инфильтрационная теория оказалась значимой, но не абсолютной, не способной объяснить все случаи развития атеросклероза, и ее эффективность многими учеными оценивается около 50 %.

Недостатки инфильтрационной теории атерогенеза успешно замещаются воспалительной концепцией. Теоретическая база участия воспаления в атерогенезе имеет давнюю историю. Основателем ее считают великого патолога Р. Вирхова. В XX столетии роль воспаления удачно продемонстрировали результаты экспериментов R. Ross и соавт. В 1973–1974 гг. доктор R. Ross и его коллеги обосновали инициирующую роль повреждения артериальной стенки в развитии атеросклероза, участие тромбоцитарного фактора роста β, выделяемого макрофагами после поглощения ими жиров и некоторых токсических веществ [169, 170].

В последние годы накоплено большое количество научных фактов о роли системной воспалительной реакции в развитии атеросклероза и ее влияния на клинические проявления различных заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Предполагается, что воспаление дополняет инициирующую роль липидной инфильтрации сосудистой стенки [13]. Воспаление повреждает покрышку атеросклеротической бляшки, инициирует механизмы тромбообразования и нарушения сосудистого кровотока [45].

Воспаление представляет собой компенсаторно-приспособительную реакцию в ответ на повреждение тканей, но часто, с клинической точки зрения,

само становится элементом повреждения и носит патологический характер. Очевидно, что как в случае инфильтрационной теории, так и в случае воспаления первичным в развитии атеросклероза является повреждение сосудистой стенки. Повреждение эндотелия в настоящее время считают таким же необходимым элементом механизма инициации атеросклеротического процесса, как и гиперхолестеринемию и гиперцитокинемию [169, 182] (рис. 1).

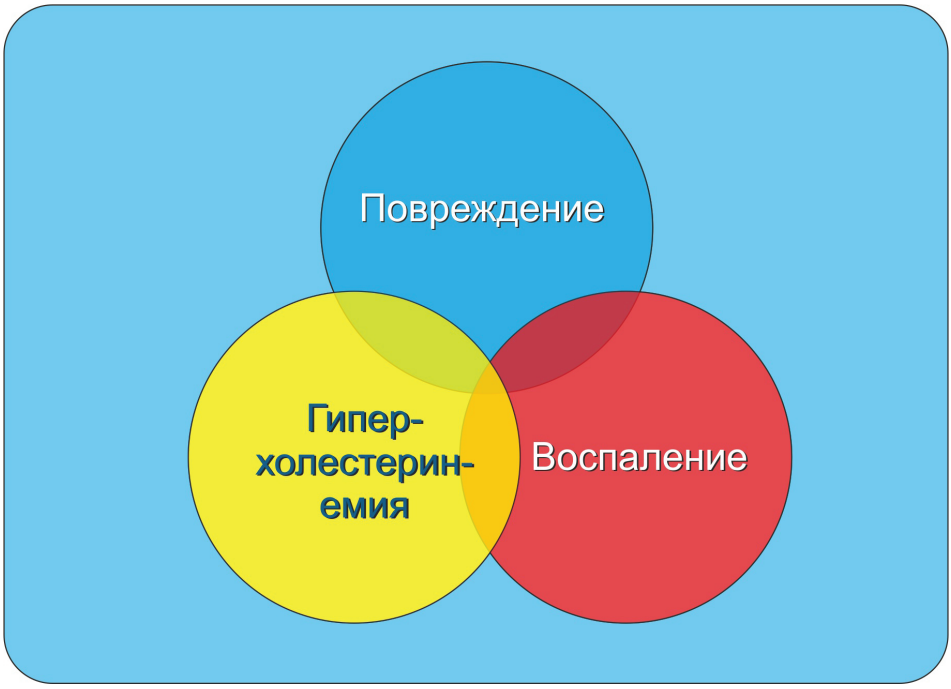

Рис. 1. Основные элементы развития атеросклероза

В роли повреждающего фактора сосудистой стенки рассматриваются варианты гемодинамического эффекта артериальной гипертензии, в результате реализации которого возникает напряжение сдвига, гиперхолестеринемия, механизмы, ассоциированные с курением табака. Не исключается повреждающая роль вирусов, что подтверждается фактами усугубления эндотелиальной дисфункции и повышения артериального давления при острых респираторных вирусных заболеваниях [31, 32, 174]. Установлено, что системное воспаление инициирует дисфункцию эндотелия при многих хронических заболеваниях гепатобиллиарной системы и почек [5, 57, 61, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 226, 286, 287].

По всей видимости, преобладающее патогенетическое значение какого-либо одного из трех важнейших механизмов инициации атеросклероза меняется в различных клинических ситуациях. Итогом научных исследований ученых многих стран стало формирование многофакторной модели развития атеросклероза, включающей роль отягощенной наследственно-

сти, особенности развития заболевания у лиц мужского пола, влияние возраста, курения табачных изделий, нарушений липидного обмена, диеты, гиподинамии, хронического стресса и ряда других факторов. Укрепление указанной концепции, наряду с другими научно обоснованными теориями, позволило многим ученым усомниться в главенствующей роли инфильтративного начала атеросклеротического процесса. Недостаточно изученными представляются механизмы, стимулирующие миграцию липопротеидов в область повреждения сосудистой стенки и тем более в липидное ядро атеросклеротической бляшки.

Учитывая известные механизмы организации воспаления, сопровождаемого миграцией лейкоцитов через сосудистую стенку и формированием клеточных инфильтратов, авторы монографии предположили, что транспорт холестерина и липопротеидов в интиму артериальной стенки осуществляют лейкоциты. Для подтверждения гипотезы возникла необходимость создать модель атеросклероза в пробирке, в виде лейкоцитарной культуры с тесным межклеточным контактом, характерной для развития хронической воспалительной гранулемы. Результаты экспериментов открыли возможность изучить некоторые детали межклеточной кооперации в развитии атеросклероза, механизмы регуляции и сделали логичным объяснение атерогенеза с позиции ведущей роли патологии лейкоцитов, способных мигрировать через сосудистую стенку при участии молекул адгезии и синтезировать липопротеидные комплексы in situ [242–273, 190–193]. Новая лейкоцитарно-липопротеиновая теория развития атеросклероза получила подтверждение в ряде клинических и экспериментальных исследований, освещению которых посвящена настоящая монография.

ГЛАВА 1. АТЕРОСКЛЕРОЗ: РОЛЬ ЛИПИДОВ И ВОСПАЛЕНИЯ

Ключевые положения

Развитие атеросклероза связано с накоплением в атеросклеротической бляшке липопротеинов, содержащих холестерин. Экспериментально доказано, что источником липопротеинов может быть сыворотка крови. Одновременно известны результаты экспериментальных и клинических исследований, указывающих на вероятность других механизмов накопления липопротеинов в сосудистой стенке. Роль воспаления часто обсуждается с точки зрения ответной реакции на накопление липопротеидов. Оно проявляется местной реакцией в виде экспрессии молекул адгезии на эндотелии, миграции лейкоцитов, в превращении макрофагов в пенистые клетки, высвобождении ряда протеилитических ферментов и разрушении «покрышки» атеросклеротической бляшки. Следствием воспаления является пролиферация гладкомышечных клеток, фиброзирование бляшки и отложение солей кальция. В последние годы позиции воспаления и особенно роль нейтрофилов пересматриваются. Не исключается их участие как на ранних стадиях повреждения сосудистой стенки, так и в процессе развития бляшки.

Наиболее стабильным морфологическим признаком атеросклероза является накопление липопротеидов, содержащих холестерин, в виде бляшек, располагающихся в интиме артериальной стенки. С целью предупреждения и лечения заболевания ученые более ста лет пытаются понять механизм накопления холестерина в сосудистой стенке. Основу инфильтрационной теории атерогенеза составляют экспериментальные данные, подтверждающие возможность развития атеросклероза у животных путем формирования алиментарной гиперлипидемии. В сосудистой стенке были обнаружены цельные молекулы липопротеидов крови, что указывает на их способность инфильтрировать интиму артерии [44]. Кроме этого, важнейшими клиническими доказательствами этого теоретического положения являются факты многократного увеличения риска развития ИБС в случаях повышения концентрации общего холестерина в крови [19, 20, 29, 30, 188]. Другим клиническим подтверждением роли холестерина стали положительные результаты применения гиполипидемической терапии [106, 157].

Согласно положениям инфильтрационной теории, основу современной практики лечения атеросклероза составляют гиполипидемические средства, прежде всего статины. Препараты блокируют фермент – ГМГ-КоА редуктазу,– необходимый для синтеза холестерина, непосредственно снижают его концентрацию в крови. Многоцентровые исследования показали, что снижение сывороточной концентрации холестерина на фоне лечения статинами сопровождается снижением частоты развития инфаркта миокарда, от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин, вместе взятых [106]. Эти факты полностью подтвердили справедливость теории Н.Н. Аничкова о ключевой роли инфильтрации стенки сосуда липопротеидами плазмы крови в развитии атеросклероза.

Значительным аргументом в пользу инфильтрационной теории являются результаты экспериментальных работ, которые установили факты особой атерогенности малых плотных частиц, относящихся к липопротеидам низкой плотности, обладающих выраженным сродством к протеогликанам сосудистой стенки и низкой резистентностью к пероксидации [26, 99, 198]. Высокой атерогенностью обладают окисленные липопротеиды низкой плотности, активирующие иммунную реакцию, а также развитие воспаления в участках их накопления в сосудистой стенке [29].

Независимым клиническим фактором риска развития атеросклероза считают также гипертриглицеридемию, влияние которой на развитие атеросклероза усиливается при одновременном снижении липопротеидов высокой плотности [51, 153, 184].

Тем не менее множество фактов указывает на большую вероятность развития атеросклероза при нормальном уровне холестерина и триглицеридов в крови. Многие современные ученые сообщают о том, что вероятность развития атеросклероза при нормальной концентрации холестерина в крови составляет 30–50 %, и считают, что теория атерогенеза нуждается в продолжении научного поиска и дискуссии [20, 60, 181, 189].

Большинство теорий развития атеросклероза не являются взаимоисключающими. Термин «атеросклероз» был предложен F. Marchand в 1904 г. для выделения так называемого «метаболического артериосклероза», при котором склероз артерий обусловлен нарушением метаболизма липидов и белков, их накоплением в артериальной стенке. В современном понимании атеросклероз – заболевание, поражающее артерии эластического типа, такие как аорта или подвздошные сосуды, а также крупные и средние артерии мышечного типа (коронарные, сонные, внутримозговые, артерии нижних конечностей). Это заболевание проявляется уплотнением сосудистой стенки, образованием атеросклеротических бляшек и представляет собой динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии [30].

Нельзя исключить, что атеросклероз не представляет собой единое заболевание. Течение атеросклероза может значительно различаться – как по локализации и гемодинамическим эффектам, так и по стабильности течения или способности к прогрессированию.

У многих больных атеросклеротические изменения в сосудах прогрессируют и приводят к осложнениям в виде клинической симптоматики нарушения кровотока, ишемии и/или другим повреждениям органа-мишени, включая некроз. Поэтому в последние десятилетия большое внимание уделяется маркерам прогрессирования заболевания. Общепризнанным критерием нестабильного и прогрессирующего течения атеросклероза является «нестабильная» атеросклеротическая бляшка. Под этим термином понимают морфологические изменения бляшки с преобладанием липидного ядра, истончением фиброзной покрышки или ее повреждение. Недавно предложен еще один критерий нестабильности бляшки – чередование слоев вновь образующихся липидных отложений со слоями фиброзной соединительной ткани, что отражает смену фаз прогрессирования и ремиссии [45]. Указанные изменения в области атеросклеротического повреждения сосуда еще раз

подчеркивают, что атеросклероз – это динамический процесс, но у большей части больных фаза стабилизации сменяется прогрессированием и отложением белково-липидных комплексов в области сосудистого повреждения.

Участки эрозий и разрывов атеросклеротических бляшек характеризуются обильной инфильтрацией лейкоцитов. Среди них чаще описывают лимфоциты и моноциты/макрофаги или пенистые клетки. Но существует много работ, указывающих на присутствие нейтрофилов. Их редкое обнаружение, возможно, объясняется короткой продолжительностью жизни – не многим больше 24 часов [75, 182].

Кроме морфологических данных существуют многочисленные серологические подтверждения местной и системной воспалительной реакции у больных атеросклерозом [17, 95, 118, 257, 259, 337, 353]. Национальные клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, а также европейские рекомендации по лечению дислипидемий указывают на необходимость определения в крови СРП с целью уточнения риска развития коронарной болезни или смерти [51].

Системная воспалительная реакция, ассоциированная с развитием атеросклероза, включает участие многих молекул и клеточных элементов. Молекулярными регуляторами этой реакции являются TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18, различные селектины и хематтриактанты, ростовые факторы и молекулы адгезии (ICAM, VCAM, интегрины) [66]. Большинство этих регуляторов синтезируются лимфоцитами, моноцитами, а также эндотелиальными клетками. Тем не менее диагностическое значение установлено лишь для сывороточной концентрации СРП, причем точность прогноза развития кардиоваскулярных событий, основанного на определении СРП, оказалась не очень высокой.

Воспаление часто рассматривается как фактор второго уровня, действующий в условиях липидной инфильтрации стенки артерии. Интерес к воспалительной реакции заключается почти исключительно во влиянии на прогноз острых клинических состояний, связанных с дестабилизацией атеросклеротической бляшки. Но причины активации воспаления, чередования периодов активности и стабильного течения атеросклероза остаются малоизученными. В этой связи привлекает внимание развитие воспалительной теории атеросклероза в рамках синтеза воспалительными клетками особых белков, инициирующих тромбообразование или повреждение атеросклеротической бляшки. Речь идет об участии нейтрофилов, которые в прежние годы называли «воинами активной фазы воспаления».

Как показали исследования, гранулы нейтрофилов содержат протеолитические ферменты, включая металлопротеиназы, способные повреждать фиброзную покрышку атеросклеротической бляшки [182]. Еще более важным является доказательство высвобождения нейтрофилами тромбогенных факторов, среди которых функции ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, фактора Виллебранда хорошо известны [138, 144, 185, 272]. Эти данные позволяют предполагать, что дестабилизация течения атеросклероза связана с активной миграцией нейтрофилов в сосудистую стенку, повреждением покрышки бляшки и активацией формирования пристеночного тромба, вызванной высвобождением тромбогенных агентов после гибели и разру-

шения нейтрофилов или в процессе голокриновой секреции ими тромбогенных субстанций. Проведенные клинические исследования показали, что диагностическая и прогностическая значимость определения нарушений функции нейтрофилов многократно превосходит критерии, основанные на оценке гипер- или дислипидемии, а также системной воспалительной реакции [272].

Таким образом, накопленные учеными данные неопровержимо указывают на патогенную роль липопротеидов, содержащих холестерин, накапливающихся в сосудистой стенке в виде атероматозных бляшек, а также наличие элементов местного и системного воспаления, результатом которого может быть как фиброзирование бляшки, так и ее дестабилизация, разрыв покрышки, инициирующий контакт содержимого липидного ядра с кровью и тромбообразование. Накопление липопротеидов в области атеросклеротической бляшки может осуществляться как путем инфильтрации сосудистой стенки элементами крови, так и путем активной миграции лейкоцитов в зону повреждения артериальной стенки, сопровождающейся синтезом и высвобождением липопротеидов in situ.

ГЛАВА 2. ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ключевые положения

Современная стратегия борьбы с атеросклерозом и развивающимися на его основе заболеваниями базируется на учении о факторах риска, представляющих собой различные свойства и особенности человека, включая эпидемиологические, клинические характеристики, а также инструментальные показатели, факты лабораторного выявления конкретных субстанций в биологических жидкостях и других тканях, ассоциированные с высокой вероятностью развития болезни или ее осложнений, в т. ч. смерти. Учение о факторах риска развивается в сторону определения молекулярно-генетических критериев. Одним из новых факторов риска является величина липидвысводождающей способности лейкоцитов, т.е. их способность синтезировать и высвобождать белки и пептиды, либо участвующие в образовании липопротеидов, либо повреждающие сосудистую стенку и стимулирующие тромбообразование непосредственно в сосудистой стенке, инициированная механизмами тесного межклеточного контакта и системного воспаления.

Учение о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний получило развитие только после обобщения результатов 1-й фазы Фремингемского исследования в конце 60-х, более активно в 1980-х, начале 1990-х годов [188]. Тем не менее большой вклад в изучение механизмов развития заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, внесли российские ученые. Наибольшее значение имеет ассоциация атеросклероза с артериальной гипертензией как фактора повреждения сосудистой стенки [38]. Аналогичные данные представлены американскими учеными, поставившими наличие артериальной гипертензии на первое место в ряду факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, что было установлено в ходе выполнения Фрамингемского исследования и подтверждено в других.

В настоящее время факторы, ассоциированные с развитием атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, принято разделять в зависимости от возможности их коррекции на немодифицируемые и модифицируемые. Немодифицируемыми являются пол, возраст, генетическая предрасположенность. Модифицируемые факторы: артериальная гипертензия, гипер- и дислипопротеинемия, избыточная масса тела или ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, курение табачных изделий, другие, в том числе социальные и психологические факторы. Такое подразделение факторов риска позволяет построить рациональную стратегию профилактики и лечения атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний, развивать программы коррекции различных модифицируемых факторов риска.

Научная дискуссия о выделении факторов риска, их стратификации и включении в приоритетные направления стратегии менеджмента при конкретных нозологических формах продолжается. Необходимо помнить, что понятие фактора риска не идентично значению этиологического или пато-

генетического фактора. Безусловно, знание патогенеза заболевания более значимо, чем общая информация о факторах риска. Еще важнее понимание механизмов развития заболевания у конкретного больного. Поэтому концепция факторов риска используется только для составления плана клинического обследования больного в рамках решения его медицинской проблемы. На основании полученных результатов такого обязательного плана выделяют факторы риска, влияющие на развитие заболевания у конкретного больного. В этом случае индивидуальные факторы становятся близкими по значению к патогенетическим механизмам.

Определение фактора риска указывает, что данный термин правомочно употреблять для обозначения свойств и особенностей человека, включая эпидемиологические, клинические характеристики, а также инструментальные показатели, факты лабораторного выявления конкретных субстанций в биологических жидкостях или других тканях, ассоциированные с высокой вероятностью развития заболевания или его осложнений, включая смерть человека [15]. В последние годы большое внимание уделяется молекулярным и генетическим факторам риска. В ряде случаев определенные гены и молекулы участвуют в реализации механизмов заболевания у конкретного человека. Эти показатели можно использовать в качестве мишеней терапевтического воздействия и контроля течения заболевания. Молекулярно-генетическое направление развития медицины преодолевает первые этапы своего развития и имеет большое будущее. Изучено большое количество мутантных генов, например ген, кодирующий аномальную структуру apo(a), рецептора к апоВ100, структуру фермента липопротеидлипазы А2, и многие другие, участвующие в патогенезе атеросклероза и ассоциированные с высоким риском развития заболевания и его осложнений.

К сожалению, в практическом здравоохранении отмечается недостаточно активное включение в стандарты оказания медицинской помощи и широкое применение современных методов диагностики молекулярных и генетических факторов риска. Даже если врач и больной видят маркеры неблагоприятного прогноза, арсенал терапевтических средств не всегда позволяет добиваться их устранения, что приводит к выбору других реальных целей в лечении заболевания (синдромная или симптоматическая терапия). Возможно, практическому врачу не хватает теоретической и практической подготовки по применению алгоритмов диагностики и лечения больного различными клиническими формами атеросклероза, ощущается слабость теоретического понимания участия выявленных факторов риска в развитии заболевания у того или иного больного.

Главными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний являются высокий уровень артериального давления, гипер- и дислипидемия, употребление табака, высокий уровень сахара в крови, недостаточная физическая активность, избыточный вес и ожирение. При этом в случае ИБС повышенный уровень артериального давления или высокий уровень холестерина в крови выступают в качестве непосредственных причин заболевания. В то время как другие факторы риска, расположенные на более ранних этапах в цепи причинно-следственных связей, оказывают опосредованное воздействие на развитие ишемической болезни сердца. Такие факторы риска

включают недостаточную физическую активность, употребление алкоголя, курение или избыточное потребление жиров. Наиболее опосредованным факторам риска, например уровням образования и дохода, отводится меньшая роль в цепи причинно-следственных связей развития заболевания [15].

Действительно, врач и больной часто не понимают, каким образом, например, курение или избыточный вес, а также высокий уровень глюкозы в крови влияют на проявления его заболевания сердца. Объяснить такое влияние можно с позиции оценки воспалительной реакции, модифицированной этими неблагоприятными факторами. Любой человек ежегодно и даже многократно преодолевает различные воспалительные реакции, возникающие по причине вирусных и бактериальных инфекций, обострения хронических воспалительных процессов почек, желчного пузыря, предстательной железы, челюстно-лицевого аппарата и т. д. Такие процессы протекают часто без последствий, но у человека, организм которого испытывает воздействие неблагоприятных факторов риска, меняются условия течения воспалительной реакции, что приводит к возникновению осложнений или сказывается на развитии атеросклероза. Например, курение табака вызывает реакцию моноцитов/макрофагов с увеличением продукции TNF-α, других биологически активных веществ, повреждает эндотелий сосудистой стенки, способствует развитию гипоксии тканей за счет вентиляционных нарушений со стороны органов дыхания, изменяет сосудистый тонус, способствует развитию артериальной гипертензии. Ожирение сопровождается аномальной функцией адипоцитов, что также приводит к избыточной продукции фактора некроза опухоли – α, изменяет метаболизм жирных кислот, формирует инсулинорезистентность и дисфункцию других рецепторов клеток организма человека. Следовательно, человек находится в состоянии повторяющихся эпизодов острого или под влиянием течения хронического воспаления, и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний препятствуют его естественному течению, стимулируя метаболические расстройства и развитие атеросклероза как следствие измененной воспалительной реакции. Признавая ведущую роль генетических и эпигенетических факторов, включающих различные инфекционно-воспалительные процессы и свойственные им молекулярные механизмы, мы представляем многофакторную модель атеросклероза в виде пирамиды, отражающей значение исследования и коррекции каждого фактора в их совокупности и индивидуальном сочетании (рис. 2).

К сожалению, в реальной клинической практике, в условиях дефицита алгоритмов лечения больного, опирающихся на совокупность индивидуальных факторов риска, преимущественное развитие получили средства симптоматической помощи, включая некоторые современные высокотехнологичные методы. Необходимо различать цели применения одной и той же технологии в лечении различных форм заболевания. Например, у больного острым инфарктом миокарда, в рамках ограниченного промежутка времени от начала тромбообразования («терапевтическое окно»), применение эндоваскулярного вмешательства с целью тромбэкстракции, стентирование коронарного сосуда являются патогенетическими средствами, предупреждающими смерть кардиомиоцитов в зоне гибернации миокарда.

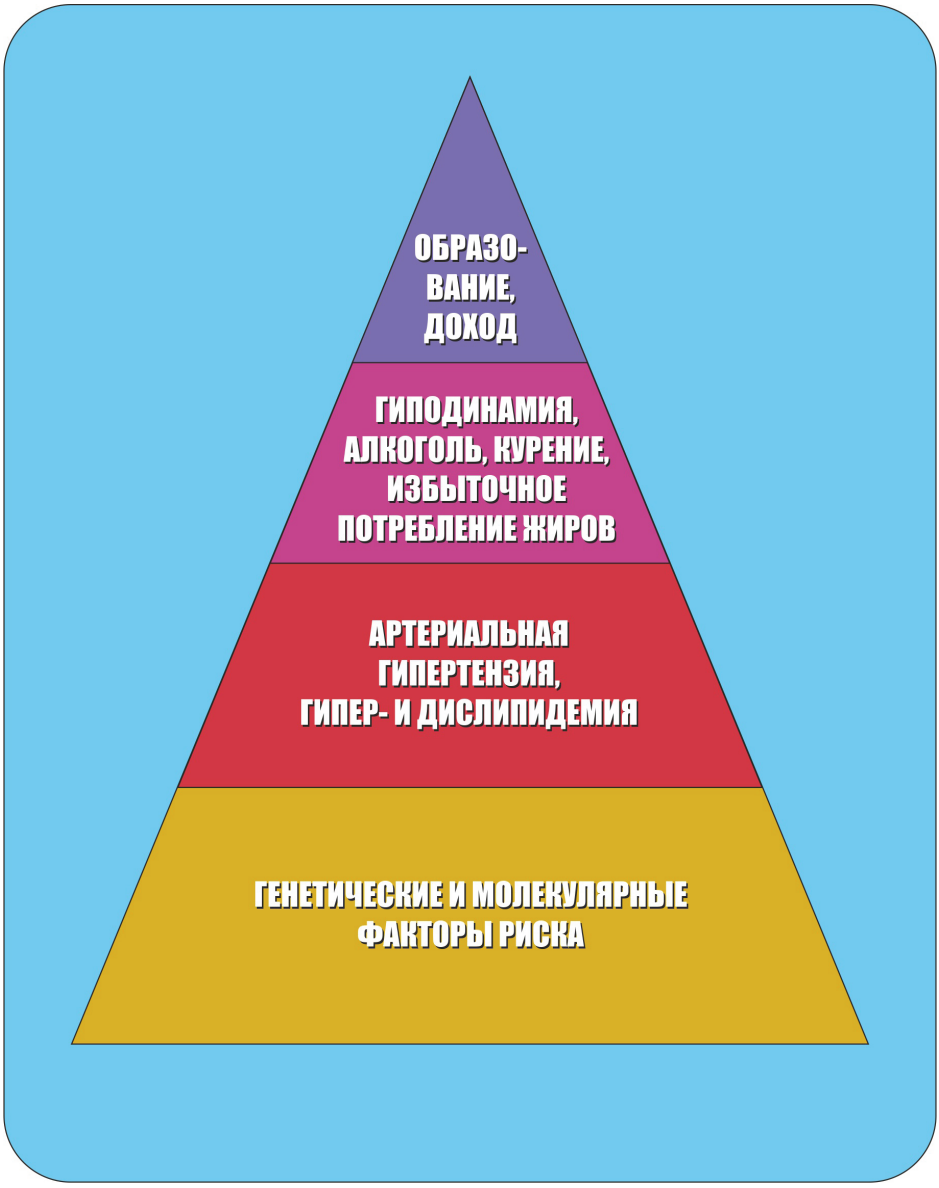

Рис. 2. Многофакторная модель развития атеросклероза.

Те же технологии имеют другое патогенетическое значение у больного стабильной стенокардией и направлены преимущественно на снижение частоты и тяжести проявлений стенокардии, увеличивают физическую активность больного человека, т. е. носят симптоматический характер, в меньшей степени преследуют патогенетические цели – повышают функциональную активность ишемизированного миокарда, препятствуют прогрессированию хронической сердечной недостаточности. Однако инвазивные высокотехнологичные методы оставляют без внимания факторы риска, которые способ-

ствовали развитию заболевания и его прогрессированию до финальных стадий. Недостаток высокотехнологичных методов заключается в их большой себестоимости, что приводит к ограничению ресурсов здравоохранения и отвлекает от борьбы с факторами риска. Обе описанные медицинские задачи можно решить терапевтическими средствами: тромболизис в первом и медикаментозное удаление атеросклеротической бляшки в отдельных случаях второго примера. Преимущество терапевтических неинвазивных методик заключается в соблюдении этапности медикаментозного лечения, направленного на коррекцию факторов риска, включая тромбообразование и стабилизацию поврежденной сосудистой стенки. Кроме этого, терапевтические программы могут быть использованы по показаниям до развития критического состояния, на относительно ранних этапах развития болезни, что сохраняет трудоспособность человека и способствует продлению жизни. Поэтому практическому здравоохранению не хватает организации рационального сочетания активной диагностики и коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, применения методик терапевтического лечения и предупреждения атеросклероза и высокотехнологичных методов лечения острых сосудистых катастроф.

В последние годы научные исследования направлены на сравнительную оценку эффективности разных стратегий лечения больного. Но при наличии равных характеристик эффективности выигрышным будет тот метод, применение которого имеет лучшее теоретическое обоснование, лучшее понимание врачом и больным человеком. Поэтому эндоваскулярные технологии имеют сегодня преимущество над терапевтическими программами, но будущее, вероятно, за таргетной (нацеленной) коррекцией генетически опосредованных молекулярных факторов риска, поскольку они менее травматичны, более основательно вмешиваются в механизмы не только последствий сужения артерий, но и атерогенеза, имеют меньшую себестоимость.

Учение о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний нуждается в развитии, требует обоснования патогенетических связей между изучаемыми явлениями и событиями. В том числе молекулярные факторы риска необходимо классифицировать по отношению к патогенетическим звеньям развития атеросклероза. На основании существующего уровня развития теории атерогенеза можно выделить следующие группы факторов риска развития атеросклероза:

1) повреждения сосудистой стенки;

2) системной и местной воспалительной реакции, ассоциированных со структурной перестройкой сосудистой стенки, а также изменением клеточного метаболизма;

3) нарушения транспортных систем липидов и холестерина в крови.

Последний уровень выделяется с учетом исторического фактора и признанного нарушения обмена холестерина в развитии атеросклероза. Тем не менее в ряде клинических ситуаций нет больших оснований разделять уровни системной воспалительной реакции и нарушения транспортных систем холестерина, учитывая их патогенетическую взаимосвязь [353]. Существует достаточное количество научных исследований, результаты которых продемонстрировали неразрывную зависимость гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии с

системным воспалением и дисфункцией эндотелия. Эта зависимость может быть обусловлена изменением клеточного метаболизма и активности мембранных рецепторов клеток под влиянием молекулярных факторов системной воспалительной реакции, таких как FNO-α, IL-6, -17 и др. [182].

Маркерами системной воспалительной реакции у больных атеросклерозом являются: сывороточная концентрация СРП, IL-6, FNO-α, фактора Виллебранда, ЛП(а), показатели перекисного окисления липидов и др. Уровень нарушения транспортных систем холестерина и липопротеинов представлен большим количеством показателей. Классическими стали концентрация общего холестерина в крови, уровни липопротеидов низкой, очень низкой и высокой плотности, концентрация триглицеридов, индекс атерогенности и др.

Маркерами уровня повреждения сосудистой стенки являются: молекулы адгезии (ICAM, VCAM и др.), параметры визуализации атеросклеротической бляшки или изменения сосудистой стенки и просвета сосуда, изменение скорости пульсовой волны, скорости кровотока, локального давления крови, пульсограммы, температурной реакции и др.

Исследования последних лет направлены на расширение наших знаний о маркерах местного повреждения. В частности, в наших исследованиях были обозначены новые лейкоцитарные факторы риска. Первым из них была названа величина липидвысвобождающей способности лейкоцитов – интегральный показатель, отражающий сумму белков и пептидов, синтезируемых и/или накапливаемых прежде всего в нейтрофилах, связывающих холестерин и высвобождаемых ими в очаге воспаления или сосудистой стенке. Величина липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ) относится к уровню сосудистого воспаления и повреждения потому, что в кровотоке нейтрофилы не обладают синтетической активностью и не высвобождают содержащиеся в их гранулах биологически активные вещества. Только после миграции в сосудистую стенку, инициированной при участии молекул адгезии, нейтрофилы вступают в межклеточный контакт, становятся способными синтезировать и высвобождать белки, а также пептиды, в том числе участвующие в образовании липопротеидов и атерогенезе [88, 119, 256, 268, 270].

Таким образом, с патогенетической точки зрения атеросклероз является многофакторным заболеванием. Более того, в период активного развития, стабилизации атеросклеротической бляшки или ее повреждения и тромбообразования действуют различные механизмы, сопровождаемые появлением клинических, инструментальных или лабораторных маркеров. Некоторые из известных в настоящее время маркеров доказали неблагоприятную прогностическую значимость в отношении развития осложнений заболевания или летального исхода, т. е. свою принадлежность к группе факторов риска развития атеросклероза, и его осложнений. К ним относится ряд недавно предложенных лабораторных показателей, характеризующих активность вовлечения лейкоцитов и других механизмов воспаления. Наибольшая доказательная база накоплена в отношении увеличения ЛВСЛ, характеризующей их активность в отношении синтеза и высвобождения некоторых белков и пептидов, принимающих участие в местном повреждении сосудистой стенки, инициации воспаления и/или тромбообразования.

ГЛАВА 3. РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ И СИСТЕМНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ключевые положения

Концепция факторов риска нацелена на определение индивидуального прогноза развития различных патологичесаих состояний на основе результатов доказательных масштабных исследований. К сожалению, количество научных исследований, посвященных различному вкладу факторов риска в развитие определенных нозологических форм, ограничено. Ряд проведенных экспериментальных и клинических сравнительных исследований позволяют выделить некоторые новые лейкоцитарные и молекулярные факторы риска развития заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, и определить их влияние на развитие некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. К новым авторы монографии предлагают отнести липидвысвобождающую способность лейкоцитов, белки и пептиды, синтезируемые и высвобождаемые нейтрофилами в условиях тесного межклеточного контакта: ЛП(а), VII-фактор всертывания крови, С-реактивный протеин, proBNP и некоторые другие.

Многофакторная концепция глобального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний имеет практическое применение только в определении вероятности летального исхода от любого события и мало ориентирована на прогноз конкретных клинических ситуаций. Вероятной причиной низкой точности прогноза является суммирование как первопричинных факторов, например гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии, так и зависимых от них опосредованных факторов риска. Поэтому дополнение теории развития атеросклероза понятием факторов риска, характеризующих местный уровень повреждения сосудистой стенки, к которым в том числе относятся лейкоцитарные белковые и пептидные молекулы, имеет не только теоретическое обоснование, но и большое практическое значение. Проведенные клинические исследования позволили получить маркеры дифференциальной диагностики двух клинических проблем. Первая заключается в определении случаев изолированного течения артериальной гипертензии и ее сочетанного течения с атеросклерозом коронарных, каротидных или мозговых сосудов. Исследования, выполненные Т.В. Бурцевой (Старева Т.В., 2011), показали, что определение величины ЛВСЛ позволяет с высокой вероятностью предположить наличие коронарного атеросклероза у больных, обратившихся за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии, если показатель превышает величину 0,15 ммоль/л [345].

Вторая клиническая проблема связана с необходимостью диагностики больных ишемической болезнью сердца, атеросклерозом каротидных или мозговых сосудов среди больных, угрожаемых в плане развития осложнений в послеоперационном периоде, связанном с реконструктивным лечением хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Решение задачи также достигается при определении величины ЛВСЛ. Больные сочетанным сосудистым поражением и высоким риском послеоперацион-

ных осложнений имеют увеличение ЛВСЛ более 0,16 ммоль/л [357]. Закономерность распространения атеросклеротического процесса у больных, имеющих увеличение ЛВСЛ, была продемонстрирована и в более ранних исследованиях, выполненных Мишлановым В.Ю., Обуховой О.В. на больных стенокардией напряжения (2006, 2008), а также Байдиной Т.В. и Тепловой О.В. в 2005 г. на больных, перенесших атеротромботический мозговой инсульт [256, 344, 354, 356]. Во всех перечисленных исследованиях точность диагностики атеросклероза магистральных сосудов подтверждалась результатами дуплексного сканирования с определением количества и суммарного объема атеросклеротических бляшек. Наличие ИБС определялось на основе клиники стенокардии и/или анамнестических данных о перенесенном инфаркте миокарда, характерных изменений на ЭКГ, ЭхоКГ, коронарографии. Было показано, что определение липидвысвобождающей способности лейкоцитов было значительно точнее, чем оценка концентрации СРП, IL-6, а также фактора Виллебранда в сыворотке крови или показателей липидного спектра.

Вместе с неблагоприятным прогнозом у больных различными клиническими формами атеросклероза, связанными с увеличением ЛВСЛ, установлено, что различные лейкоцитарные белковые и пептидные факторы риска ассоциированы с особенностями клинического течения и локализациями атеросклеротического поражерия сосудов. Увеличение ЛВСЛ может быть обусловлено преимущественным высвобождением дефензинов-α(1–3), СРП, ЛП(а) или других белков и пептидов [272]. Каждый из перечисленных высвобождаемых в сосудистой стенке белок имеет свою метаболическую активность, что влияет на клиническую картину заболевания. Результаты проведенных исследований позволяют сказать, что у больных атеротромботическим вариантом мозгового ишемического инсульта преобладает продукция нейтрофилами ЛП(а), у больных ИБС – VII-фактора свертывания крови, у больных облитерирующим атеросклерозом ног – дефензинов-α(1–3), СРП и фактора Виллебранда.

В отношении доказательства зависимости определенных клинических ситуаций от лейкоцитарных факторов риска был использован современный математический аппарат, построены регрессионные, в том числе многофакторные, модели и получены формулы расчета риска. Например, математическое моделирование использовано для дифференциального диагноза между артериальной гипертензией и сочетанием артериальной гипертензии с ИБС, стабильной и нестабильной стенокардии, диагностики сочетанного течения атеросклероза у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. Во всех случаях установлены специфические паттерны нарушения липидвысвобождающей и белоксинтезирующей функции лейкоцитов [325, 328, 331, 347, 349, 357].

Особенностью нарушений ЛВСЛ у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей является увеличение концентрации ЛП(а) и СРП в супернатантах 3-суточных лейкоцитарных культур [347, 355, 357]. Больные коронарной болезнью сердца характеризуются увеличением высвобождения лейкоцитами ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, СРП и фактора Виллебранда. Нестабильная стенокардия сопровождается увеличе-

нием концентрации высвобождаемого нейтрофилами СРП [347,3 54]. Коротидный атеросклероз ассоциирован с синтезом и высвобождением лейкоцитами ЛП(а) [344, 347, 356].

Наибольшие изменения в спектре синтезируемых и высвобождаемых лейкоцитами белков и пептидов характерны для больных сочетанным течением атеросклероза различных локализаций [347, 357]. Состояние хронической сердечной недостаточности и выраженных структурно функциональных нарушений по данным эхокардиографии маркируются резким увеличением ЛВСЛ, высвобождением лейкоцитами предшественника мозгового натрийуретического пептида и дефензинов-α(1–3) [345, 347].

Другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний также вносят существенный вклад в развитие локальных и сочетанных форм течения атеросклероза. Например, курение табачных изделий является известным фактором риска, повышающим вероятность развития острого коронарного синдрома, включая инфаркт миокарда. Причем интенсивность курения оказалась не влияющим параметром не только в развитии острого коронарного синдрома, но и рака легких. Однако среди больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, обследованных нами, курильщики и экс-курильщики составляли 100 %, из них некоторые имели индекс курящего человека, равный 100 пачка/лет. 10 % имели индекс более 70, 90 % больных имели индекс более 30 пачка/лет. Но ишемическая болезнь сердца была установлена только у 30 % больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, никакой связи ее развития с индексом курящего человека в группе больных атеросклерозом артерий нижних конечностей нами не установлено. Среди курильщиков не часто отмечают случаи нарушения мозгового кровообращения. Очевидно, при наличии общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний влияние курения на развитие тех или иных форм развития атеросклероза определяется другими, возможно, генетическими факторами. Вместе с тем нами установлено, что курение табака сопровождается значительным увеличением липидвысвобождающей способности лейкоцитов [344]. Возможно, это происходит по причине колонизации микроорганизмами дыхательных путей – формирования очага хронического воспаления и системной воспалительной реакции с участием TNF-α, стимулирующего увеличение ЛВСЛ, а также с участием других провоспалительных цитокинов [62].

Следует обратить внимание, что отягощенная наследственность чаще указывает на риск возникновения не любого сердечно-сосудистого заболевания, а конкретной нозологической формы. Иными словами, при наличии кровных родственников, перенесших инфаркт миокарда в раннем возрасте, пациент рискует заболеть именно инфарктом миокарда, при наличии близких родственников, перенесших мозговые инсульты, повышается риск мозгового инсульта, то же самое можно сказать про сердечные аритмии, ассоциированные с ИБС. В доступной научной литературе мы не нашли данных, подтверждающих, что наличие у родителей или других кровных родственников перенесенного в раннем возрасте инфаркта миокарда повышает риск мозгового инсульта или хронической ишемии ног, и наоборот. Собственные многочисленные наблюдения подтверждают отсутствие таких

закономерностей. Это означает, что кроме известных в настоящее время общих патогенетических механизмов развития атеросклероза действуют дополнительные, предположительно наследственные, факторы риска, определяющие конкретные клинические проявления заболевания.

Артериальная гипертензия, нарушения липидного спектра крови, наличие сахарного диабета и возраст являются наиболее универсальными факторами риска развития различных заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Небольшие различия связаны с преобладанием больных артериальной гипертензией в группах цереброваскулярных заболеваний, а также ишемической болезни сердца по сравнению с больными хронической ишемией нижних конечностей, при которой ряд ученых даже отмечали улучшение прогноза при умеренном повышении артериального давления [39]. Нарушения липидного спектра крови различаются у больных сахарным диабетом, где, как известно, преобладает гипертриглицеридемия в сочетании с низким уровнем липопротеидов высокой плотности, больных с сопутствующими хроническими заболеваниями органов дыхания, часто имеющих сочетание гипербета- и пребетахолестеринемии с гипертриглицеридемией, а также при изолированном течении ишемической болезни сердца, где чаще обнаруживают гипербетахолестеринемию [19, 48, 353]. Но значительных различий между отдельными клиническими формами атеросклероза в научных публикациях не описано. Во всех исследованиях отмечено, что риск кардиоваскулярных событий, прежде всего инфарктов миокарда и инсультов, увеличивается с возрастом, аналогичная динамика выявлена у больных с поражением почек и сосудов нижних конечностей [56, 344]. Следует отметить, что частота выявления ожирения или избыточной массы тела, а также гиподинамии в качестве фактов риска развития хронической ишемией нижних конечностей крайне мала.

