

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК: 616-092; 611.018.74; 616.127-005.8; 612.172.1;

*На правах рукописи*



**ШУКУРОВ ФИРДАВС АБДУШУКУРОВИЧ**  
**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ**  
**ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание учёной степени**

**кандидата медицинских наук**

по специальностям 14.01.04 – Внутренние болезни

14.03.03 – Патологическая физиология

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук,

доцент Н.М. Хурсанов

доктор медицинских наук,

профессор Б.С. Табарийён

**Душанбе-2025**

## Оглавление

Перечень сокращений и (или) условных обозначений .....	3
Введение .....	5
Общая характеристика исследования .....	9
<b>Глава 1. Современные представления о роли и значении эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца (обзор литературы).....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. Общие сведения об эмбриогенезе, строении, физиологии и патологии эндотелия сосудов.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ишемической болезни сердца. ....</b>	<b>25</b>
<b>1.3. Роль гипергомоцистеинемии в формировании и прогрессировании дисфункции эндотелия при разных формах ишемической болезни сердца....</b>	<b>30</b>
<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>38</b>
<b>2.1. Характеристика клинического материала .....</b>	<b>38</b>
<b>2.2. Методы исследования маркёров повреждения эндотелия .....</b>	<b>41</b>
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований .....</b>	<b>49</b>
<b>3.1. Особенности клиники и течения разных клинических форм ишемической болезни сердца в исследуемых группах больных.....</b>	<b>49</b>
<b>3.2. Оценка состояния эндотелия сосудов, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца до и после лечения .....</b>	<b>66</b>
<b>3.3. Результаты определения уровня гомоцистеина в исследуемых группах до и после лечения .....</b>	<b>88</b>
<b>Глава 4. Изменение показателей функционального состояния эндотелия сосудов в зависимости от пола, факторов риска и наличия сопутствующих болезней. Корреляционные взаимосвязи между маркёрами дисфункции эндотелия и ведущими факторами риска, гемодинамическими показателями у больных ишемической болезнью сердца .....</b>	<b>97</b>
<b>Глава 5. Обзор результатов исследования.....</b>	<b>109</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>122</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов исследования .....</b>	<b>124</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>125</b>
<b>Публикации по теме диссертации.....</b>	<b>149</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>157</b>

## Перечень сокращений и (или) условных обозначений

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АДФ	- аденозиндифосфат
АлТ	- аланинаминотрансфераза
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АсТ	- аспаргатаминотрансфераза
АТ-II	- ангиотензин II
БАК	- биохимический анализ крови
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГГЦ	- гипергомоцистеинемия
ГМК	- гладкомышечные клетки
ГЦ	- гомоцистеин
ДЭК	- десквамированные эндотелиальные клетки
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМ	- инфаркт миокарда
ИМТ	- индекс массы тела
КВЗ	- кардиоваскулярные заболевания
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
МНО	- международное нормализованное отношение
ОАК	- общий анализ крови
ОХС	- общий холестерин
ПИК	- постинфарктный кардиосклероз
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССН	- стабильная стенокардия напряжения
ФК	- функциональный класс

- фФВ - фактор фон-Виллебранда
- ХСН - хроническая сердечная недостаточность
- цАМФ - циклический аденозин монофосфат
- ЦЭК - циркулирующие эндотелиальные клетки
- ЭД - эндотелиальная дисфункция
- ЭК - эндотелиальные клетки
- ЭОС - электрическая ось сердца
- ЭТ-1 - эндотелин-1
- NO - оксид азота
- NYHA - Нью-Йоркская Ассоциация Сердца

## **Введение**

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) уверенно лидируют среди причин летальности и остаются первостепенной проблемой практического здравоохранения, исходя из сведений Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая выступает основным виновником недееспособности и фатального исхода у людей, в этом контексте заслуживает пристального внимания. Только от ИБС каждый год более 8,9 млн людей умирают, в соответствии с информацией ВОЗ [World Health Organization, 2023 год].

В Таджикистане за последнее время отмечается тревожная демографическая динамика, отмечающаяся стабильно высокими показателями распространённости, инвалидизации и фатальных исходов, ассоциированных с ИБС. Ссылаясь на сведения Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, частота морбидности ИБС на 100 тыс. человек в 2017 году составила 255,7, а численность инвалидов – 503; в 2018 году – 235,5 на 100 тыс. человек, численность инвалидов – 514; в 2019 году – 233 на 100 тыс. человек, численность инвалидов – 519 [Табаров А.И., 2021].

В контексте общей летальности населения Таджикистана наиболее высокие позиции принадлежат ИБС, показатель которых среди мужской популяции в возрастной группе 25-64 лет достигает 194,4 случая на каждые 100 тысяч мужского населения [Шарифзода Х.С., 2019].

Несмотря на успехи и все усилия руководства Республики Таджикистан и Министерства здравоохранения и социальной защиты, до сих пор не удалось существенно снизить показатели смертности от ССЗ.

Анализ литературы показывает, что ССЗ продолжают лидировать по инвалидности и смертности во всех регионах мира, особенно в странах со средним и/или низким уровнем доходов [Штин С.Р., 2013; Шальнова С.А. и др., 2022; Мальчикова С.В. и др., 2023; Mensah G.A. et al., 2023; Gaidai O. et al.,

2023]. Поэтому, считается актуальной разработка методов профилактики, своевременной диагностики и адекватного лечения кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ).

В настоящее время отмечается большой интерес к изучению функционирования эндотелия при разных формах ИБС [Алмазов В.А. и др., 2021; Oikonomou E. et al., 2015].

Взаимодействие между эндотелием и наиболее значимым с социальной точки зрения заболеванием на планете продолжает привлекать неослабевающее внимание научного сообщества. Данные различных экспериментальных и клинических исследований ясно показывают, что формирование атеросклеротических бляшек, которые разрываются и происходит образование тромбов внутри коронарных сосудов, является главным звеном в развитии и исходе ИБС [Сосина О.Ю., 2010; Сайганов С.А. и др., 2018; Шабров А.В. и др., 2021; Genders T.S. et al., 2011].

По нынешним концепциям, формирование эндотелиальной дисфункции (ЭД) считается одним из основных звеньев развития атеросклероза – как главного субстрата развития ИБС [Pizov A.V. et al., 2019].

Эндотелий принимает участие в создании сосудистого тонуса [Бельчина Ю.Б. и др., 2013; Гребенчиков О.А. и др., 2021; Nikula T.D., 2017], тромбообразования, фибринолиза, роста гладкомышечных клеток (ГМК) и во многих других процессах в организме [Табаров М.С. и др., 2012; Васина Л.В. и др., 2017; Шадманов А.К., 2021; Poryhova E.V. et al., 2020]. Нарушения функций эндотелия при хроническом воздействии повреждающих факторов (например, гомоцистеин) развиваются постепенно. Дисфункция эндотелия при действии триггерных факторов развивается по клеточной программе: «стимуляция – активация – повреждение – ремоделирование» [Власов Т.Д. и др., 2019]. Исследование роли показателей нарушения функции эндотелия в контексте кардиоваскулярных расстройств, диабета, заболеваний почек, ишемических нарушений циркуляции крови в мозге и метаболического

синдрома занимало внимание множества учёных [Власов Т.Д. и др., 2019; Mandosi E. et al., 2015; Vetter M.W. et al., 2015].

Такие маркёры, как содержание метаболитов оксида азота (NO), величина активности фактора фон-Виллебранда (фФВ), уровень гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и численность эндотелиальных клеток в кровотоке использовались для оценки состояния эндотелия сосудов [Миронов А.В. и др., 2020].

Несмотря на множество проведённых исследований, пока что остаются неясными роль и взаимосвязь отдельных маркеров ЭД с клиническими проявлениями различных форм ИБС, также их влияние на развитие нарушений функции эндотелия у пациентов с разной степенью тяжести ССН и инфарктом миокарда (ИМ). Индикаторы, отображающие функциональное состояние эндотелия, могут обладать значительным прогностическим потенциалом, учитывая, что ЭД представляет собой один из первых предвестников сосудистых нарушений и, следовательно, способен указывать на высокий прогностический риск. В свете этого, нормализация данных показателей может служить ранним индикатором эффективности превентивных или лечебных мероприятий. Следовательно, актуальным является продолжение изучения характеристик и функций эндотелия, а также разработка и модернизация диагностических методов для оценки его состояния. Ввиду этого дальнейшее изучение данной проблемы при ИБС является важным, так, как только мониторинг клинических проявлений ИБС, без эндотелиальной коррекции, не может считаться успешно решённой клинической проблемой.