Таким образом, некоторые, так называемые «классические», факторы риска могут быть не самостоятельными, но, предположительно, ассоциированными с другими, например различными формами отягощенной наследственности, которая вносит определенный вклад в клиническую картину прогнозируемого сердечно-сосудистого заболевания. К наиболее универсальным факторам развития атеросклероза можно отнести артериальную гипертензию, гипер- и дислипидемию, сахарный диабет и пожилой возраст. Предположительно, новые лейкоцитарные факторы риска, прежде всего величина липидвысвобождающей способности лейкоцитов, имеют более тесные взаимосвязи с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний и могут быть использованы в качестве точных индивидуальных предикторов течения болезни или критериев эффективности лечения.

ГЛАВА 4. ЛИПИДВЫСВОБОЖДАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ

Ключевые положения

Липидвысвобождающая способность лейкоцитов (ЛВСЛ) представляет собой совокупность белков и пептидов, способных устанавливать химические взаимосвязи с молекулой холестерина, синтезируемых и/или модифицируемых и высвобождаемых нейтрофилами in vitro или в тканях при условии тесного межклеточного контакта. У больных различными клиническими формами атеросклероза выявлено увеличение ЛВСЛ, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом.

Представления о механизмах накопления липопротеидов в области атеросклеротической бляшки стали меняться после накопления научных фактов о способности лейкоцитов мигрировать через эндотелиальный покров при участии молекул адгезии [91]. Кроме этого, было известно о способности нейтрофилов накапливать липопротеиды [49] и об участии лейкоцитов в организации атеросклеротической бляшки [103, 113, 175, 199].

Такие данные позволили сделать предположение о возможности лейкоцитов участвовать в переносе липопротеидов через сосудистую стенку. В 1996 году авторы настоящей монографии сделали предположение о возможности лейкоцитов синтезировать липопротеиды и высвобождать их в зоне атеросклеротической бляшки. Возникла идея разработать модель изучения механизмов развития атеросклероза in vitro, путем инкубации выделенных из крови больного лейкоцитов. После нескольких неудачных попыток было установлено, что высвобождение холестеринсодержащих липопротеидов в культуральную среду значительно усиливается при достижении тесного межклеточного контакта, когда лейкоциты сплошным слоем покрывали плоское дно стеклянного пенициллинового флакона. Для стабильности результата пришлось значительно увеличить концентрацию инкубируемых клеток. Реакция была стабильной в диапазоне от 30000 до 80000 клеток на 1 мкл культуральной среды. Модель для изучения развития атеросклероза in vitro была создана только в 1999 году. Методика получила название – метод изучения липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ). Величину ЛВСЛ измеряли по концентрации общего холестерина в 3-суточной культуре лейкоцитов венозной крови и выражали в ммоль/л. Были использованы различные методы выделения лейкоцитов для культивирования. Наилучшие результаты были получены при использовании разработанного авторами метода выделения лейкоцитов на декстране, который позволял получить смешанную культуру лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов (50–71 %) и небольшой примесью эритроцитов, не более 0,6–0,8 млн/мкл лейкоцитарной взвеси. Другие методы выделения лейкоцитов были использованы для получения взвеси мононуклеаров, преимущественно лимфоцитов, а также тромбоцитов и эритроцитов. Общая схема определения ЛВСЛ продемонстрирована на рис. 3.

Была достигнута хорошая воспроизводимость результатов, средняя величина колебания результата определения ЛВСЛ в дублях составила

0,01±0,002 ммоль/л общего холестерина (сигма 0,009). В культурах лейкоцитов здоровых людей, как правило, уровень ЛВСЛ был выше 0,10 ммоль/л. Средняя величина в группе здоровых лиц в возрасте 21–40 лет составила 0,24±0,035 ммоль/л, в группе 41–60 лет – 0,12±0,015 ммоль/л. Разница между возрастными группами была достоверной (p<0,05) [291].

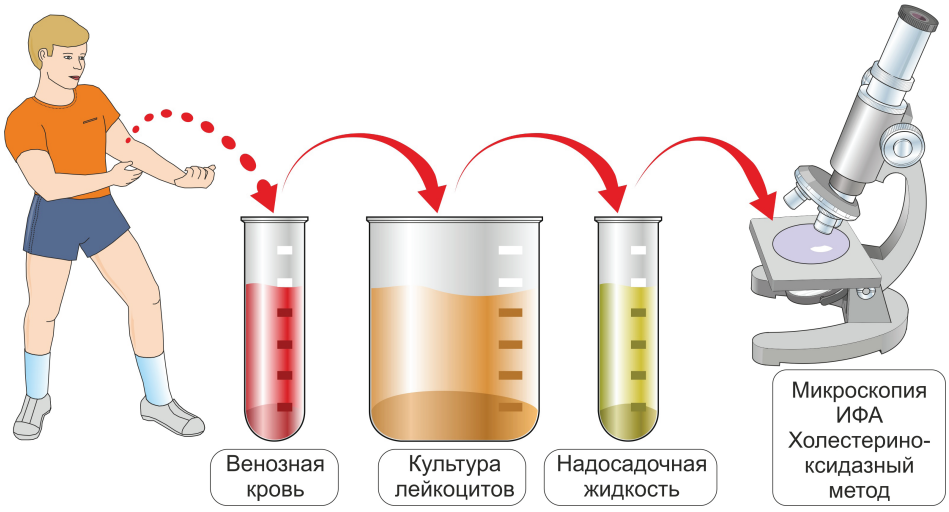

Рис. 3. Схема изучения ЛВСЛ

При определении концентрации общего холестерина в культуральной среде, в случаях использования клеток крови, выделенных в градиенте плотности фиколл-верографин 1,077, результаты оказались приблизительно в 3,6 раза ниже, чем в случаях выделения лейкоцитов методом отстаивания в присутствии раствора декстрана. Средние величины составили 0,07±0,015 и 0,24±0,047 ммоль/л соответственно (p<0,01).

В надосадочной жидкости культуры эритроцитов концентрация общего холестерина составила 0,04±0,010 ммоль/л. При этом надосадочные жидкости культур лейкоцитов этих же пациентов содержали ХС в концентрации 0,29±0,041 ммоль/л, т. е. в 7,3 раза больше (p<0,001).

В надосадочной жидкости практически не выявлялись альфа-липопротеиды.

Изучение лейкоформулы до и поле культивирования клеток крови, выделенных методом отстаивания, выявило, что у здоровых людей после 3-суточного культивирования существенно снижалось соотношение нейтрофилов и лимфоцитов. Средняя относительная величина количества нейтрофилов после 3-суточного культивирования составила 26,3±4,50 %, а лимфоцитов – 62,7±5,60 %, что свидетельствует о гибели нейтрофилов в процессе культивирования. Между тем методом корреляционного анализа была установлена взаимосвязь между способностью нейтрофилов выживать в условиях культивирования и высвобождением липопротеидов r=0,49 (p<0,02, рис. 4).

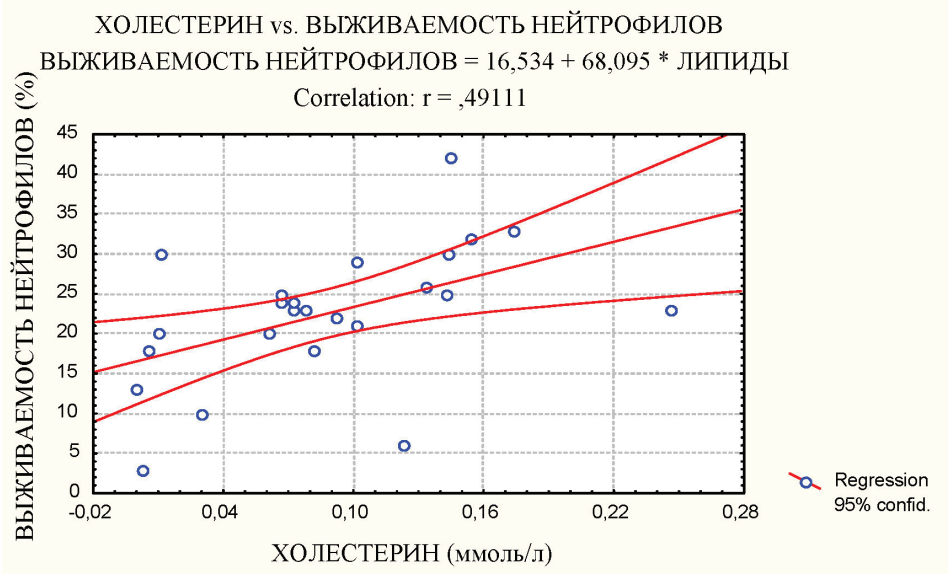

Рис. 4. Взаимосвязь выживаемости нейтрофилов и величины ЛВСЛ

Было установлено, что в процессе культивирования лейкоцитов ферментативная активность нейтрофилов меняется волнообразно. К концу первых суток культивирования зарегистрировано увеличение активности миелопероксидазы. К 3-м суткам активность фермента снижалась до минимальной [256].

Результаты экспериментальных исследований позволили сделать выводы о том, что способностью высвобождать липопротеиды в процессе инкубации в неполной питательной среде обладают преимущественно нейтрофильные лейкоциты. Более того, возникло предположение о том, что некоторые липопротеиды могут быть синтезированы нейтрофилами непосредственно в процессе культивирования. Это предположение оказалось верным и было подтверждено результатами исследования других ученых в различных странах мира [182]. Установлен основной стимулирующий фактор ЛВСЛ – тесный межклеточный контакт, что позволило утверждать, что такая реакция невозможна в кровотоке и развивается только после миграции нейтрофилов в сосудистую стенку, что также было подтверждено в экспериментах других научных коллективов [88, 119]. Позднее были определены цитокиновые стимуляторы ЛВСЛ, где главную роль играет TNF-α, высвобождаемый моноцитами и лимфоцитами, представленными в смешанной культуре лейкоцитов [177, 256, 269, 270, 290, 271, 272].

В настоящее время можно утверждать, что липидвысвобождающая способность лейкоцитов (ЛВСЛ) выполняет важную защитную функцию и относится к механизмам врожденного иммунитета. Нейтрофилы синтезируют различные белки и пептиды, в том числе связывающие холестерин и представленные белково-липидными комплексами. Ряд пептидов и белковых молекул способны к модификации в результате внутриклеточного процессинга с участием протеолитических ферментов. Высвобождение белково-

липидных комплексов из нейтрофилов может осуществляться путем секреции, голокриновой секреции или быть следствием некробиоза [82].

У здоровых молодых людей спектр синтезируемых нейтрофилами пептидов представлен преимущественно дефензинами-альфа [272]. В группе здоровых лиц старше 40 лет наблюдается снижение синтеза дефензинов-α и связанной с их продукцией величины ЛВСЛ [256, 272]. Снижение ЛВСЛ, предположительно, является фактором увеличения риска развития пневмонии [266, 272, 321]. В настоящее время установлено снижение высвобождения только конститутивных дефензинов-α(1–3) нейтрофилами человека. Но информации о роли других дефензинов в развитии пневмонии, в том числе изменении продукции индуцибельных пептидов, в настоящее время нет. Учитывая стимулирующую роль TNF-α, а также информацию об увеличении его концентрации в крови, можно предполагать, что продукция индуцибельных дефензинов увеличивается у больных атеросклерозом. Косвенно эту гипотезу подтверждают результаты, полученные в исследовании В.Е. Владимирского, указавшего на увеличение продукции дефензинов-альфа нейтрофилами в условиях in vitro у больных нестабильной стенокардией [247]. В этом случае роль индуцибельных дефензинов можно рассматривать с позиции острофазовых показателей воспаления. В ранее проведенных исследованиях также было выявлено увеличение синтеза индуцибельных дефензинов-β клетками эпителия ротовой полости и дыхательных путей у больных острыми респираторными заболеваниями и стоматитом [92, 146].

Важное значение имеют результаты исследований, опубликованные различными учеными, показавшие, что стимулятором белоксинтезирующей способности лейкоцитов является тесный межклеточный контакт, а также премирование цитокинами [88, 119, 146, 177, 256]. Эти данные позволяют утверждать, что, будучи в кровотоке, нейтрофилы не способны к синтезу белков или пептидов. Такую функцию они выполняют только после миграции из сосудистого русла в сосудистую стенку и ткани. Кроме этого, становится понятным, что результаты определения синтеза дефензинов в клеточной культуре не совпадают с данными определения дефензинов в сыворотке крови. Происхождение дефензинов в крови остается неустановленным. Вероятно, они высвобождаются при повреждении части нейтрофилов турбулентным кровотоком или высвобождаются ими после контакта с эндотелием и отражают степень нарушения эндотелиального покрытия сосудистой стенки.

Развитие инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей ассоциировано со снижением ЛВСЛ. Особенно выраженное снижение показателя выявлено у больных деструктивными формами пневмонии, при тяжелом и осложненном течении заболевания, у больных туберкулезом легких [259, 266, 270, 272, 321, 352]. Механизмы противоинфекционной защиты, отражаемые величиной ЛВСЛ, обусловлены как непосредственным бактерицидным действием эндогенных противомикробных пептидов, так и способностью белково-липидных комплексов обволакивать генетически чужеродные объекты, изолировать их от тканей внутренней среды организма и препятствовать их размножению. Вероятно, эта функция

является эволюционно очень древней и описана, например, у птиц и других представителей животного мира [16].

Основной субпопуляцией лейкоцитов, осуществляющей липидвысвобождающую функцию, являются нейтрофилы. Безъядерные клетки (эритроциты и тромбоциты) не обладают такой активностью. В минимальной степени способность высвобождать белково-липидные комплексы непостоянно может быть выявлена у лимфоцитов. Количество моноцитов достаточно мало, и их липидвысвобождающая активность не сопоставима с нейтрофилами. Но наилучшие результаты дают смешанные культуры лейкоцитов, обогащенные нейтрофилами до 80 % от общего числа клеток [256]. ЛВСЛ взаимосвязана с выживаемостью нейтрофилов в культуре клеток, а также с активностью клеточных ферментов в первые сутки культивирования в неполной питательной среде. Высвобождение белково-липидных комплексов может происходить путем голокриновой секреции, когда секретируемое вещество выделяется клеткой вместе с частью поверхностной мембраны без гибели всей клетки. Но наиболее высокие результаты ЛВСЛ отмечены при 3 суточном инкубировании клеточной взвеси. При этом синтез белков и пептидов наблюдается в первые сутки культивирования клеток, но в течение 2-х и 3-х суток большая часть нейтрофилов разрушается, высвобождаются лизосомальные ферменты, участвующие в реализации процессинга отдельных пептидов, например proBNP [55]. Поэтому 3 суточная модель воспалительного процесса in vitro более достоверно отражает патологический процесс в живом организме, и величина ЛВСЛ, оцененная количественно в перерасчете на концентрацию общего холестерина в пробе (ммоль/л), является надежным критерием многих клинических состояний, ассоциированных с атеросклерозом. Схема высвобождения нейтрофилами белково-липидных комплексов, включающих молекулы холестерина, белка-носителя и жирной кислоты, представлена на рис. 5.

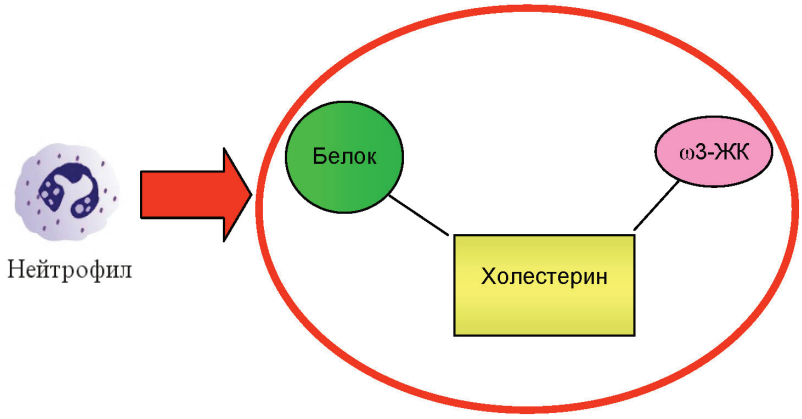

Рис. 5. Общая схема синтеза белков, образования и высвобождения белково-липидных комплексов нейтрофилами в тканях

У больных различными клиническими формами атеросклероза нейтрофилы синтезируют/накапливают и высвобождают такие белки или пептиды, как apo(a), VII-фактор свертывания крови, фактор Виллебранда, СРП, proBNP, дефензины-альфа, ММР-9 и др. [272]. Некоторые из названных белков синтезируются и высвобождаются нейтрофилами под влиянием провоспалительных нейтрофилов, в том числе TNF-α. Функция таких белков и пептидов различная, но клиническое значение определения интенсивности их синтеза в культуре лейкоцитов, понашему мнению, соответствует определенному варианту острофазового ответа организма человека на агрессивные стимулы.

Интересной особенностью является изменение соотношения синтезируемых белковых/пептидных факторов нейтрофилов в зависимости от клинической формы атеросклеротического заболевания. Возможно, что в некоторых случаях это обусловлено преимущественно тромбогенной направленностью VII-фактора свертывания крови, ЛП(а) и фактора Виллебранда. В других условиях высвобождение нейтрофилами молекулы proBNP маркирует общее нарушение процессинга этого пептида и снижение его физиологической активность в результате гликозилирования [55]. Участие нейтрофилов в воспалении стимулирует синтез СРП при участии TNF-α, IL-1β, IL-6, липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий и других молекул, активирующих функцию нейтрофилов.

Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о важном клиническом значении различных вариантов реализации острофазовой компенсаторно-приспособительной реакции организма человека на различные виды повреждения, включая микробную агрессию. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов является одним из обязательных компонентов реакции острой фазы и может видоизменяться в зависимости не только от ее интенсивности, но и характеристик синтезируемых белков и пептидов и высвобождаемых липопротеидных комплексов. Вид острофазовой реакции организма определяет исход заболевания и может быть причиной формирования хронического воспаления с повреждением сосудистой стенки, включая различные клинические формы атеросклероза.

ГЛАВА 5. БЕЛОКСИНТЕЗИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙТРОФИЛОВ

Ключевые положения

Нейтрофилы способны синтезировать многие цитокины, белки острой фазы, противомикробные пептиды и факторы свертывания крови. У здоровых лиц в спектре синтезируемых продуктов преобладают дефензины-α(1–3). У больных различными клиническими формами атеросклероза выявлены соответствующие нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов, в том числе увеличение синтеза и высвобождения С-реактивного протеина, дефензинов, ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, фактора Виллебранда, proBNP. Установлены взаимосвязи определенных нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов с различными клиническими формами течения атеросклероза.

Учитывая зависимость ЛВСЛ от общего количества белков, синтезированных нейтрофилами и связывающих холестерин, был разработан метод изучения нарушений белоксинтезирующей функции лейкоцитов для клинических исследований [272, 325]. Способ осуществляют следующим образом. Лейкоциты выделяют из венозной крови с помощью системы Vacutainer BD, содержащей декстрозу, или методом отстаивания в растворе полиглюкина. Клеточную суспензию отмывают физиологическим раствором натрия хлорида, затем питательной средой Игла-МЕМ. Осуществляют подсчет количества клеток и доводят их концентрацию до 50000 в 1 мкл, что обеспечивает тесный клеточный контакт при культивировании лейкоцитов. Суспензию лейкоцитов в количестве 400 мкл помещают в стерильные пенициллиновые флаконы, закрывают резиновыми пробками. Культивирование клеточной суспензии, обогащенной лейкоцитами, осуществляется в среде Игла-МЕМ в течение 20 часов при 37 °С и добавлении TNF-α в концентрации 0,005 мкг/мл. После культивирования клеточные мембраны лейкоцитов разрушают, применяя лизирующий раствор. Проводят ресуспендирование, центрифугирование образцов. Затем молекулярную диагностику осуществляют методом иммуноферментного анализа, например для определения концентрации дефензинов-α(1–3) и/или для определения СРП (рис. 6).

Описанный способ позволил определить соотношение концентраций различных белков и пептидов, синтезируемых нейтрофилами, у здоровых и больных различными клиническими формами атеросклероза. У здоровых людей выявлено значительное преобладание синтеза дефензинов-α(1–3), у больных ИБС выявлено увеличение синтеза молекул proBNP, VII-фактора свертывания крови, фактора Виллебранда, в меньшей степени дефензинов, СРП, ЛП(а). Атеросклероз артерий нижних конечностей ассоциирован с синтезом нейтрофилами дефензинов-альфа(1–3), СРП и ЛП(а). Нейтрофилы больных мозговым атеротромботическим инсультом активно синтезируют ЛП(а) [269, 270, 272, 344, 347].

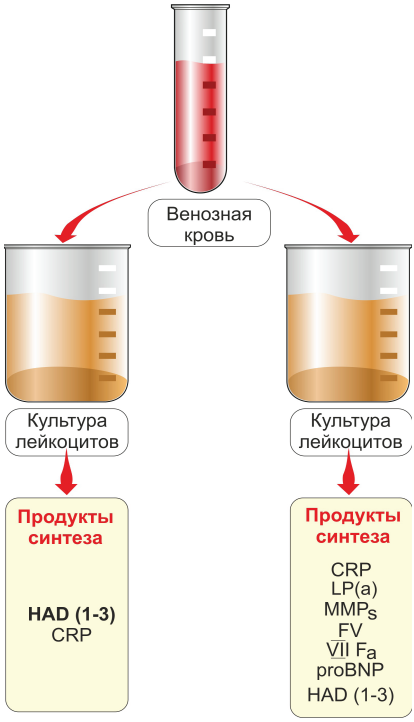

Рис. 6. Схема изучения белоксинтезирующей функции нейтрофилов

Клиническое значение перечисленных белков и пептидов, синтезируемых и высвобождаемых лейкоцитами, ранее было подробно описано на основании оценки результатов определения их концентрации в сыворотке крови. Принципиальное отличие исследования концентраций белков в крови или в лейкоцитарных лизатах заключается в том, что состав крови определяется преимущественно белоксинтезирующей функцией печени, регулируемой в том числе цитокинами сыворотки крови (TNF-α, IL-6 и др.). Состав лейкоцитарных лизатов определяется участием нейтрофилов, проявляющих свои функциональные способности не в кровотоке, а непосредственно в сосудистой стенке или тканях после миграции из сосудистого русла. Основным стимулятором белоксинтезирующей активности нейтрофилов является тесный межклеточный контакт. Кроме того, имеет значение действие цитокинов, основным из которых является TNF-α. Функция нейтрофилов меняется под воздействием липополисахаридов и антигенов микробных агентов. Антигены активируют презентирующие клетки и сенсибилизированные лимфоциты, которые высвобождают цитокины. Ранее было показано, что стимулирующим влиянием на синтез дефензинов обладает содружественный эффект липополисахаридов, TNF-α и IL-1β [177]. Поэтому нельзя исключить, что изменение белоксинтезирующей функции нейтрофилов может быть проявлением специфической реакции на микробные антигены, опосредованной лимфоцитами, присутствующими в смешанной культуре лейкоцитов, способных высвобождать TNF-α в результате

иммунного ответа. Специфическая реакция определяется не только синтезом антител или цитотоксических факторов лимфоцитов, но также спектром реализации белоксинтезирующей функции нейтрофилов.

Дефензины

В 1985 году Ganz T. и соавт. впервые описали противомикробные пептиды, синтезируемые нейтрофилами человека, и предложили термин «дефензины» [148]. В настоящее время известны 3 класса дефензинов: альфа- (α), бета- (β) и тета-дефензины (θ). При этом у человека описаны только дефензины-α и -β. Но кроме дефензинов открыты другие эндогенные противомикробные пептиды: гистатины (ретроциклины), кателицидины, гестадины (гептацин, синтезируемый клетками печени) и другие.

Нейтрофилы человека синтезируют дефензины-α (1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов). Первые два типа являются конститутивными, синтезируются «заранее», до контакта организма человека с микробными агентами, на стадии промиелоцита в костном мозге. Дефензины-α 3-го и -4-го типов являются индуцибельными, т. е. их синтез стимулируется липополисахаридами грам (-) бактерий и цитокинами (TNF-α, IL-1β). Дефензины-β синтезируются преимущественно эпителиальными клетками кишечника и слизистой оболочки бронхов, а также кератиноцитами кожи.

Изучение противомикробного потенциала этих молекул показало, что они способны связываться с липопротеидными комплексами клеточных мембран микробных клеток и формировать поры, нарушающие формирование трансмембранного потенциала и обеспечение целостности микробной клетки. Дефензины активны в отношении широкого спектра возбудителей: грамположительных, грамотрицательных, грибков и вирусных частиц [100]. Известно, что дефензины-β2 и -β3 обладают иммунорегуляторной активностью и связываются с рецептором CCR6 на поверхности незрелых дендритных клеток костного мозга, изменяя их функциональную активность, аналогично действию некоторых провоспалительных цитокинов [85]. Дефензины обладают также активностью хематрактантов, играют роль в активации клеток адаптивного иммунного ответа [82, 85, 124].

Различные классы дефензинов отличаются друг от друга по химической структуре. Общим отличительным признаком дефензинов считаются короткие цепи аминокислотных последовательностей, насчитывающих от 28 до 51 аминокислотного остатка, в том числе до 6 аминокислотных остатков, богатых цистеином (аргинин, лизин). С помощью этих цистеиновых аминокислотных остатков пептиды образуют 1, 2 или 3 дисульфидные связи, обеспечивающие формирование трехмерной структуры. Структурные отличия подклассов дефензинов заключаются в позиции цистеиновых остатков в полипептидной цепи и количестве дисульфидных связей, что и определяет пространственную структуру молекулы. Например, в структуре дефензинов-α имеются одна или три дисульфидные связи (C1-C6, C2-C4, C3-C5), а сама молекула полипептидной цепи образует альфа спиральную пространственную структуру. В структуре дефензинов-β3 дисульфидных

мостика соединяют С1 и С5, С2 и С4, а также С3 и С6 [82, 176, 177]. Пространственная структура человеческих молекул дефензина-β2 очень напоминает противомикробные пептиды быка, такие как «трахеальный антимикробный пептид» (TAP) и «лингвальный антимикробный пептид» (LAP), а также энтеральный дефензин-β (EDB) [101, 177]. Дефензины-α были первыми обнаружены в первичных гранулах нейтрофилов. Известно, что нейтрофилы способны секретировать эти вещества в условиях воспалительной реакции [82].

Интенсивность синтеза дефензинов имеет зависимость от количества копий генов, в основном расположенных на 8-й паре хромосом человека. Известно, что у человека присутствует одновременно несколько копий гена и число копий варьирует от 2 до 15 [1]. Большее количество копий сочетается со снижением интенсивности синтеза дефензинов и риском развития бронхообструктивных заболеваний или сепсиса у человека. Полиморфизм G-20A (rs11362), C-44G (rs1800972), G-52A (rs1799946) гена DEFB1 ассоциирован с колонизацией дыхательных путей больных муковисцедозом *Pseudomonas aeruginosa.* Изучение нарушений синтеза дефензинов при различных воспалительных заболеваниях показало, что остые респираторные заболевания сопровождаются стимуляцией синтеза дефензинов -β1 и -β2 в назальном секрете [92, 101]. В другом исследовании авторы выдвинули гипотезу о том, что возможность персистирующей инфекции *P. Aeruginosae* у больных полипозом носа обусловлена снижением синтеза дефензина-β2. Было установлено, что клетки назального эпителия активно продуцируют молекулу дефензина-β2, но фибробласты подслизистого слоя и клетки назальных полипов не продуцируют данный антимикробный пептид [151], что объясняет снижение противомикробной защиты органов дыхания у больных полипозом носа.

Молекула дефензина-β2 продуцируется эпителиальными клетками различных органов, включая легкие, где источником синтеза являются эпителиальные клетки дыхательных путей и серозные клетки подслизистых бронхиальных желез. С помощью моноклональных антител было показано, что молекулы дефензина-β2 присутствуют в бронхиальном секрете. В этой среде дефензины проявляют содружественную активность вместе с лактоферином и лизоцимом, при этом являются молекулами, зависимыми от солевого состава бронхиального секрета [77]. Известно, что концентрации дефензинов -β1, -β2 и -β3 увеличиваются как в бронхиальном секрете, так и в сыворотке крови у больных с острыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей, а также при обострении хронических.

Хронические воспалительные заболевания возникают чаще на фоне снижения концентрации дефензинов в биологических жидкостях [86]. В том числе в некоторых исследованиях установлен дефицит дефензинов-α, продуцируемых нейтрофилами при заболеваниях органов дыхания. Причиной поражения слизистых оболочек в этих случаях, включая вирусные инфекции, авторы считают нарушение функциональной активности противомикробных пептидов. Например, известно, что дефензины-α обладают прямой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А и способны активировать поглощение вирусных частиц нейтрофилами. Дефензины-α ак-

тивно подавляют репликацию риновирусных и аденовирусных частиц. Молекулы дефензина-β2 обладают активностью против респираторно-синтициального вируса, который индуцирует синтез фактора некроза опуходи – α и синтез дефензина-β2 в неинфицированных клетках.

С-реактивный протеин

С-реактивный протеин является значимым клиническим маркером воспаления. Определяемый в крови СРП синтезируется клетками печени. Увеличение его синтеза опосредовано действием IL-1β и -6. Свое название белок получил в результате своей способности связываться с С-полисахаридом пневмококка. Но белок обладает способностью к высокоаффинным связям и с другими полисахаридами, фосфатидилхолином, а также с компонентами системы комплемента, с рецептором для Fc-фрагмента иммуноглобулинов, ионами кальция. Увеличение его концентрации в крови происходит в процессе воспалительной реакции, наблюдается рано и ассоциировано с фазой повреждения тканей. СРП усиливает фагоцитоз патогенных микроорганизмов и снижает их концентрацию в крови. Вместе с тем В.Н. Титов высказывает точку зрения, что СРП принимает участие в избирательном переносе жирных кислот в составе ЛПОНП. Он усиливает энергообеспечение воспалительных клеток организма и на конкурентной основе снижает потребление жирных кислот мышечными и паренхиматозными клетками [59, 60].

В наших исследованиях, выполненных на большом клиническом материале в различных клиниках Пермского края, подтверждена ассоциация высоких концентраций СРП в сыворотке крови с неблагоприятным исходом как постинсультного периода, так и течения реабилитационного периода после инфаркта миокарда. Так, у больных, перенесших инфаркт миокарда, увеличение концентрации СРП в крови более 3 мг/л, сохранявшееся в течение всего периода реабилитации, сопровождалось увеличением риска развития острого коронарного события в течение 1 месяца в 4,3 раза. Увеличение концентрации СРП более 1,5 мг/л отмечено у больных крупноочаговым инфарктом миокарда и больных с большей длительностью течения ИБС [282, 283]. У больных атеротромботическим ишемическим мозговым инсультом выявлена взаимосвязь концентрации СРП в крови и суммарного количества выявленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, частота повторного инсульта увеличивалась у больных с концентрацией СРП в крови более 5 мг/л [202, 203, 344].

В исследованиях, выполненных на больных, перенесших ишемический мозговой инсульт [244, 256], а также с ишемической болезнью сердца [245, 257] показано увеличение высвобождения СРП в культурах нейтрофилов, не зависимое от его концентрации в сыворотке крови. Наиболее выраженное увеличение синтеза СРП в культурах нейтрофилов отмечено у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и больных диабетической стопой в период обострения заболевания [269, 270, 330, 357].

Липопротеин(а)

ЛП(а) – липопротеиновая частица, содержащая транспортный белок апо(а). Структура ЛП(а) имеет общее строение с ЛПНП, т.е. включает молекулу холестерина, жирные кислоты и апоВ100 и обладает атерогенными свойствами, т. к. задерживается в сосудистой стенке. Оба апобелка соединены одной дисульфидной связью. Наличие дополнительного белка апо(а) препятствует соединению апоВ100 с соответствующим рецептором на поверхности клеток и поглощению всей молекулы. В результате происходит накопление ЛП(а) в крови и в сосудистой стенке. Кроме этого, апо(а) имеет близкое строение с плазминогеном, что создает конкуренцию за связывание с фибрином и нарушает процессы фибринолиза. Собственно апо(а) имеет домен неактивной сериновой протеазы, домен V и различное количество (от 12 до 51) доменов IV. Известны 34 изоформы апо(а), которые выявляются у разных индивидуумов и отличаются по длине молекулы, ее молекулярному весу и размерам. Все эти различия происходят по причине различного количества доменов IV кригля. Известно, что чем длиннее молекула апо(а), тем больше размеры ЛП(а), а концентрация в крови меньше. И наоборот, большие индивидуальные концентрации ЛП(а) обусловлены носительством гена, кодирующего синтез апо(а) небольшой длины. В результате нормальный уровень ЛП(а) в крови колеблется от 0,1 до 200 мкг/л [11, 12]. Нормальным содержанием ЛП(а) в крови считают менее 14 мкг/л. Но у темнокожих лиц его нормальная концентрация выше и часто достигает 30 мкг/л. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний для европеоидной расы считают очень высоким, если концентрация выше 50 мкг/л, высоким, если она более 30 мкг/л.

Существует точка зрения, что апо(а) связывается с ЛПНП и служит вектором для их поглощения клетками, участвующими в воспалительной реакции на стадии репарации. Он повышает поглощение клетками жирных кислот в составе ЛПНП. В экспериментальных работах авторы установили его участие в реакциях пролиферации гладкомышечных клеток и развития соединительной ткани. Это происходит при участии факторов роста, например трансформирующего фактора роста – β [60].

Известно, что метаболизм ЛП(а) происходит в почках и заболевания почек (диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность) могут вызывать увеличение его концентрации в крови. В том числе описано увеличение концентрации ЛП(а) больших размеров, что указывает, что изначальная, генетически опосредованная, обусловленная синтезом печеночными клетками, концентрация в крови была низкой. К сожалению, нет никаких данных о том, может ли ЛП(а) различаться в зависимости от происхождения из печеночных клеток и лейкоцитов. Само предположение о существовании двух разных аллелей ЛП(а) у одного человека представляется возможным в случае гетерозиготного носительства. Описано, что ЛП(а) выявляется в области атеросклеротической бляшки, при этом размеры ЛП(а) внутри липидного ядра и в крови были разными [11, 12]. Доказано, что высокие уровни ЛП(а) в крови являются фактором риска развития атеросклероза и тромбоза. ЛП(а) накапливается в области бляшек, обладая

сродством к интегрину-β2 (Mac-1) и к протеогликанам, а также активирует фактор транскрипции и синтез тканевого тромбопластина, запускающего внешний каскад коагуляции путем взаимодействия с VII-фактором свертывания крови.

Клиническое значение ЛП(а) у больных атеросклерозом подтверждено взаимосвязями высоких концентраций в сыворотке крови и поражением коронарных, а также каротидных сосудов. В том числе установлены взаимосвязи между концентрацией в крови и частотой выявления коронарного стеноза, превышающего 50 % [81, 121, 344, 345].

Исследование ЛП(а) в культурах лейкоцитов позволило выделить больных, перенесших ишемический мозговой инсульт, и пациентов с ишемической болезнью сердца, а также острой ишемией нижних конечностей, имеющих значительное увеличение показателя. Кроме этого, было доказано, что значительное увеличение синтеза нейтрофилами ЛП(а) является фактором риска развития нестабильных форм ИБС и повторного атеротромботического ишемического мозгового инсульта [344, 345, 357].

VII-фактор свертывания крови

VII-фактор свертывания крови представляет собой сериновую протеазу, обладающую аргинин-эстеразной активностью и состоящую из легкой и тяжелой аминокислотных цепей. Легкая цепь содержит два домена эпидермального фактора роста и G1a-домен. Тяжелая цепь представляет собой каталитический центр сериновой протеазы. Обе цепи соединены дисульфидной связью. Ген фактора VII локализован на длинном плече 13-й хромосомы в позиции 13q34 [46].

Функция фактора заключается в реализации внешнего каскада образования протромбиназы путем взаимодействия с тканевым тромбопластином в случаях повреждения стенки сосуда. Многочисленные научные исследования показали нарушения внешнего каскада образования протромбиназы у больных артериальной гипертензией [33, 34, 41], ИБС [353]. Высказана точка зрения о том, что увеличение концентрации активной формы VII-фактора в крови является независимым фактором риска развития атеросклероза [149, 161, 192]. Однако она не получила общего признания по причине незначительного распространения этого фактора среди больных ИБС и другими формами атеросклероза.

Нами было обнаружено, что нейтрофилы больных ИБС высвобождают достоверно больше VII-фактора, чем здоровые лица того же возраста или больные артериальной гипертензией. Учитывая, что стимуляция белоксинтезирующей функции лейкоцитов происходит в условиях тесного межклеточного контакта в области повреждения сосудистой стенки, было выдвинуто предположение об особой тромбогенной опасности у пациентов с обсуждаемым паттерном нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов и высоком риске развития ИБС.

Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда является продуктом синтеза преимущественно эндотелиальных клеток и в меньшей степени мегакариоцитов. Он может накапливаться в эндотелиальных клетках в тельцах Weibel-Palade или в альфа-гранулах тромбоцитов. Кроме этого, известно, что фактор является гликопротеином, представленным в мультимерной форме, и имеет сродство с коллагеном, гепарином, рецепторами к GP1b и GPIIb-IIIa, а также ДНК. Благодаря этому фактор Виллебранда принимает участие в образовании взаимосвязей между эндотелиальными клетками и тромбоцитами, между тромбоцитами, между тромбоцитами и лейкоцитами, между эндотелиальными клетками и нейтрофилами. Адгезивные свойства фактора Виллебранда делают его важным участником образования тромбоцитарных агрегатов, а также миграции нейтрофилов в сосудистую стенку [126]. В том числе нейтрофилы, экспрессирующие на своей поверхности ДНК, адсорбируют фактор Виллебранда, что определяет их способности склеиваться с эндотелиальными клетками и мигрировать в интиму сосудов [116, 143].

В мультимерной форме фактор проявляет сильно выраженные адгезивные свойства, которые снижаются при уменьшении степени полимеризации. Именно в этом направлении происходит деградация фактора под действием металлопротеиназы, имеющей в научной литературе аббревиатуру ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1-motif 13) [143]. Этот фермент продуцируется эндотелиоцитами, звездчатыми клетками печени и, по всей видимости, другими клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Дефицит количества или функциональной активности фермента сопровождается развитием тромботической тромбоцитопенической пурпуры или, в более легких случаях, каротидным атеросклерозом и другими сосудистыми заболеваниями [87, 94, 143, 155, 194].

Считается, что основная функция фактора Виллебранда заключается в реализации внутреннего каскада образования протромбиназы путем взаимодействия с VIII-фактором свертывания крови, для которого он является носителем и необходим для активации. Кроме этого, фактор Виллебранда предложено рассматривать в качестве маркера дисфункции/активации эндотелия и фактора риска развития осложнений у больных ИБС [33, 41]. Описано участие фактора Виллебранда в реализации внешнего каскада образования протромбиназы. Недавно появились данные об участии фактора Виллебранда в пролиферации гладкомышечных клеток, ангиогенезе и метастазировании опухолевых клеток [143].

В наших наблюдениях величина высвобождения фактора Виллебранда в культурах лейкоцитов больных ИБС, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и распространенным (множественным, сочетанным) атеросклерозом была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц того же возраста [345, 355, 357]. Концентрации фактора в супернатантах клеточных культур были увеличены в среднем в 100 раз, что позволяет думать, что предложенная нами модель изучения атеросклероза in vitro выявляет патогенетическую роль фактора в развитии этого заболевания.

Каково же происхождение фактора Виллебранда, обнаруживаемого в смешанной культуре лейкоцитов? В отличие от некоторых других белков и пептидов, для которых доказана или предполагается способность синтезироваться нейтрофильными лейкоцитами и высвобождаться из них, фактор Виллебранда не синтезируется лейкоцитами. Однако благодаря высокой адгезивной способности он может аккумулироваться на поверхности нейтрофилов, экспрессирующих ДНК [116]. Этот процесс активно проявляется при наличии двух условий. Первое – вступление нейтрофилов в т. н. NETosis – вариант программной гибели клеток, отличный от апоптоза или некробиоза [116]. В клинической практике массовое вступление нейтрофилов в это состояние наблюдается у больных сепсисом [126]. Второе условие – присутствие в кровотоке большого количества мультиполимеризованного фактора Виллебранда, что, с одной стороны, зависит от активности его синтеза и секреции эндотелиоцитами, а с другой– от недостаточной активности фермента ADAMTS13, вызывающего разрушение полимеризованного фактора и снижающего его способность к адгезии. Известно, что снижение активности разрушающего фермента может наблюдаться также у больных сепсисом при чрезмерном высвобождении нейтрофильной миелопероксидазы, вызывающей образование перекиси водорода, окисляющей активные центры фактора Виллебранда и препятствующей действию разрушающего фермента ADAMTS13 [94, 126; 155]. Следовательно, нейтрофилы будут носителями фактора Виллебранда в условиях повреждения/активации эндотелия, вступления ими в NETosis под влиянием провоспалительных цитокинов, в результате высвобождения миелопероксидазы, нарушающей функцию фермента ADAMTS13, а также если моноциты, присутствующие в смешанной культуре нейтрофилов, синтезируют недостаточное количество функционально активного фермента [94, 143, 155]. Это предположение объясняет, почему определение концентрации фактора Виллебранда в надосадочной жидкости смешанной культуры лейкоцитов более ценное, чем в сыворотке крови.

Предшественник мозгового натрийуретического пептида

Пептидная молекула proBNP привлекает большой интерес ученых в связи с высокой диагностической значимостью ее определения в сыворотке крови для выявления сердечной недостаточности. Молекула предшественника синтезируется кардиомиоцитами левого желудочка. Стимулом для активации синтеза служит растяжение кардиомиоцитов и рост объемного давления крови в левом желудочке. Увеличение концентрации proBNP в крови более 100 фмоль/мл обнаружено у больных сердечной недостаточностью со сниженной, менее 50 %, фракцией выброса и увеличением конечного диастолического объема левого желудочка. Незначительное увеличение показателя наблюдается у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, у которых имеется либо концентрическая гипертрофия, либо эксцентричное ремоделирование миокарда левого желудочка. Диагностическое значение в этих случаях имеет концентрация NT-proBNP более 300 фмоль/мл [40].

В наших наблюдениях было установлено как увеличение NT-proBNP в сыворотке крови больных сердечной недостаточностью, так и увеличение высвобождения proBNP в лейкоцитарных культурах больных с сочетанным течением ИБС и артериальной гипертензией. Причем, несмотря на гибель части нейтрофилов после 1-х суток культивирования, к 3-м суткам отмечено увеличение концентрации пептидной молекулы в супернатантах. Полученные результаты экспериментальных исследований можно объяснить с позиции подавления процессинга молекулы предшественника proBNP под влиянием лизосомальных ферментов. Аналогичные, по нашему мнению, механизмы могут наблюдаться в ишемизированном миокарде, где наблюдается не только изменение морфологии и функции кардиомиоцитов, но и скопление воспалительных клеточных элементов крови – лейкоцитов.

Ранее было доказано, что причиной увеличения концентрации proBNP в сыворотке крови больных сердечной недостаточностью является гликозилирование молекулы предшественника натрийуретического пептида, нарушение ее превращения в активную форму и снижение стимуляции диуреза, что необходимо для снижения преднагрузки на сердце [55]. Следовательно, увеличение концентрации proBNP в супернатантах смешанной культуры лейкоцитов больных сердечной недостаточностью, вероятно, можно объяснить с позиции участия лейкоцитов в гуморальной регуляции водно-электролитного обмена и гемодинамики. Перегрузка левого желудочка является стимулом к увеличению продукции предшественника BNP. Для его превращения в активную молекулу необходимо участие нейтрофилов, осуществляющих механизмы процессинга с помощью лизосомальных ферментов в условиях малой активности воспалительной реакции в миокарде. Клинические проявления сердечной недостаточности развиваются в случае нарушения превращения proBNP в активный пептид в результате гликозилирования пептидных молекул. Это приводит к накоплению молекул proBNP в нейтрофилах и высвобождению пептида в процессе гибели клеток. Вместе с тем полученные данные не исключают синтеза proBNP нейтрофилами de novo в условиях тесного межклеточного контакта in vitro.

Металлопротеиназы

MMPs являются протеолитическими ферментами, в состав молекулы которых входят некоторые металлы: цинк, кальций и другие. MMPs образуются в нейтрофилах, моноцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Они участвуют в реализации многих физиологических и патологических процессов, включая морфогенез, ангиогенез, репродукцию, деградацию экстрацеллюлярного матрикса, ремоделирование тканей, регуляцию иммунных реакций, модуляцию рецепторов TNF-α, IL-6, других цитокинов, миграцию клеток, эффекторные функции клеток иммунной системы, а также развитии опухолей, артритов, сердечно-сосудистых, легочных и других заболеваний. Существует не менее 25 типов белков этого семейства, которые условно делятся на коллагеназы (1-й, 8-й и 13-й типы), желатиназы, разрушающие базальные мембраны (2-й и 9-й типы), и стромелизины (3-й

и 7-й типы), мембраносвязанные MMPs (14–17-й типы) и другие (12-й тип). Сериновые протеазы также относятся к MMPs и принимают активное участие в деградации поврежденных тканей, включая эластические и коллагеновые волокна [127, 174, 197].

С учетом того, что ремоделирование и дезинтеграция межклеточного матрикса являются важными этапами развития атеросклеротической бляшки, интерес ученых вызывали биологически активные вещества, разрушающие коллаген и эластин интимы артериальной стенки. Исследования показали, что MMP-1, -2, -3 и -9 , а также моноцитарный хемотаксический протеин – 1 принимают непосредственное участие в этих процессах [132, 156, 162, 186].

Наиболее значительная роль MMPs в развитии атеросклероза заключается в уменьшении толщины покрышки атеросклеротической бляшки, ее разрушении, что приводит к непосредственному контакту липидного ядра с компонентами крови, инициирует тромбоз и развитие осложнений заболевания в виде острого коронарного синдрома или мозгового инсульта [179].

MMPs 2-го, 9-го типов играют важную роль в процессах моделирования сосудистой стенки у больных различными формами атеросклероза, включая каротидный и коронарный атеросклероз. Сывороточная концентрация MMP 9-го типа отражает распространенность атеросклероза и толщину комплекса интима-медиа в сонной артерии [186]. Более того, попытки блокировать активность MMP 9-го типа были успешными и предотвращали развитие атеросклеротической бляшки на фоне гиперхолестеринемической диеты [112, 158, 163].

MMPs являются непосредственными участниками воспаления в атеросклеротической бляшке, что ассоциировано с их высвобождением нейтрофилами и макрофагами. Установлено, что MMP-9 значительно преобладает в структуре бляшки у больных острым коронарным синдромом по отношению к стабильному течению заболевания [139]. Определение локализации MMPs в сосудистой стенке предложено в качестве маркера нестабильности атеросклеротических бляшек и оценки персонального риска развития инфаркта миокарда или инсульта [174].

Патологическая роль MMP-2 была продемонстрирована на модели атеросклеротической аневризмы аорты у мышей, дефицитных по наличию аполипопротеина Е [125]. Дефицит MMP-2 не снижал способность ангиотензина II индуцировать атеросклеротическое поражение аорты, но изменял морфологическое строение бляшки, предупреждая развитие аневризмы. Ситуация вновь становилась неблагоприятной, если вместо MMP-2 в область атеросклеротического повреждения вводили MMP-9.

Кроме этого, области аневризматического поражения аорты характеризуются дефицитом фермента, ингибирующего активность MMPs,– TIMP-1 [141].

MMP-8 также принимает участие, стимулируя развитие атеросклероза. Ее роль заключается в конвертации ангиотензина-1 в ангиотензин-2 и стимуляции экспрессии молекулы адгезии VCAM-1 [134].

Если роль коллагеназ и желатиназ можно назвать провоспалительной, то роль мембраносвязанных металлопротеиназ ADAM и ADAMTS, активируемых через PPARγ-рецепторы, можно считать противовоспалитель-

ной, направленной на снижение количества активированной MMP-9 [197]. Кроме этого, известно, что ADAMTS 13 участвует в деградации фактора Виллебранда, разрывая мультимер и снижая адгезивные свойства фактора [143]. Авторы подчеркивают, что активация PPARγ-рецепторов оказывает противоатеросклеротическое действие, в то время как провоспалительные цитокины IL-1β, TNF-α и IL-6 угнетают активность ADAM и ADAMTS, стимулируют высвобождение и активацию MMP-9, что ведет к инициации миграции моноцитов в сосудистую стенку, разрушению покрышки бляшки и развитию осложненных форм атеросклероза. Действие ADAM и ADAMTS проявляется в присутствии 9-цис-ретиноевой кислоты и стимулируется через PPARγ-рецепторы. Металлопротеиназа ADAM 17 выполняет важную функцию регуляции TNF-α, снижая его концентрацию и его рецептора в крови [197].

Продуцентами MMPs являются нейтрофилы и макрофаги, поэтому атеросклероз активно развивается у больных другими хроническими заболеваниями, в патогенезе которых принимают участие нейтрофилы и установлено нарушение соотношения протеазы-антипротеазы. Например, активный синтез MMPs 2-го, 8-го, 9-го и 12-го типов этими клетками признается главной причиной перестройки легочной паренхимы у больных ХОБЛ [79]. Вероятно, определение этих белковых молекул в лейкоцитарных культурах в условиях тесного межклеточного контакта может иметь клиническое значение для выявления случаев прогрессирующего течения заболевания.

Липокалины

Липокалин известен как белок, содержащийся в крови и клетках различных органов, включая гранулы нейтрофилов, относящийся к пептидам, выполняющим транспортные и антимикробные функции [102, 110]. В частности, дефицит липокалина-2 в дыхательных путях предрасполагает к инфекции *Klebsiella pneumoniae* [93]. Кроме нейтрофилов белок обнаруживается в макрофагах, адипоцитах, бронхах, легочной ткани, кишечнике, печени, почках и других органах. Липокалин, содержащийся в нейтрофильных гранулах и ассоциированный с желатиназой, связывается не только с жирными кислотами и участвует в их транспорте, но также с металлопротеиназой-9 и препятствует ее дезинтеграции под влиянием тканевого ингибитора металлопротеиназ– 1 [120]. В недавних исследованиях было показано, что гистохимическим методом липокалин выявляется в атеросклеротических бляшках при остром коронарном синдроме, а его уровень в сыворотке крови ассоциирован с высоким риском развития кардиоваскулярных событий [154].

Кроме этого, липокалин, ассоциированный с желатиназой, выявляется гистохимически в каротидных атеросклеротических бляшках. Его влияние на макрофаги, гладкомышечные и эндотелиальные клетки является стимулирующим фактором для продукции провоспалительных медиаторов, включая ИЛ-6, -8 и хемотрактантный протеин –1 [105]. Участие липокалинов в развитии воспалительной реакции и атеросклероза подтверждено уже во многих исследованиях и указывает на патогенетическую роль нейтрофилов в инициации этого заболевания.

Белок, переносящий жирные кислоты

Среди белков и пептидов, ассоциированных с развитием осложнений атеросклероза, особое место занимает белок, связывающий жирные кислоты. Он участвует во внутриклеточном транспорте жирных кислот из цитоплазмы в ядро. Этот процесс приводит к активации внутриядерных рецепторов PPAR, а также к инициации транскрипции некоторых генов. В эксперименте блокада белка, связывающего жирные кислоты, приводила к отмене активации PPARs [190].

Существует «сердечная» фракция белка, связывающего жирные кислоты, выявляемая в кардиомиоцитах и других мышечных клетках. Ее появление в сыворотке крови маркирует клеточную гибель и может быть маркером некроза кардиомиоцитов. Увеличение ее концентрации в крови было предложено в качестве маркера острого инфаркта миокарда [36, 60].

Если повышение концентрации БПЖК в крови ассоциировано с развитием ОКС, то в надосадочной жидкости смешанной культуры лейкоцитов больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых лиц зарегистрированы минимальные концентрации сердечной фракции белка [347]. Его содержание не имело зависимости от нозологической формы, распространенности атеросклероза или фазы заболевания, а также стимуляции TNF-α, что объясняется адсорбцией на лейкоцитарных мембранах и высокой тканевой специфичностью. Эти данные косвенно подтверждают, что другие белки, высвобождаемые нейтрофилами в культуре, либо синтезируются этими клетками, либо образуются в результате механизмов процессинга с участием внутриклеточных ферментов.

Фосфолипаза A_2

В научной литературе обсуждается структура и биологическая роль 19 групп ферментов, именуемых фосфолипазами, которые разделены на четыре основных типа. Это секретируемый тип фосфолипазы A_2 (sPLA2), цитозольный тип (cPLA2), кальцийнезависимый (iPLA2) и тромбоцит-активирующий фактор ацетилгидролзаза/ оксидазный, ассоциированный с липопротеидами ((Lp)PLA2). Каждый представленный тип фосфолипазы A_2 ассоциирован с различными вариантами метаболизма липидов и прогрессированием ряда заболеваний, что стимулирует поиск ингибиторов этих медиаторов [90].

Фосфолипаза A_2 содержится в змеином и пчелином ядах, присутствует в панкреатическом соке, синовиальной жидкости, может быть выделена из макрофагов и многих других тканей человека. Особый интерес к этой группе ферментов обусловлен их способностью активировать нейтрофилы как посредством ферментативной реакции и взаимодействием с мембранными фосфолипидами, так и рецепторным механизмом, путем взаимодействия с молекулой интегрина. Кроме этого, секреторная фосфолипаза A_2 синтезируется и накапливается в нейтрофильных гранулах, а также стимулирует синтез нейтрофилами ангиогенных молекул. Фосфолипаза A_2 является сильным стимулятором различных нуклеарных факторов, принимает уча-

стие в ангиогенезе, развитии атеросклероза и прогрессировании онкологических заболеваний [111, 142, 187, 200].

Секреторная фосфолипаза A_2 отличается от других типов низким молекулярным весом (13–15 kDa), наличием остатков гистидина в каталитическом локусе, присутствием иона кальция в активном центре, а также шестью постоянными дисульфидными мостиками и 1–2 вариабельными дисульфидными связями. Механизм действия фосфолипазы A_2 заключается в извлечении протона водорода из молекулы воды во 2-м положении эфирной связи, что приводит к последующей нуклеофильной реакции. При этом, в случае секреторной фосфолипазы A_2, активация молекулы воды происходит в результате действия диады гистидин/аспарагин в присутствии ионов Ca^{2+}.

Известно, что секреторная фосфолипаза A_2 обладает противомикробной активностью. Кроме этого, секреторная фосфолипаза A_2 связывает молекулы интегрина и в этой паре проявляет провоспалительные свойства [142, 152, 172].

Известно, что секреторный тип фосфолипазы A_2, а именно группы V, синтезируется и накапливается в гранулах нейтрофилов, а в последующем принимает участие в генерации активных форм кислорода этими клетками путем высвобождения олеиновой кислоты из мембранных фосфолипидов, а также взаимодействует с молекулами интегрина на мембране нейтрофилов и стимулирует синтез этими клетками ангиогенных факторов, таких как Васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF)-A, Ангиопоэтин-1 (Ang1) и CXCL8/IL-8 [142]. Известны и другие механизмы активации фосфолипазы A_2 в нейтрофилах, что может происходить под влиянием различных стимулирующих факторов. Фосфолипаза A_2 может иметь мембранное происхождение, а также может поступать из нейтрофильных гранул. Активность фермента также может проявляться либо только на поверхности мембран и заключаться в образовании продуктов 5-HETE, лейкотриенов и тромбоцит-активирующего фактора, либо включать внутриклеточные посредники (G-протеин (guanine nucleotide-dependent protein), протеинкиназу С и другие) [83].

Первоначально цитозольная фосфолипаза A_2 была выделена из тромбоцитов. Этот тип фермента содержит в активном центре диаду остатков аминокислот серин/аспарагин и нуждается в ионах Ca^{2+} для активации. Действие фермента проявляется только в отношении арахидоновой кислоты во втором положении эфирной связи фосфолипидов, что приводит к активному образованию провоспалительных эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. Поэтому цитозольный тип фосфолипазы A_2 имеет важное клиническое значение при воспалительных заболеваниях. В настоящее время идет активный научный поиск механизмов реализации эффектов цитозольной фосфолипазы A_2. Установлено, что ее активность зависит от наличия двух взаимодополняющих центров, один из которых представлен вторым доменом, отвечающим за связывание фермента с липидами в присутствии ионов Ca^{2+}, а второй представляет каталитическую a/b гидролазу. Активность фермента возрастает в присутствии вторичных липидных посредников, таких как ceramide-1-phosphate (36) и phosphatidylinositol (4, 5) bisphosphate. Первые исследования показали высокую противовоспалительную активность ингибиторов цитозольной фосфолипазы A_2 при воспалительных заболеваниях кишечника.

Известно, что определенные генетические аллели цитозольного типа фосфолипазы A_2 ассоциированы с предрасположенностью к некоторым социально значимым заболеваниям. Например, аллель А1, выделенная из лимфоцитов, продемонстрировала протективный эффект в отношении болезни Альцгеймера, отличающейся поздним началом заболевания в популяции жителей Бразилии. В то же время А2 генотип цитозольной фосфолипазы A_2, выделенный из тромбоцитов, был ассоциирован с развитием шизофрении [98].

Цитозольный тип фосфолипазы A_2 активно изучается в связи с участием нейтрофилов в развитии сепсиса [136].

Кальцийнезависимая фосфолипаза A_2 была выделена из макрофагов. Она также нацелена на гидролиз эфирной связи во втором положении фосфолипидной молекулы, но в отличие от предыдущего типа не имеет строгой специфичности в отношении арахидоновой кислоты, проявляет также лизофосфолипазную активность. Данный тип фосфолипазы A_2 проявляет комплексную активность и участвует в таких процессах, как формирование костной ткани, реализация механизмов апоптоза, в секреции инсулина, образовании спермы, а также регенерации аксонов нервных клеток, вовлечении и направленной миграции моноцитов.

Тромбоцит-активирующий фактор ацетил липидная-фосфолипаза A_2 гидролаза/оксидаза, связанная с липопротеидами, выделена из плазмы крови и проявляет активность путем ацетилирования и гидролиза тромбоцит-активирующего фактора, вызывая противовоспалительный эффект. Причем ее активность в отношении тромбоцит-активирующего фактора не строго специфична и заключается в препятствии связывания биологически активного вещества с липидами. В то же время этот тип фосфолипазы A_2 был в последние годы обозначен как маркер ишемической болезни сердца и фактор, способствующий нестабильному состоянию атеросклеротических повреждений артерий [90]. Отмечено, что снижение активности сывороточной липазы отличает больных криптогенным циррозом печени от больных с известной этиологией заболевания [73].

Представленный краткий обзор разнонаправленных биологических эффектов четырех типов фосфолипазы A_2 подтверждает гипотезу о том, что нейтрофилы являются важным звеном атерогенеза за счет белоксинтезирующей активности.

Таким образом, в результате нарушения белоксинтезирующей и ряда других метаболических функций нейтрофилов у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы создаются условия для высвобождения липопротеидных комплексов в результате секреции или гибели этих клеток, что ведет к последующему накоплению атерогенных субстанций в сосудистой стенке и других тканях. Во многих случаях такие липопротеидные комплексы являются труднометаболизируемыми и стимулируют превращение моноцитов в «пенистые клетки», вовлекаемые в механизмы атерогенеза, местной воспалительной реакции и тромбообразования. К белкам и пептидам, участвующим в описанных процессах, относятся дефензины-α, СРП, proBNP, фактор Виллебранда, VII-фактор свертывания крови, ЛП(а), металлопротеиназы и некоторые другие.

ГЛАВА 6. РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ

Ключевые положения

Регуляция функциональной активности нейтрофилов, включая белоксинтезирующую, в основном осуществляется путем цитокиновых взаимодействий с рецепторным полем клетки. Конечный результат определяется величиной сигнала и спектром биологически активных веществ, участвующих в регуляции. Нейтрофилы имеют рецепторы для взаимодействия с фактором некроза опухоли – α, интерлейкином-1β, а также другими цитокинами. В смешанной культуре лейкоцитов, белоксинтезирующая функция нейтрофилов изменяется под влиянием указанных факторов, так же как под влиянием интерлейкинов -2 и -6. Бактериальные липополисахариды также принимают активное участие в регуляции синтеза противомикробных пептидов. Кроме этого, сенсибилизированные лимфоциты изменяют белоксинтезирующую активность нейтрофилов путем высвобождения фактора некроза опухоли – α после контакта лейкоцитов с причинно-значимым антигеном (уровень доказательности D).

Регуляция функциональной активности нейтрофилов, включая белоксинтезирующую, изучена недостаточно. В процессе жизни нейтрофила регулирующие влияния могут происходить либо в период созревания клетки в костном мозге, либо в период нахождения в кровотоке, либо после миграции в ткани и в период участия в воспалительном процессе. Регуляция осуществляется преимущественно путем цитокиновых взаимодействий с рецепторным полем клетки или под влиянием ростовых факторов. Конечный результат опреляется величиной сигнала и спектром биологически активных веществ, участвующих в регуляции.

Белоксинтезирующая функция преимущественно осуществляется в период костномозгового созревания клетки. Но известно, что транскрипция генов осуществляется и в период тканевого функционирования нейтрофила [182]. Например, нейтрофил участвует как в высвобождении конститутивных дефензинов, т. е. дефензинов-α (1, 2), а также индуцибельных дефензинов-α (3, 4) [100]. Индукция синтеза дефензинов осуществляется под влиянием бактериальных липополисахаридов и усиливается TNF-α и IL-1β. Внутриклеточным посредником сигнала является нуклеарный фактор κβ.

Известно, что синтез и высвобождение нейтрофилами дефензинов зависит от количества копий гена, расположенного на 8-й паре хромосом. Но, кроме генетически запрограммированной силы ответа на различные стимулы, необходимо понимать, какие внешние воздействия могут изменять белоксинтезирующую функцию нейтрофилов, принимающую участие как в развитии инфекционных, так и хронических неинфекционных заболеваний человека.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что стимулирующим влиянием на белоксинтезирующую функцию обладают тесный межклеточный контакт, липополисахаридные комплексы и провоспалительные цитокины [76, 88, 119, 146, 256]. Из них липополисахариды и

TNF-α действует непосредственно на рецепторы нейтрофилов и увеличивает активность нуклеарного фактора κβ. В научной литературе опубликованы результаты экспериментальных работ, продемонстрировавших наличие неполноценных рецепторов к другим цитокинам. Ряд исследователей обнаружили β-цепь рецептора к IL-2 на нейтрофилах, а также рецепторы к IL-6 [76, 140]. Пептидные β-цепи рецептора к IL-2 также могут включать внутриклеточные сигнальные пути. Кроме этого, указанные факторы способны действовать опосредованно, стимулируя высвобождение TNF-α из моноцитов и лимфоцитов в смешанной культуре лейкоцитов или организме человека.

Схема регуляции ЛВСЛ с участием провоспалительных цитокинов представлена на рис. 7.

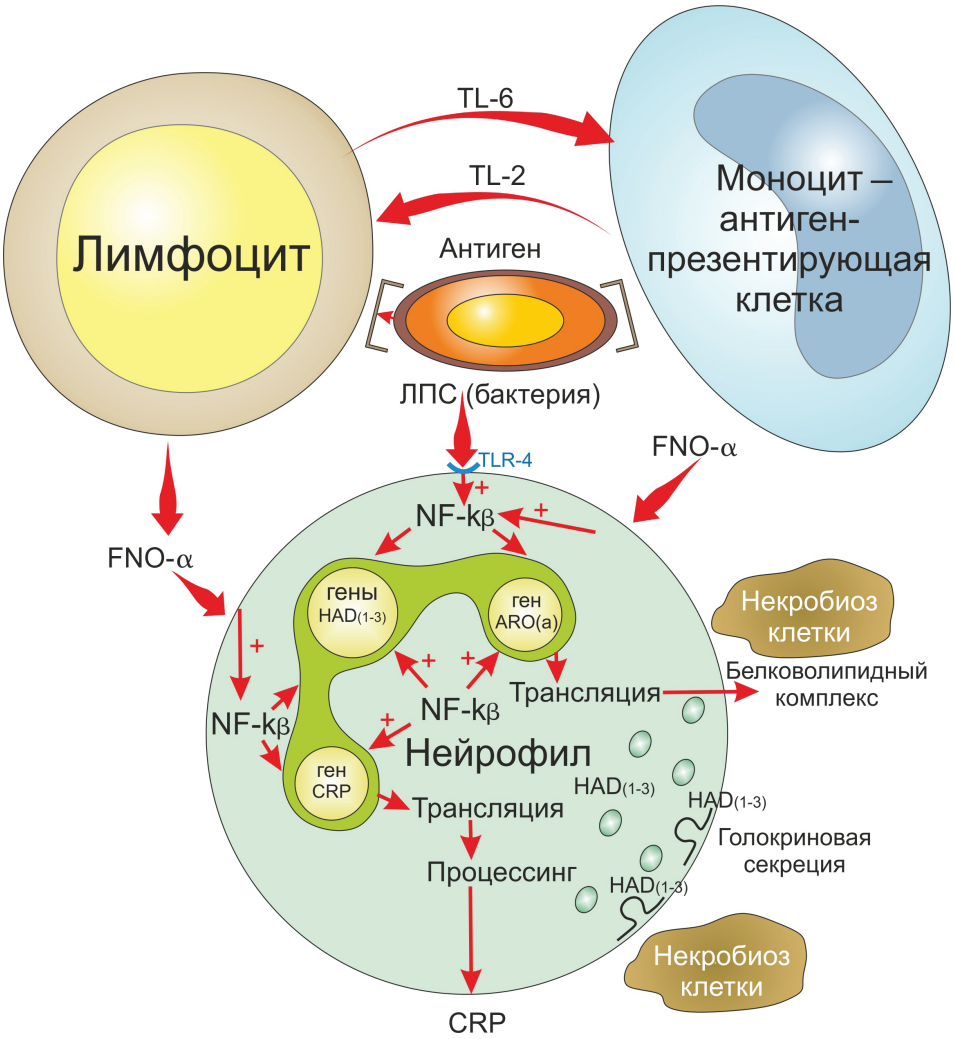

Рис. 7. Схема регуляции белоксинтезирующей функции нейтрофилов

Механизмы накопления белков и пептидов нейтрофилами могут быть различными: включая адсорбцию и захват в период нахождения в кровотоке, синтез de novo, процессинг как ранее синтезированных молекул, так и заквaченных извне.

В клинических исследованиях не выявлены корреляционные взаимосвязи между величиной ЛВСЛ и концентрацией СРП в сыворотке крови, а также ЛП(а), дефензинов, VII-фактора свертывания крови и фактора Виллебранда, так как сывороточные белки синтезированы преимущественно в печени и отражают острую системную воспалительную реакцию, стимулированную провоспалительными цитокинами ранее, в другой момент времени. Установлены взаимосвязи величины ЛВСЛ с концентрацией СРП в лейкоцитарных супернатантах, а также активностью синтеза и высвобождения нейтрофилами ряда других белков, принимающих участие в развитии атеросклеротического повреждения сосуда.

Экспериментальное изучение влияния TNF-α на ЛВСЛ независимо друг от друга провели несколько ученых из Пермского государственного медицинского университета. В 2003 году В.Ю. Мишланов показал, что TNF-α стимулирует ЛВСЛ у больных ИБС, а также больных ревматоидным артритом и ХОБЛ [245, 291]. В 2008 г. О.В. Обухова и в 2011 г. Т.В. Бурцева подтвердили стимулирующее влияние указанного провоспалительного цитокина на ЛВСЛ [345, 354].

Роль IL-1β оказалась неоднозначной даже в тестах с лейкоцитарными культурами, полученными от практически здоровых лиц и больных различными нозологическими формами. У больных ревматоидным артритом ИЛ-1β снижал величину ЛВСЛ, а у больных ИБС и пневмонией – увеличивал (Мишланов В.Ю., неопубликованные данные).

Синтетический аналог IL-2 – ронколейкин – стимулировал ЛВСЛ в смешанной культуре лейкоцитов больных ИБС [256].

В иследованиях Т.А. Жуйковой показана способность IL-6 стимулировать ЛВСЛ у больных ИБС [349].

Экспериментальные исследования, направленные на изучение принципов регуляции ЛВСЛ, а также синтеза и высвобождения нейтрофилами конкретных белков и пептидов, необходимо продолжать. Учитывая ранее полученные данные о стимулирующем влиянии бактериальных липополисахаридов на синтез дефензинов, следует предполагать, что такой же механизм должен активировать синтез некоторых других белков в культурах нейтрофилов. Если это предположение окажется верным, то необходимо изучить, какие микроорганизмы стимулируют преимущественно синтез дефензинов (определенных классов и видов), а какие могут увеличивать синтез апо(а), VII-фактора свертывания крови или других белков, участвующих в репаративных процессах, тромбообразовании или воспалении. Не исключено, что реакция на липополисахариды одного и того же микроба будет различной у здоровых лиц и больных тем или иным хроническим заболеванием.

Интересным является возможность стимуляции ЛВСЛ антигенами микроорганизмов у сенсибилизированных ранее пациентов. В единичных наблюдениях было показано, что введение гонококкового антигена в смешанную культуру лейкоцитов сенсибилизированных ранее пациентов вызывает

многократную стимуляцию ЛВСЛ по отношению к пробе без добавления антигена. Возможным объяснением этому факту является взаимодействие антигена с сенсибилизированными лимфоцитами в культуре, что могло увеличить высвобождение ими TNF-α, стимулирующего белоксинтезирующую функцию нейтрофилов (Мишланов В.Ю., неопубликованные данные).

В настоящее время неизученными остаются вопросы стойкого изменения белоксинтезирующей функции нейтрофилов под влиянием хронической инфекции различными возбудителями. Нельзя исключить, что это может стать причиной развития хронического неинфекционного заболевания, например ИБС, цереброваскулярной болезни, которые ассоциированы с определенными спектрами белков синтезируемых и высвобождаемых нейтрофилами в смешанной культуре лейкоцитов. Длительная микробная стимуляция, вероятно, может значительно и на длительное время менять условия реализации противомикробной защиты человека.

Таким образом, в естественных условиях белоксинтезирующая функция нейтрофилов может реализоваться в условиях тесного межклеточного контакта, что осуществимо в сосудистой стенке или тканях после миграции клеток из сосудистого русла. Интенсивность белоксинтетической функции определяется как генетическими факторами, так и активирующим влиянием различных биологически активных веществ, действующими через соответствующие рецепторы, включая цитокины. Спектр этих стимулирующих факторов может изменить не только интенсивность белоксинтезирующей функции, но и соотношение высвобождаемых белков и пептидов. Не исключается, что спектр белков, высвобождаемых лейкоцитами, меняется под влиянием тех или иных бактериальных токсинов и липополисахаридов. Это могло бы стать причиной стойкого изменения белоксинтезирующей функции нейтрофилов, что ассоциировано с определенным вариантом течения хронического воспаления и развитием конкретного хронического заболевания человека, например, такого как ИБС или цереброваскулярная болезнь, или причиной значительного изменения противомикробной защиты организма человека.

ГЛАВА 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Ключевые положения

Носительство определенных генетических аллелей, регулирующих синтез белков и пептидов, увеличивает вероятность нарушений функциональной активности нейтрофилов и развитие атеросклероза (уровень доказательности B, C). В большинстве случаев конечный результат зависит от сочетанного действия нескольких неблагоприятных генетических факторов.

Геном человека имеет несколько аллелей генов, кодирующих белки и пептиды, участвующих в атерогенезе. В настоящее время определенная информация имеется в отношении аллельных генов apo(a), VII-фактора свертывания крови, СРП, некоторых дефензинов и других молекул. Не исключается, что определенные аллели генов белков, участвующих в развитии атеросклероза, увеличивают риск его развития. Например, замена тимина на цитозин в кодирующей области гена apo(a) ведет к появлению полипептидной цепи, отличающейся по способности к гликозилированию. Однако убедительных данных, указывающих, что мутации в кодирующей области гена apo(a) влияют на его концентрацию в крови, не получено, аналогично как и мутаций, влияющих на формирование связей с остатками лизина, участвующих во взаимосвязях apo(a) с субстратом [131]. В другом большом исследовании было установлено, что один из 5 исследованных авторами полиморфизмов – $(TTTTA)_n$ повтор в положении 1400 – был связан с увеличением концентрации Lp(a) в крови [89].

Полиморфизм гена СРП, в виде минорных аллелей rs1800947 (2667G>C) и rs1205 (3872C>T), снижает концентрацию биологически активного вещества, что ассоциируется с уменьшением риска неблагоприятного прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда, в европейской популяции [130]. Похожие взаимосвязи генетического полиморфизма с уровнем СРП в крови были выявлены в испанском исследовании [145].

В другом исследовании установлена ассоциация мажорного аллеля m301G>A>T и минорного аллеля 3u2131C>T с низкой концентрацией СРП. Напротив, минорный аллель i178T>A был ассоциирован с высокой концентрацией СРП в крови больных с метаболическим синдромом [180].

В популяции американских медицинских работников было установлено, что аллель гена СРП 2667G>C был ассоциирован с высоким риском развития коронарной болезни сердца, 4741G>C с 40%-ным увеличением концентрации СРП, а 1919A>T и 3014G>A – с 20%-ным увеличением концентрации СРП в крови. Снижение концентрации СРП связано с одиночными полиморфизмами гена 2667G>C 3872C>T, что сопровождалось снижением концентрации белка крови на 22–37 % [159].

Выраженная зависимость развития кардиоваскулярных событий, включая смерть, развитие инфаркта миокарда или мозгового инсульта, выявлена в американском исследовании. Наличие аллелей 1919T и 790T было связано с высоким уровнем СРП в крови, а снижение концентрации белка – с аллелями 3872A и 2667C. Развитие мозгового ишемического инсульта обнаружено при носительстве аллеля 1919T и инфаркта миокарда – 790T (только

в популяции темнокожего населения). Снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировано с носительством аллелей 2667C и 3872A [133].

Предполагается, что некоторые белки и пептиды, участвующие в регуляции системных воспалительных реакций, пролиферации или активирующие механизмы тромбообразования, имеют несколько изоформ, каждая из которых кодируется отдельным геном. Мутация гена VII-фактора свертывания крови приводит к снижению активности молекулы на 72 % и, напротив, снижает риск тромбозов.

Роль дефензинов в развитии клинических проявлений атеросклероза, в т. ч. конкретной нозологической единицы – ИБС, остается предметом научного исследования и дискуссии. С одной стороны, возрастное снижение продукции дефензинов-α(1–3) создает предпосылки для увеличения продукции ЛП(а), СРП, VII-фактора свертывания крови, повышая риск атерогенеза. С другой – в клиническом исследовании В.Е. Владимирского установлено увеличение продукции индуцибельных противомикробных пептидов под влиянием TNF-α у больных стенокардией по отношению к контрольной группе практически здоровых лиц [347].

Гены, кодирующие синтез дефензинов человека, расположены на 8-й паре хромосом. В научной литературе используется обозначение генов 8p22–8p23. Известно, что у человека присутствует одновременно несколько копий гена и число копий варьирует от 2 до 15. Результаты проведенных исследований показали, что интенсивность продукции дефензинов определяется количеством копий гена. Причем именно большее количество копий сочетается со снижением интенсивности синтеза дефензинов [1].

Такая сложная организация генетической регуляции позволяет выделить фенотипы пациентов, характеризующиеся условно обозначенным высоким, умеренным и низким уровнем синтетической активности по каждому белку или пептиду, а также высокой, умеренной или низкой функциональной активностью биологически активного вещества. Следствием является индивидуальная реакция организма человека на один и тот же стимул (физиологический или патогенный фактор). Реакция организма может различаться по концентрации острофазового белка, по его активности, а также по спектру синтезированных белков острой фазы. В научной литературе представлены результаты исследований, частично подтверждающие высказанное предположение. В том числе выявление аллельного гена СРП rs1800947 ассоциируется с низким уровнем СРП в крови, но с определенным риском развития системной красной волчанки. Наличие одного аллеля не связано с развитием того или иного заболевания, и требуется наличие других предрасполагающих аллелей. Например, аллельный ген rs1130864 ассоциирован с высоким уровнем СРП в крови. Увеличение продукции антител у больных системной красной волчанкой было связано с другим аллелем гена СРП, а именно CRP4 (по аббревиатуре авторов статьи) [171].

Учитывая, что некоторые изоформы белков и пептидов обладают способностью инициировать развитие патологических процессов, включая атеросклероз, появились рекомендации по развитию генетического типирования здоровых и больных людей с целью построения прогностических мо-

делей развития того или иного заболевания, моделей реакции на различные лекарственные вещества или на хирургические интервенции, связанные с установкой протезов или стентов в различных участках сосудистого русла. В настоящее время получили распространение методы лабораторного скрининга на наличие генетических аллелей ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, СРП. Вместе с тем точность такого прогноза остается недостаточной по причинам, связанным с реализацией генетической предрасположенности по отдельным генам, включая пострепликационные механизмы процессинга, регулируемые другими группами генов и экстрацеллюлярными факторами. Возможно, более ценной окажется информация о спектре и количестве копий генов, ответственных за определенные белки и пептиды, роль которых доказана в развитии конкретного заболевания.

Изучение генетических факторов нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов будет способствовать поиску новых методов профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В научной литературе представлены результаты исследований свойств некоторых бактериальных лизатов, растительных экстрактов и генетических векторов на основе ДНК аденовируса, применяемых для стимуляции синтеза дефензинов. Но результаты клинических исследований полученных лекарственных субстанций пока не представлены.

Таким образом, в основе формирования фенотипа белоксинтезирующей активности нейтрофилов конкретного человека лежит генетическая информация, определяющая интенсивность и структурно-функциональные свойства конкретных белковых и пептидных молекул. В настоящее время изучены механизмы генетического кодирования дефензинов, апо(а), VII-фактора свертывания крови, СРП, некоторых других биологически активных веществ, значимых в реализации белоксинтезирующей функции нейтрофилов. Однако результаты клинических исследований показывают, что в достижении конечного результата принимает участие слишком большое количество генов, действующих на этапах синтеза и процессинга биологически активной молекулы. Поэтому информация о дефектах одного гена часто не имеет большого клинического значения. Необходимо продолжение исследований регуляции белоксинтезирующей функции нейтрофилов на уровне генома, особенно в отношении факторов, влияющих на функциональную активность отдельных генов и на конечный результат изменения функции.

ГЛАВА 8. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ

Ключевые положения

Развитие сердечно-сосудистого заболевания представляет собой порочный круг взаимосвязанных патологических нарушений на молекулярном, клеточном, органном уровнях и состояния всего организма. Артериальная гипертензия является общепризнанным клиническим фактором повреждения сосудистой стенки и развития атеросклероза (уровень доказательности А). Молекулярными факторами риска являются нарушения синтеза острофазовых белков, в том числе в результате белоксинтезирующей функции нейтрофилов, мигрирующих в зону повреждения артериальной стенки, и увеличение ЛВСЛ (уровень даказательности С). Клиническая форма заболевания в определенной мере зависит от характера нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов наряду с другими, в настоящее время малоизученными, факторами. Такое нарушение может сопровождаться избыточным синтезом противомикробных пептидов (дефензинов-α(1–3)), острофазовых белков (С-реактивный белок и др.), тромбофилических белков и пептидов (ЛП(а), VII-фактор свертывания крови, фактор Виллебранда), а также различных регулирующих молекул, включая proBNP. Реализация сердечно-сосудистого континуума зависит от характера нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов и может развиваться в направлении артериальных тромбозов, ишемии органов-мишеней и/или сердечной недостаточности. В некоторых клинических ситуациях нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов увеличивает риск смерти больного сердечно-сосудистым заболеванием (уровень доказательности С).

Термин «сердечно-сосудистый континуум» ввели V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г. Под этим термином ученые понимали последовательное и прогрессирующее развитие цепочки событий, каждое звено которой повышает риск наступления следующего, от факторов риска коронарного атеросклероза у больного без каких-либо клинических проявлений заболевания до финальных стадий развития коронарной болезни сердца в виде сердечной недостаточности. Инициирующими являются факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, главными из которых названы артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение и некоторые другие [2, 14, 104, 150]. Основными звеньями процесса являются развитие атеросклероза, коронарной болезни сердца, сосудистых тромбозов, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, ремоделирование миокарда, развитие хронической сердечной недостаточности и наступление смерти.

Нарушение липидвысвобождающей способности лейкоцитов также легко встраивается в указанную цепь кардиоваскулярных событий в качестве не только начального фактора риска – триггерного механизма, но и патогенетического элемента последующих звеньев. Имея свойство активировать синтез пептидов и белков, связывающих холестерин, в ответ на любое повреждение или инфекционную интервенцию, нейтрофилы предрасположенных людей отвечают избыточным синтезом ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, СРП, proBNP, фактора Виллебранда, некоторых метал-

лопротеиназ и других молекул. Их накопление в артериальной стенке ведет к связыванию молекул холестерина и активации местной воспалительной реакции, включая миграцию моноцитов, образование пенистых клеток, пролиферацию гладкомышечных клеток. Возможно, именно тромбогенные свойства отдельных молекул создают угрозу острой окклюзии сосуда и ишемии тканей в случае повреждения покрышки атеросклеротической бляшки, а само повреждение может происходить под действием металлопротеиназ. Повреждение артериальной стенки и тромбообразование служат звеньями в цепи развития острого коронарного синдрома, мозговой ишемической атаки и других острых заболеваний, обусловленных нарушением кровотока. Нельзя исключить вероятность, что нарушение сигнальных путей и метаболическая перестройка могут стать причиной аритмической готовности клеток миокарда и снижения их сократительной способности, способствующих развитию сердечной недостаточности.

Следовательно, белковые и пептидные молекулы, синтезированные нейтрофилами, а также увеличение ЛВСЛ можно рассматривать как факторы риска, действующие на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума. Их клиническое значение должно определяться характеристикой активности процесса и прогнозом развития нового сердечно-сосудистого события.

Учитывая как минимум три патогенетических механизма, в реализации которых активное участие принимают синтезированные нейтрофилами белки и пептиды, можно назвать три группы биологических маркеров: нарушений противоинфекционной защиты, атеросклеротического поражения сосудов с развитием ишемических проявлений, а также протромбогенных механизмов с участием лейкоцитов. Все названные группы биологических маркеров в настоящее время подвергаются активным клиническим исследованиям с целью установить их влияние на развитие и исход актуальных заболеваний человека и возможность увеличения риска смерти. Наибольшее количество полученных клинических результатов указывает, что в отношении атерогенеза и тромбообразования ряд признаков, предже всего увеличение ЛВСЛ более 0,15 ммоль/л, можно признать фактором риска развития атеросклероза у больных артериальной гипертензией, развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией, а также ишемической болезнью сердца [345, 347, 352].

Развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, вероятно, является клиническим следствием активности лейкоцитарных факторов риска. Сердечная недостаточность может развиваться в результате длительной ишемии и возможном ее сочетании с гипертрофией миокарда, или в результате развития инфаркта и последующего рубцевания с эксцентрическим типом ремоделирования миокарда левого желудочка. Известно, что увеличение концентрации proBNP в сыворотке крови ассоциировано с клиническими и эхокардиографическими признаками хронической сердечной недостаточности [40]. В дополнение к этим данным нами были установлены сильные взаимосвязи высвобождения proBNP в лейкоцитарной культуре и эхокардиографическими маркерами сердечной недостаточности. Причем другое нарушение белоксинтезирующей активности нейтрофилов – увеличение ЛП(а) в лейкоцитарных культурах – было ассоциировано с увеличени-

ем толщины стенки левого желудочка, а снижение концентрации указанного фактора при активном высвобождении proBNP сопровождалось снижением фракции выброса и увеличением конечного диастолического объема левого желудочка. В этой связи новые лейкоцитарные факторы риска следует считать предикторами развития сердечной недостаточности и смерти больного человека.

Таким образом, нарушения белоксинтезирующей функции и связанной с ней липидвысвобождающей способности лейкоцитов могут участвовать на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, начиная с инициации развития атеросклероза, заканчивая острыми сосудистыми осложнениями и/или развитием сердечной недостаточности.

ГЛАВА 9. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Ключевые положения

Изолированная, не связанная с атеросклеротическим поражением сосудов артериальная гипертензия не сопровождается изменением ЛВСЛ и белоксинтезирующей функции нейтрофилов. Определение ЛВСЛ у больных артериальной гипертензией рекомендуется для дифференциальной диагностики с атеросклерозом и выявления больных либо на его ранних стадиях, либо с дополнительным фактором риска (уровень доказательности С).

Стремительное развитие медицинской техники и технологий исследования сосудистого русла за последние десятилетия позволило отдельным ученым утверждать, что первичной артериальной гипертензии практически не существует, потому что у большинства больных удается выявить другие состояния, послужившие причиной ее развития. Например, до 30 % больных первичной артериальной гипертензией имеют атеросклероз каротидных артерий или ЦВБ, около 1 % имеют облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, 1 % – поражение аорты или почечных артерий. Гемодинамические нарушения вызывают ишемию органов и становятся причинами компенсаторной артериальной гипертензии. Еще 30 % больных первичной артериальной гипертензией имеют заболевания бронхолегочного аппарата, скрытые или выраженные проявления дыхательной недостаточности, включая случаи альвеолярной гиповентиляции и апноэ сна. Углубленное исследование состояния почек показало, что не менее чем у 30 % больных первичной артериальной гипертензией сердечно-сосудистое заболевание развивается на фоне почечной дисфункции. Тем не менее среди лиц, имеющих артериальную гипертензию 1-й и 2-й степени повышения артериального давления и не более 1 пораженного органа-мишени (гипертрофия левого желудочка или концентрическое ремоделирование), часто отмечаются случаи, когда заболевание протекает без других клинических симптомов, т. е. изолированно.

Исследования ЛВСЛ у больных с изолированным течением артериальной гипертензии показали, что выявить ее нарушения, как правило, не удается. Средняя величина ЛВСЛ в этой группе больных не отличается от таковой в группе здоровых лиц того же возраста [214, 215, 216, 217, 345]. Незначительно меняется и спектр синтезируемых и/или высвобождаемых белков. Выявляется увеличение высвобождения NT-proBNP, увеличение синтеза и высвобождения дефензинов-α(1–3) [269, 267, 268, 269, 270, 288, 347]. Состояние интимы артериальной стенки, участие местных клеточных и молекулярных механизмов атерогенеза у больных артериальной гипертензией в области максимального ее повреждения можно схематично представить, как это изображено на рис. 8.

В исследовании Т.В. Бурцевой (2011 г.) были сформированы 3 группы больных. 1-я состояла из 20 больных с изолированным течением артериальной гипертензии и минимальными проявлениями хронической сердечной недостаточности (0–2 ФК по классификации NYHA). 2-я группа была представлена 20 больными с сочетанным течением артериальной гипертензии

и ИБС в виде стенокардии напряжения 1–3-го функционального класса по Канадской классификации. Обе – 1-я и 2-я – группы больных были сопоставимы по проявлениям хронической сердечной недостаточности. 3-я группа включала 20 больных сочетанным течением артериальной гипертензией и ИБС, но отличалась выраженными проявлениями хронической сердечной недостаточности до 3–4-го функционального класса по классификации NYHA. Все группы больных сравнивались с группой практически здоровых лиц, сопоставимой по возрасту с группами наблюдения (49–65 лет). В ходе исследования было установлено, что изолированная артериальная гипертензия не отличалась от здоровых лиц по величине ЛВСЛ. Максимальное увеличение этого показателя выявлено в 3-й группе, также достоверное увеличение отмечено во 2-й группе больных. Различия между 1-й и 2-й группами, а также 2-й и 3-й группами больных были достоверными (p=0,008 и p=0,001 соответственно) [345].

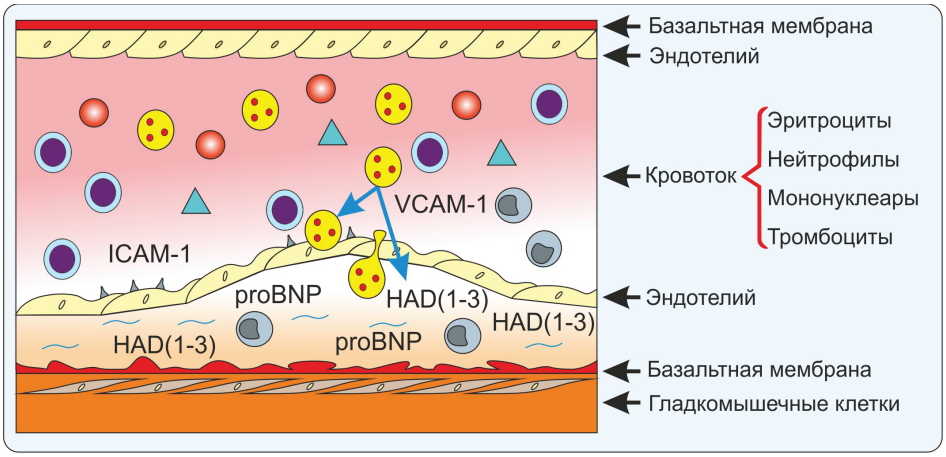

Рис. 8. Схема нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных «изолированной» артериальной гипертензией

В исследовании В.Е. Владимирского (2015 г.) больные также были разделены на группы, в том числе выделена группа больных с изолированным течением артериальной гипертензии 1–2-й степени повышения артериального давления (25 человек), две группы с сочетанным течением артериальной гипертензии и атеросклеротического заболевания (ИБС – 66 человек, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – 52 человека), а также представлена группа с сочетанным течением атеросклероза различных локализаций на фоне артериальной гипертензии – 38 человек. Все группы больных были сопоставимы по клиническим проявлениям хронической сердечной недостаточности и возрасту больных. В группе больных с изолированным течением артериальной гипертензии, аналогично предыдущему исследованию, нарушений ЛВСЛ не установлено. Максимальное увеличение этого показателя обнаружено у больных с сочетанным течением атеросклероза на фоне артериальной гипертензии [347]. В этом же исследовании изучалась белоксинтезирующая функция нейтрофилов в отношении

высвобождении СРП, ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, NT-proBNP, фактора Виллебранда и дефензинов-α(1–3). Установлено как минимум 2-кратное увеличение высвобождения названных белков и пептидов лейкоцитарными культурами по отношению к группе практически здоровых лиц во всех группах, за исключением больных с «изолированным» течением артериальной гипертензии и группы больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, у которых высвобождение NT-proBNP, VII-фактора свертывания крови, фактора Виллебранда и дефензинов-α(1–3) оказалось практически нормальным, но высвобождение СРП и ЛП(а) отличалось от нормы. У больных ИБС выявлено максимальное увеличение высвобождения фактора Виллебранда (в 27 раз), VII-фактора свертывания крови (почти в 10 раз), NT-proBNP (более чем в 9 раз) и дефензинов-α(1–3) – в 6 раз по отношению к группе практически здоровых лиц.

Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии указывают на необходимость поиска других факторов риска у больного с артериальной гипертензией, определение суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний для выработки стратегии индивидуального профилактического лечения [52]. Результаты представленных исследований позволили предложить определение величины ЛВСЛ с целью установления дополнительного критерия ранних стадий атеросклероза у лиц с артериальной гипертензией и для дифференциальной диагностики изолированного течения артериальной гипертензии и ее сочетания с другими проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы, в частности с атеросклерозом каротидных или коронарных артерий. Учитывая патогенетическую роль нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов в сердечно-сосудистом континууме, не исключено, что превентивные меры в отношении развития атеросклероза и тромбоза сосудов жизненно важных органов оправданны именно у больных с артериальной гипертензией или имеющих отягощенную наследственность, а также некоторые другие единичные факторы риска, путем коррекции белоксинтезирующей функции нейтрофилов.

Таким образом, изолированное течение артериальной гипертензии встречается только у больных без выраженных клинических симптомов сердечной недостаточности и часто служит первым этапом развития последовательных событий сердечно-сосудистого континуума. Клинические рекомендации обращают внимание на необходимость оценки других факторов риска у больных с артериальной гипертензией для раннего начала мер профилактического лечения. Проведенные клинические исследования показали, что наиболее точным маркером развития атеросклероза у лиц с артериальной гипертензией и предиктором прогрессирования хронической сердечной недостаточности служит величина ЛВСЛ и выявление нарушений в белоксинтезирующей функции нейтрофилов.

ГЛАВА 10. СТЕНОКАРДИЯ НАПРЯЖЕНИЯ

Ключевые положения

Неосложненный коронарный атеросклероз ассоциирован с увеличением ЛВСЛ за счет активности синтеза VII-фактора свертывания крови, proBNP, а также ЛП(а), С-реактивного белка, дефензинов-α(1–3) и фактора Виллебранда. Стимуляторами образования патогенных белково-липидных комплексов являются провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли – α и интерлейкин-1β. Выраженность нарушения ЛВСЛ и белоксинтезирующей функции нейтрофилов находится в пропорциональной зависимости от распространенности атеросклеротического поражения артериальных сосудов. Провоцирующими клиническими ситуациями прогрессирования болезни могут быть любые формы воспалительного ответа, в том числе выявлено увеличение ЛВСЛ, а также синтеза нейтрофилами С-реактивного протеина и ЛП(а) у больных, перенесших коронарное шунтирование, зависимое от количества шунтированных сосудов, общего времени оперативного лечения, времени искусственной вентиляции легких и искусственного кровообращения. Терапия статинами в послеоперационном периоде способствует достоверной нормализации ЛВСЛ за счет снижерия синтеза нейтрофилами острофазовых белков, но не ЛП(а) или VII-фактора свертывания крови (уровень доказательности С) и снижает риск рецидива симптомов заболевания (уровень доказательности А).

Больные стенокардией напряжения не составляют однородной группы, даже без учета функционального класса. Часть этих пациентов перенесла в прошлом инфаркт миокарда. Маркеры системной воспалительной реакции у больных с постинфарктным кардиосклерозом увеличены в большей степени, чем в группе больных без перенесенного инфаркта в анамнезе [346]. Другие пациенты со стенокардией напряжения имеют сочетанное течение атеросклероза различных бассейнов артериального русла. Особенности нарушения функции лейкоцитов у таких больных будут рассмотрены ниже.

Необходимо отметить, что результаты исследования Валеевой А.Г. (2015) продемонстрировали взаимосвязи между увеличением концентраций маркеров системной воспалительной реакции в крови (TNF-α, СРП, IL-6 и -8) и структурно-функциональными особенностями миокарда, например: конечный систолический размер левого желудочка, конечный диастолический размер левого желудочка, фракция выброса левого желудочка. Эти данные позволяют предполагать, что механизмы системного воспаления участвуют в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Кроме этого, выявлено, что СРП, IL-6 и ЛП(а) имеют прямую взаимосвязь с толщиной комплекса интима-медиа в общей сонной артерии у больных ИБС [224, 346].

В случаях изолированного течения стенокардии напряжения без поражения других артерий, но при возможном сочетании с артериальной гипертензией, ЛВСЛ увеличивается незначительно, но средняя величина по группе достоверно превышает таковую в группе больных изолированной артериальной гипертензией и здоровых лиц [242, 354, 347]. Синтез и высвобождение белков и пептидов существенно нарушается. Выявляется увеличение синтеза дефензинов-α(1–3), VII-фактора свертывания крови и proBNP (по-

следний высвобождается при нарушении его процессинга в нейтрофилах), в меньшей степени ЛП(а), фактора Виллебранда и СРП.

Больные стенокардией напряжения, а также другими формами ИБС имеют особенности регуляции ЛВСЛ. В отличие от здоровых лиц и больных ревматоидным артритом в группе больных ИБС выявлено стимулирующее влияние IL-1β на ЛВСЛ. Аналогичный эффект проявляют TNF-α, IL-2 и -6. Измененный спектр синтезируемых нейтрофилами белков и пептидов и стимулирующее влияние бактериальных антигенов (собственные неопубликованные результаты экспериментов in vitro), вероятно, составляют причину необычного ответа организма человека на многие инфекционные стимулы и вызывают развитие атеросклеротического поражения артерий.

В исследовании Т.А. Жуйковой (Половинкиной) изучалась динамика ЛВСЛ и нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов до и после коронарного шунтирования. Были установлены взаимосвязи величины ЛВСЛ с количеством пораженных коронарных артерий. При этом в раннем послеоперационном периоде у всех больных наблюдалось значительное увеличение ЛВСЛ пропорционально количеству шунтов, продолжительности оперативного вмешательства (рис. 9), длительности пребывания больного на аппарате искусственной вентиляции легких, искусственного кровообращения и выраженности других признаков системной воспалительной реакции (лейкоцитоз, увеличение сывороточных концентраций СРП, TNF-α, IL-6, -8) [276, 349].

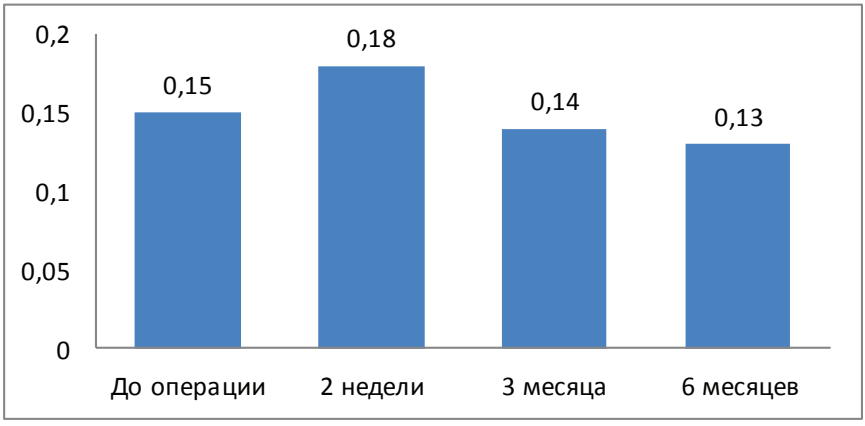

Рис. 9. Динамика ЛВСЛ у больных после операции коронарного шунтирования

В течение 3–12 месяцев послеоперационного периода величина ЛВСЛ снижалась до нормальных величин у 75 % боьных на фоне комплексной медикаментозной терапии с включением статинов (аторвастатин 20–40 мг в сутки). Необходимо отметить, что применение статинов достоверно снижает риск рецидива симптомов ишемии миокарда у больных, подвергнутых коронарному шунтированию (уровень доказательности А). Вместе с тем, было установлено, что на фоне терапии статинами не наблюдалось снижения ЛП(а) и VII-фактора свертывания крови. Вероятной причиной этого мо-

гут быть механизмы активации синтеза этих веществ, отличные от участия нуклеарного фактора κB.

Значительные различия между больными стенокардией напряжения выявляются на финальных стадиях сердечно-сосудистого континуума и, прежде всего, между пациентами, у которых развивается хроническая сердечная недостаточность и острый коронарный синдром. Согласно результатам, полученным Бурцевой Т.В. (2011 г.) и Владимирским В.Е. (2015 г.), ЛВСЛ значительно увеличена у больных с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности. Выявленная способность нейтрофилов участвовать в процессинге BNP и высвобождать NT-proBNP в условиях тесного межклеточного контакта и стимуляции TNF-α демонстрирует патогенетическую связь механизмов воспаления и развития финальных стадий сердечно-сосудистого континуума. Схема изменения функциональной активности нейтрофилов у больных стенокардией напряжения и хронической сердечной недостаточностью представлена на рис.10.

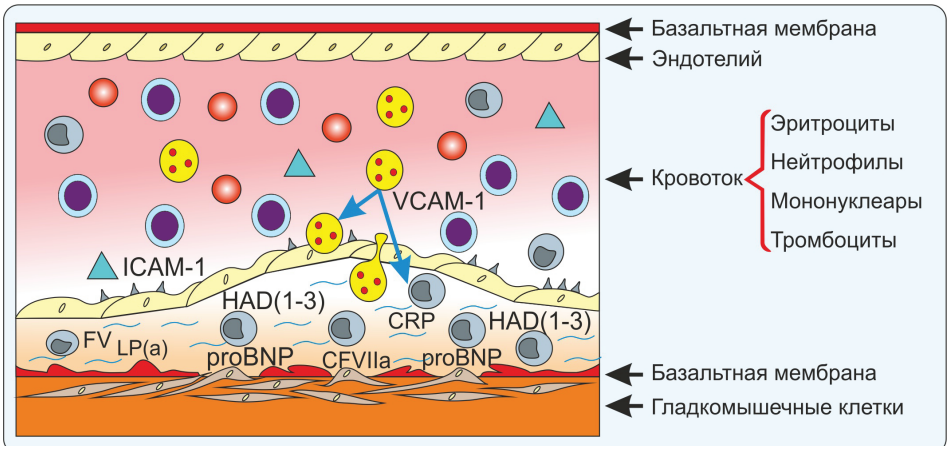

Рис.10. Схема нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных стенокардией напряжения

Таким образом, увеличение ЛВСЛ у больных стенокардией напряжения часто обусловлено изменением белоксинтезирующей и метаболизирующей (процессинг белков и пептидов) функций нейтрофилов. Опасными вариантами таких нарушений являются увеличение высвобождения NT-proBNP, ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, возможно, других белков и пептидов. Участие механизмов воспалительной реакции в регуляции белоксинтезирующей функции нейтрофилов создает условия для прогрессирования или развития обострений заболевания. Предположительно, любая травма или воспалительная реакция сопровождается увеличением ЛВСЛ. В случае благоприятного завершения заболевания ЛВСЛ нормализуется в течение 3–6 месяцев. У больных стабильной формой стенокардии восстановление величины ЛВСЛ нарушено, но в большинстве случаев может быть восстановлено под влиянием терапии статинами. Установлено, что терапия статинами не сопровождается нормализацией синтеза и высвобождения ЛП(а) и VII-фактора свертывания крови.

ГЛАВА 11. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Ключевые положения

Острый коронарный синдром обусловлен тромбированием коронарной артерии в области атеросклеротической бляшки и развитием острого повреждения миокарда. Вероятной причиной тромбогенной опасности является накопление внутри атеросклеротической бляшки белково-липидных комплексов, содержащих аро(а) и/или VII-фактор свертывания крови, а также фактора Виллебранда и, возможно, других, недостаточно изученных субстанций. Тромбофилические белковые и пептидные молекулы инициируют тромбообразование после повреждения покрышки атеросклеротической бляшки и взаимодействия с факторами свертывания крови. Нестабильная стенокардия характеризуется значительным увеличением ЛВСЛ (более 0,159 ммоль/л) за счет увеличения продукции нейтрофилами тромбофильных белков и пептидов, а также дефензинов-α(1–3) и С-реактивного протеина. Терапия статинами снижает риск развития острых коронарных событий (уровень доказательности А).

Термин «острый коронарный синдром» используется в качестве временного заключения у больных, требующих неотложной медицинской помощи. Структура синдрома представлена больными различными классами нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом указанного сегмента на ЭКГ. Большинство клинических случаев, относящихся к рубрикам этого синдрома, имеют единый механизм развития – тромбоз коронарной артерии. С позиции предложенной авторами монографии лейкоцитарно-липопротеиновой теории атеросклероза предрасположенность к тромбозу коронарной артерии обусловлена синтезом нейтрофилами протромбогенных факторов в области сосудистой стенки, например, такими как ЛП(а), VII-фактор свертывания крови, фактор Виллебранда и, возможно, другими недостаточно изученными молекулами. Под влиянием металлопротеиназ, высвобождаемых нейтрофилами, бляшка дестабилизируется, и тромбогенные субстанции контактируют с факторами свертывания крови, что является инициирующим механизмом тромбообразования и нарушения сосудистого кровотока.

Больные острым коронарным синдромом отличаются значительным увеличением ЛВСЛ. Высокие значения ЛВСЛ были установлены в исследованиях Мишланова В.Ю. (2006), Обуховой О.В. (2008), Владимирского В.Е. (2015). Установлено и многократно подтверждено, что увеличение ЛВСЛ, равное или более 0,15 ммоль/л, является дополнительным критерием нестабильной стенокардии у больных ИБС [256, 317, 347, 354]. Если рассматривать случаи затяжного течения продромального периода инфаркта миокарда, в том числе его атипичных безболевых форм, то увеличение ЛВСЛ является ранним маркером заболевания. Тем не менее специфичность этого теста следует признать умеренной в силу того, что такое же увеличение наблюдается у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [220, 222, 345], перенесших мозговой атеротромботический инсульт

[344, 356], и у больных с сочетанным течением атеросклероза, осложненным критической ишемией нижней конечности [347]. В этих клинических ситуациях необходимо определение белков и пептидов, синтезируемых нейтрофилами по предложенному методу (Мишланов В.Ю. и соавт., 2014) [325]. Дополнительными критериями острого коронарного синдрома могут быть: увеличение высвобождения в лейкоцитарных культурах ЛП(а) 40 и более нг/мл, VII-фактора свертывания крови более 0,5 нг/мл, а также фактора Виллебранда более 0,5 ЕД/мл. Из них более специфичным маркером является увеличение синтеза и высвобождения VII-фактора свертывания крови.

Кроме названных двух маркеров, больные острым коронарным синдромом отличаются увеличением синтеза и высвобождения дефензинов-α(1–3), СРП. Все перечисленные молекулы связываются с холестерином, образуют белково-липидные комплексы в области формирования атеросклеротической бляшки. Стимулирующим фактором их продукции нейтрофилами выступают IL-1β и TNF-α. При повреждении атеросклеротической бляшки белково-липидные комплексы взаимодействуют с факторами свертывания крови, инициируют формирование пристеночного тромба, вызывая острую ишемию и повреждение миокарда.

Представленные теоретические положения развития острого коронарного синдрома на сегодня не имеют убедительных доказательств, подтверждающих какие-либо особенности нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов у данной категории больных. Предположение о том, что высокая тромбогенная опасность обусловлена активностью местного синтеза ЛП(а) и VII-фактора свертывания крови, осуществляемого в сосудистой стенке нейтрофилами в условиях тесного межклеточного контакта и стимуляции TNF-α, не было подтверждено в работе Владимирского В.Е. (2015 г.). Возможно, что результаты названного исследования не продемонстрировали различий между группами стабильной и нестабильной стенокардии, потому что группа больных нестабильной стенокардией была недостаточно многочисленной (19 человек) и неоднородной по составу. Нестабильность течения стенокардии была вызвана факторами А и В по классификации Е. Браунвальда (2000 г.), подострая и острая стенокардия покоя отмечалась только у 5 больных, другие имели прогрессирующую стенокардию, которая по мнению многих авторов в настоящее время не считается нестабильным состоянием, т. е. по механизму развития не обусловлена тромбообразованием и не связана с нестабильностью атеросклеротической бляшки [42, 50]. Увеличение ЛВСЛ в этой объединенной группе больных ИБС следует считать признаком высокого функционального класса хронической сердечной недостаточности (8 из 19 больных имели 3-й или 4-й функциональный класс по классификации NYHA). Тем не менее в данном исследовании выявлена чрезмерная активность синтеза ЛП(а) и его высвобождение в культуре клеток больных нестабильной стенокардией и высокая активность синтеза VII-фактора свертывания крови, достоверно превосходящая таковую в контрольной группе практически здоровых лиц аналогичного возраста [347].

В настоящее время остается неизученным вопрос о причинах нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных острыми формами

ИБС. Среди вероятных факторов можно назвать генетические особенности белоксинтезирующей функции, а также нарушение механизмов цитокиновой регуляции, включая изменение рецепторного поля нейтрофилов. Результаты небольшого исследования показали, что у больных, перенесших инфекционное заболевание (острую форму гонореи), добавление в смешанную культуру лейкоцитов гонококкового антигена вызывает 10 кратное увеличение ЛВСЛ. Не исключено, что микробные антигены могут модифицировать белоксинтезирующую способность нейтрофилов. В этой связи вызывает интерес серия научных исследований применения культуры пиогенного стрептококка с целью лечения атеросклероза [223, 297, 332]. В эксперименте и на клиническом материале авторам удалось показать, что внутрикожное введение атеннуированного музейного штамма гемолитического стрептококка группы А предупреждало прогрессирование ИБС и развитие острых коронарных событий, создавая перманентное бактерионосительство. Патогенетическим механизмом действия бактериального препарата авторы считают восстановление активности стрептокиназы в организме человека. Но, возможно, точного патогенетического обоснования метода авторы не установили.

Нельзя исключить изменение цитокиновых механизмов иммунорегуляции под влиянием перманентной инфекции атеннуированным штаммом стрептококка. Такой механизм известен и применяется в дополнительных программах лечения бронхиальной астмы путем вакцинации рибомунилом [239, 247, 289, 290, 340], препаратами Иммуновак-ВП-4, Рузам, аллерговакцинации причинно-значимыми аллергенами. Основным механизмом аллерговакцинации считается стимуляция синтеза «блокирующих» антител класса IgG_4. Дополнительным фактором перечисленных высокоэффективных методов лечения является изменение механизмов иммунорегуляции. Изменение иммунорегуляции требует создания доминантного варианта иммунного ответа, что может быть достигнуто путем депонирования причинно-значимого антигена. Однако перечисленные варианты иммунокоррекции у больных ИБС являются гипотетическими и в настоящее время не имеют должной доказательной базы. Авторы изложили свое мнение о возможных направлениях экспериментальных и клинических научных исследований проблемы предупреждения острых форм ИБС, которые могли бы быть использованы у больных с известным диагнозом в рамках вторичной и первичной профилактики.

В последние годы на рынке фармакологических препаратов, применяемых для лечения нарушений липидного обмена, отмечено появление средств, блокирующих синтез apo(a), PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), VCAM-1 и других участников воспаления и белкового синтеза. Изучение эффективности их клинического применения находится в начальной стадии [84, 115, 160, 168]. Препараты на основе моноклональных антител еще не показали очень высокой эффективности, и их клиническое применение нуждается в дополнительных доказательствах. Но их экспериментальное использование позволяет лучше понять механизмы развития заболевания и служит веским доказательством участия малоизученных молекулярных механизмов в развитии атеросклероза.

На рис. 11 представлена схема нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом, составленная на основе проведенных нами исследований.

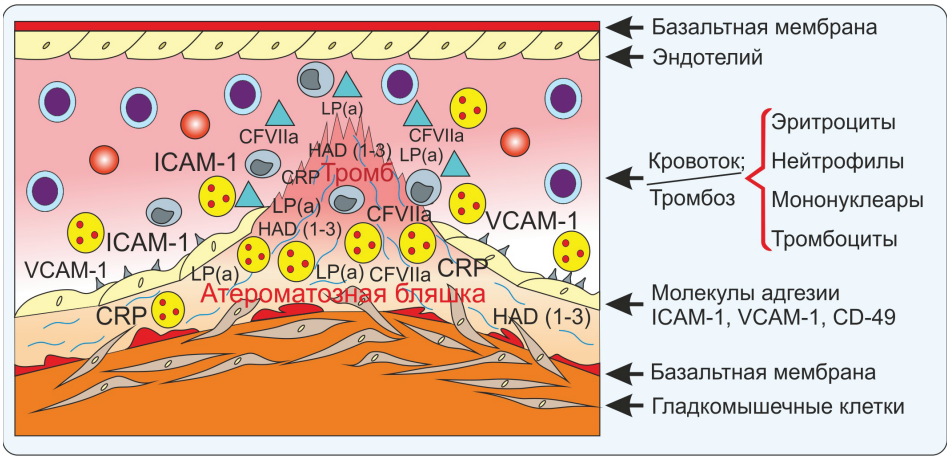

Рис. 11. Схема нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных острым коронарным синдромом

Предложенная гипотеза участия нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов в патогенезе острых коронарных событий должна стимулировать развитие новых мер профилактики. Известно, что длительное применение статинов снижает риск развития инфаркта миокарда [96, 173].

Тем не менее наши исследования, описанные в предыдущей главе, показали, что применение статинов неэффективно в случаях синтеза нейтрофилами VII-фактора свертывания крови, ЛП(а), а также высвобождения NT-proBNP, накапливаемого в результате нарушения процессинга молекулы [349].

Таким образом, предположение об участии нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов в развитии острого коронарного синдрома являются частично подтвержденными и требуют продолжения научных исследований. В случае доказательства опасной роли синтеза VII-фактора свертывания крови, ЛП(а) и/или некоторых других белков и пептидов возникает необходимость поиска методов коррекции этих нарушений и внедрения в практику методов индивидуальной оценки реакции ЛВСЛ на воспаление, что позволит эффективно использовать меры профилактики неотложных состояний и может повлиять на общую продолжительность жизни человека.

ГЛАВА 12. ИШЕМИЧЕСКИЙ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ

Ключевые положения

Распространенность атеросклероза у больных, перенесших ишемический мозговой инсульт, пропорциональна увеличению липидвысвобождающей способности лейкоцитов, их продукции ЛП(а) и С-реактивного белка. Увеличение этих показателей и ЛВСЛ более 0,150 ммоль/л указывает на риск рецидива мозгового инсульта (уровень доказательности С). Терапия статинами в течение восстановительного периода снижает ЛВСЛ и риск рецидива заболевания.

Ишемический мозговой инсульт возникает вследствие различных причин. Тромбоэмболический вариант обусловлен миграцией тромбов, сформировавшихся в зоне атеросклеротического повреждения каротидных артерий. Опасными считаются нестабильные типы бляшек, включая бляшки, имеющие повреждение покрышки. В исследовании Т.В. Байдиной (2005 г.), выполненном на больных в раннем восстановительном периоде ишемического мозгового инсульта с динамическим наблюдением, установлено, что увеличение ЛВСЛ до 0,15 ммоль/л и более является дополнительным фактором риска, указывающим на вероятность повторного мозгового инсульта [320, 344]. Определение белоксинтезирующей функции нейтрофилов позволило установить, что отличительной чертой больных с атеротромботическим мозговым инсультом является активный синтез ЛП(а) [256, 344]. Это означает, что в области атеросклеротического повреждения каротидных артерий активно накапливается ЛП(а), способный инициировать процессы внутрисосудистого тромбообразования. Схематически этот процесс показан на рис. 12.

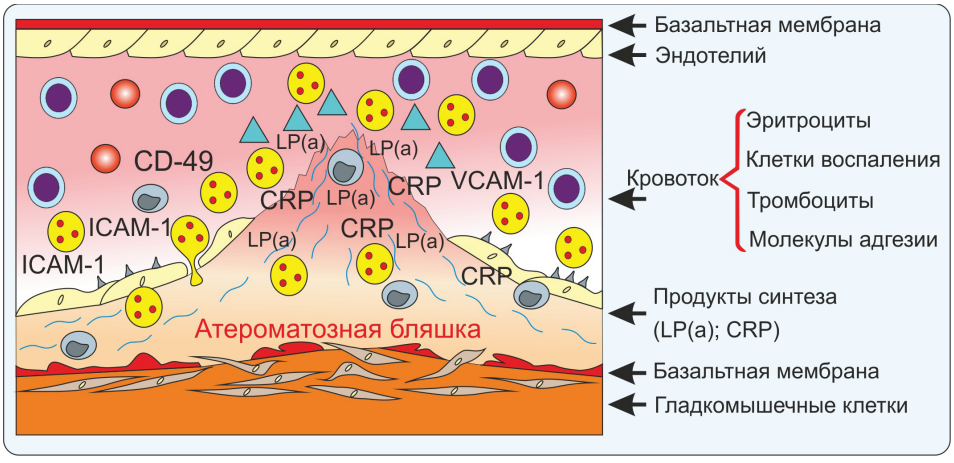

Рис. 12. Схема нарушений белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных атеротромботическим мозговым инсультом

В работе Т.В. Байдиной установлена высокая активность синтеза и высвобождения нейтрофилами больных ишемическим атеротромботическим

инсультом ЛП(а), которая оказалась практически в 2 раза выше, чем у больных ИБС, обследованных В.Е. Владимирским. У больных мозговыми инсультами установлена корреляционная связь между синтезом и высвобождением ЛП(а) и величиной ЛВСЛ.

Установлено, что величина ЛВСЛ коррелирует с тяжестью каротидного атеросклероза у больных ишемическим атеротромботическим инсультом. Рекомендовано определение величины ЛВСЛ в качестве дополнительного критерия атеротромботического варианта ишемического инсульта в случаях превышения отметки 0,150 ммоль/л у больных с мозговой симптоматикой. Аналогичное увеличение ЛВСЛ выявлено автором и в контрольной группе больных каротидным атеросклерозом, наблюдавшихся по поводу транзиторной ишемической атаки, что позволило сделать вывод о том, что увеличение ЛВСЛ не является следствием ишемического инсульта и деструкции головного мозга, а также последующей воспалительной реакции. Однако теоретически увеличение ЛП(а) может быть следствием повреждения структур головного мозга, поэтому интерпретация причинно-следственных отношений в случае индивидуальной оценки течения заболевания может быть затруднительной.

Как уже было указано, в диссертационном исследовании Т.В. Байдиной проведено среднесрочное наблюдение (до 1 года) и установлено, что больные, имеющие увеличение прдукции ЛП(а) и ЛВСЛ более 0,150 ммоль/л, отличались высоким риском повторного ишемического инсульта [204, 206, 208]. Изучая показатели гемостаза в динамике параллельно с функциональным состоянием лейкоцитов, автор определила, что участие ЛП(а) в тромбообразовании опосредовано активацией внешнего каскада образования протромбиназы и сопряжено с дисфункцией эндотелия. Причем тромбофилические нарушения длительно сохраняются в постинсультном периоде и коррелируют с его тяжестью (деструктивными изменениями головного мозга). Установлены взаимосвязи воспалительного, гемостатического и дислипидемического статуса организма больного человека в постинсультном периоде. Применение симвастатина в дозе 40 мг в сутки на протяжении одного года продемонтрировало выраженный гиполипидемический эффект, а также противовоспалительное действие, что выражалось в снижении сывороточной концетрации СРП, ЛВСЛ и СОЭ в постинсультном периоде. Симвастатин препятствовал естественному росту концентрации ЛП(а) в сыворотке крови, обусловленного процессами репарации поврежденных тканей, устранению дисфункции эндотелия, определяемой в тесте с вазодилатацией. Причем плейотропные эффекты симвастатина не были взаимосвязаны ни с исходными концентрациями липопротеидов в крови, ни с выраженностью гиполипидемического эффекта или достигнутым статусом липидного спектра.

Дополнительным фактом, отмеченным в кандидатской диссертации О.В. Тепловой, является взаимосвязь степени увеличения ЛВСЛ у больных с ишемическим мозговым инсультом не только с распространенностью каротидного атеросклероза и степенью стеноза артерий, но и с наличием бляшек неоднородной структуры с признаками гипоэхогенности, активным воспалением [356].

Течение ишемического мозгового инсульта сопровождается значительным увеличением С-реактивного протеина в крови, лейкоцитозом, увеличением СОЭ, указывающих на развитие системной воспалительной реакции. Доказано, что в данной клинической ситуации нейтрофилы больных также активно синтезируют С-реактивный протеин. Терапия статинами снижает частоту развития повторных ишемических атеротромботических инсультов и одновременно выраженность острофазовых реакций организма человека, включая ЛВСЛ [21, 51, 202, 205, 208].

Повторные наблюдения состояния каротидных атеросклеротических бляшек методом дуплексного сканирования и лабораторных маркеров течения каротидного атеросклероза у многочисленных больных позволяет утверждать, что далеко не все бляшки склонны к прогрессированию, дестабилизации и угрожают развитию атеротромботического мозгового инсульта. При ряде заболеваний, например хронической обструктивной болезни легких, в ситуации, когда нейтрофилы синтезируют иные белки, но не ЛП(а), мозговые инсульты случаются редко (собственные наблюдения больных ХОБЛ, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (неопубликованные данные). Напротив, атеротромботический мозговой инсульт достаточно часто случается у больных ИБС, что указывает на идентичность механизмов атерогенеза при этих клинических формах. Известны также случаи распространенного (сочетанного течения) атеросклероза с поражением каротидных, коронарных артерий, аорты и артерий нижних конечностей [247]. Исследование нарушений ЛВСЛ и белоксинтезирующей функции нейтрофилов в группах больных сочетанным атеросклерозом были выполнены В.Е. Владимирским (2014) и О.В. Харузиной (2015). Авторы обратили внимание на увеличение продукции не только ЛП(а), но также фактора Виллебранда и СРП.

Фактором риска развития каротидного атеросклероза является артериальная гипертензия. Но в конкретном клиническом случае врачу сложно сделать вывод о причинно-следственной связи, так так сужение каротидной артерии и гипоксия головного мозга, в свою очередь, вызывают формирование артериальной гипертензии. В научном исследовании Н.Б. Косачевой (2010 г.) изучалось течение артериальной гипертензии у больных каротидным атеросклерозом, подвергнутых операции эндартерэктомии на каротидной артерии. Установлено, что оперативное лечение увеличивает количество больных, достигающих нормотензии, и позволяет снизить дозы гипотензивных лекарстсвенных препаратов, необходимых для постоянного приема с целью достижения нормотензии [238].

Интерес представляют клинические наблюдения, указывающие на взаимосвязь развития каротидного атеросклероза с хламидийной инфекцией дыхательных путей (Chl. pneumonia), а также курением табака [344, 350, 351].

Каротидный атеросклероз часто выявляется у больных ХОБЛ и другими хроническими бронхитами. Первые наблюдения состояния ЛВСЛ у больных ХОБЛ, выполненные В.Ю. Мишлановым, продемонстрировали существенное увеличение показателя. В исследовании В.В. Дубровиной (2006 г.) было обследовано 44 больных ХОБЛ, 44 больных бронхиальной астмой и

20 практически здоровых лиц. Исследование показало, что изменение величины ЛВСЛ характерно только для больных ХОБЛ, но не бронхиальной астмой. С учетом точки разделения 0,150 ммоль/л чувствительность нового дополнительного критерия дифференциальной диагностики ХОБЛ и бронхиальной астмы составила 75 %, специфичность– 77,3 %. В группе больных ХОБЛ поражение каротидных артерий выявлено практически у всех больных. Впервые было показано, что терапия системными кортикостероидами (преднизолон перорально в дозе 15–20 мг в сутки или дексаметазон внутривенно в дозе 8 мг в сутки в течение 2-недельного периода) в период обострения ХОБЛ достоверно снижает величину ЛВСЛ [348].

Другое исследование особенностей изменений ЛВСЛ у больных ХОБЛ было выполнено Н.Б. Ярославцевой в 2009 г. Обследование пациентов проводилось на базе Пермского краевого госпиталя ветеранов войн. Группа имела возрастной состав включенных пациентов 65–87 лет. Контрольная группа была представлена больными хроническим необструктивным бронхитом, сопоставимая по возрасту. Общее количество наблюдения составило 122 человека.

Изучались взаимосвязи функции внешнего дыхания, а также морфометрические и функциональные критерии сердечно-сосудистой системы методами спирометрии, эхокардиографии и дуплексного сканирования магистральных артерий. Все показатели, включая липидный спектр крови и величину ЛВСЛ, были исследованы до и после лечения, которое различалось по активности гипотензивной терапии у больных, имевших ХОБЛ и артериальную гипертензию. Проанализировано влияние сартанов (телмисартан и кандесартан), ингибиторов АПФ (эналаприл) и блокаторов медленных кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин в ретардной форме).

Каротидный атеросклероз установлен в большинстве случаев ХОБЛ и аналогично в группе больных необструктивным бронхитом. Результаты подтвердили выраженное увеличение ЛВСЛ у больных ХОБЛ. Больные необструктивным бронхитом пожилого возраста также имели увеличение показателя, но менее выраженное. В процессе лечения достоверное снижение ЛВСЛ достигнуто на фоне применения сартанов и ингибиторов АПФ, но не блокаторов медленных кальциевых каналов. Неопубликованной особенностью результатов данного исследования является наблюдение бессимптомного существования каротидного атеросклероза. Причем наблюдение за многими пациентами продолжалось около 3 лет, но признаков острого нарушения мозгового кровообращения не было установлено. Симптомы хронической цереброваскулярной болезни практически были не отличимы от симптомов хронической дыхательной недостаточности, которая оказывала на них значительное влияние [358].

Еще одна группа больных ХОБЛ была обследована в ходе диссертационного исследования Н.Н. Середенко в 2013 г. Все больные имели облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и хроническую артериальную недостаточность IIб-IIIа по классификации Покровского. Сравнительное исследование выполнено с группами больных облитерирующим атеросклерозом и сочетанным атеросклерозом различных локализаций, не имеющих ХОБЛ, включая больных каротидным атеросклерозом. Большин-

ство больных после обследования перенесли реваскуляризирующие операции на артериях нижних конечностей. Результаты показали увеличение ЛВСЛ во всех клинических группах, максимально в группе больных сочетанным атеросклерозом, включая каротидный бассейн. Нарушение ЛВСЛ было ассоциировано с увеличением синтеза и высвобождения нейтрофилами СРП (приблизительно в 3 раза по сравнению с группой практически здоровых лиц) и менее значимо фактора Виллебранда.

В этом же исследовании было показано, что комплексная терапия с включением аторвастатина 10 мг в сутки или симвастатина 20–40 мг в сутки на протяжении 3 месяцев достоверно снижает величину ЛВСЛ и предупреждает возникновение симптомов ишемии ног и нарушения мозгового кровообращения [355].

Во всех представленных исследованиях, посвященных сочетанному течению ХОБЛ, других хронических бронхитов и каротидного атеросклероза, установлено выраженное влияние курения табака на увеличение ЛВСЛ и развитие каротидного атеросклероза. В том числе у курящих людей выявлено достоверное увеличение и количества атеросклеротических бляшек, их суммарной площади, а также степени стеноза каротидных артерий [344, 355].

Таким образом, результаты исследований, посвященных каротидному атеросклерозу, показали ассоциацию с увеличением ЛВСЛ. Клиническая симптоматика нарушения мозгового кровотока была более отчетливо выражена у больных, нейтрофилы которых активно синтезировали и высвобождали ЛП(а). Увеличение продукции нейтрофилами СРП и фактора Виллебранда не всегда соответствовало признакам нарушения мозгового кровотока. Не выявлено строгой зависимости острых или хронических симптомов цереброваскулярной болезни от выраженности каротидного атеросклероза, но показано, что частота выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в сонных артериях, особенно внутренней сонной артерии, и ассоциированное с этим состоянием увеличение ЛВСЛ чаще выявляются у больных атеротромботическим вариантом ишемического инсульта головного мозга. Инициирующими факторами каротидного атеросклероза могут быть курение табака и/или инфекции, а также хронические воспалительные поражения бронхов, включая ХОБЛ. Протективное действие отмечено на фоне применения статинов, сартанов и ингибиторов АПФ.

ГЛАВА 13. АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ключевые положения

Увеличение ЛВСЛ у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей сочетается с активной продукцией нейтрофилами белков острой фазы воспаления (С-реактивного протеина, дефензинов-альфа и фактора Виллебранда). Нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов и увеличение ЛВСЛ происходит пропорционально распространенности атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и степени ишемии. Применение статинов в восстановительном периоде после реконструктивных операций на сосудах уменьшает продукцию белков острой фазы и предупреждает рецидивы ишемии конечности (уровень доказательности С).

Увеличение ЛВСЛ выявлено у больных критической ишемией нижних конечностей, вызванных как облитерирующим атеросклерозом, так и синдромом диабетической стопы [288, 355, 357]. Нарушения белоксинтезирующей функции лейкоцитов представлено в этих случаях увеличением синтеза и высвобождения дефензинов-α(1–3), СРП и фактора Виллебранда, что традиционно заставляет думать об инфекционном воспалении, но, вероятно, может быть вызвано только распространенной ишемией. Необходимо помнить, что кроме перечисленных лабораторных феноменов ишемия нижних конечностей сопровождается нейтрофильным лейкоцитозом, острофазовыми изменениями биохимических показателей крови и гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза.

Схематично изменения в интиме артерий, обусловленные миграцией нейтрофилов, можно представить как на рис. 13.

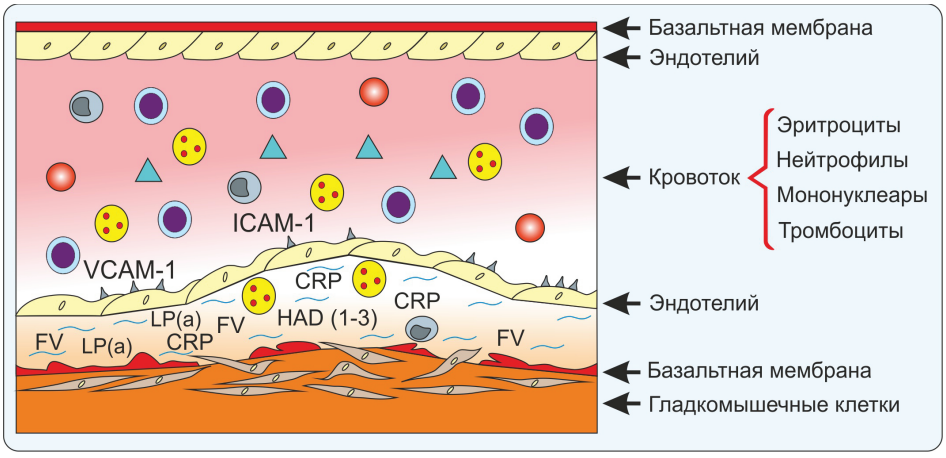

Рис. 13. Схема нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей

Интересной особенностью оказалось, что реконструктивная операция с восстановлением адекватного кровотока сопровождается снижением ве-

личины ЛВСЛ в случаях благоприятного течения послеоперационного периода, а ее увеличение ассоциировано с развитием ранних тромбозов или рестенозов в среднесрочном послеоперационном периоде. Положительную роль в оптимизации послеоперационного периода играют статины, стимулирующие нормализацию ЛВСЛ. Следовательно, длительная ишемия нижней конечности, сопровождаемая метаболическим тканевым ацидозом, может стимулировать системную воспалительную реакцию, а также изменять активность ЛВСЛ.

Еще одним важным фактором изменения ЛВСЛ у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей является курение табачных изделий. У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей величина ЛВСЛ взаимосвязана с выраженностью клинических проявлений заболевания, а также с наличием факторов риска, в том числе с курением, дистанцией безболевой ходьбы, скоростью линейного кровотока, величиной плече-лодыжечного индекса (ПЛИ), длительностью заболевания и степенью ишемии конечности. При этом взаимосвязи индекса курящего человека, указывающего на интенсивность курения, с наличием самого заболевания, степенью ишемии или распространенностью процесса не установлены. Тем не менее взаимосвязь увеличения ЛВСЛ с курением была продемонстрирована и в других исследованиях на примере больных внебольничной пневмонией (Лихачева, 2015), атеротромботическим вариантом мозгового инсульта (Байдина, 2005), ХОБЛ (Дубровина В.В., 2006; Ярославцева Н.Б., 2009) [344, 348, 352, 358].

Более выраженные нарушения ЛВСЛ были обнаружены у больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом диабетической стопы. Обследование этой группы пациентов проводилось в период острой ишемии конечности или язвенного поражения кожных покровов, что предусматривает наличие выраженной системной воспалительной реакции.

В исследовании, выполненном О.В. Харузиной (2016), проведен сравнительный анализ влияния терапии статинами (аторвастатин 20–40мг в сутки) на изменения ЛВСЛ и белоксинтезирующей функции нейтрофилов в послеоперационном периоде у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. Исследование выполнено с применением простого сравнительного дизайна. В контрольную группу были включены прооперированные больные, отказавшиеся по различным причинам от длительной терапии статинами. Было установлено достоверное различие в динамике ЛВСЛ. Применение аторвастатина (20–40 мг в сутки) сопровождалось достоверным снижением показателя в течение 3–12 месяцев без достижения нормальных показателей у большинства пациентов. У больных контрольной группы средняя величина ЛВСЛ в группе не снижалась. Кроме этого, наблюдение послеоперационного течения заболевания в течение 12 месяцев позволило установить увеличение дистанции безболевой ходьбы, показателей допплерометрии артерий пораженной конечности (линейная скорость кровотока, плече-лодыжечный индекс) в группе получавших аторвастатин. В контрольной группе отказавшихся от терапии статинами больных достоверные улучшения симптоматики в раннем послеоперационном периоде сменялись негативными тенденциями. 11 % больных контрольной группы

в течение года послеоперационного периода обратились к сосудистому хирургу с симптомами перемежающей хромоты и трофическими изменениями пораженной конечности [357].

Кроме прогноза послеоперационного течения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, практическое значение определения величины ЛВСЛ у больных облитерирующим атеросклерозом состоит в том, что многие больные имеют сочетанное течение атеросклероза с одновременным поражением различных сосудистых бассейнов. Результатом этого становится высокая частота гибели больного как во время операции на нижних конечностях, так и в раннем послеоперационном периоде. У каждого больного хирург решает вопрос о противопоказаниях к оперативному лечению. Клинические рекомендации требуют первоначального лечения (реваскуляризации) коронарных сосудов и хирургические реконструктивные операции на ногах во вторую очередь [39]. В исследовании В.Е. Владимирского (2015 г.) установлена точка разделения по величине ЛВСЛ – 0,160 ммоль/л, превышение которой указывает на сочетанное поражение артериальных бассейнов, целесообразность комплексного обследования пациента, особый риск кардиоваскулярных событий у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [347].

Таким образом, изменения ЛВСЛ и белоксинтезирующей функции нейтрофилов в сторону преобладающего синтеза дефензинов-α(1–3) и СРП у больных ишемией нижних конечностей указывает на ведущую роль воспаления, индуцированного ишемическим механизмом, а также, вероятно, инфекционным фактором у больных диабетической стопой. Реконструктивные операции, сопровождающиеся эффективным восстановлением кровотока и ликвидацией ишемии, приводят к снижению ЛВСЛ. Наиболее эффективным является применение статинов в послеоперационном периоде, что значительно, в десять раз, улучшает послеоперационный прогноз параллельно со снижением ЛВСЛ. Особенно актуально применение статинов у больных с сочетанным поражением различных артериальных бассейнов, а исходное увеличение ЛВСЛ более 0,160 ммоль/л служит дополнительным критерием ранней диагностики сочетанного течения атеросклероза.

ГЛАВА 14. СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Ключевые положения

Сочетанное течение атеросклероза различных локализаций представляет наиболее сложные клинические случаи не только по причине возможного нарушения функций многих органов, но и большой угрозы развития острых клинических состояний. Установлено сложное нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов, сопровождаемое синтезом как белков острой фазы, так и обладающих протромбогенной активностью, а также значительное увеличение суммарной ЛВСЛ у больных сочетанными формами течения атеросклероза. У больных сочетанным атеросклеротическим поражением выявлено снижение эффективности гиполипидемической терапии статинами (уровень доказательности С).

Наиболее значительное увеличение ЛВСЛ наблюдается у больных с сочетанным атеросклеротическим поражением многих артериальных бассейнов. Такое течение заболевания можно предполагать не только при наличии явной клинической симптоматики, но и при увеличении ЛВСЛ более 0,16 ммоль/л [347, 357]. Изучение белоксинтезирующей функции лейкоцитов по методу Мишланова В.Ю. и соавт. (2014) показало, что сочетанное течение атеросклероза сопровождается одновременным синтезом нескольких пептидов (белков), ассоциированных с атеросклерозом. Такими пептидами (белками) являются фактор Виллебранда, дефензины-α(1–3), СРП, VII-фактор свертывания крови, ЛП(а) и NT-proBNP [272].

В частности, результаты исследования Владимирского В.Е. (2015 г.) показали, что у больных сочетанным течением атеросклероза наблюдается почти 30 кратное увеличение синтеза и высвобождения нейтрофилами фактора Виллебранда, 6 кратное дефензинов-α(1–3), 3 кратное СРП, 6 кратное VII-фактора свертывания крови, в 2,4 раза повышено высвобождение ЛП(а), в 3 раза – NT-proBNP [347].

Результаты исследования О.В. Харузиной (2016 г.) подтвердили значительное увеличение ЛВСЛ у больных с сочетанным атеросклеротическим поражением артерий. Было показано, что больные с сочетанным течением атеросклероза плохо реагируют на терапию статинами и заболевание, как правило, неуклонно прогрессирует. Часть больных в дальнейшем имеют быстрое развитие хронической сердечной недостаточности, отмечаются инфаркты миокарда с летальным исходом, повторное развитие критической ишемии нижних конечностей, наличие ЦВБ, протекающей с когнитивными нарушениями [357].

Сочетанное многососудистое атеросклеротическое поражение является фактором риска неэффективности многих современных методов лечения, например реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, коронарного шунтирования и стентирования. Наличие признаков сочетанного поражения является показанием к применению консервативных технологий. По мнению авторов настоящей монографии, при выборе мето-

дов медикаментозного лечения необходимо учитывать вариант нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов и результаты исследований, показавших, что эффективность терапии статинами снижается у больных с увеличением синтеза ЛП(а), VII-фактора свертывания крови [276, 349]. Напротив, высокая эффективность лечения статинами была выявлена в случаях изолированного увеличения продукции СРП, фактора Виллебранда, proBNP [344, 347, 355].

Известно, что увеличение ЛВСЛ и нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов ассоциированы со структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы. В том числе установлено наличие прямой корреляции концентрации СРП в лейкоцитарных супернатантах и размера левого предсердия (r=0,83, p=0,02) у больных нестабильной стенокардией, что позволяет говорить о взаимосвязи процессов воспаления и ремоделирования сердца. В группе больных ИБС получена прямая взаимосвязь содержания дефензинов-α(1–3) в лейкоцитарных супернатантах с ультразвуковыми размерами левых отделов сердца – конечным диастолическим размером левого желудочка (r=0,57, p=0,03), линейными размерами левого предсердия (r=0,8, p=0,03) и толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,8, p=0,02), что также предполагает участие дефензинов-α(1–3), синтезированных нейтрофилами в условиях тесного межклеточного контакта, в структурно-функциональной перестройке миокарда. Нельзя полностью исключить и косвенный характер такой взаимозависимости, поскольку оба показателя (высвобождение лейкоцитами СРП и дефензинов-α(1–3)) зависимы от действия TNF-α и действия других субстанций паракринной и системной регуляции [347].

С клинической точки зрения лечение сочетанного течения атеросклероза представляет собой наиболее трудную задачу, от которой многие специалисты предпочитают отказаться, учитывая низкую эффективность большинства методов как хирургической, так и терапевтической помощи, высокую вероятность летального исхода пациента во время лечения. В историческом аспекте следует отметить, что сочетанное течение атеросклероза во многих классификациях ассоциировано с понятиями прогрессирования заболевания, а также нарушения функции жизненно важных органов и систем. Например, высоким функциональным классом сердечной, почечной недостаточности или наличием энцефалопатии. Сравнительный анализ проведенных нами исследований в различных клинических группах больных сердечно-сосудистыми заболеваниями позволяет предположить наличие общих механизмов этих клинических состояний, а именно – активность и длительность синтеза, а также последующего высвобождения таких острофазовых протеинов, как СРП и фактор Виллебранда. Если краткосрочное увеличение этих функций можно рассматривать в рамках компенсаторно-приспособительных реакций, включая переключение энергообеспечения для клеток ретикулоэндотелиальной системы, обеспечение миграционной активности лейкоцитов, отграничение пораженных тканей от других компартментов внутренней среды организма, то длительное повышение продукции, вероятно, создает условия для системного нарушения функции эндотелиальных клеток, микроциркуляции, энергообеспечения и питания

тканей внутренней среды организма, вызывает накопление недоокисленных продуктов перекисного окисления липидов, стимулирует дисфункцию интерстициального пространства интимы сосудов и развитие атеросклероза различных локализаций. Дальнейшее изучение описанных механизмов системного артериального поражения позволит разработать новые методы лечения, совершенствовать профилактику острых сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, в ряде небольших сравнительных исследований было показано, что сочетанное течение атеросклероза сопровождается наиболее выраженными изменениями белоксинтезирующей функции нейтрофилов и значительным увеличением ЛВСЛ. Лабораторные маркеры атерогенеза сочетаются со структурно-функциональной перестройкой сердечно-сосудистой системы, ишемией пораженных органов, неблагоприятным прогнозом развития заболевания и снижением эффективности терапии статинами.

ГЛАВА 15. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Ключевые положения

Хроническая сердечная недостаточность проявляется одышкой, общей слабостью, признаками застоя крови в легких или большом круге кровообращения и другими симптомами, возникающими в результате неспособности сердечной мышцы к сокращению или расслаблению и перекачиванию крови между двумя кругами кровообращения, а также под действием ряда биологически активных веществ и нейропептидов. Важнейшими элементами патогенеза заболевания являются ремоделирование миокарда, артериальной стенки, поражение внутренних органов, испытывающих дефицит кислорода и других питательных веществ, доставляемых с кровью. Перестройка сердца и сосудов происходит при участии провоспалительных медиаторов. На определнном этапе развития заболевания активность системной воспалительной реакции значительно возрастает за счет ишемии органов-мишеней и развития метаболического ацидоза. Ранним маркером метаболического и механического повреждения миокарда и других клеток организма больного человека является увеличение концентрации proBNP, NT-proBNP в крови больного человека или в культуре лейкоцитов.

Хроническая сердечная недостаточность является заболеванием, проявляющимся одышкой, общей или мышечной слабостью, признаками застоя жидкости в легких и/или большом круге кровообращения и другими симптомами, возникающими по причине неспособности сердечной мышцы к сокращению и/или расслаблению, а также в результате действия ряда биологически активных веществ и нейропептидов. Актуальной задачей современного здравоохранения является внедрение методов ранней диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. Для этого разработаны эхокардиографические критерии систолической и диастолической дисфункции, которые детально изложены в специальных руководствах, разрабатываются новые методы электроимпедансной диагностики, обладающие возможностью включения в телемедицинские технологии. Но наиболее быстрым и точным методом является лабораторный метод определения пептидной молекулы proBNP или NT-proBNP в сыворотке крови.

Важными элементами патогенеза хронической сердечной недостаточности являются ремоделирование сердца и артериальной стенки, а также структурно-функциональные изменения в органах-мишенях, возникающие по причине дефицита кислорода и других необходимых питательных веществ, развития метаболического ацидоза и хронического воспаления. Перестройка миокарда происходит не только под влиянием гемодинамических факторов, увеличения активности симпатической нервной системы и действием ангиотензина II. Установлено, что в ремоделировании сердца принимают участие Т-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, другие элементы воспаления, которые определяются между волокнами кардиомиоцитов, высвобождают регулирующие цитокины и токсические факторы. Например, TNF-α вызывает апоптоз кардиомиоцитов, стимулирует развитие фибробла-

стов и развитие фиброза миокарда [8–10, 54, 65, 224–228, 285,]. У больных персистирующей формой фибрилляции предсердий было установлено увеличение сывороточной концентрации TNF-α [65]. Нейтрофилы синтезируют и высвобождают MMPs 2-го и 9-го типов, разрушающие коллагеновые волокна и стимулирующие коллагенообразование фибробластами. Доказано, что сывороточные маркеры системной воспалительной реакции, включая СРП и другие пептиды, взаимосвязаны со стуктурно-функциональным состоянием миокарда у больных ИБС и фибрилляцией предсердий [228].

Недавно нами было установлено, что супернатанты смешанной культуры лейкоцитов больных хронической сердечной недостаточностью содержат молекулу proBNP в составе белково-липидных комплексов, связанных с холестерином. Этот механизм приводит к увеличению ЛВСЛ, которая значительно возрастает у больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью [345, 347]. Установлен численный критерий диагностики хронической сердечной недостаточности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с помощью определния ЛВСЛ – более 0,150 ммоль/л [322].

Механизм накопления proBNP в нейтрофильных лейкоцитах обусловлен несколькими факторами. Во-первых, увеличение нагрузки объемом крови на миокард левого желудочка, метаболический стресс и действие TNF-α стимулируют синтез пропептида. Во-вторых, установлено нарушение метаболизма proBNP в активную молекулу натрийуретического пептида по причине гликозилирования активных центров [55]. Результаты проведенных исследований нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов показали, что источником proBNP являются не только кардиомиоциты, но и нейтрофильные лейкоциты. Следует обратить особое внимание, что увеличение высвобождения пропептида наблюдается в культуре клеток, полученных из венозной крови и не имеющих отношения к сердечной мышце. Это подтверждает большое значение системных воспалительных механизмов и метаболических нарушений в развитии сердечной недостаточности. Биологический смысл нарушения процессинга proBNP в лейкоцитах, по-видимому, заключается в нарушении образования активного пептида BNP, обладающего натрийуретической активностью и синтезируемого избыточно в рамках компенсаторно-приспособительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью. Под действием воспалительных механизмов нарушается процессинг BNP, а в месте с ним и сам механизм компенсации, т. к. молекула proBNP, концентрация которой в крови увеличивается, не обладает натрийуретической активностью.

Механизмы замещения активной молекулы BNP на неактивного предшественника и накопления последнего в крови у больных с хронической сердечной недостаточностью схематично изображены на рис. 14.

В клинической практике можно определять состояние внутриклеточного нарушения гликозилирования proBNP как наиболее ранний этап развития хронической сердечной недостаточности, когда еще нет значительного увеличения концентрации молекулы в крови. Предложенный нами метод оценки высвобождения нейтрофилами proBNP имеет высокую чувствительность и может использоваться в качестве раннего маркера хронической

сердечной недостаточности, поскольку он имеет важное прогностическое значение. Возможно, диагностика нарушения метаболической активности нейтрофилов будет способствовать как продолжению исследований условий изменения метаболической активности нейтрофилов, так и развитию новых методов лечения заболевания.

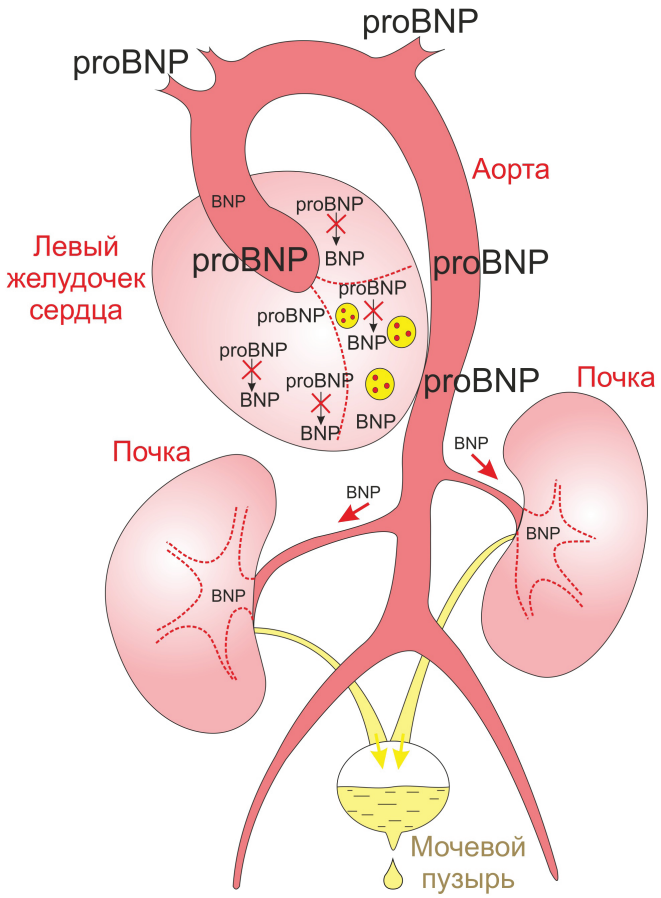

Рис. 14. Схема участия BNP в адаптации организма к условиям перегрузки левого желудочка

Таким образом, механизмы воспаления принимают активное участие в нарушении механизмов компенсации у больных хронической сердечной недостаточностью. Кроме этого, медиаторы воспаления, в частности TNF-α, сами могут индуцировать функциональные нарушения и гибель кардиомиоцитов, стимулировать развитие соединительной ткани в сердечной мышце и вызывать нарушение ее электрофизиологических и снижение динамических характеристик. Нарушение процессинга proBNP, определяемое как повышение его высвобождения в культуре лейкоцитов, и связанное с ним увеличение ЛВСЛ предложено использовать в качестве дополнительных точных критериев ранней диагностики и оценки эффективности лечения больных хронической сердечной недостаточностью.

ГЛАВА 16. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Ключевые положения

Симптоматическая терапия сердечно-сосудистых заболеваний заключается в борьбе с ишемическим поражением органа-мишени и зависит от локализации атеросклеротической бляшки. Принципы симптоматической терапии включают снижение потребности тканей в кислороде, ликвидации спазма пораженных артерий, назначении метаболических средств для восстановления трофики ишемизированных тканей, предупреждение тромбофилических состояний и связанных с ними острых форм ишемии пораженных тканей. Учитывая роль воспаления в развитии хронической сердечной недостаточности, тромбообразования, вместе влияющих на острые коронарные события, неэффективность современных средств традиционной кардиопрофилактики в отношении этого механизма, возможно, следует считать существенным недостатком и стимулом для совершенствования мер снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Симптомы сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, очень разнообразны и зависят от локализации поражения артериального русла, а также степени ишемии тканей. Среди клинических симптомов преобладают боли, усиливающиеся во время выполнения физической нагрузки, провоцирующей ишемию за счет увеличения энергозатрат и потребления кислорода, общая или мышечная слабость, нарушение физической активности и специфических функций пораженного органа, включая нарушения ритма сердца или когнитивные и эмоциональные нарушения. Основные средства помощи направлены на ликвидацию и предупреждение болевого симптома. В случае ИБС с этой целью применяют препараты, уменьшающие потребление миокардом кислорода, урежающие частоту сердечных сокращений, снижающие артериальное давление. Препаратами первой линии считают селективные β-адреноблокаторы, которые проявляют оба положительных эффекта (уровень доказательности А). В случае необходимости усиления одного из перечисленных действий, дополнительно к β-блокатору можно назначить кораксан для урежения ритма и достижения целевого уровня 55–60 сердечных сокращений в минуту, или ингибитор АПФ, или другой гипотензивный препарат для нормализации артериального давления, включения механизмов снижения пред- и постнагрузки на миокард [53].

Наличие хронической сердечной недостаточности у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий представляет наиболее сложную клиническую ситуацию с высокой вероятностью развития острого коронарного синдрома. Кроме этого, существующая доказательная база позволяет поставить вопрос о целесообразности применения аспирина как терапии, не подтвердившей свою эффективность у больных хронической

сердечной недостаточностью. Тем не менее аспирин является обязательным средством снижения риска тромбообразования и острого коронарного синдрома и назначается в дозе 1 мг/кг массы тела для длительного применения. В случаях развития острого события дозу препарата увеличивают до 325 мг в сутки. В особых случаях препарат либо заменяется, либо дополняется одновременным применением клопидогреля 75 мг в сутки (уровень доказательности А).

В случае постоянной формы фибрилляции предсердий антитромботическая терапия дополняется постоянным применением пероральных антикоагулянтов, среди которых наиболее популярным является варфарин в индивидуально подобранной дозе, применяемый при постоянном контроле международного нормированного отношения (МНО) с достижением целевого показателя 2,5–3 (уровень доказательности А).

Метаболическая терапия направлена на увеличение толерантности миокарда к гипоксическому состоянию. Лучшие критерии доказательности имеет триметазидин (предуктал), назначаемый длительнымии курсами (уровень доказательности С). Препараты калия и магния имеют меньшую доказательную базу и применяются на основании опыта лечащего врача (уровень доказательности D).

Нитроглицерин и некоторые другие формы нитратов продолжают оставаться в арсенале врача в качестве средства неотложной помощи, применяемого в случае приступа стенокардии. Механизм действия нитратов заключается в высвобождении молекулы оксида азота (NO), обладающей кратковременным вазодилятирующим эффектом, что позволяет ликвидировать острую ишемию миокарда. Но длительное применение пролонгированных форм имеет ограничения в основном по причине развития синдрома привыкания.

Все перечисленные средства являются преимущественно симптоматическими и «условно» патогенетическими, потому что не влияют на состояние атеросклеротической бляшки, не способны предупреждать прогрессирующее поражение артерий. Поэтому в перечень обязательных средств лечения ИБС и других форм сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, включены статины, эффективность которых в отношении первичной и вторичной профилактики атеросклероза доказана (уровень доказательности А).

В серии наших исследований нарушений ЛВСЛ и белоксинтезирующей функции нейтрофилов при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности контрольные группы больных получали лечение, предписанное клиническими рекомендациями. В том числе исходные результаты обследования больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии β-адреноблокаторами, аспирином, ингибиторами АПФ были получены Обуховой О.В. (2008 г.), Жуйковой Т.А. (2015 г.), Владимирским В.Е. (2015 г.). Динамическое наблюдение больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией на фоне лечения ингибиторами АПФ, сартанами и блокаторами медленных кальциевых каналов выполнено Ярославцевой Н.Б. (2009 г.); больных сочетанным атеросклерозом различных бассейнов, имев-

ших клинические симптомы ИБС, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и хронической ишемии нижних конечностей,– В.Е. Владимирским (2015 г.), в т. ч. после 6-месячного лечения β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ или сартаном, амлодипином, аспирином, клопидогрелем и тренталом, а также диуретиками (торасемид, верошпирон, индапамид). В большинстве указанных наблюдений были получены результаты, указывающие на отсутствие механизмов влияния указанной медикаментозной терапии на функциональную активность лейкоцитов, включая величину ЛВСЛ и нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов [347, 349, 354]. В исследовании Н.Б. Ярославцевой были установлены факты снижения ЛВСЛ под влиянием терапии сартанами и ингибиторами АПФ, а также подтверждено отсутствие эффекта терапии амлодипином или пролонгированной формой нифедипина [358].

Результаты клинической практики наилучшим образом отвечают на вопрос о существовании или отсутствии противовоспалительных и метаболических эффектов перечисленных препаратов. Теоретически такие предпосылки можно обнаружить у каждой группы фармакологических средств, применяемых в кардиологии, включая β-адреноблокаторы и блокаторы медленных кальциевых каналов, которые могут снижать функциональную активность иммунокомпетентных клеток, участвующих в воспалении [22–24, 43]. Однако некоторые группы препаратов, такие как статины, сартаны и ингибиторы АПФ, не только экспериментально, но и клинически доказали полезные метаболические и противовоспалительные эффекты.

Механизмы изменения белоксинтезирующей активности клеток под влиянием сартанов 2-го поколения заключаются в блокаде PPA-рецепторов (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, – группа ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции). Действие ингибиторов АПФ, вероятно, является опосредованным снижением образования ангиотензина II.

Таким образом, большинство традиционных средств лечения больных с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов не оказывает существенного вияния на величину ЛВСЛ и белоксинтезирующую функцию нейтрофилов, нарушение которой опосредованно факторами системной воспалительной реакции. Исключение составляют группы статинов, влияние которых на воспаление можно считать доказанным, сартанов, особенно 2-го поколения, блокирующих PPA-рецепторы и изменяющих белоксинтезирующую активность клеток, а также, в меньшей степени, ингибиторов АПФ, оказывающих эффект опосредованно путем снижения образования ангиотензина II.

ГЛАВА 17. РОЛЬ СТАТИНОВ

Ключевые положения

Статины являются наиболее эффективными препаратами в первичной и вторичной профилактике клинических проявлений атеросклероза. Наряду с блокадой синтеза холестерина статины обладают противовоспалительной активностью, снижают продукцию белков острой фазы воспаления, восстанавливают структуру и нормализуют функцию эндотелия сосудов, препятствуют новообразованию сосудов в атероматозных бляшках, стимулированного воспалительной реакцией, стимулируют ангиогенез ишемизированных тканей. Пределы эффективности статинов заключаются в низкой антипролиферативной активности и недостаточном контроле синтеза белков и пептидов с тромбогенными свойствами, таких как ЛП(а) и VII-фактор свертывания крови.

Наиболее эффективными средствами предупреждения и лечения атеросклероза являются статины. Препараты этой группы обладают как основным гипохолестеринемическим, так и дополнительными антипролиферативным и противовоспалительным свойствами. Основное действие препаратов обусловлено блокадой фермента ГМГ-КоА-редуктазы, необходимого для синтеза холестерина. Однако в ряде многоцентровых исследований было показано, что протективное действие статинов в отношении снижения частоты инфарктов миокарда, смертности от любых причин связано не только со снижением холестерина сыворотки крови. Высокая клиническая эффективность статинов обусловленно также их негиполипидемическими (плейотропными) эффектами.

Механизмы плейотропной активности могут быть обусловлены предупреждением изопренилирования и образования геранилгеранилпирофосфата, а также фарнезилпирофосфата, которые в результате следующих метаболических превращений участвуют в синтезе важных изопренилированных протеинов – регуляторов пролиферации и дифференцировки клеток, включая активацию генов и белоксинтезирующую функцию, например семейство ферментов, обладающих ГТФ-азной активностью (Rho, Rac, Ras), из которых H-Ras, K-Ras и N-Ras относятся к протоонкогенам.

Статины снижают содержание липопротеидов, что также нарушает функцию некоторых регулирующих молекул, нуждающихся во взаимодействии с липопротеидами. В результате изменяется активность взаимодействия между протеинами и липидами, принимающими участие в межклеточных взамодействиях и действии стимулирующих растворимых факторов на рецепторы клеточных мембран.

Статины активно влияют на иммунорегуляцию, подавляя экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости тканей II класса, что угнетает антигенпрезентирующую активность клеток. Статины снижают экспрессию ряда молекул, участвующих в стимуляции межклеточной кооперации в иммунном ответе, в том числе CD40, CD80, CD86, антигена, ассоциированного с функциональной активностью лимфоцитов (LFA-1), β2-интегрина, а также молекул, отвечающих за взаимодействие воспалительных клеток с эндотелиальными и миграцию их в ткани: ICAM-1, VCAM-1, CD11b, CD18, CD49.

Статины снижают продукцию провоспалительных цитокинов INF-γ, TNFα, IL-1β, IL-6 мононуклеарными клетками, астроцитами и микроглиальными клетками. Опубликованы результаты, указывающие на способность статинов стимулировать синтез цитокинов, ассоциированных с активацией Th2-лимфоцитов: IL-4, IL-5, IL-10 и тромбоцитарного фактора роста-β. Кроме этого, известно, что ловастатин подавляет активность Th1-клеток. В дополнение эффекты статинов заключаются в подавлении продукции ряда хемокинов: CCL2, CCL7, CCL13, CCL18, CXCL1. Известно, что аторвастатин подавляет продукцию металлопротеиназ.

Препараты активно блокируют экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, что препятствует миграции лейкоцитов в сосудистую стенку. Доказано, что статины снижают концентрацию С-реактивного протеина и других реактантов острой фазы в сыворотке крови. На фоне их применения уменьшается гиперцитокинемия [66]. Статины стимулируют образование предшественников эндотелиальных клеток в костном мозге, увеличивают содержание в крови клеток, несущих маркеры предшественников эндотелиальных клеток (CD34, CD133, VEGFR2). Благодаря этому наблюдается восстановление эндотелиального покрова сосудистой стенки. Статины уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток стенки артерии, уменьшают толщину неоинтимы в местах повреждения сосудистого эндотелия во время процедуры баллонной ангиопластики и препятствуют рестенозу [114].

В настоящее время статины рекомендованы к назначению следующим 4 группам пациентов [153]:

1. Больным сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом.

2. Лицам с впервые выявленным увеличением концентрации липопротеидов низкой плотности в крови более 4,9 ммоль/л (190 мг/дл).

3. Больным сахарным диабетом в возрасте 40–75 лет, у которых концентрация липопротеидов низкой плотности в крови составляет 1,8–4,9 ммоль/л (70–189 мг/дл), без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

4. Лицам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета, у которых концентрация липопротеидов низкой плотности в крови составляет 1,8–4,9 ммоль/л (70–190 мг/дл) и оценка 10-летнего риска развития кардиоваскулярных событий равна или более 7,5 %.

Изменения показаний к терапии статинами в последние годы были связаны с доказательствами высокой клинической эффективности этой группы препаратов, независимо от концентрации липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови. Необходимость контроля липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови признается необходимой только в случае первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирванных с атеросклерозом (группа 2), с помощью терапии статинами, но, как правило ,применяется с целью оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди практически здоровых лиц, расчитываемого с учетом пола, возраста, расы, концентрации общего холестерина в крови, липопротеидов

высокой плотности, наличия сахарного диабета, величины систолического артериального давления и статуса курильщика (группа 4) [137].

Большое внимание привлекает способность статинов препятствовать тромбообразованию. Статины обладают свойствами антиагрегантов и антикоагулянтов. Антиагрегационные механизмы включают ингибирование образования тромбоксана A_2, изопростана и стимуляцию образования синтетазы оксида азота. Антикоагуляционные механизмы заключаются в ингибировании нуклеарного фактора κB, предупреждение активации CD36, а также Toll4/6 рецептора, блокаде активации V и VIII факторов свертывания крови, стимуляции образования тромбомодулина и фибринолиза [193].

Нашей научной школой выполнено 6 исследований эффективности статинов на различных группах больных, показавших сопоставимые результаты. Использовались препараты симвастатина (40 мг в сутки) и аторвастатина (10–20–40 мг в сутки). Установлено, что у больных атеротромботическим инсультом, стенокардией напряжения II-III ф.к., хронической сердечной недостаточностью, атеросклерозом нижних конечностей, больных, перенесших коронарное шунтирование или реконструктивные операции на сосудах нижних конечностей, терапия статинами на протяжении 3–12-месячного периода сопровождалась снижением ЛВСЛ.

К сожалению, только два исследования эффективности комплексной терапии с включением статинов были выполнены с определением белоксинтезирующей функции лейкоцитов. В одном из них динамика белоксинтезирующей функции лейкоцитов была прослежена на протяжении 1 года у больных, перенесших коронарное шунтирование [276, 349]. Были установлены интересные факты, указывающие на то, что статины оказывали влияние на продукцию только отдельных белков. Под влиянием комплексной терапии с включением аторвастатина параллельно со снижением ЛВСЛ наблюдалось снижение синтеза С-реактивного протеина, дефензинов-α(1–3), но отмечалось увеличение синтеза ЛП(а) и VII фактора свертывания крови, а высвобождение proBNP, связанное с нарушением его процессинга и превращения в BNP, оставалось на неизменном уровне.

Более раннее исследование с оценкой высвобождения нейтрофилами только одного белка – ЛП(а)– было выполнено на больных, перенесших атеротромботический мозговой инсульт [344, 356]. В этом исследовании терапия симвастатином в дозе 40 мг в сутки сопровождалась снижением ЛВСЛ и высвобождения нейтрофилами ЛП(а) у больных, перенесших атеротромботический вариант мозгового инсульта.

Клинические эффекты терапии статинами имеют статистическую доказательность уже через 3–6 месяцев от начала лечения. В исследовании Т.В. Байдиной [205, 208, 344] снижение частоты повторных мозговых ишемических инсультов атеротромботического типа было зарегистрировано через 12 месяцев, но терапия симвастатином в дозе 10–20 мг в сутки контролировалась только в течение первых двух месяцев лечения. При этом больные с повторными эпизодами имели более высокие значения сывороточной концентрации С-реактивного протеина, величины ЛВСЛ и общего количества лейкоцитов в периферической крови. Терапия симвастатином

достоверно снижала синтез нейтрофилами и концентрацию в крови С-реактивного протеина и ЛВСЛ.

В исследовании Середенко Н.Н. снижение числа обращений больных по поводу симптомов ишемии нижних конечностей выявлено через 6 месяцев после начала терапии симвастатином в дозе 20–40 мг в сутки или аторвастатином в дозе 10 мг в сутки в течение 3 месячного периода после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей по поводу облитерирующего атеросклероза. Выявлено, что ухудшение течения облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, а именно снижение дистанции безболевой ходьбы, величины плече-лодыжечного индекса, рецидивы симптома «перемежающей хромоты» и/или возникновение симптомов артериальной ишемии в другой конечности, появление клиники поражения артерий брахиоцефального бассейна в группе пациентов, не принимавших статины, было в 2 раза чаще, чем в группе пациентов, получавших препарат в рекомендованном режиме [284, 355].

Т.А. Жуйкова отметила снижение числа обращений больных ИБС через 3, 6 и 12 месяцев после коронарного шунтирования на фоне комплексной терапии с включением аторвастатина в дозе 40 мг в сутки. Одновременно установлено достоверное снижение концентрации общего холестерина в крови, концентрации липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, ЛВСЛ, синтеза и высвобождения СРП и фактора Виллебранда нейтрофильными лейкоцитами [349].

В исследовании В.Е. Владимирского установлено ухудшение течения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, а именно снижение ДБХ, увеличение ФК стенокардии напряжения, уменьшение ЛПИ, рецидивирование симптома «перемежающей хромоты» в подгруппе пациентов, не принимавших статины, по сравнению с больными, получавшими аторвастатин в индивидуальной дозе 10 или 20 мг в сутки в течение 6-месячного периода в составе комплексного лечения [347].

По-видимому, доказательства более ранних эффектов терапии статинами, полученные в наших исследованиях, в отличие от известных крупных многоцентровых трайлов, выявлены благодаря назначению статинов в периоды острых состояний: либо после перенесенного мозгового инсульта, либо после оперативных вмешательств на коронарных сосудах или артериях нижних конечностей. Косвенным теоретическим подтверждением этого заключения является способность статинов снижать продукцию белков (пептидов) острой фазы воспаления нейтрофильными лейкоцитами, которая, по-нашему мнению, играет ключевую роль в развитии атеросклероза.

Таким образом, ститины являются единственными препаратами с доказанной метаболической активностью и клинической эффективностью в отношении снижения содержания атерогенных фракций липопротеидов крови и предупреждения развития атеросклеротических бляшек, их дестабилизации, снижения частоты острых сосудистых событий, увеличения продолжительности жизни больных ишемической болезнью сердца. Нами установлены дополнительные эффекты симвастатина и аторвастатина, заключающиеся в снижении ЛВСЛ, синтеза и высвобождения С-реактивного

протеина, дефензинов-α(1–3). Подтверждено, что статины способны предупреждать повторные мозговые ишемические инсульты атеротромботического типа, эпизоды острой ишемии нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом ног, перенесших реконструктивные операции, рецидив стенокардии и развитие острого коронарного синдрома у больных ишемической болезнью сердца и сочетанным течением атеросклероза. Лабораторная эффективность статинов в отношении снижения величины ЛВСЛ у большинства больных проявляется в течение первых 3 месяцев, а клиническая– в течение 3–6 месяцев и отслеживалась нами до 1 года, во многих случаях до 3 лет и более.

ГЛАВА 18. САРТАНЫ

Ключевые положения

Второе поколение сартанов обладает как выраженной гипотензивной, так и антипролиферативной активностью. В нескольких небольших клинических исследованиях (уровень доказательности С) установлено регрессирование белковых и пептидных лейкоцитарных факторов риска прогрессирования атеросклероза и предупреждение развития осложнений заболевания. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения эффективности антиатеросклеротической эффективности сартанов.

Сартаны – фармакологическая группа препаратов, блокирующих рецепторы к ангиотензину II. Препараты первого поколения сартанов блокировали преимущественно рецепторы 1-го типа, но не отличались способностью влиять на так называемые PPARs-рецепторы и не обладали заметной антипролиферативной активностью. Перечисленные дополнительные свойства были выявлены у препаратов второго поколения. Наиболее выраженные антипролиферативные свойства описаны у телмисартана. Но до настоящего времени это свойство телмисартана не нашло достойного применения в медицинской практике. Напротив, возможно, благодаря такому эффекту препарат оказался небезопасным у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью, что было продемонстрировано в исследованиях PRoFESS и Transcend/ONTARGET [7, 109]. С другой стороны, отмечено, что гипотензивный эффект препарата выражен сильнее. Кроме этого, телмисартан способствует уменьшению гипертрофии миокарда левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией [58].

Известно, что некоторые (лозартан, телмисартан и др.) блокаторы рецепторов к ангиотензину-II 1-го типа взаимодействуют с рецептором активации пролиферации пероксисом (PPARs) и активируют гены, ответственные за метаболизм жиров и углеводов. Клинические исследования показали, что терапия телмисартаном сопровождается уменьшением массы висцерального жира. Очень важный эффект блокады PPAR-рецепторов заключается в ингибировании синтеза MMPs 2-го и -9-го типов, что предупреждает повреждение покрышки атеросклеротической бляшки и создает условия для антиатеросклеротической активности этой группы гипотензивных препартов [129].

В начале 2000-х годов наблюдение пациентов, получавших терапию эпросартаном (600 мг в сутки), выявило снижение ЛВСЛ. В исследовании Ярославцевой Н.Б. (2009) комплексная терапия пациентов престарелого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией с включением кандесартана (4–8 мг в сутки) или телмисартана (20–40 мг в сутки) сопровождалась снижением ЛВСЛ. Эффект отмечался как через 3 месяца от начала лечения, так и через 1 год. По вектору и величине динамики ЛВСЛ эти больные достоверно отличались от больных, не получавших сартаны или ингибиторы АПФ, у которых гипотензивный эффект достигался применением блокаторов медленных кальциевых каналов. Но различия между больными, получавшими

сартаны или ингибитор АПФ (периндоприл 4–16 мг в сутки), оказались недостоверными [293, 358].

Перспективность применения сартанов для коррекции белоксинтезирующей функции лейкоцитов стимулировала начало еще одного исследования у больных острым коронарным синдромом, которые должны получать комплексное лечение либо с включением эпросантана в дозе 600 мг в сутки, либо ингибитором АПФ периндоприлом в дозе 2,5–5 мг в сутки в комбинации с аторвастатином в дозе 40 мг в сутки. Необходимость такого исследования обусловлена неожиданными результатами, показавшими, что терапия статинами не снижает синтез и высвобождение нейтрофилами ЛП(а) и VII-фактора свертывания крови, предполагаемых виновников развития внутрисосудистых тромбозов, включая острый коронарный синдром и другие ассоциированные с атеросклерозом острые клинические состояния [349]. Предполагается, что двойная терапия (статин+сартан) окажется более эффективной, чем монотерапия статинами, в профилактике рецидивов ОКС за счет коррекции белоксинтезирующей функции лейкоцитов.

Таким образом, благодаря взаимодействию с рецептором активации пролиферации пероксисом (PPARs) блокаторы рецепторов к ангиотензину II второго поколения проявляют выраженные метаболические эффекты, включая коррекцию белоксинтезирующей функции лейкоцитов, что проявляется в снижении ЛВСЛ. В настоящее время нет точных данных о коррекции синтеза определенных молекул белков и пептидов, участвующих в атерогенезе, но клинические результаты показали уменьшение выраженности нескольких факторов риска у больных ИБС и артериальной гипертензией.

ГЛАВА 19. АЦЕТИЛЦИСТЕИН

Ключевые положения

Ацетилцистеин, наиболее часто применяемый в пульмонологии в качестве средства улучшения реологии бронхиального секрета, обладает свойством разрывать дисульфидные связи, определяющие третичную структуру белковых молекул, их способность взаимодействовать со сложными углеводами и липидами, и препятствует образованию липопротеиновых комплексов. Было установлено, что клиническое применение ацетилцистеина у больных атеросклерозом способствует регрессу атеросклеротических изменений каротидных артерий (уровень доказательности С).

Непосредственным влиянием на белковые молекулы обладает ацетилцистеин – вещество, представляющее собой дериват аминокислоты L-цистеина, содержащее сульфгидрильную группу, способное разрушать дисульфидные связи между пептидными цепями, отвечающие за формирование третичной конфигурации белковых молекул и появление доменов, обладающих функциональной активностью. Кроме изменения функции белковых молекул ацетилцистеин меняет их размер и способность к образованию соединений со сложными углеводами и жирами. В результате действия ацетилцистеина многие пептиды изменяют структуру, активно поглощаются моноцитами/макрофагами и становятся подвержены метаболизму.

Ацетилцистеин, будучи простой молекулой с небольшой молекулярной массой (163,19 d), обладает хорошей всасываемостью в желудочно-кишечном тракте, легко проникает в различные органы, прежде всего в сосудистую стенку.

Препарат активно используется в пульмонологии в качестве средства, изменяющего реологические свойства бронхиального секрета. Препарат выпускается в виде гранулята для приема внутрь, в виде стерильного раствора для ингаляций с помощью небулайзера и в виде раствора для внутривенного применения. В пульмонологии препарат назначается в форме ингаляций или перорально. Ингалируют 10%-ный 6–10 мл или 20%-ный раствор в объеме 3–5 мл. Частота применения может составлять 3–4 раза в день [3]. Показаниями к назначению препарата являются хронические и острые бронхолегочные заболевания, сопровождаемые выделением вязкой, трудноотделяемой мокроты: эмфизема легких, хронический или острый бронхиты, туберкулез легких, бронхоэктазы, первичный амилоидоз легких, пневмонии.

Дополнительными свойствами ацетилцистеина являются способность восстанавливать активность системы глютатиона, антиоксидантный, противовоспалительный и вазодилятирующий эффект. Внутривенное и пероральное применение препарата в дозе 150 мг/кг показано при передозировке ацетамифена (парацетамола), сопровождаемой острой печеночной недостаточностью и энцефалопатией [195]. Для внутривенного введения стерильный препарат разводят в 200 мл 5%-ного раствора глюкозы и вводят в течение 1 часа. Известно, что введение больших доз ацетилцистеина может сопровождаться нежелательными эффектами в виде рвоты, си-

стемными гемодинамическими эффектами (до 18 % случаев), нарушением функции печени, бронхоспазмом, аллергическими реакциями, вплоть до анафилактического шока.

Большие дозы ацетилцистеина применяют с целью лечения печеночной недостаточности, не связанной с передозировкой ацетамифена, алкогольного гепатита, почечной недостаточности, вызванной введением рентгенконтрастного вещества [74], снижения гепатотоксического эффекта цитостатических препаратов, используемых у больных после пересадки донорских органов.

Нами был выявлен эффект ацетилцистеина изменять пространственную конфигурацию кристаллов, образованных белками, синтезированными нейтрофилами in vitro. Эти наблюдения позволили начать его клиническое применение в комплексной терапии больных стенокардией напряжения.

В исследовании приняли участие 12 больных стенокардией напряжения, которым одновременно с гипотензивной терапией (эпросартан или телмисартан, метопролол, индапамин) назначали ацетилцистеин в суточной дозе 1200 мг, половина которой вводилась внутривенно капельно в 200 мл 5%-ного раствора глюкозы, а вторая половина (600 мг) перорально в виде гранулята, растворенного в воде, в 3–4 приема (по 100–150 мг на 1 прием) с целью снижения риска развития нежелательных действий препарата (диспепсии, болей в животе, артериальной гипотензии и других).

Результаты применения схемы медикаментозной терапии, а также динамического наблюдения состояния атеросклеротических бляшек в сонных артериях с помощью дуплексного сканирования показали, что 7–10-дневный курс лечения приводил к 10–30%-ному уменьшению размеров атеросклеротической бляшки в течение последующего месяца (уменьшение линейных размеров на 3–4 мм). Эти результаты касались эхонегативных бляшек или эхонегативных участков гетерогенных по структуре атеросклеротических бляшек.

Полученный клинический результат сопровождался увеличением эффективности гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией. Длительное, в течение 12 месяцев, наблюдение указывало на снижение частоты и интенсивности симптоматики стенокардии напряжения (уровень доказательности С) [319].

Таким образом, длительный период изучения клинических эффектов ацетилцистеина показал, что препарат может активно использоваться в лечении воспалительных процессов и токсических реакций. Доказана выраженная активность препарата, проявляющаяся в способности модифицировать белковые молекулы, изменяя их иммунные свойства и метаболическую активность. Этот эффект нашел свое применение в модуляции липопротеидов атеросклеротических бляшек. Первые клинические результаты показали, что препарат может быть использован для модификации атеросклеротических бляшек, содержащих липидное ядро.

ГЛАВА 20. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ УДАЛЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Ключевые положения

Разработан метод комплексной медикаментозной трехэтапной терапии, уменьшающей размер атеросклеротических бляшек каротидных артерий, частоту и выраженность приступов стенокардии напряжения. Высокая эффективность метода описана у больных, имеющих гомогенные эхопозитивные или гетерогенные по эхоструктуре атеросклеротические бляшки с преобладанием эхонегативного компонента (уровень доказательности С).

Разработка комплексной программы медикаментозного удаления атеросклеротических бляшек базировалась на теории синтеза и высвобождения нейтрофилами труднометаболизируемых белков, связывающих холестерин и накапливающихся в сосудистой стенке в форме липопротеиновых комплексов. Этапность развития атеросклероза была подтверждена ранее в нескольких морфологических и клинических исследованиях [45]. По мнению авторов монографии, развитие бляшки можно представить в виде определенных последовательных этапов:

1. Этап повреждения сосудистой стенки.
2. Миграция лейкоцитов в зону повреждения с участием молекул адгезии.
3. Синтез и высвобождение нейтрофилами белков и пептидов, связывающих холестерин, липиды и протеогликаны в сосудистой стенке, под стимулирующим влиянием тесного межклеточного контакта, метаболического стресса, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов.
4. Активация клеток-мусорщиков и инициация воспаления, образования пенистых клеток и пролиферации гладкомышечных клеток.
5. Развитие фиброза и кальциноза бляшки и/или васкуляризация бляшки и формирование осложненных форм.

Медикаментозное воздействие может осуществляться как на этапах повреждения эндотелиального слоя сосудистой стенки, миграции лейкоцитов в зону повреждения сосудистой стенки, так и в период синтеза белков и пептидов нейтрофилами в условиях тесного межклеточного контакта, а также развития вторичного воспаления.

Предложенная авторами монографии методика основана на применении ацетилцистеина, который способен разрушать отложившиеся белково-липидные комплексы и делать их метаболизируемыми, что препятствует образованию пенистых клеток. На фоне терапии ацетилцистеином происходит уменьшение размеров липидного ядра атеросклеротической бляшки.

Предложенная нами комплексная медикаментозная программа лечения включает следующие этапы [319]:

1. Этап изменения белоксинтезирующей функции нейтрофилов.
2. Этап разрушения липидного ядра атероматозной бляшки.
3. Этап уменьшения лейкоцитарной инфильтрации сосудистой стенки и стабилизации бляшки.

Схематичное изображение изменений в стенке пораженной артерии под влиянием каждого этапа лечения представлено на рис. 15.

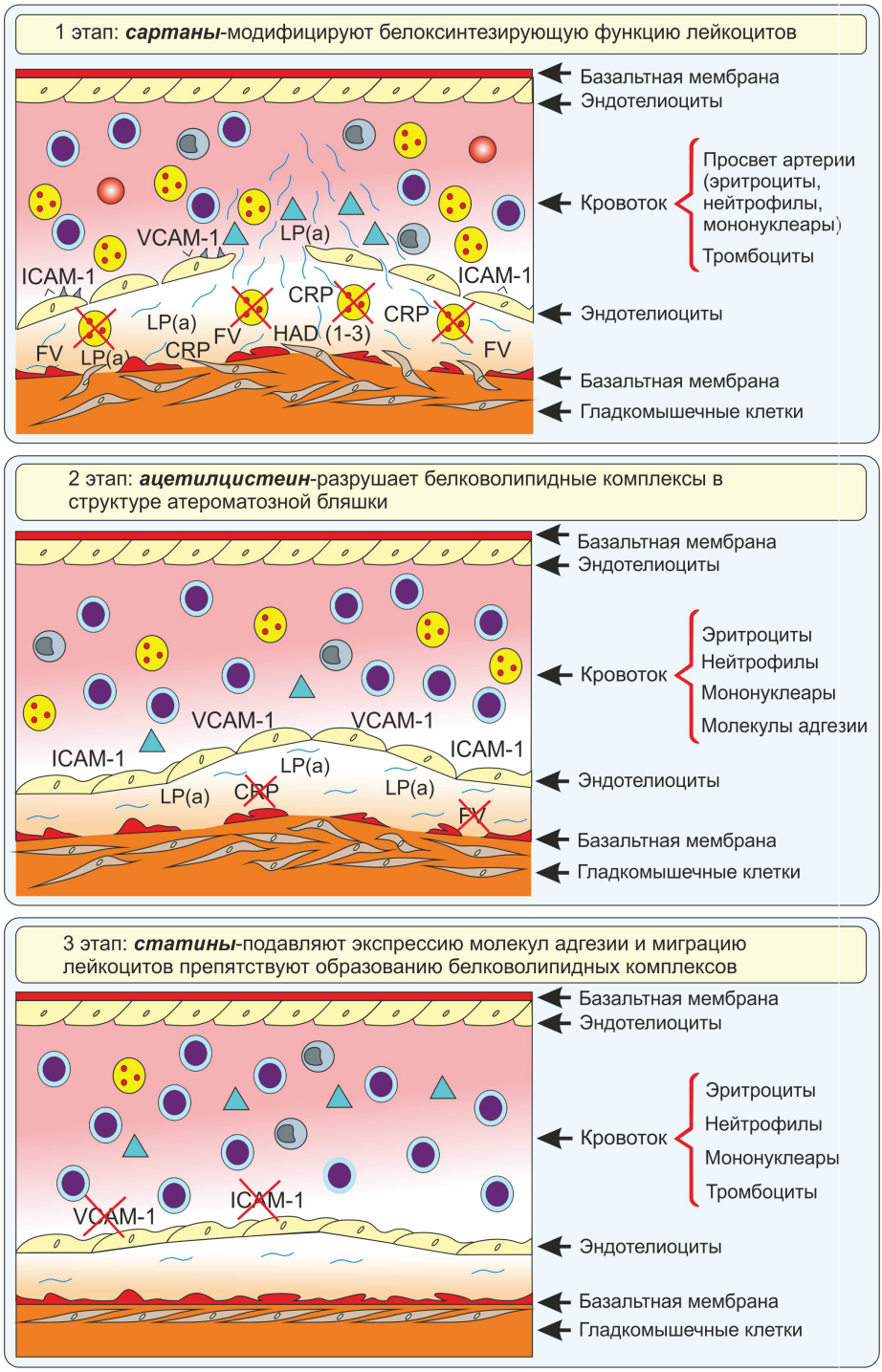

Рис. 15. Схема восстановления белоксинтезирующей функции нейтрофилов и структуры сосудистой стенки у больных атеросклерозом под влиянием новой программы лечения

Первый этап медикаментозного удаления атероматозных бляшек заключается в назначении эпросартана или валсартана, телмисартана. Дозировка препарата индивидуальная и зависит от исходного артериального давления. Если пациент гипертоник, то сартан становится основным препаратом гипотензивной терапии, например, назначается взамен ингибитора АПФ в эквивалентной дозе или другого препарата, снижающего артериальное давление, в дозировке, необходимой для поддержания нормального артериального давления. Если пациент не имеет артериальной гипертензии, то назначается минимальная дозировка сартана, не вызывающая гипотензивного эффекта, как правило, 600 мг эпросартана, или 20 мг валсартана, или 20 мг телмисартана в сутки. Одновременно с сартаном целесообразно назначить имунофан внутримышечно, 0,005%-ный раствор, 1,0 мл ежедневно. Препарат обладает иммуномодулирующим эффектом, относится к стимуляторам синтеза тимического гуморального фактора и содержит 6 аминокислот. Имунофан способствует повышению эффективности гипотензивной терапии и быстрому достижению нормотензии. Кроме этого, в опытах in vitro имунофан продемонстрировал способность снижать ЛВСЛ у 65 % больных, вероятно, вмешиваясь в межклеточную кооперацию лейкоцитов и снижая продукцию TNF-α – основного стимулятора ЛВСЛ.

Продолжительность первого этапа лечения может составлять от 7 до 14 дней. Лечение на первом этапе, как правило, проводится амбулаторно, поэтому его продолжительность варьирует и зависит от скорости достижения нормотензии и выбора удобного времени для начала второго этапа лечения в условиях стационара.

Второй этап медикаментозного удаления бляшки целесообразно осуществлять либо в круглосуточном, либо в дневном стационаре для обеспечения периода наблюдения больного (в течение нескольких часов) после сеансов плазмафереза или внутривенного введения ацетилцистеина, способного вызвать гипотензию при быстром введении.

Дополнительно к проводимой ранее постоянной и модифицированной нами терапии назначается ацетилцистеин в суточной дозе 1200 мг. Половина дозы препарата вводится внутривенно, вторая – перорально в 3–4 приема. Разделение дозы целесообразно с целью уменьшения побочного действия препарата. Пероральный прием часто сопровождается диспепсическим синдромом, включая желудочную диспепсию и симптомы гипермоторной диареи. Внутривенное введение может вызвать снижение артериального давления, коллапс или симптомы транзиторного нарушения мозгового кровообращения как проявления реакции головного мозга на гипотонию при исходной артериальной гипертензии.

Введение ацетилцистеина целесообразно сочетать с процедурами плазмафереза, что повышает эффект терапии практически в 2 раза. Механизм действия плазмафереза предположительно связан с уменьшением циркулирующих иммунных комплексов, средних молекул, увеличением фагоцитарной активности лейкоцитов, в том числе повышением активности моноцитов, поглощающих разрушенные при участии ацетилцистеина белково-липидные комплексы. Назначают процедуры плазмафереза через день, № 5, с удалением 800 мл плазмы крови. В случаях наличия противопоказаний

(учитывая возможные гемодинамические эффекты процедуры), методика осуществляется без проведения плазмафереза. Повысить эффективность лечения можно, применяя клеточный сепаратор с одномоментным удалением из контура не более 50–150 мл крови.

Третий этап лечения проводится амбулаторно и заключается в стабилизации бляшки, что достигается путем назначения статинов, которые исключались на весь период осуществления предыдущих этапов лечения и за 2–4 недели до начала медикаментозной программы удаления атеросклеротических бляшек. Исключение статинов необходимо для повышения миграционной активности моноцитов в область атеросклеротического повреждения сосудистой стенки и поглощения разрушенных белково-липидных комплексов. Назначение статинов на 3-м этапе лечения способствует уменьшению экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия, снижению миграционной активности лейкоцитов в зону поражения [66]. Мы применяли симвастатин в дозе 40 мг в сутки или аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. В случаях необходимости повторения полного курса лечения статины заранее отменялись. Терапия статинами на третьем этапе медикаментозного удаления бляшек всегда сочеталась с продолжением терапии сартанами в дозах, необходимых для поддержания нормотензии, на протяжении не менее года. Другие препараты назначались в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных стабильной стенокардией.

Описанная трехэтапная программа была применена в лечении атеросклероза у 12 больных стенокардией напряжения 3–4-го функциональных классов. Из них было 5 мужчин и 7 женщин в возрасте от 56 до 74 лет. Двое больных ранее перенесли инфаркт миокарда. Артериальная гипертензия присутствовала у 8 больных 2–4-й степени повышения артериального давления. У 8 больных трехкомпонентная схема гипотензивной терапии не обеспечивала контроля артериального давления до применения новой программы лечения. На момент включения в программу сердечная недостаточность 2–3-го функциональных классов выявлена у 7 больных. Критериями исключения были сахарный диабет 2-го типа, психические расстройства, отказ от участия в исследовании. Двое больных имели плохо выраженные кубитальные вены, что стало причиной отказа от применения процедур плазмафереза. Этим больным вся доза ацетилцистеина вводилась перорально.

Результаты лечения оценивались по достижению контроля артериального давления, прекращению или уменьшению частоты приступов стенокардии и их интенсивности, увеличению толерантности к физической нагрузке.

Проводился мониторинг клинического состояния больных, дуплексного сканирования брахеоцефальных и бедренных артерий с использованием ультразвукового сканера HP Sonic 4500. Для оценки распространенности атеросклеротического поражения магистральных артерий подсчитывали общее количество атеросклеротических бляшек, а также сумму объемов каждой атеросклеротической бляшки. Атеросклеротической бляшкой считали локальное утолщение интимы артериальной стенки более 1,3 мм. Для условного определения объема атеросклеротической бляшки считали произведение максимального и минимального диаметров поперечного среза

бляшки в сагиттальной проекции. Суммарный объем атеросклеротического поражения обозначали буквой М. Определяли процент сужения артериального сосуда, а также толщину комплекса интима-медиа на расстоянии 1 см от места бифуркации аорты.

Результаты исследования показали, что 6 из 8 больных, имевших неконтролируемое течение артериальной гипертензии, достигли нормотензии на 3 гипотензивных препаратах. Полное прекращение приступов стенокардии удалось добиться у 4 больных с наступлением эффекта сразу после лечения или в течение последующих 3 месяцев наблюдения и продолжения проводимой программы терапии. Все остальные больные отметили значительное уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии. У всех больных выявлено увеличение толерантности к физической нагрузке.

Результаты дуплексного сканирования магистральных артерий продемонстрировали достоверную положительную динамику средних величин в группе наблюдения после окончания 3-го этапа лечения. Выявлено достоверное уменьшение общего объема атеросклеротического поражения магистральных артерий, уменьшение степени максимального стеноза, уменьшение средней величины комплекса интима-медиа. Наиболее выраженные изменения наблюдались в бляшках, имевших характеристики гомогенных эхонегативных или гетерогенных с преобладанием гипоэхогенного компонента. У 6 больных максимальные величины уменьшения размеров атеросклеротических бляшек составили 3–4 мм. Наименьшее изменение претерпели бляшки с характеристиками гомогенных гиперэхогенных, гетерогенных с преобладанием гиперэхогенного компонента, а также кальцинированные бляшки. Общая эффективность лечения по клиническим параметрам составила 100 %, по результатам дуплексного сканирования составила 81,4 %. У двух больных преобладали единичные эхогенно плотные бляшки, не изменившиеся после проведенного курса лечения. Шесть больных позднее самостоятельно обратились с просьбой повторить курсы лечения в сроки через 3, 6–9 и 12 месяцев после первого курса. Повторные курсы лечения были эффективны во всех случаях. Но прекращение рекомендованной терапии статинами и сартанами в 3 случаях сопровождалось ростом объема атеросклеротического поражения артериального русла.

Таким образом, предложенная трехэтапная программа лечения показала возможность изменить характер течения ИБС, добиться контролируемого давления у большинства больных с артериальной гипертензией, включенных в исследование, параллельно с уменьшением каротидных атеросклеротических бляшек. Наиболее заметный эффект установлен у больных, имевших атеросклеротические бляшки гомогенной гипоэхогенной структуры и/или гетерогенные с преобладанием гипоэхогенного компонента.

ГЛАВА 21. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА С ОЦЕНКОЙ НОВЫХ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Ключевые положения

Представленные в монографии результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют сформулировать ряд новых теоретических положений и указывают на высокое диагностическое значение новых лейкоцитарных факторов риска. Определены референсные значения в двух возрастных группах практически здоровых лиц. Сформулированы показания для их клинического применения, в том числе с целью ранней диагностики атеросклероза и первичной профилактики его осложнений, а также показания для оценки эффективности проводимой терапии у больных с различными клиническими состояниями, ассоциированными с атеросклерозом. Предложена схема рационального выбора программы лечения больных атеросклерозом различных локализаций и стадии течения заболевания.

Новые дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний условно можно назвать лейкоцитарными, так как они либо синтезируются, либо проходят этапы процессинга в нейтрофильных лейкоцитах, мигрировавших в поврежденную артериальную стенку или очаг воспаления. Высвобождение их из клеток осуществляется либо с помощью механизмов секреции, включая вариант голокриновой секреции, либо в составе микровезикул, после реализации определенных этапов гибели нейтрофила. Они выполняют различные функции на местном тканевом уровне, являются биологически активными веществами. У здоровых молодых людей среди синтезируемых нейтрофилами пептидов преобладают дефензины-α(1–3), обладающие мощной противомикробной активностью (уровень доказательности С). Некоторые из синтезируемых нейтрофилами молекул обладают тромбогенным потенциалом и угрожают острыми сосудистыми катастрофами в случае попадания в кровь. Другие являются острофазовыми белками, например СРП, и выполняют функции регуляции воспалительной реакции. Нейтрофилы могут синтезировать MMPs и другие протеолитические ферменты. Наконец, молекула proBNP накапливается в нейтрофилах в случаях блокады ее процессинга и образования активной молекулы BNP, что маркирует общее нарушение метаболизма многих клеток организма больного сердечной недостаточностью и нарушение механизмов компенсации.

Экспериментальные исследования убедительно продемонстрировали необходимость тесного межклеточного контакта для инициации белоксинтезирующей функции нейтрофилов, что позволяет сделать вывод о различном происхождении молекул, выявляемых в кровотоке и супернатантах клеточных культур. Перечисленные основные эффекты белков и пептидов, синтезируемых и/или высвобождаемых лейкоцитами в условиях тесного межклеточного контакта, показывают, насколько значимо в клинической практике выполнение диагностики нарушений белоксинтезирующей функ-

ции лейкоцитов. Действительно, проведенные исследования показали, что определение практически любого из перечисленных белков в смешанной культуре лейкоцитов имеет большую точность и прогностическую значимость, чем оценка концентрации этой молекулы в крови. Возможным объяснением этого феномена является предположение о том, что в крови определяются преимущественно молекулы, синтезируемые клетками печени, в меньшей степени другими органами, и макрофагальной системой организма. Их значение – маркеры системной реакции организма. Белки, определяемые в смешанной культуре лейкоцитов, синтезируются лейкоцитами и высвобождаются непосредственно в очаге поражения, что делает их непосредственными участниками локального патологического процесса.

Исследование лейкоцитарных факторов риска является более трудоемкой процедурой, чем определение молекул в крови. Наименее затратным является определение величины ЛВСЛ. Ее себестоимость сопоставима с определением липидов крови, а трудоемкость не отличается от рутинного бактериологического исследования. Показанием для определения ЛВСЛ является наличие признаков следующих клинических состояний.

1. Артериальная гипертензия: с целью диагностики риска сочетанного течения с коронарным атеросклерозом, а также риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности. Риск увеличивается, если ЛВСЛ увеличивается до 0,15 ммоль/л и более.

2. Хроническая ишемия нижних конечностей: для исключения риска сочетанного течения атеросклероза, в том числе для определения прогноза реконструктивных сосудистых операций, а также для контроля эффективности гиполипидемической терапии статинами. Риск увеличивается, если ЛВСЛ превышает 0,16 ммоль/л.

3. Стенокардия: определение ЛВСЛ следует применять для оценки риска развития нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, а также риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности. Риск увеличивается, если ЛВСЛ составляет 0,15 ммоль/л и более. Показатель также надежно отражает эффективность проводимой терапии статинами, позволяет сделать раннее заключение об адекватности дозировки препарата уже через 3 месяца от начала лечения (концентрация холестерина в крови изменяется через 6–12 месяцев).

4. Состояние после атеротромботического варианта ишемического мозгового инсульта: для определения риска развития повторного инсульта. Риск увеличивается, если ЛВСЛ достигает 0,15 ммоль/л и более.

5. Наличие бронхообструктивного синдрома: увеличение ЛВСЛ более 0,15 ммоль/л можно рассматривать как дополнительный диагностический признак хронической обструктивной болезни легких (у больных бронхиальной астмой ЛВСЛ либо не отличается от нормы, либо снижается).

Определение белоксинтезирующей функции лейкоцитов следует выполнять по показаниям. Можно рекомендовать определение белоксинтезирующей функции нейтрофилов один раз в жизни, предполагая, что спектр синтезируемых белков и пептидов в значительной степени определяется генетическими факторами или изменяется медленно, на протяжении десятилетия и более длительного периода. В некоторых клинических

ситуациях исследование функции лейкоцитов можно использовать в целях дифференциальной диагностики, уточнения прогноза и оценки эффективности лечения.

1. У больных с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям необходимо проводить раннюю диагностику белоксинтезирующей функции нейтрофилов с целью применения индивидуальной схемы медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых событий путем коррекции выявленных факторов риска.

2. У здоровых людей, имеющих более 3 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, также целесообразно оценить белоксинтезирующую функцию нейтрофилов.

3. У больных, перенесших острый инфаркт миокарда, определение белоксинтезирующей функции нейтрофилов целесообразно выполнить не менее 2 раз: в стационаре для выбора оптимальной схемы гиполипидемической терапии и профилактики повторных событий, а также через 6–12 месяцев для оценки эффективности лечения и выбора методов вторичной профилактики.

4. Такая же программа диагностики рекомендуется больным, перенесшим ишемический мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

5. У больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование, отмечается угроза увеличения синтеза нейтрофилами ЛП(а), VII-фактора свертывания крови и proBNP. Эти молекулы должны определяться в лейкоцитарных культурах через 3 и 12 месяцев от момента оперативного лечения.

6. Определение белоксинтезирующей функции лейкоцитов следует проводить при планировании программы медикаментозного удаления атеросклеротических бляшек при их выявлении в различных бассейнах артериального русла.

Лейкоцитарно-липопротеиновая теория позволяет выявлять и проводить коррекцию новых дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основными средствами коррекции являются назначение статинов (уровень доказательности А) и/или сартанов (уровень доказательности С), а также комбинации этих двух групп препаратов (уровень доказательности С). Статины являются основой профилактики атеросклероза ,и до последнего времени не было оснований считать терапию статинами недостаточной, при условии снижения концентрации холестерина в крови до рекомендованного уровня. Для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями это концентрация общего ХС менее 4,2 ммоль/л и/или концентрация холестерина ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. Выявленные факты ограничений эффективности статинов в отношении синтеза и высвобождения нейтрофилами тромбоопасных белков и нарушения процессинга молекулы proBNP заставляют искать дополнительные возможности эффективной профилактики. В случаях, ассоциированных с нарушением белоксинтезирующей функции лейкоцитов и высвобождением перечисленных молекул, показана комбинированная терапия статинами и сартанами 2-го поколения (или эпросартаном). Собственно статины эффективны только в отношении синтеза острофазовых белков. Это обстоятельство позволяет реко-

мендовать их применение только при выявлении избыточной продукции СРП. Но, учитывая традиции и высокий уровень доказательности пользы применения статинов у всех больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, не имеющих противопоказаний, в случаях предполагаемой неэффективности терапии статинами отказываться от них не следует. Схему лечения при этом необходимо дополнить назначением сартанов, активными в отношении PPARs-рецепторов.

Таким образом, наличие атероматозных бляшек– гомогенных эхонегативных и гетерогенных с преобладанием гипоэхогенного компонента– является показанием к проведению курса медикаментозного удаления бляшек (уровень доказательности С).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная практика лечения и профилактики атеросклероза, основанная на многофакторной и в первую очередь инфильтрационной теории Н.Н. Аничкова, внесла существенный вклад в решение актуальнейшей медицинской проблемы человечества. Результаты активной профилактики атеросклероза путем выявления и коррекции факторов риска впечатляют, так как во многих случаях жизнь человека удается продлить на 2–3 десятилетия. Изменились общие представления о продолжительности жизни человека.

К сожалению, часто наблюдаемые в популяции и потенциально устранимые факторы риска могут не выявляться в конкретной ситуации, и во многих клинических случаях современная терапия оказывается недостаточной. По-прежнему смертность от сердечно-сосудистых заболеваний лидирует в развитых и многих развивающихся странах мира.

Учитывая недостатки практики диагностики и лечения атеросклероза, авторы настоящей монографии предложили дополненную теоретическую платформу, позволяющую во многих клинических случаях более точно ответить на вопрос о причине накопления холестерина в области атеросклеротической бляшки. Она заключается в активной миграции лейкоцитов в зону повреждения артериальной стенки, синтезе и/или высвобождении белков, связывающих холестерин in situ, а также в фазности процесса развития атеросклеротической бляшки.

Авторами и их многочисленными коллегами, работающими в Пермском государственном медицинском университете имени академика Е.А. Вагнера, проведены экспериментальные и клинические работы, утвердившие представление о новой функциональной активности нейтрофилов. Доказано, что ее основной задачей является защита внутренней среды организма от чужеродных агентов. Новая функция получила название липидвысвобождающей способности лейкоцитов, и она во многом совпадает с белоксинтезирующей функцией клеток, если речь идет о синтезе белков и пептидов, связывающих холестерин. Установлена роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов, а также механизмов процессинга пептидных молекул в патогенезе различных клинических форм атеросклероза и других хронических заболеваний человека. Итогом этой многолетней работы стали новые лабораторные технологии, разработанная тактика применения новых методов диагностики для решения практических задач, тактика применения медикаментозной коррекции новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и методика медикаментозного удаления атеросклеротических бляшек.

Тактические положения об эффективности диагностических исследований и медикаментозной коррекции лейкоцитарных факторов риска основаны на ограниченном количестве сравнительных контролируемых исследований (уровень доказательности С), а в ряде случаев– отдельных клинических наблюдений и мнении авторов предложенной концепции. Это указывает на необходимость продолжения исследований в направлении доказательства

или опровержения представленных фактов и выводов, на что мы надеялись, решившись на публикацию этой монографии.

Направлениями дальнейших исследований должны быть доказательства эффективности комбинированной терапии статинами и сартанами в устранении лейкоцитарных факторов риска; поиск новых медикаментозных средств, направленных на регуляцию синтеза дефензинов нейтрофилами и другими клетками, в т. ч. эпителиальными, развитие таргетной терапии, изменяющей белоксинтезирующую функцию клетки, образование активных метаболитов. Необходимо исследовать, какой вариант изменения белоксинтезирующей функции нейтрофилов является оптимальным в случаях прогрессирующего течения атеросклероза, в том числе у больных различными онкологическими заболеваниями. Большими направлениями научных исследований являются другие хронические заболевания человека, патогенез которых включает изменение белоксинтезирующей функции нейтрофилов.

Авторы монографии будут благодарны за отзывы, замечания и предложения, развивающие предложенную теоретическую платформу.

Благодарности

Авторы монографии выражают искреннюю благодарность всем ученым, врачам, принимавшим активное участие в изучении лейкоцитарных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, посвятившим этому научному направлению часть своей научной биографии и времени. Особая признательность ученым, подготовившим диссертационные работы, материал которых был использован при подготовке монографии: Т.В. Байдиной, В.Е. Владимирскому, О.В. Обуховой, О.В. Тепловой, В.В. Дубровиной, Н.Б. Ярославцевой, Т.В. Старевой, Н.Н. Середенко, Н.С. Лихачевой, Т.А. Жуйковой, О.В. Харузиной. Спасибо ученым, участвующим в выполнении научных проектов, поддержанных грантами РФФИ и РГНФ: А.В. Ронзину, Л.И. Сыромятниковой, А.В. Агафонову, И.Н. Рямзиной, С.Г. Суханову, П.Я. Сандакову, И.С. Мухамадееву, А.А. Шутову, В.А. Самарцеву, А.Ю. Опарину. Благодарим за открытое обсуждение, профессиональные советы, сотрудничество и помощь в выполнении многочисленных экспериментальных и клинических исследований члена-корреспондента РАН В.В. Кухарчука, профессора В.Н. Титова, многих других неравнодушных к проблемам атеросклероза и развитию науки в Российской Федерации ученых.

Авторы монографии благодарят организаторов конкурсов по поддержке научных исследований, а именно РФФИ, РГНФ, У.М.Н.И.К., Правительство Пермского края, руководство ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России за помощь в проведении научных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абатуров А.Е.* Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1) // Журнал «Здоровье ребенка». – 2011. – № 7(34).

2. *Атрощенко Е.С.* Сердечно-сосудистый континуум: от артериальной гипертензии до хронической сердечной недостаточности / Е.С. Атрощенко, И.Е. Атрощенко // Медицинская панорама. – 2009. – № 2, http://www.plaintest.com/cardiology/continuum.

3. Ацетилцистеин. Инструкция по применению // www.drugs.com/pro/acetylcysteine-n-acetylcisteine.html.

4. *Бабак А.В.* Роль эндотелия в развитии атеросклероза – новый взгляд на проблему атерогенеза / А.В. Бабак, О.В. Ветриков, П.В. Теницкий, Е.Б. Киреева // Вестн. Росс. военно-мед. академии. Мат-лы конф. – 2013. – 2(42). Приложение. – С. 12–14.

5. *Барламов П.Н.* Маркеры повреждения эндотелия у больных гипертонической болезнью с гипервентиляцией / П.Н. Барламов, В.В. Щекотов, П.И. Урбан // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 235–236.

6. *Беленков Ю.Н.* Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 1(11). – С. 7–12.

7. *Бова А.А.* Клинические позиции блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов в доказательной терапии сердечно-сосудистой патологии: в фокусе – органопротекция / А.А. Бова, А.С. Рудой // Медицинские новости. – 2012. – № 6. – С. 20–24.

8. *Бовтюшко П.В.* Доклинический атеросклероз у пациентов с разным уровнем содержания сегментоядерных лейкоцитов / П.В. Бовтюшко, Н.А. Козявин, О.В. Трофимова, А.Н. Юсупов, О.И. Сазонец // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 20–21.

9. *Бовтюшко П.В.* Атеростатусметрия как метод оценки сердечно-сосудистого риска у мужчин среднего возраста / П.В. Бовтюшко, В.Н. Цыган // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 21–22.

10. *Бовтюшко П.В.* Маркеры субклинического атеросклероза как кандидатные факторы стратификации сердечно-сосудистого риска / П.В. Бовтюшко // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 22.

11. *Вельков В.В.* Этот загадочный липопротеин(а) / В.В. Вельков. – М., ЗАО «ДИАКОН»; доступно: http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/The-mysterious-LPa-SD.pdf 27.01.2017.

12. *Вельков В.В.* Этот загадочный липопротеин(а) / В.В. Вельков. – М.: Lomonosoff Print, 2010. – 54 с.

13. Внутренние болезни по Т.Р. Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В двух томах. Пер. с англ. – М.: Практика – Мак-Гроу – Хилл, 2002. – С. 1638–1645.

14. Внутренние болезни по Т.Р. Харрисону. Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. В двух томах. Пер. с англ. – М.: Практика – Мак-Гроу – Хилл, 2002. – С. 1675.

15. Глобальные факторы риска для здоровья. ВОЗ, 2015. – 70 с.; доступно 18.08.2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44203/8/ 9789244563878_rus.pdf?ua=1&ua=1.

16. *Горышина Е.Н.* Сравнительная гистология тканей внутренней среды с основами иммунологии / Е.Н. Горышина, О.Ю. Чага. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1990. – 320 с.

17. *Грацианский Н.А.* Применение фактора, стимулирующего колонии гранулоцитов, у больных, перенесших коронарное стентирование при инфаркте миокарда, вызывает рестеноз внутри стента. Поэтому прекращено испытание MAGIC cell / Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2004. – Т. 44 . – № 6. – С. 80–81.

18. *Денисенко А.Д.* Вклад ученых Военно-медицинской академии в изучение природы атеросклероза / А.Д. Денисенко, В.Н. Цыган // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 10–11.

19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М., 2012 год; доступно 21.07.2015. http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa2012full.pdf.

20. *Климов А.Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н. Г. Никуличева. – СПб.: Питер, 1999. – 505 с.

21. *Климова Е.А.* Применения статинов с целью профилактики инсульта / Е.А. Климова // РМЖ. – 2008. – № 21. – С. 1474.

22. *Кобалава Ж.Д.* Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.

23. *Коган А.Х.* Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и инфаркта миокарда и их фармакологическая регуляция / А.Х. Коган, А.Н. Кудрин, Л.В. Кактурский // Патофизиология. – 1992. – № 2. – С. 5–15.

24. *Коган А.Х.* Фагоцитозависимые кислородные свободно-радикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней / А.Х. Коган // Вестн. Росс. АМН. – 1999. – № 2. – С. 3–10.

25. *Косачева Н.Б.* Клинические и структурно-функциональные взаимосвязи стенозирующего атеросклероза сонных артерий и артериальной гипертензии до и после хирургического лечения. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2010.

26. *Кузнецов А.С.* Перекисная модификация липопротеидов низкой плотности у пациентов с гипертриглицеридемией и ишемической болезнью сердца / А.С. Кузнецов, Н.С. Парфенова, А.Д. Денисенко // Укр. биох. журн. – 1990. – Т. 62. – № 3. – С. 48.

27. *Куправа М.В.* Атеросклероз: роль эндотелия в патогенезе / М.В. Куправа // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 35.

28. *Куправа М.В.* Медиаторы воспаления и атеросклероз / М.В. Куправа // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 36.

29. *Куправа М.В.* Современные представления о роли нарушений липидного обмена в атерогенезе / М.В. Куправа // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 67.

30. *Кухарчук В.В.* Патогенез атеросклероза / В.В. Кухарчук // Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр); доступно 21.07.2015. http://www.cardiosite.info/articles/article.aspx?articleid=10423.

31. *Линчак Р.М.* Особенности клинической картины, механизмы развития артериальной гипертензии и эффективность комбинированной гипотензивной терапии у мужчин и женщин различного возраста. – Дис. д-ра мед. наук. – Москва, 2009.

32. *Лобзин Ю.В.* Влияние респираторных инфекций на клиническое течение ишемической болезни сердца / Ю.В. Лобзин, С.А. Бойцов, А.Е. Филиппов, Р.М. Линчак, Д.А. Мамутов // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83. – № 11. – С. 22–26.

33. *Лыкова Д.А.* Особенности функционального состояния эндотелия и системы гемостаза у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2004. – 25 с.

34. *Маланьина К.С.* Тромборезистентность сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью II стадии в процессе лечения престариумом // Мат-лы научн. Сессии ПГМА. – Пермь, 1998.

35. *Малинин В.В.* Сигнальные молекулы эндотелия как молекулярные мишени для создания пептидных лекарственных препаратов против атеросклероза / В.В. Малинин, А.О. Дурнова, В.О. Полякова, И.М. Кветной // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 41.

36. *Мартынов А.И.* Возможности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. Российское многоцентровое исследование ИСПОЛИН / Мартынов А.И., Воевода М.И., Арутюнов Г.П., Кокорин В.А., Спасский А.А., Михайлов А.А. // Архив внутренней медицины. – 2012. – Т. 2. – № 4. – С. 41–45.

37. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2-х томах. Под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

38. *Мясников А.Л.* Гипертоническая болезнь и атеросклероз. – М.: Медицина, 1965. – 616 с.

39. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / Председатель Профильной комиссии по сердечно-сосудистой хирургии Экспертного совета Минздрава РФ: академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия. Председатель экспертной группы: академик РАМН А.В. Покровский. – М., 2013. – С. 30.

40. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). – 2012. – 94 с.; доступно 27.01.2017: www.scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev. 4.0.1.pdf.

41. *Некрутенко Л.А.* Система гемостаза и метаболическое обеспечение артериальной гипертензии. – Автореф. дис. докт. мед. наук. – Екатеринбург, 1994. – 36 с.

42. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме. Клинические рекомендации // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 67–78.

43. *Панферов Е.В.* Влияние физической нагрузки и короткого курса монотерапии обзиданом на характеристики β2-адренорецепторов интактных лимфоцитов больных гипертонической болезнью / Е.В. Панферов, Э. Науман, И.Л. Коричнева, Ю.И. Суворов, Н.А. Арипова, Т.Л. Красникова // Бюллетень ВКНЦ. – 1988. – № 1.

44. *Пигаревский П.В.* Иммуногистохимическое обнаружение модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях аорты человека / П.В. Пигаревский, О.Ю. Архипова, А.Д. Денисенко // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 5–6. – С. 637–644.

45. *Пигаревский П.В.* Иммунопатологические механизмы дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека (развитие теории академика Н.Н. Аничкова на современном этапе) / П.В. Пигаревский // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 48.

46. *Пизова Н.В.* Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 248 с.: 13 ил.

47. *Покровский А.В.* Заболевания аорты и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – 324 с.

48. *Проскуряков В.В.* Перекисное окисление липидов и гемостаз, пути коррекции их нарушений у больных бронхиальной астмой. – Автореф. дис. канд. мед наук. – Пермь, 1995. – 18 с.

49. *Раскин И.М.* Липидсодержащие лейкоциты при ишемической болезни сердца. – М.: Медицина, 1977. – 155 с.

50. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – М.: Литтерра, 2014. – 1056 с.

51. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – М.: 2012. Приложение № 1; доступно 21.07.2015. http://www.rpcardio.ru/upload/archive/pdf_articles/2012/RFK_2012–1-recomend.pdf (доступно 21.07.2015).

52. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1(105). – С. 7–94.

53. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7(111). – С. 7–79.

54. *Ротанова Е.А.* Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия в прогнозировании различных форм фибрилляции предсердий. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2013.

55. *Семенов°А.Г.* Влияние гликозилирования на процессинг предшественника натрийуретического пепетида В-типа человека / А.Г. Семенов. – Автореф. дис. канд. биол. наук. – М., 2009. – 23 с.

56. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации / Сопредседатели рабочей группы: Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8(112). – С. 7–37.

57. *Смирнова Е.Н.* Васкулоэндотелиальный фактор роста как маркер эндотелиальной дисфункции и раннего повреждения почек у больных метаболическим синдромом / Е.Н Смирнова, С.Г. Шулькина, В.В. Щекотов, А.А. Антипова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 87.

58. Телмисантан. Инструкция к препарату. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2727.htm, доступно 19.10.2017.

59. *Титов В.Н.* Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы атерогенеза, диагностика, профилактика и лечение атеросклероза. – М.: Фонд «Клиника XXI века», 2002. – 730 с.

60. *Титов В.Н.* Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз / В.Н. Титов. – М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2008. – 344 с.

61. *Третьякова Ю.И.* Дисфункция эндотелия и гуморальные медиаторы плазмы крови у пациентов с язвенным колитом // Клин. лаб. диагн. – 2016. – Т. 61. – № 11. – С. 744–748.

62. *Фролова А.К.* Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов: факторы-предикторы формирования резистентной микрофлоры / А.К. Фролова, Ф.А. Карамова, И.Ф. Шоломов // Consilium Medicum. – 2015. – № 11. – С. 31–34.

63. *Цыган В.Н.* Научный мир Николая Николаевича Аничкова / В.Н. Цыган, Н.М. Аничков, А.Е. Коровин // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 5–11.

64. *Чирский В.С.* К вопросу о комбинационной теории атеросклероза / В.С. Чирский, Т.С. Соловьева, А.К. Юзвинкевич // Вестн. Росс. военно-мед. академии. – 2013. – 2(42). Приложение. Мат-лы конф. – С. 64.

65. *Шапошникова А.И.* Вопросы профилактики воспаления при ишемической болезни сердца с персистирующей формой фибрилляции предсердий / А.И. Шапошникова, Н.А. Корягина, Л.М. Василец // «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2009. – № 8(4). Приложение 2. – С. 14. – № 1–30.

66. *Шевченко О.П.* Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы // О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – М.: Реафарм, 2003. – 112 с.

67. *Шулькина С.Г.* Васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин 2 как маркеры раннего повреждения нефрона у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением / С.Г. Шулькина, В.В. Щекотов, Е.Н. Смирнова, А.А. Антипова // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 148–152.

68. *Щекотов В.В.* Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / В.В. Щекотов, А.П. Щекотова, И.А. Булатова // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 68–73.

69. *Щекотов В.В.* Влияние периоперационного стресса на эндотелий сосудов и фагоцитарную активность нейтрофилов у больных хроническим калькулезным холециститом / В.В. Щекотов, И.Я. Циммерман, И.В. Соловьева и др. // Медицина критических состояний. – 2008. – Т. 1. – № 1. – С. 38–43.

70. *Щекотов В.В.* Гипервентиляция как фактор риска эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.В. Щекотов, П.Н. Барламов, П.И. Урбан // Медицинский альманах. – 2011. – № 3. – С. 76–77.

71. *Щекотова А.П.* Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени / А.П. Щекотова, А.В. Туев, В.В. Щекотов, И.А. Булатова // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 2. – С. 143–148.

72. *Щекотова А.П.* Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.П. Щекотова, В.В. Щекотов, И.А. Булатова, А.П. Райтман // Клин. лаб. диагн. – 2009. – № 10. – С. 24.

73. *Angelico F.* Severe reduction of blood lysosomal acid lipase activity in cryptogenic cirrhosis: A nationwide multicentre cohort study / F. Angelico, S.G. Corradini, D. Pastori et al. // Atherosclerosis. – 2017. – V. 262. – P. 179–184.

74. *Baas S.* Intravenous acetylcysteine for medication other than acetamiphen overdose / S. Baas, N. Zook // Am J Health Syst Pharm. – 2013. – № 70(17). – P. 1496–1501.

75. *Baetta R.* Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: Current state and future perspectives / R. Baetta, A. Corsini // Atherosclerosis. – 2010. – V. 210. – Issue 1. – P. 1–13.

76. *Bahaa Abdel-Salam K.A.* Expression of CD11b and CD18 on polymorphonuclear neutrophils stimulated with interleukin-2 / K.A. Bahaa Abdel-Salam, H. Ebaid // Centr Eur J Immunol. – 2014. – № 39(2). – P. 209–215.

77. *Bals R.* Human beta-defensin 2 is a salt-sensitive peptide antibiotic expressed in human lung Volume 102, Issue 5 (September 1, 1998) / R. Bals, X. Wang, Z. Wu, T. Freeman, V. Bafna, M. Zasloff and J.M. Wilson // J Clin Invest. – 1998. – № 102(5). – P. 874–880.

78. *Barkas F.* How effective are the ESC/EAS and 2013 ACC/AHA guidelines in treating dyslipidemia? Lessons from a lipid clinic / F. Barkas, H. Milionis, M.S. Kostapanos, D.P. Mikhailidis, M. Elisaf, E. Liberopoulos // Curr Med Res Opin. – 2015. – № 31(2). – P. 221–228.

79. *Barnes P.J.* Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur Respir J. – 2003. – № 22. – P. 672–688.

80. *Barreras A.* Angiotensin II receptor blockers / A. Barreras, Ch. Gurk-Turner // Proc (Bayl Univ Med Cent), 2003. – № 16(1). – P. 123–126.

81. *Battistoni A.* Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases / A. Battistoni, S. Rubattu, M. Volpe // International Journal of Cardiology. – 2012. – Volume 157. – Issue 2. – P. 160–168.

82. *Bauer F.* Structure determination of human and murine β-defensins reveals structural conservation in the absence of significant sequence similarity / F. Bauer, K. Schweimer, E. Klüver, J.-R. Conejo-Garcia, W.-G. Forssmann, P. Rösch, K. Adermann and H. Sticht // Protein Sci. – 2001. – № 10(12). – P. 2470–2479.

83. *Bauldry S.A.* Phospholipase A2 Activation in Human Neutrophil / S.A. Bauldry, R.L. Wykle, D.A. Bass // J Biol. Chem. – 1988. – V. 263, № 32. – P. 16787–16795.

84. *Bhaskar V.* Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice / V. Bhaskar, J. Yin, A.M. Mirza, D. Phan, S. Vanegas, H. Issafras, K. Michelson, J.J. Hunter, S.S. Kantak // Atherosclerosis. – 2011. – № 216(2). – P. 313–320.

85. *Biragyn A.* Mediators of innate immunity that target immature, but not mature, dendritic cells induce antitumor immunity when genetically fused with nonimmunogenic tumor antigens / A. Biragyn, M. Surenhu, D. Yang, P.A. Ruffini, B.A. Haines, E. Klyushnenkova, J.J. Oppenheim, L.W. Kwak // J Immunol. – 2001. – № 167(11). – P. 6644–6653.

86. *Bissell J.* Expression of beta-defensins in gingival health and in periodontal disease / J. Bissell, S. Joly, G.K. Johnson, C.C. Organ, D. Dawson, P.B. Jr. McCray, J.M. Guthmiller // J Oral Pathol Med. – 2004. – № 33(5). – P. 278–285.

87. *Blann A.D.* Neutrophil Elastase, von Willebrand Factor, Soluble Thrombomodulin and Percutaneous Oxygen in Peripheral Atherosclerosis / A.D. Blann, M. Seigneur, R.A. Adams and C.N. McCollum // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 1996. – V. 12. – P. 218–222.

88. *Blidberg K.* Chemokine release by neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease / K. Blidberg, L. Palmberg, B. Dahlén, A.S. Lantz, K. Larsson // Innate Immun. – 2012. – № 18(3). – P. 503–510.

89. *Brazier L.* Sequence polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their association with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction. The ECTIM Study / L. Brazier, L. Tiret, G. Luc, D. Arveiler, J.B. Ruidavets, A. Evans, J.Chapman, F. Cambien, J.Thillet // Atherosclerosis. – V. 144, Issue 2. – 1999. – P. 323–333.

90. *Burke J.E.* Phospholipase A_2 structure/function, mechanism, and signaling / J.E. Burke, E.A. Dennis // Journal of Lipid Research. – 2009, Suppl. – P. 237–242.

91. *Canonica G.W.* Adhesion molecules in allergic inflammation: therapeutical perspectives of its modulation / G.W. Canonica, G. Passalacqua, G. Ciprandi, G.P. Pesce, B. Azzarone, M. Bagnasco // Progress in Allergy and Clinical Immunology. Proceedings of the XVth International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Cancun. – 1997. – V. 4. – P. 17–22.

92. *Carothers D.G.* Production of β-Defensin Antimicrobial Peptides by Maxillary Sinus Mucosa / D.G. Carothers, S.M. Graham, H.P. Jia, M.R. Ackermann, B.F. Tack, P.B. McCray // American Journal of Rhinology. – 2001. – V. 15. – № 3. – P. 175–179(5).

93. *Chan Y.R.* Lipocalin 2 Is Required for Pulmonary Host Defense against Klebsiella Infection / Y.R. Chan, J.S. Liu, D.A. Pociask, M. Zheng, T.A. Mietzner, T. Berger, T.W. Mak, M.C. Clifton, R.K. Strong, P. Ray, J.K. Kolls // J Immunol. – 2009. – № 182(8). – P. 4947–4956.

94. *Chen J.* Oxydative modification of Von Willebrand factor by neutrophil oxydants inhibit its cleavage by ADAMTS13 / J. Chen, X. Fu, Y. Wang, M. Ling, B. McMullen, J. Kulman, D.W. Chung, J.A. López // Blood. – 2010. – № 115(3). – P. 706–712.

95. *Cheriyan J.* Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Improves Nitric Oxide–Mediated Vasodilatation and Reduces Inflammation in Hypercholesterolemia / J. Cheriyan, A.J. Webb, L. Sarov-Blat et al. // Circulation. – 2011. – № 123. – P. 515–523.

96. *Collins R.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5 963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial / R. Collins, J. Armitage, S. Parish, P. Sleigh, R. Peto (Heart Protection Study Collaborative Group) // Lancet. – 2003. – № 361(9374). – P. 2005–2016.

97. *Collard Ch.L.* Angiotensin receptor blockers (ARBs) / Ch. L. Collard, R.H. Jonsos // South. Med. J. – 2001. – № 94(11).

98. *Cordeiro Q.* Study of association between genetic polymorphisms of phospholipase A2 enzymes and Alzheimer's disease / Q. Cordeiro1, R. Noguti, C.M.C. Bottino, H. Vallada // Arq Neuropsiquiatr. – 2010. – № 68(2). – P. 189–193.

99. *Denisenko A.D.* Autoantibodies against oxidized low density lipoproteins and lipoprotein-antibody autoimmune complexes in human atherosclerosis / A.D. Denisenko, E.G. Makovejchuk, A.G. Vinogradov, A.S. Kuznetzov, A.N. Klimov // Eur. J. Labor. Med. – 1996. – V. 4. – № 1. – P. 85–90.

100. *De Smet K.* Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins / K. De Smet, R. Contreras // Biotechnol Lett. – 2005. – № 27(18). – P. 1337–1347.

101. *Diamond G.* Transcriptional regulation of beta-defensin gene expression in tracheal epithelial cells / G. Diamond, V. Kaiser, J. Rhodes, J.P. Russell, C.L. Bevins // Infect Immun. – 2000. – № 68(1). – P. 113–119.

102. *Du Z.-P.* A systematic analysis of human lipocalin family and its expression in esophageal carcinoma. / Z.-P. Du, B.-Li. Wu, X. Wu, X.-H. Lin, X.-Y. Qiu, X.-F. Zhan, Sh-H. Wang, J-H. Shen, Ch.-P.Zheng, Zh.-Y. Wu, Li-Y. Xu, D. Wang, En-M. Li // Sci. Rep. – 2015. – V. 5. – № 12010.

103. *Dunzendorfer S.* Mevalonate-dependent transendothelial migrations and hemotaxis of human neutrophils / S. Dunzendorfer, D. Rothbucher, P. Schratzberger, C.J. Weidermann // Europ. Heart J. Abstract Supplement XIXth Congress of European Society of Cardiology, Annual General Meeting of the Association of European Pediatric Cardiologist 24–28 August 1997, Stockholm, Sweden. – 1997. – V. 18. – P. 373- № P2150.

104. *Dzau V.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // Am Heart J. – 1991. – № 121(4 Pt. 1).ß – P. 1244–1263.

105. *Eilenberg W.* Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro / W. Eilenberg, S. Stojkovic, A. Piechota-Polanczyk, C. Kaun, S. Rauscher, M. Groger, M. Klinger, J. Wojta, C. Neumayer, I. Huk, S. Demyanets // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2016. – № 51. – P. 623–631.

106. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Tasc Force for the management of the dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European AtherosclerоticSociety (EAS) // Atherosclerosis. – 2011. – № 217S. – S1-S44.

107. *Falk E.* Statin Eligibility Under American and European Cholesterol Guidelines / E. Falk, M.B. Mortensen // JAMA Cardiol. – 2017: doi: 10.1001/jamacardio. 2016.5080.

108. *Falk E.* Statin Therapy on the Basis of HOPE: A European Perspective / E. Falk, M.B. Mortensen // J Am Coll Cardiol. – 2016. – № 68(25). – P. 2903–2906. doi: 10.1016/j.jacc. 2016.11.002.

109. *Fitchett D.* Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion / D. Fitchett // Vascular Health and Risk Management. – 2009. – № 5. – P. 21–29.

110. *Flower D.R.* The lipocalin protein family: structure and function / D.R. Flower // Biochem. J. – 1996. – № 318. – P. 1–14.

111. *Forehand J.R.* Phospholipase A2 activity in human neutrophils. Stimulation by lipopolysaccharide and possible involvement in priming for an enhanced respiratory burst / Forehand J.R., Johnston R.B. Jr., Bomalaski J.S. // J Immunol. 1993. – V. 1. – № 151(9). – P. 4918–4925.

112. *Galis Z.S.* Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. The good, the bad, and the ugly / Z.S. Galis, J.J. Khatri // Circ Res. – 2002. – № 90. – P. 251–262.

113. *Garlichs Ch.D.* Celiprolol reduces free superoxide anion in human polymorphonuclear leukocytes by increasing NO realease / Ch.D. Garlichs, H. Zhang, K. Ploetze, W.G. Daniel // Europ. Heart J. Abstract Supplement XIXth Congress of European Society of Cardiology, Annual General Meeting of the Association of European Pediatric Cardiologist 24–28 August 1997, Stockholm, Sweden. – 1997. – V. 18. – P. 633. – № P3649.

114. *Gazzerro P.* Pharmacological actions of statins: critical approisal in the management of cancer / P. Gazzerro, M.Ch. Proto, G. Gonseppina et al. // Pharmacol rev. – 2012. – V. 64. – P. 102–146.

115. *Ginsburg G.S.* Regression of Atherosclerosis With Therapeutic Antibodies Pipe Cleaner or Pipe Dream? / G.S. Ginsburg // JACC. – 2007. – V. 50. – № 24. – P. 2319–2321.

116. *Grassle S.* Von Willebrand Factor Directly Interacts With DNA From Neutrophil Extracellular Traps / S. Grassle, V. Huck, K.I. Pappelbaum, Ch. Gorzelanny, C. Aponte-Santamarna, C. Baldauf, F. Grater, R. Schneppenheim, T. Obser, S.W. Schneider // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2014. – № 34. – P. 1382–1389.

117. *Guo H.* Heparin inhibits the production of matrix metalloproteinase-2 and improves atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice / H. Guo, F. Xu, A. Sun, L. Liu, Y. Shi // Coron Artery Dis. – 2010. – № 21(1). – P. 39–45.

118. *Hansson G.K.* Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease / G.K. Hansson // N. Eng. J. Med. – 2005. – № 352. – P. 1685–1695.

119. *Hattar K.* Interactions between neutrophils and NSCLC cells in vitro effects on neutrophil inflammatory mediator generation and tumour cell proliferation / K. Hattar, K. Franz, M. Ludwig et al. // J Clin Oncol. – 2009. Suppl. Abstr. – P. e22148.

120. *Helanova K.* Diagnostic and Prognostic Utility of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Patients with Cardiovascular Diseases – Review / K. Helanova, J. Spinar, J. Parenica // Kidney Blood Press Res. – 2014. – № 39. – P. 623–629.

121. *Helgadottir A.* Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism/ A. Helgadottir, S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson // J Am Coll Cardiol. – 2012. – V. 60. – P. 722–729.

122. *Hennekens C.H.* Overview of primary prevention of coronary heart disease and stroke; доступно 31.01.2017. http://www.uptodate.com/contents/ overview-of-primary-prevention-of-coronary-heart-disease-and-stroke.

123. *Henriksen P.* Therapeutic inhibition of tumour necrosis factor a in patients with heart failure: cooling an inflamed heart / P. Henriksen, D. Newby // Heart. – 2003. – V. 89. – P. 14–18.

124. *Hoover D.M.* The structure of human beta-defensin-2 shows evidence of higher order oligomerization / D.M. Hoover, K.R. Rajashankar, R. Blumenthal, A. Puri, J.J. Oppenheim, O. Chertov, J. Lubkowski // J Biol Chem. – 2000. – № 275(42). – P. 32911–32918.

125. *Huang J.* Role of matrix metalloproteinase-2 in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E deficient mice / J. Huang. – Lexington: University of Kentucky Doctoral Dissertations, 2005. – Paper 473; доступно: http://uknowledge.uky.edu/gradschool_diss/473.

126. *Kasuda Sh.* Relevant role of von Willebrand factor in neutrophil recruitment in a mouse sepsis model involving cecal ligation and puncture / Sh. Kasuda, H. Matsui, Sh. Ono, Y. Matsunari, K. Nishio, M. Shima, K. Hatake, M. Sugimoto // Haematologica. – 2016. – № 101. – P. e52.

127. *Khokha R.* Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity / R. Khokha, A. Murthy, A. Weiss // Nature Reviews Immunology. – 2013. – № 13. – P. 649–665.

128. *KlabundeR.C.* Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). Cardiovascular Pharmacology Concepts. – Lippincott, Williams & Wilkins, 2011.

129. *Kobayashi J.* Comparisson of the effects of losartan vs. ramipril on several adipocytokines and vascular remodeling biomarkers // AIP conference proceedings. – 2011. – № 34(1). – P. 52–54.

130. *Kolz M.* DNA variants, plasma levels and variability of C-reactive protein in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study / M. Kolz, W. Koenig, M. Müller, M. Andreani, S. Greven, T. Illig, N. Khuseyinova, D. Panagiotakos, G. Pershagen, V. Salomaa, J. Sunyer, A. Peters // Eur Heart J. – 2008. – № 29(10). – P. 1250–1258.

131. *Koschinsky M.L.* Structure, function and regulation of Lipoprotein(a) / M.L. Koschinsky, R. Rambharack // Current Pharmaceutical Design. – 1996. – V. 2. – № 1. – P. 121–138.

132. *Krintus M.* The role of matrix metalloproteinase-3 in the development of atherosclerosis and cardiovascular events / M. Krintus, M. Kuligowska, G. Sypniewska // eJIFCC. – 2006. – V. 17. – № 1. – http://www.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-(cpd)/ifcc-publications/ejifcc-(journal)/e-journal-volumes/ejifcc-2006-vol-17/vol-17-n%C2 %B0–1/the-role-of-matrix-metalloproteinase-3-in-the-development-of-atherosclerosis-and-cardiovascular-/.

133. *Lange L.A.* Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events / L.A. Lange, C.S. Carlson, L.A. Hindorff et al. // JAMA. – 2006. – № 296. – P. 2703–2711.

134. *Laxton R.C.* A Role of Matrix Metalloproteinase-8 in Atherosclerosis / R.C. Laxton, Y. Hu, J. Duchene, F. Zhang, Zh. Zhang, K.-Yi Leung, Q. Xiao, R.S. Scotland, C.P. Hodgkinson, K. Smith, J. Willeit, C. López-Otín, I.A. Simpson, S. Kiechl, A. Ahluwalia, Q. Xu, Shu Ye // Circ Res. – 2009. – № 105(9). – P. 921–929.

135. *Lenting P.J.* Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends / P.J. Lenting, O.D. Christophe, C.V. Denis // Blood. – 2015. – V. 125. – № 13. – P. 2019–2028.

136. *Levy R.* Elevated cytosolic phospholipaseA2 expression and activity in human neutrophils during sepsis / R. Levy, R. Dana, I. Hazan, I. Levy, G. Weber, R. Smoliakov, I. Pesach, K. Riesenberg, and F. Schlaeffer // www.bloodjournal.org, available on September 29, 2017.

137. *LeWine H.* Cholesterol guidlines update: controversy over heart risk calculator / H. LeWine // Accessed August 20, 2015. http://www.health.harvard.edu/blog. Accessed August 20, 2015.

138. *Libby P.* Inflammation and cardiovascular disease mechanisms / Libby // Am J Clin Nutr. – 2006. – № 83(suppl). – P. 456S–460S.

139. *Lim H.S.* Circulating matrix metalloproteinase-9 levels in atherosclerotic vascular disease: a possible measurement of systemic or specific disease pathophysiology? / H.S. Lim, G.Y.H. Lip // Journal of Internal Medicine. – 2008. – V. 263. – P. 620–622.

140. *Lindén A.* Role of Interleukin-17 and the Neutrophil in Asthma // A. Lindén // Int Arch Allergy Immunol. – 2001. – № 126. – P. 179–184.

141. *Lipp Ch.* Expression of a Disintegrin and Metalloprotease in Human Abdominal Aortic Aneurysms / Ch. Lipp, F. Lohoefer, Ch. Reeps, M. Rudelius, M. Baummann, U. Heemann, H.-H. Eckstein, J. Pelisek // J Vasc Res. – 2012. – № 49. – P. 198–206.

142. *Loffredo S.* Group V Secreted Phospholipase A2 Induces the Release of Proangiogenic and Antiangiogenic Factors by Human Neutrophils / S. Loffredo, F. Borriello, R. Iannone R, A.L. Ferrara, M.R. Galdiero, V. Gigantino, P. Esposito, G. Varricchi, G. Lambeau, M.A. Cassatella, F. Granata, G. Marone // Front Immunol. – 2017. – V. 19. – № 8. – P. 443. doi: 10.3389/fimmu. 2017.00443. eCollection 2017.

143. *Luo G.P.* Von Willebrand factor: more than a regulator of hemostasis and thrombosis / G.P. Luo, B. Ni, X. Yang, Y.-Zh. Wu // Acta Haematol. – 2012. – № 128. – P. 158–169.

144. *Mach F.* Activation of Monocyte/Macrophage Functions Related to Acute Atheroma Complication by Ligation of CD40. Induction of Collagenase, Stromelysin, and Tissue Factor / F. Mach, U. Schönbeck, J.-Y. Bonnefoy, J.S. Pober, P. Libby // Circulation. – 1997. – № 96. – P. 396–399.

145. *Martínez-Calatrava M.J.* Common haplotypes of the C-reactive protein gene and circulating leptin levels influence the interindividual variability in serum C-reactive protein levels – The Segovia study / M.J. Martínez-Calatrava, J.L. González-Sánchez, M.T. Martínez-Larrad, M. Pérez-Barba, M. Serrano-Ríos // Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – № 98(5). – P. 917–1154.

146. *Mathews M.* Production of β-Defensin Antimicrobial Peptides by the Oral Mucosa and Salivary Glands / M. Mathews, H.P. Jia, J.M. Guthmiller, G. Losh, S. Graham, G.K. Johnson, B.F. Tack and P.B. McCray // Infect Immun. – 1999. – № 67(6). – P. 2740–2745.

147. *Matsuda H.* Differing antiproteinuric action of candesartan and losartan in chronic renal disease / H. Matsuda, K. Hayashi, K. Homma, K. Yoshioka, T. Kanda, L. Takamatsu, S. Tatematsu, S. Wakino, T. Satura // Hypertens Res. – 2003. – № 26(1). – P. 875–880.

148. *McDermott A.M.* Defensins and Other Antimicrobial Peptides at the Ocular Surface / A.M. McDermott // Ocul Surf. – 2004. – № 2(4). – P. 229–247.

149. *Meade T.W.* Factor VII and Ischaemic Heart Disease: Epidemiological Evidence / T.W. Meade // Haemostasis. – 1983. – № 13.ß P. 178–185.

150. *Mesquita E.T.* Cardiovascular continuum 25 years – The evolution of an etiopathophysiology model / E.T. Mesquita; A.V. Demarchi; D. dos Santos Bitencourt; P.E. de Azevedo Machado; P. Meneguini Badran; R. Gudergues Pereira de Almeida; A.J. Lagoeiro Jorge // International Journal of Cardiovascular Sciences. – 2016. – № 29(1). – P. 56–64.

151. *Meyer J.E.* hBD-2 gene expression in nasal mucosa / J.E. Meyer, J. Harder, T. Görögh, J.M. Schröder, S. Maune // Laryngorhinootologie. – 2000. – № 79(7). – P. 400–403.

152. *Murakami M.* Phospholipase A2 / M. Murakami, I. Kudo // J. Biochem. – 2002. – № 131. – P. 285–292.

153. New guidelines in USA: 2013 ACC/AHA Guidelines on the treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardio Vascular Risc. How do they compare with the EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemia? Comment by EAS Guidelines Committee // Accessed August 20, 2015. http://www.cardioprogress.ru.

154. *Ni J.* Serum lipocalin-2 levels positively correlate with coronary artery disease and metabolic syndrome / J. Ni, X. Ma, M. Zhou, X. Pan, J. Tang, Y. Hao, Zh. Lu, M. Gao, Y. Bao, W. Jia // Cardiovascular Diabetology. – 2013. – № 12. – P. 176–183.

155. *Niiya M.* Correction of ADAMTS13 Deficiency by In Utero Gene Transfer of Lentiviral Vector encoding ADAMTS13 Genes / M. Niiya, M. Endo, D. Shang, Ph.W. Zoltick, N.E. Muvarak, W. Cao, Sh.-Yu. Jin, Ch.G. Skipwith, D.G. Motto, A.W. Flake, X.L. Zheng // Molecular Therapy. – 2009. – V. 17. – № 1. – P. 34–41.

156. *Ohshima S.* Molecular Imaging of Matrix Metalloproteinase Expression in Atherosclerotic Plaques of Mice Deficient in Apolipoprotein E or Low-Density-Lipoprotein Receptor / S. Ohshima, A. Petrov, Sh. Fujimoto, J. Zhou, M. Azure, D.S. Edwards, T. Murohara, N. Narula, S. Tsimikas, J. Narula // J Nucl Med. – 2009. – № 50. – P. 612–617.

157. *Opie L.H.* Present status of statin therapy / L.H. Opie // Trends in cardiovascular medicine. – 2015. – № 25. – P. 216.

158. *Orbe J.* Antioxidant vitamins increase the collagen content and reduce MMP-1 in a porcine model of atherosclerosis: Implications for plaque stabilization / J. Orbe, J.A. Rodríguez, R. Arias et al. // Atherosclerosis. – 2003. – № 167. – P. 45–53.

159. *Pai J.K.* C-Reactive Protein (CRP) Gene Polymorphisms, CRP Levels, and Risk of Incident Coronary Heart Disease in Two Nested Case-Control Studies / J.K. Pai, K.J. Mukamal, K.M. Rexrode and E.B. Rimm // PLoS ONE. – 2008. – № 3(1). – P. e1395.

160. *Park J.G.* Evaluation of VCAM-1 antibodies as therapeutic agent for atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / J.G. Park, S.Y. Ryu, I.H. Jung, Y.H. Lee, K.J. Kang, M.R. Lee, M.N. Lee, S.K. Sonn, J.H. Lee, H. Lee, G.T. Oh, K. Moon, H. Shim // Atherosclerosis. – 2013. – № 226(2). – P. 356–63.

161. *Poller L.* Reduction of factor VII coagulant activity (VIIC), a risk factor for ischaemic heart disease, by fixed dose warfarin: a double blind crossover study / L. Poller, P.K. MacCallum, J.M. Thomson, W. Kerns // Br Heart J. – 1990. – № 63. – P. 231–233.

162. *Rašic S.* Influence of Malondialdehyde and Matrix Metalloproteinase-9 on Progression of Carotid Atherosclerosis in Chronic Renal Disease with Cardiometabolic Syndrome / S. Rašic, D. Rebic, S. Hasic, I. Rašic, M.D. Šarac / Mediators of Inflammation. – Hindawi Publishing Corporation, 2015. – 8 p.; Article ID 614357. Accessed: http://dx.doi.org/10.1155/2015/614357.

163. *Rodríguez J.A.* Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vitro and in vivo / J.A. Rodríguez, A. Grau, E. Eguinoa et al. // Atherosclerosis. – 2002. – № 165. – P. 33–40.

164. *Rosenson R.S.* Statins: actions, side effects and administration / R.S. Rosenson. Accessed March 23, 2015. http://www.uptodate.com/home.

165. *Rosenson R.S.* Current overview of statin-induced myopathy / R.S. Rosenson // Am J Med. – 2004. – № 116(6). – P. 408–416.

166. *Rosenson R.S.* Statins: possible noncardiovascular benefits / R.S. Rosenson // Available 27.01.2017. http://iranuptodate.ir/contents/UTD.htm?9/63/_10230?source=related_link.

167. *Rosenson R.S.* Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in secondary prevention / R.S. Rosenson // Available 27.01.2017. http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?30/30/31201?source=see.

168. *Roche L.D.* New Alternatives for Atherosclerosis Treatment Based on Immunomodulation / L.D. Roche, D.A. Hernandez // Vascular Medicine Volume. – 2012. Article ID 785094, 6 pages. Available 30.08.2016. https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/785094/.

169. *Ross R.* Response to injury and atherogenesis / R. Ross, J. Glomset, and L. Harker // Am J Pathol. – 1977. – № 86(3). – P. 675–684.

170. *Ross R.* Localization of PDGF-β protein in macrophages in all phases of atherogenesis. / R. Ross, J. Masuda, E.W. Raines, A.M. Gown, S. Katsuda, M. Sasahara, L.T. Malden, H. Masuko, H. Sato // Science. – 1990. – № 248(4958). – P. 1009–1012.

171. *Russell A.I.* Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus / A.I. Russell, G.D.S. Cunninghame, C. Shepherd, C.A. Roberton, J. Whittaker, J. Meeks, R.J. Powell, D.A. Isenberg, M.J. Walport, T.J. Vyse // Hum Mol Genet. – 2004. – № 13(1). – P. 137–147.

172. *Saegusa J.* Pro-inflammatory secretory phospholipase A2 type IIA binds to integrins {alpha}v{beta}3 and {alpha}4{beta}1 and induces proliferation of monocytic cells in an integrin-dependent manner / J. Saegusa, N. Akakura, C. Y. Wu, C. Hoogland, Z. Ma, K. S. Lam, F. T. Liu, Y. K. Takada and Y. Takada // J. Biol. Chem. – 2008. – № 283. – P. 26107–26115.

173. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – № 344. – P. 1383–1389.

174. *Schafers M.* Matrix-Metalloproteinases as Imaging Targets for Inflammatory Activity in Atherosclerotic Plaques / M. Schafers, O. Schober, S. Hermann // J Nucl Med. – 2010. – № 51. – P. 663–666.

175. *Sckratzberger P.* Realease of chemattractants for human mononuclear leukocytes during adhession to and transmigration of endothelial monolayers by polymorphonuclear neutrophils / P. Sckratzberger, S. Dunzendorfer, N. Reinisch, Ch.M. Koeahler, M. Herold, Ch.J. Wiedermann //Europ. Heart J. Abstract Supplement XIXth Congress of European Society of Cardiology, Annual General Meeting of the Association of European Pediatric Cardiologist 24–28 August 1997, Stockholm, Sweden. – 1997. – V. 18. – P. 630. – № P3639.

176. *Schneider J.J.* Human defensins / J.J. Schneider, A. Unholzer, M. Schaller, M. Schäfer-Korting, H.C. Korting // J Mol Med (Berl). – 2005. – № 83(8). – P. 587–595.

177. *Schroeder J.-M.* Human beta-defensing-2. / J.-M. Schroeder, J. Harder // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 1999. – V. 31. Issue 6. – P. 645–651.

178. *Schwartzman R.A.* Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris / R.A. Schwartzman, I.D. Cox, J. Poloniecki, R. Crook, C.A. Seymour, J.C. Kaski // J Am Coll Cardiol. – 1998. – № 31(6). – P. 1260–1266.

179. *Shah P.K.* Matrix Metalloproteinase Hypothesis of Plaque Rupture Players Keep Piling Up But Questions Remain / P.K. Shah, Z.S. Galis // Circulation. – 2001. – № 104. – P. 1878–1880.

180. *Shen J.* Association of Common C-Reactive Protein (CRP) Gene Polymorphisms With Baseline Plasma CRP Levels and Fenofibrate Response / J. Shen, D.K. Arnett, L.D. Parnell, J.M. Peacock, Ch.-Q. Lai, E.J.E. Hixson, M.Y. Tsai, M.A. Province, R.J. Straka, J.M. Ordovas // Diabetes Care. – 2008. – № 31(5). – P. 910–915.

181. *Sniderman A.* Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (p3) lipoproteins) / A. Sniderman, S. Shapiro, D. Mmarpole, B. Skinner, B. Teng and P.O. Kwiterovich // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1980. – V. 77. – № 1. – P. 604–608.

182. *Soehnlein O.* Multiple Roles for Neutrophils in Atherosclerosis / O. Soehnlein // Circ Res. – 2012. – № 110. – P. 875–888.

183. *Stampfer M.J.* Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle / M.J. Stampfer, F.B. Hu, J. Manson, E.B. Rimm and W.C. Willett // The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org on January 26, 2017. 2000. – Volume 343. – Number 1 – P. 16–22.

184. *Stone N.J.* 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein, C.N. Bairey Merz, C.B. Blum, R.H. Eckel, A.C. Goldberg, D. Gordon, D. Levy, D.M. Lloyd-Jones, P. McBride, J.S. Schwartz, S.T. Shero, S.C.Jr. Smith, K. Watson, P.W.F. Wilson // Circulation. – 2013. doi: 10.1161/01.cir. 0000437738.63853.7a.

185. *Schwartzman P.A.* Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris / P.A. Schwartzman, I.D. COX, J. Poloniecki, R. Crook, C.A. Seymour, J.C. Kaski // JACC. – 1998. – V. 31. – № 6. – P. 1260–1266.

186. *Tan C.* Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intimaemedia thickness / C. Tan, Yi. Liu, W. Li, F. Deng, Xi Liu, X. Wang, Y. Gui, Lu Qin, Ch. Hu, L. Chen // Atherosclerosis. – 2014. – № 232. – P. 199. – e203.

187. *Tithof P.K.* Phospholipase A2 is involved in the mechanism of activation of neutrophils by polychlorinated biphenyls / P.K. Tithof, E. Schiamberg, M. Peters-Golden, P.E. Ganey // Environ Health Perspect. – 1996. – V. 104(1). – P. 52–58.

188. *Thomas H.E.Jr.* Cholesterolphospholipid ratio in the prediction of coronary heart disease. The Framingham study / H.E.Jr. Thomas, W.B. Kannel, T.R. Dawber, P.M. McNamara // N Engl J Med. – 1966. – № 274. – P. 701–705.

189. *Tomkin G.H.* LDL as a Cause of Atherosclerosis / G.H. Tomkin, D. Owens / The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal. – 2012. – № 5. – P. 13–21.

190. *Tsukahara R.* Heart-type fatty-acid-binding protein (FABP3) is a lysophosphatidic acid-binding protein in human coronary artery endothelial cells / R. Tsukahara, H. Haniu, Y. Matsuda, T. Tsukahara // FEBS Open Bio. – 2014. – № 4. – P. 947–951.

191. VAlsartan In Acute miocardial iNfarcTion (VALIANT) trail: baseline characteristics in context / Velazquez E.J., Pfeffer M.A., McMurray J.V., Maggioni A.P., Rouleau J.L., Van de Warf F., Kober L., White H.D., Swedberg K., Leimberger J.D., Gallo P., Sellers M.M., Edwards S., Henis M., Califf R.M. // Eur. J. Hheart Fail. – 2003. – № 5(4). – P. 537–544.

192. *Van Wersch J.W.J.* A chromogenic assay for coagulation factor VII: analytical performance characteristics and application in several diseases / J.W.J. Van Wersch // International Journal of Clinical and Laboratory Research. – 1993. – V. 23. Issue 1. – P. 221–224.

193. *Violi F.* Statins as Antithrombotic Drugs / F. Violi, C. Calvieri, D. Ferro, P. Pignatelli // Circulation. – 2013. – № 127. – P. 251–257.

194. *Wang Y.* Hypochlorous Acid Generated by Neutrophils Inactivates ADAMTS13: An oxidative mechanism for regulating ADAMTS13 proteolytic activity during inflammation / Y. Wang, J. Chen, M. Ling, J.A. López, D.W. Chung, X. Fu // J. Biol. Chem. – 2015. – № 290. – P. 1422–1431.

195. *Warren G.* Trust wide intravenous acetylcysteine for paracetamol toxicity in adult guideline / G. Warren. – Nottingham University Hospitals Guideline, 2013.

196. *Willerson J.T.* Visionary basic scientist in cardiovascular medicine / J.T. Willerson, M.W. Maiesky, V. Fuster, R. Ross // Circulation. – 2001. – № 103. – P. 478–479.

197. *Worley J.R.* Metalloproteinase Expression in PMA-stimulated THP-1 Cells / J.R. Worley, M.D. Baugh, D.A. Hughes, D.R. Edwards, A. Hogan, M.J. Sampson, J. Gavrilovic // J BIOL. CHEM. – 2003. – V. 278. – №51. – P. 51340–51346.

198. *Yla-Herttuala S.* Lipoproteins in normal and atherosclerotic aorta European Heart / S. Yla-Herttuala, W. Palinski, M.E. Rosenfeld, D. Steinberg and J.L. Witztum // European Heart Journal. – 1990. – № 11. Suppl. E. – P. 88–99.

199. *Zakrzewicz A.* Polymorphonuclear neutrophils communicate with human cardiac endothelial cells by their adhesion molecules / A. Zakrzewicz, M. Graefe, M. Bongrazio, K. Graf, B. Walzog, E. Fleck, P. Gachtgens // Europ. Heart J. Abstract Supplement XIXth Congress of European Society of Cardiology, Annual General Meeting of the Association of European Pediatric Cardiologist 24–28 August 1997, Stockholm, Sweden. – 1997. – V. 18. – P. 48 – № P452.

200. *Zallen G.* New mechanisms by which secretory phospholipase A2 stimulates neutrophils to provoke the release of cytotoxic agents / Zallen G., Moore E.E., Johnson J.L., Tamura D.Y., Barkin M., Stockinger H., Silliman C.C. // Arch Surg. – 1998. – № 133(11). – P. 1229–1233.

Список публикаций авторов по теме монографии

201. *Агафонов А.В.* Показатели липидного обмена и их коррекция при атеротромботическом подтипе ишемического инсульта / А.В. Агафонов, Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, О.В. Сюткина // Пермский мед. журн. – 2005. – Т. 22. – № 3. – С. 24–28.

202. *Байдина Т.В.* Значение С-реактивного протеина в определении показаний для назначения статинов больным, перенесшим инсульт / Т.В. Байдина, Н.В. Исакова, В.Ю. Мишланов, Д.В. Сидоров // XIV Конгресс «Человек и лекарство»: сб. тезисов, 2007. – С. 54.

203. *Байдина Т.В.* Роль цитокинов сыворотки крови в патогенезе каротидного атеросклероза / М.А. Данилова, Т.В. Байдина // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 46. – № 3.1. – С. 163–169.

204. *Байдина Т.В.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов как неспецифический маркер иммунного воспаления при атеротромботическом инсульте / Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, О.В. Сюткина, А.А. Шутов // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106. – № 8. – С. 54–57.

205. *Байдина Т.В.* Нелипидные эффекты вазилипа у больных атеротромботическим инсультом / Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, А.В. Агафонов, Н.В. Исакова, Г.В. Гайдаш // XIII Российский национал. Конгресс «Человек и лекарство». – М., 2006. – С. 62.

206. *Байдина Т.В.* Применение липидвысвобождающей способности лейкоцитов in vitro в диагностике атеротромботического подтипа ишемического инсульта / Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, О.В. Сюткина // Мат-лы науч. сессии ПГМА, 2005. – Пермь, 2005. – С. 180–182.

207. *Байдина Т.В.* Цитокиновый профиль больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, М.А. Данилова // Медицинский альманах. – 2011. – № 1(14). – С. 56–58.

208. *Байдина Т.В.* Эффективность гиполипидемической терапии вазилипом у больных ишемическим инсультом / Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, Н.В. Исакова, О.В. Сюткина // XII Российский национал. Конгресс «Человек и лекарство». – М., 2005. – С. 317.

209. *Барламов П.Н.* Первый опыт изучения липидвысвобождающей способности лейкоцитов при внебольничной пневмонии / П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов, Н.С. Морозова // Мат-лы научн. Сессии ПГМА. – Пермь, 2009. – С. 38–39.

210. *Барламов П.Н.* Маркеры повреждения эндотелия у больных гипертонической болезнью с гипервентиляцией / П.Н. Барламов, В.В. Щекотов, П.И. Урбан // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 235–236.

211. *Бурмистрова А.Л.* Оценка ассоциаций артериальной гипертензии с геном систем HLA в русской популяции / Бурмистрова А.Л., Шмунк И.В., Черешнев В.А. и др. // Иммунология. – 2007. – Т. 28. – № 5. – С. 272–274.

212. *Бурцева Т.В.* Влияние ФНО-α на величину липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных стабильной стенокардией / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов // II съезд терапевтов Юга России: сб. тез. – М., 2011. – С. 77.

213. *Бурцева Т.В.* Влияние ФНО-α на величину липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных стабильной стенокардией / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов // II съезд терапевтов Юга России: сб. тез. – М., 2011. – С. 77.

214. *Бурцева Т.В.* Комплексная оценка показателей липидвысвобождающей способности лейкоцитов и сывороточных биомаркеров при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов // I съезд

терапевтов Приволжского федерального округа РФ с межд. участ. «Современные проблемы заболеваний внутренних органов человека»: сб. тезисов. – 2011. – С. 40.

215. *Бурцева Т.В.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, В.Е. Владимирский // I съезд терапевтов Приволжского федерального округа РФ с межд. участ. «Современные проблемы заболеваний внутренних органов человека»: сб. тезисов. – 2011. – С. 39–40.

216. *Бурцева Т.В.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов при стабильной стенокардии с различной степенью тяжести сердечной недостаточности / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, А.В. Туев // I съезд терапевтов Приволжского федерального округа РФ с межд. участ. «Современные проблемы заболеваний внутренних органов человека»: сб. тезисов. – 2011. – С. 40–41.

217. *Бурцева Т.В.* Показатели сывороточных биомаркеров и липидвысвобождающей способности лейкоцитов при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца с различной степенью тяжести сердечной недостаточности / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, В.Е. Владимирский // II съезд терапевтов Юга России: сб. тез. – М., 2011. – С. 51.

218. *Бурцева Т.В.* Показатели сывороточных биомаркеров и липидвысвобождающей способности лейкоцитов при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца с разной степенью тяжести сердечной недостаточности / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, В.Е. Владимирский // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 3. – № 3. – С. 482–489.

219. *Вагнер Е.А.* Экологические аспекты возникновения СПИД, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний человека / Е.А. Вагнер, В.А. Черешнев, А.А. Морова, В.П. Коробов // Экология. – 1992. – № 3. – С. 3–9.

220 *Валеева А.Г.* Маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца в период реабилитации на курорте Усть-Качка / Валеева А.Г., Мишланов В.Ю., Владимирский В.Е. // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 58. – № 3. – С. 82–87.

221. *Василец Л.М.* Роль биомаркеров воспаления в развитии дисфункции синусного узла / Василец Л.М., Туев А.В., Хлынова О.В., Вустина В.В., Ратанова Е.А. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 2(94). – С. 43–48.

222. *Василец Л.М.* Прогнозирование фибрилляции предсердий по содержанию сывороточных маркеров воспаления при артериальной гипертензии / А.В. Агафонов, О.В. Хлынова, Е.А. Ротанова, Н.Е. Григориади, А.А. Кривая, К.В. Треногина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – № 4. – С. 642–646.

223. *Василец Л.М.* Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук, Н.С. Карпунина, В.М. Щербенев // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 50–52.

224. *Василец Л.М.* Иммунный статус у больных ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Н.С. Карпунина, А.В. Туев, Е.А. Ротанова // Клиническая медицина. – 2013. – № 5. – С. 32–34.

225. *Гусев Е.Ю.* Варианты развития системного воспаления / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Ю.А. Журавлева и др. // Медицинская иммунология. – 2009. – № 2–3. – С. 131–140.

226. *Гусев Е.Ю.* Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 1–2. – С. 9–20.

227 *Гусев Е.Ю.* Методология изучения системного воспаления / Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7. – № 1. – С. 15–23.

228. *Гусев Е.Ю.* Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 9–21.

229. *Гусев Е.Ю.* Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса / Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. / Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.

230. *Гусев Е.Ю.* Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2. Эволюционные аспекты / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 1. – С. 3–14.

231. *Гусев Е.Ю.* Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 4. – С. 4–16.

232. *Емельянов В.В.* Неферментативное гликозилирование белков крови и оксидативный стресс при инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа / В.В. Емельянов, Н.Е. Максимова, Н.Н. Мочульская, В.А. Черешнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2(34). – С. 51–55.

233. *Косачева Н.Б.* Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов со стенозом брахеоцефальных артерий атеросклеротического генеза до и после хирургического лечения / Н.Б. Косачева, А.В. Туев // Кардиология. – 2013. – Т. 53. – № 4. – С. 32–35.

234. *Косачева Н.Б.* Сравнительные характеристики артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов со стенозом каротидных артерий до и после оперативного лечения / Н.Б. Косачева , А.В. Туев, А.В. Агафонов, И.С. Мухамадеев // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 4. – С. 396–400.

235. *Мишланов В.Ю.* Состояние системы иммунитета и гемостаза под влиянием терапии рибомунилом у больных бронхиальной астмой / В.Ю. Мишланов, Л.А. Верихова, Т.А. Жадова, С.Л. Мишланова // Пульмонология, 1998. – Приложение, Восьмой Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 1–4 июля 1998 г.: сб.-резюме.

236. *Мишланов В.Ю.* Клинико-иммунологическая оценка эффективности специфической иммунотерапии у больных бронхиальной астмой / В.Ю. Мишланов, Е.В. Улицкая, М.В. Бабий // Вопросы теоретической и практической медицины: Тезисы докл. Республиканской молодежной научной конференции. – Уфа, 1998. – С. 64.

237. *Мишланов В.Ю.* Метод выделения лейкоцитов для иммунологических исследований / В.Ю. Мишланов, Ю.В. Костина, Е.В. Кутина // Вопросы теоретической и практической медицины: тезисы докл. и программа Республиканской молодежной научной конференции и 65-й Юбилейной научной конференции студентов и молодых ученых Башкирского госуд. мед. ун-та. – Уфа, 2000. – Т. 1. – С. 36.

238. *Мишланов В.Ю.* Липидпродуцирующая способность лейкоцитов как фактор атерогенеза / В.Ю. Мишланов // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: тезисы докладов. Москва, 9–11 октября 2001 года. – С. 260.

239. *Мишланов В.Ю.* Взаимосвязи в системе иммунитета у больных ишемической болезнью сердца / В.Ю. Мишланов, Б.Б. Красильникова // VII итоговая

открытая научная конференция молодых ученых и студентов КГМА «Молодежь и медицинская наука в XXI веке»: тезисы докладов. – Киров, 2001. – С. 49.

240. *Мишланов В.Ю.* Функциональная активность нейтрофилов у больных ишемической болезнью сердца / В.Ю. Мишланов // 5-й Конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии»: сб. тр. – М., 2002. – Т. 2. – С. 101.

241. *Мишланов В.Ю.* Клинико-иммунологические параллели и цитокиновая регуляция атерогенеза / В.Ю. Мишланов, Д.В. Сидоров, О.В. Обухова, В.В. Дубровина // Мат-лы VII Всероссийского научного форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» // Медицинская иммунология. – 2003. – С. 414.

242. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и атеротромботический мозговой инсульт / В.Ю. Мишланов, Т.В. Байдина, О.В. Сюткина, А.В. Агафонов // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн: межрегион. сб. научн. работ. – Челябинск, 2004. – С. 15–18.

243. *Мишланов В.Ю.* Инфекция и иммунитет в развитии атеросклероза / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, В.Г. Желобов // Вест. Уральской академич. науки. – 2004. – С. 55–58.

244. *Мишланов В.Ю.* Диагностическое значение липидвысвобождающей способности лейкоцитов для определения патогенетического подтипа ишемического инсульта / В.Ю. Мишланов, Т.В. Байдина, А.В. Агафонов, О.В. Сюткина // Современные диагностические и лечебные возможности к неврологии: мат-лы науч.-практич. конф. – Уфа, 2004. – С. 73–74.

245. *Мишланов В.Ю.* СРП – неблагоприятный диагностический критерий в течении ишемической болезни сердца / В.Ю. Мишланов, Д.В. Сидоров, О.В. Обухова // Мат-лы VIII Всероссийского научного форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» // Медицинская иммунология. – 2004. – С. 434–435.

246. *Мишланов В.Ю.* Хроническая обструктивная болезнь легких – международные клинические рекомендации, практика и нерешенные вопросы / В.Ю. Мишланов // Мат-лы конфер. «Иммунология вчера, сегодня, завтра». – Пермь, 2005. – С. 34–41.

247. *Мишланов В.Ю.* Нарушение функциональной активности нейтрофилов и поражение сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких / В.Ю. Мишланов, В.В. Дубровина, А.В. Агафонов // Мат-лы конференции «Иммунология вчера, сегодня, завтра». – Пермь, 2005. – С. 188–193.

248. *Мишланов В.Ю.* Прогностическая роль С-реактивного протеина у больных инфарктом миокарда на санаторном этапе реабилитации / И.Н. Рямзина, А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Д.В. Сидоров, Л.В. Гришина // Материалы VI Российск. науч. конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». – М., 2005. – С. 164.

249. *Мишланов В.Ю.* Плейотропные эффекты статинов у больных, перенесших атеротромботический инсульт / В.Ю. Мишланов, Т.В. Байдина, Д.В. Сидоров, Н.В. Исакова, Г.В. Гайдаш // Новые технологии в курортологии: мат-лы межрегион. конф.– 2006. – С. 164–168.

250. *Мишланов В.Ю.* Атеросклероз магистральных сосудов головы как причина развития ишемического инсульта в популяции Пермской области / В.Ю. Мишланов, А.А. Шутов, Т.В. Байдина, А.В. Агафонов, О.В. Сюткина // Региональный конкурс РГНФ, результаты научных исследований, полученные за 2005 г. Аннотированные отчеты. – 2006. – С. 133–138.

251. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов, клинико-иммунологические параллели и влияние на них глюкокортикоидной терапии в период обострения хронической обструктивной болезни легких / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, В.В. Дубровина, А.В. Федорова, Н.Б. Ярославцева, Н.Н. Середенко, А.В. Агафонов // Перм. мед. журн. – 2006. – Т. 23. – № 2. – С. 72–76.

252. *Мишланов В.Ю.* Метод липидвысвобождающей способности лейкоцитов в диагностике механизмов атерогенеза у больных ишемической болезнью сердца и мозговым ишемическим инсультом / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, А.А. Шутов, Т.В. Байдина, О.В. Сюткина, О.В. Обухова // Клин. Лаб. Диагностика. – 2006. – № 5. – С. 9–12.

253. *Мишланов В.Ю.* Эффективность и безопасность комбинированной медикаментозной терапии с применением симвастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с облитерирующим атеросклерозом магистральных артерий / В.Ю. Мишланов, Н.Н. Середенко, А.В. Туев, И.С. Мухамадиев, О.А. Жижилева // XIV Конгресс «Человек и лекарство»: сб. тезисов. – 2007. – С. 156.

254. *Мишланов В.Ю.* Атеросклероз магистральных сосудов головы как причина развития ишемического инсульта в популяции Пермской области / В.Ю. Мишланов, А.А. Шутов, Т.В. Байдина, А.В. Агафонов, О.В. Сюткина // Региональный конкурс РГНФ, результаты научных исследований, полученные за 2006 г. Аннотированные отчеты. – 2007. – С. 155–161.

255. *Мишланов В.Ю.* Изменения липидвысвобождающей способности лейкоцитов при различных пульмонологических заболеваниях / В.Ю. Мишланов, И.П. Корюкина, Т.В. Бурцева, Н.Н. Середенко, Н.Б. Ярославцева, Н.С. Морозова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. – № 1. – 2 с.

256. *Мишланов В.Ю.* Атеросклероз у лиц пожилого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем: эффективность вазодилятаторов // Перм. мед. журн. – 2009. – Т. 26. – № 2. – С. 83–90.

257. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов при артериальной гипертензии и стабильной стенокардии / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, Т.В. Бурцева // I съезд терапевтов Приволжского федерального округа РФ с межд. участ. «Современные проблемы заболеваний внутренних органов человека»: сб. тезисов. – 2011. – С. 63.

258. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов как фактор противоинфекционной защиты у больных пневмонией / В.Ю. Мишланов, П.Н. Барламов, Н.С. Морозова // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Уфа: сб. трудов. – 2011. – № 254. – С. 212.

259. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов при артериальной гипертензии и стабильной стенокардии / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, Т.В. Бурцева // I съезд терапевтов Приволжского федерального округа РФ с межд. участ. «Современные проблемы заболеваний внутренних органов человека»: сб. тезисов. – 2011. – С. 63.

260. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов при стабильной стенокардии с различной степенью тяжести сердечной недостаточности / В.Ю. Мишланов, Т.В. Бурцева, А.В. Туев, В.Е. Владимирский // I съезд терапевтов Приволжского федерального округа РФ с межд. участ. «Современные проблемы заболеваний внутренних органов человека»: сб. тезисов. – 2011. – С. 63.

261. Молекулярные механизмы воспаления. Учебное пособие / В.А. Черешнев, Б.А. Фролов, Н.М. Беляева, Е.Ю. Гусев, Т.В. Панфилова, М.В. Черешнева, Б.Г. Юшков // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – № 9. – С. 14–15.

262. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и некоторые показатели иммунной недостаточности у больных внебольничной пневмонией / В.Ю. Мишланов, П.Н. Барламов, Н.С. Морозова // Медицинск. иммунология. – 2012. – № 6. – С. 555–560.

263. *Мишланов В.Ю.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и провоспалительные биомаркеры у больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.В. Бурцева, О.В. Харузина // Здоровье семьи – XXI век. Электронное научное издание. – 2012. – № 1. – 0421200104/0012.

264. *Мишланов В.Ю.* Белоксинтезирующая и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца в раннем и отдаленном периодах после коронарного шунтирования / В.Ю. Мишланов, С.Г. Суханов, В.Е. Владимирский, Т.А. Половинкина // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 58. – № 3. – С. 103–110.

265. *Мишланов В.Ю.* Сывороточные маркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных артериальной гипертензией и стенокардией напряжения / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина, С.Л. Мишланова // Клин. Медицина. – 2013. – Т. 91. – № 11. – С. 34–38.

266. *Мишланов В.Ю.* Протеинсинтезирующая функция нейтрофилов и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных атеросклерозом / В.Ю. Мишланов, П.Я. Сандаков, А.В. Ронзин, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина, Н.Н. Середенко, О.В. Харузина, С.Л. Мишланова // Клин. Медицина. – 2013. – Т. 91. – № 12. – С. 17–21.

267. *Мишланов В.Ю.* Дефензины и другие противомикробные пептиды: роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов в патогенезе заболеваний органов дыхания // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 104–112.

268. *Мишланов В.Ю.* Дефензины-альфа, пептиды и белки, синтезируемые и высвобождаемые нейтрофилами при атеросклерозе разной локализации / В.Ю, Мишланов, С.Г. Суханов, П.Я. Сандаков, А.В. Ронзин, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина, Н.Н. Середенко, О.В. Харузина // Клин. Лаб. Диагн. – 2014. – № 5. – С. 13–17.

269. *Мишланов В.Ю.* Лейкоцитарные и сывороточные факторы риска у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С. 494.

270. *Морозова Н.С.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и сроки разрешения внебольничной пневмонии / Н.С. Морозова, П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. мат-лов. – М., 2009. – С. 177–178.

271. *Морозова Н.С.* Особенности липидвысвобождающей способности лейкоцитов у курящих больных внебольничной пневмонией / Н.С. Морозова, П.Н. Барламов, В.Ю. Мишланов // XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. мат-лов. – М., 2010. – С. 233.

272. *Половинкина Т.А.* Белоксинтезирующая и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца в раннем и отдаленном периодах после коронарного шунтирования / Т.А. Половинкина, С.Г. Суханов, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский // Вестн. Росс. военно-мед. академии. Мат-лы конф. – 2013. – № 2(42). Приложение. – С. 48–49.

273. *Половинкина Т.А.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и сывороточные биомаркеры системной воспалительной реакции у больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, проявляющейся стенокардией напряжения, в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности / Т.А. Половинкина, О.В. Харузина, Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский // Матер. межрегион. научн. конф., Пермь. – 2012. – С. 123–127.

274. *Пустоханова Л.В.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов в ранней диагностике болезни Альцгеймера / Л.В. Пустоханова, Л.К. Муравьева, Ю.В. Акинцева, В.Ю. Мишланов // Мат-лы национал. конф., 2008, Новосибирск. – 1 с.

275. *Ронзин А.В.* Результаты диспансерного наблюдения больных, оперированных по поводу хронической артериальной недостаточности нижних конечностей в г. Перми / А.В. Ронзин, П.Я. Сандаков, В.Ю. Мишланов, А.Ю. Опарин, О.В. Харузина, Е.В. Панькова // Перм. мед. журн. – 2011. – Т. 28. – № 1. – С. 31–34.

276. *Рямзина И.Н.* Влияние аутовенозного ультрафиолетового облучения крови отдельно и с ацетилсалициловой кислотой на состояние гемостаза у больных, перенесших инфаркт миокарда / И.Н. Рямзина, В.А. Черешнев // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 5(43). – С. 72–74.

277. *Рямзина И.Н.* Изучение активности воспаления у больных сахарным диабетом и перенесших инфаркт миокарда на этапе санаторной реабилитации в Пермском регионе / И.Н. Рямзина, А.В. Туев, Е.Н. Смирнова, В.Ю. Мишланов, Д.В. Сидоров // Региональный конкурс РГНФ, результаты научных исследований, полученные за 2006 г. Аннотированные отчеты. – 2007. – С. 167–171.

278. *Рямзина И.Н.* Изучение активности воспаления у больных сахарным диабетом и перенесших инфаркт миокарда на этапе санаторной реабилитации в Пермском крае / И.Н. Рямзина, А.В. Туев, Е.Н. Смирнова, В.Ю. Мишланов, Д.В. Сидоров // Региональный конкурс РГНФ, результаты научных исследований, полученные за 2005 г. Аннотированные отчеты. – 2006. – С. 144–146.

279. *Рямзина И.Н.* Клинико-прогностическое значение определения С-реактивного протеина в подостром периоде инфаркта миокарда / И.Н. Рямзина, А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Д.В. Сидоров, Л.В. Гришина, О.Г. Галимова // I съезд кардиологов Приволж. и Уральск. федеральных округов РФ: сб. мат-лов. – Пермь, 2003. – С. 265–268.

280. *Середенко Н.Н.* Clinical and pathogenical comparisons in the patients with associated chronic obstructive pulmonary disease and oblitarative atherosclerosis of arteries of the lower extremities / Н.Н. Середенко, В.Ю. Мишланов // Иностранные языки в полилоге культур: материалы четвертой научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых / Под общ. ред. С.Л. Мишлановой, Е.М. Пылаевой. Перм. гос. нац. иссл. ун-т. – Пермь, 2013. – С. 88–89.

281. *Сидоров Д.В.* Цитокиновый статус у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: клиническое значение дополнительных факторов риска / Д.В. Сидоров, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, М.А. Путилова, А.Г. Валеева // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. мат-лов. – М., 2009. – С. 251.

282. *Степина Е.* Маркеры дисфункции эндотелия: диагностическая и прогностическая значимость при болезни Крона / Е. Степина, О. Хлынова, А. Туев, И. Булатова // Врач. – 2016. – № 6. – С. 79.

283. *Степина Е.А.* Маркеры системного воспаления и микроальбуминурия при воспалительных заболеваниях кишечника / Е.А. Степина, К.А. Копосова,

О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.М. Василец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 3(127). – С. 15–19.

284. *Сыромятникова Л.И.* Липидвысвобождающая и белоксинтезирующая активность лейкоцитов у больных атеросклерозом / Л.И. Сыромятникова, А.В. Ронзин, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Т.А. Половинкина // Вестник пермского научного центра УрО РАН. – 2014. – № 2. – С. 79–86.

285. *Туев А.В.* Влияние рибомунила на иммунный статус больных бронхиальной астмой / А.В. Туев, В.Ю.Мишланов, Л.А.Верихова, Т.А. Жадова, Б.Ю. Крендель // Человек и лекарство. Национальный конгресс, Москва, 1998.

286. *Туев А.В.* Липидпродуцирующая способность лейкоцитов и атеросклероз магистральных сосудов у больных ИБС / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, А.В. Агафонов // Российский национальный конгресс кардиологов. Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: тезисы докладов. Москва, 9–11 октября 2001 года. – С. 372.

287. *Туев А.В.* Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов // Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I Съезда кардиологов Приволжского и Уральского федеральных округов РФ. – Пермь, 2003. – С. 258–265.

288. *Туев А.В.* Воспалительные аспекты атеросклероза: клинико-иммунологические параллели / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, И.Н. Рямзина, Н.С. Карпунина, А.С. Наумов // Вест. Уральской академич. науки. – 2004. – С. 70–76.

289. *Туев А.В.* Влияние селективного блокатора рецепторов к ангиотензину II на липидвысвобождающую способность лейкоцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Н.Б. Ярославцева, О.А. Жижелева // XIV Конгресс «Человек и лекарство»: сб. тезисов, 2007. – С. 784.

290. *Фотеева А.В.* Влияние бетаферона и копаксона на цитокиновый статус больных рассеянным склерозом / А.В. Фотеева, В.Ю. Мишланов, Т.В. Байдина // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. мат-лов. – М., 2008. – С. 517–518.

291. *Фотеева А.В.* Диагностическое значение цитокинов сыворотки крови у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза / А.В. Фотеева, Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1, прил. 1. – 2 с.

292. *Харузина О.В.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов – фактор риска развития атеросклероза и маркер активности атеросклеротического процесса у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей и синдроме диабетической стопы / О.В. Харузина, П.Я. Сандаков, В.Ю. Мишланов, Н.Н. Середенко, В.Е. Владимирский // Перм. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 49–55.

293. *Черешнев В.А.* Законы эволюции и возникновения болезней / В.А. Черешнев, А.А. Морова // Башкирский химический журнал. – 1997. – № 4. – С. 4.

294. *Черешнев В.А.* Воспаление и иммунитет / В.А. Черешнев // Иммунология Урала. – 2001. – № 1. – С. 18–21.

295. *Черешнев В.А.* Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев// Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. – № 3. – С. 361–368.

296. *Черешнев В.А.* Физиология иммунной системы и экология / В.А. Черешнев, Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев и др. // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 12.

297. *Черешнев В.А.* Система крови и адаптация организма к экстремальным факторам / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, М.Н. Сумин и др. // Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90. – № 10. – С. 1193–1202.

298. *Черешнев В.А.* Новый подход к получению аутопротезов для пластики сосудов / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, Н.В. Тюменцева и др. // Доклады академии наук. – 2006. – Т. 408. – № 5. – С. 711–713.

299. *Черешнев В.А.* Мононуклеарная фракция костного мозга в клеточной терапии ишемии нижних конечностей / В.А. Черешнев, В.Н. Александров, А.Г. Максимов и др. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 4(32). – С. 112–116.

300. *Черешнев В.А.* Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96. – № 7. – С. 696–707.

301. *Черешнев В.А.* Влияние миелопептидов на генерацию активных форм кислорода и продукцию IL-1β и TNF-α клетками периферической крови / В.А. Черешнев, Л.С. Мазунина, С.В. Гейн и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 1. – С. 19–22.

302. *Черешнев В.А.* Н.Н. Аничков. Этапы жизни. Вклад в науку и создание инфильтрационной теории атеросклероза / В.А. Черешнев, В.В. Давыдов, В.Н. Цыган, Ю.Ю. Бяловский // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной патологии: сб. тр. Под ред. Ю.Ю. Бяловского и В.В. Давыдова. – Рязань: Рязанский гос. мед. ун-т. 2013. – С. 4–12.

303. *Черешнев В.А.* Новые механизмы развития атеросклероза и ключевая роль холестерина / В.А. Черешнев, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Т.А. Половинкина // Вестн. Росс. военно-мед. академии. Мат-лы конф. – 2013. – № 2(42). Приложение. – С. 63–64.

304. *Шаврин А.П.* Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза / А.П. Шаврин, Я.Б. Ховаева, В.А. Черешнев, Б.В. Головской // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 13–15.

305. *Шутов А.А.* Воспалительные механизмы атерогенеза у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / А.А. Шутов, В.Ю. Мишланов, Т.В. Байдина// Актуальные вопросы клинической неврологии: сб. науч. трудов к 100-летию К.В. Шиманского. – Челябинск, 2006. – С. 41–44.

306. *Шутов А.А.* Диагностическое значение цитокинов сыворотки крови у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза / А.А. Шутов, В.Ю. Мишланов, И.П. Корюкина, Т.В. Байдина, А.В. Фотеева // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9. – № 1. – 1 с.

307. *Шутов А.А.* Характеристика липидвысвобождающей способности лейкоцитов как критерий ранней диагностики болезни Альцгеймера / А.А. Шутов, Л.В. Пустоханова, В.Ю. Мишланов // Региональный конкурс РГНФ. Результаты научных исследований, полученных за 2008 год. Аннотированные отчеты. – Пермь, 2009. – С. 223–225.

308. *Ярославцева Н.Б.* Атеросклероз у лиц пожилого и старческого возраста с хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем: эффективность вазодилятаторов / Н.Б. Ярославцева, А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Т.В. Бурцева // Перм. мед. журн. – 2009. – Т. 26. – № 2. – С. 83–90.

309. *Ярославцева Н.Б.* Сравнительная характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких и больных хроническим бронхитом в пожилом и старческом возрасте / Н.Б. Ярославцева, В.Ю. Мишланов, Л.А. Скворцова и др. // Альманах «Геронтология и гериатрия». – 2009. – С. 149–154.

310. *Chereshnev V.A.* Role of functional activity of phagocytic mononuclear system in the formation of autoprostress for angioplasty / V.A. Chereshnev, B.G. Yushkov, I.G. Danilova et al. // Bull. Experim. Biol. Med. – 2005. – V. 140. – № 2. – P. 217–218.

311. *Ryamzina I.N.* Inflammatory markers after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with streptokinase / I.N. Ryamzina, A.V. Tuev, V.Ju. Mishlanov // IV International Meeting on Intensive Cardiac Care. – Israel, Tel Aviv, 2005.

312. *Zotova N.V.* Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process / N.V. Zotova, V.A. Chereshnev, T.Yu. Gusev. – PLoS ONE. – 2016. – V. 11. – № 5. – C. e0155138.

Патенты и свидетельства на интеллектуальные продукты

313. Патент РФ № 2194995 от 20.12.2002 на изобретение «Способ диагностики прогрессирующей стенокардии у больных ишемической болезнью сердца». Приоритет установлен 23.04.00. Авторы: Туев А.В., Мишланов В.Ю.

314. Патент РФ на изобретение № 2194520 от 20.09.2000 «Способ лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний». Авторы: В.А. Черешнев, А.А. Морова, И.Н. Рямзина.

315. Патент РФ № 2243767 от 10.01.2005 на изобретение «Способ лечения атеросклероза». Приоритет установлен 23.11.03. Авторы: Туев А.В., Мишланов В.Ю.

316. Патент на изобретение № 2266545 от 20.12.05 «Способ диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта». Авторы: Байдина Т.В., Шутов А.А., Мишланов В.Ю., Агафонов А.В., Сюткина О.В.

317. Патент на изобретение № 2444015 от 27.02.12 «Способ дифференциальной диагностики пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких». Авторы: Барламов П.Н., Морозова Н.С., Мишланов В.Ю., Барламов О.П.

318. Патент РФ № 2499553 от 27.11.2013 «Способ ранней диагностики хронической сердечной недостаточности человека». Авторы: Мишланов В.Ю., Мишланова И.В., Мишланов Я.В.

319. Патент на изобретение № 2462175 от 27.09.2012 «Способ диагностики функционального класса хронической сердечной недостаточности у больных стенокардией». Авторы: Мишланов В.Ю., Владимирский В.Е., Мишланова И.В., Челбаева Е.А.

320. Патент РФ на изобретение № 2462185 от 19.07.2011 «Устройство для измерения импеданса биологических сред». Авторы: Судаков А.И., Шакиров Н.В., Зуев А.Л., Мишланов В.Ю.

321. Патент РФ на изобретение № 2530593 от 14.08.2014 «Способ оценки белоксинтезирующей функции лейкоцитов для клинических исследований». Авторы: Мишланов В.Ю., Владимирский В.Е., Мишланова И.В.

322. Патент на изобретение РФ № 2553370 от 18.05.2015 «Способ определения концентрации С-реактивного протеина методом иммуноимпедансного анализа». Авторы: Мишланов В.Ю., Мишланова И.В., Мишланов Я.В.

323. Патент РФ на изобретение РФ. «Метод оценки эффективности реабилитации у больных стенокардией напряжения». Решение о выдаче патента от 09.02.2016. Заявка № 2015104606 от 28.01.2014. Авторы: А.В. Туев, А.Г. Валеева, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.А. Завражных.

324. Патент на изобретение РФ. «Способ диагностики риска сочетанного атеросклероза у больных хронической ишемией нижних конечностей» (патент). Решение о выдаче патента от 28.01.2016. Заявка № 2015118388 от 15.05.2015. Авторы: В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, О.В. Харузина, А.В. Ронзин.

325. Удостоверение на рационализаторское предложение № 2675 от 27.05.2015 «Способ оценки эффективности комплексного хирургического лечения больных

хронической ишемией нижних конечностей» (удостоверение). Авторы: В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, О.В. Харузина.

326. Удостоверение на рационализаторское предложение № 2687 от 14.01.2016 «Лечебно-диагностический алгоритм прогнозирования течения атеросклероза и хронической артериальной недостаточности у больных с синдромом диабетической стопы и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей» (удостоверение). Авторы: В.А. Самарцев, В.Ю. Мишланов, О.В. Харузина.

327. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Ситуационная диагностика ассоциированных с атеросклерозом заболеваний» № 20166|9032, дата регистрации 11.08.16. Авторы: Бочкарев С.В., Кычкин А.В., Владимирский В.Е., Мишланов В.Ю.

Монографии, учебники, учебные пособия

328. *Черешнев В.А.* Биологические законы и жизнеспособность человека (метод многофункциональной восстановительной биотерапии) / В.А. Черешнев, А.А. Морова, И.Н. Рямзина. – Россия – Чехия, 2000.

329. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002.

330. Иммунология. Учебник для вузов / В.А. Черешнев, К.В. Шмагель. – М.: Магистр-Пресс, 2013. – 448 с.

331. Иммунитет человека и общества. 10 лет спустя / В.А. Черешнев. – М.: НП «Центр стратегического партнерства», 2014. – 336 с.

332. Клиническая патофизиология. Курс лекций / В.А. Черешнев, П.Ф. Литвицкий, В.Н. Цыган. – Санкт-Петербург, 2012. – 432 с.

333. *Корюкина И.П.* Иммунные механизмы воспалительных процессов при заболеваниях внутренних органов: учеб. пособие / И.П. Корюкина, А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Э.С. Горовиц. – Пермь: Ред.-изд. отдел ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, изд-во «Здравствуй», 2008. – 150 с.

334. *Мишланов В.Ю.* Артериальная гипертония и атеросклероз при обструктивной болезни легких и бронхиальной астме (глава в коллективной монографии) / Артериальная гипертония и ассоциированные с ней заболевания: монография / Под ред. проф. А.В. Туева. – Пермь, «Пресс-тайм», 2007. – С. 265–283.

335. Патофизиология. Учебное пособие / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М., 2014.

336. *Туев А.В.* Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов. – Пермь, 2008. – 184 с.

337. *Черешнев В.А.* Биологические законы и жизнеспособность человека (метод многофункциональной восстановительной биотерапии) / В.А. Черешнев, А.А. Морова, И.Н. Рямзина. – Россия – Чехия, 2000.

338. Экология человека / В.А. Черешнев, Н.А. Агаджанян, П.И. Сидоров, С.Л. Совершаева, Л.Е. Дерягина, Т.В. Гаврилова. Учебник для студентов высших учебных заведений. – М., 2008.

339. Экспериментальные модели в патологии / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.И. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь, 2014.

Диссертационные исследования

340. *Байдина Т.В.* Воспалительные механизмы атеросклеротического поражения магистральных артерий головы в развитии атеротромботического инсульта и возможности их терапевтической коррекции статинами. – Автореф. дис. доктора мед. наук. – Пермь, 2006. – 51 с.

341. *Бурцева Т.В.* Сывороточные биомаркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2011. – 24 с.

342. *Валеева А.Г.* Клиническое значение кардиовазальных взаимоотношений у больных стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторной практике. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2015. – 21 с.

343. *Владимирский В.Е.* Лейкоцитарные и сывороточные маркеры атерогенеза, их взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием миокарда и сосудистой стенки, значимость для дифференциальной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. – Автореф. дис. доктора мед. наук. – Пермь, 2015. – 50 с.

344. *Дубровина В.В.* Некоторые механизмы атерогенеза, клинико-иммунологические показатели и их динамика в процессе лечения у больных хронической обструктивной болезнью легких. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2006. – 24 с.

345. *Жуйкова Т.А.* Факторы воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных стабильной стенокардией и их динамика в периоперационном периоде коронарного шунтирования. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2015. – 25 с.

346. *Карпунина Н.С.* Ишемическая болезнь сердца и хламидийная инфекция. (Клинико-лабораторные исследования). – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2004. – 22 с.

347. *Карпунина Н.С.* Комплексная оценка и прогностическая значимость структурно-функционального состояния миокарда, маркеров субклинического воспаления и микробной сенсибилизации у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Пермь, 2012. – 48 с.

348. *Лихачева Н.С.* Маркеры воспаления, состояние липидвысвобождающей способности лейкоцитов и нарушение противоинфекционной защиты у больных внебольничной пневмонией. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2015. – 23 с.

349. *Мишланов В.Ю.* Клинико-гомеостатические и терапевтические аспекты у больных воспалительными заболеваниями системы дыхания. – Автореф. дис. доктора мед. наук. – Пермь, 2002. – 44 с.

350. *Обухова О.В.* Клинико-патогенетическая значимость липидвысвобождающей способности лейкоцитов в комплексной оценке лечения атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2008. – 26 с.

351. *Середенко Н.Н.* Клинико-патогенетические параллели сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2013. – 26 с.

352. *Теплова О.В.* Липидвысвобождающая способность лейкоцитов как предиктор и один из патофизиологических механизмов атеротромботического инсульта. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2006. – 26 с.

353. *Харузина О.В.* Оценка эффективности хирургического лечения и синдрома диабетической стопы и атеросклероза сосудов нижних конечностей в зависимости

от факторов кардиоваскулярного риска. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2016. – 23 с.

354. *Ярославцева Н.Б.* Артериальная гипертензия, структурно-функциональное ремоделирование сердца, липидвысвобождающая способность лейкоцитов и оценка эффективности гипотензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 23 с.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. РГНФ № 05–06–82609 а/у «Атеросклероз магистральных артерий головы как причина развития ишемического инсульта в популяции Пермской области», руководитель, 2005–2006 гг. Руководитель Мишланов В.Ю.

2. РГНФ № 05–06–82602 а/у «Изучение активности воспаления у больных сахарным диабетом и перенесших инфаркт миокарда на этапе санаторной реабилитации в Пермском регионе», 2005–2006 гг. Руководитель Рямзина И.Н.

3. РГНФ № 08–06–82609 а/у «Липидвысвобождающая способность лейкоцитов как критерий ранней диагностики болезни Альцгеймера», 2008–2009 гг. Руководитель профессор Шутов А.А.

4. У.М.Н.И.К. Региональный конкурс Пермского края. «Липидная клиника». Исполнитель: Валеева А.Г., Руководитель профессор Мишланов В.Ю. 2012–2013 гг.

5. РФФИ-урал-а № 11–04–96021 «Изучение механизмов липидвысвобождающей способности лейкоцитов как нового фактора атерогенеза у больных с нарушением артериального кровоснабжения нижних конечностей и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний», 2011–2013 гг. Руководитель д-р мед. наук Сыромятникова Л.И.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишланов Виталий Юрьевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Туев Александр Васильевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Черешнев Валерий Александрович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН.

Мишланов В.Ю.[1], Туев А.В.[1], Черешнев В.А.[2]

Атеросклероз:
новое в патогенезе, диагностике и лечении
(лейкоцитарно-липопротеиновая теория)

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 614000, Пермь, Россия.

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, 620049, г. Екатеринбург Россия.

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) и
распространяется бесплатно

Подписано в печать 15.05.2018.
Формат 70x100/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 7,54. Усл.-печ. л. 9,19. Заказ № 2329.2. Тираж 300.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.