### **Степень научной разработанности изучаемой проблемы**

В работе ряда авторов показано, что высокий уровень фФВ является предиктором смертности у пациентов, перенесших ИМ [Васина Л.В. и др., 2017; Montoro-García S. et al., 2014; Kato Y. et al., 2018]. Что же касается циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), в статье Власовой Т.И. и соавт. подчёркивается тот факт, что у больных при остром коронарном синдроме отмечалось увеличение десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) после начального ишемического эпизода [Власова Т. И. и др., 2022].

Определённый вклад в данной проблематике внесён научными исследованиями профессора Табарова М.С. и доцента Ходжаевой М.Х., изучивших состояние эндотелия сосудов и маркёров ЭД при разных формах дерматита, пути совершенствования терапии данных больных [Табаров М.С. и др., 2015]. В исследовании S.Li и других работах установлено, что повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) является предиктором клинически значимых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с ИБС [Ostrakhovitch E.A. et al., 2019; Shiao S. et al., 2019; Li S. et al., 2020]. В работе других авторов показано, что более высокие уровни гомоцистеина не связаны с повышенным риском ИБС [Zhang Z. et al., 2020]. Важность всестороннего подхода к данному вопросу отмечают Chia P.Y. с соавторами, акцентируя внимание на том, что патология может влиять более чем на один аспект функции эндотелия [Chia P.Y. et al., 2020]. Наша диссертационная работа – является попыткой найти особенности факторов риска и клинического течения различных форм ИБС в исследуемых группах пациентов, добавить новые данные об изменениях со стороны эндотелия сосудов, уровень и зависимость маркёров ЭД от факторов риска и сопутствующей патологии. Выявить взаимосвязь между разными клиническими формами ИБС и ЭД, оценить возможности базисной терапии на степень восстановления эндотелия.

#### **Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой**

Настоящее диссертационное исследование выполнено согласно научно-исследовательской работе кафедры патологической физиологии ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино на тему «Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца у лиц, перенесших инфаркт миокарда», (срок выполнения 2018-2022гг.). Отдельные этапы работы являлись частью научного исследования, выполненного в рамках национальной программы “Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы” (Постановление Правительства Республики Таджикистан №676 от 03.12.2012). Научные исследования проведены согласно правилам и нормам этического комитета, и международным протоколам (2023г.).

## **Общая характеристика исследования**

### **Цель исследования**

Целью исследования являлось изучение состояния эндотелия сосудов при различных клинических формах ишемической болезни сердца.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клиники и течения разных клинических форм ИБС в исследуемых группах больных.
2. Проанализировать состояние эндотелиальной функции сосудов, а также механизмы сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с разнообразными формами ИБС до начала лечения и после его проведения.
3. Выполнить сравнительный анализ данных о функциональном состоянии сосудистого эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, учитывая их гендерную принадлежность, наличие факторов риска развития заболевания и смежных патологий.
4. Установить корреляционную связь между параметрами эндотелиальной дисфункции и ведущими факторами риска, гемодинамическими параметрами у больных ИБС.

### **Объект исследования**

Объектом исследования служили больные мужчины и женщины в возрасте от 50 до 75 лет, с различными формами ИБС, находившиеся на стационарном лечении в отделении хронических болезней сердца и инфаркта миокарда ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» города Душанбе. Контрольную группу составили 10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 55 до 70 лет, проходивших плановую диспансеризацию в лечебно-диагностическом центре ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

### **Предмет исследования**

Предметом исследования являлось изучение функционального состояния эндотелия сосудов, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза крови

у больных с различными клиническими формами ИБС; изучение изменения этих показателей до и после проведенной терапии.

### **Научная новизна исследования**

На фоне данного исследования впервые рассмотрены уровни ДЭК, фФВ, ГЦ, фибриногена и тромбоцитов в крови у больных с разными клиническими формами ИБС (стабильная стенокардия напряжения (ССН) II–III функциональный класс (ФК) и постинфарктный кардиосклероз (ПИК)). Колебание параметров ЭД на фоне до и после стационарного лечения; взаимосвязь с полом, смежными другими нозологическими заболеваниями и некоторыми риск-факторами ИБС, а также корреляционная связь между уровнями циркулирующих ДЭК, фФВ и ГЦ с ведущими факторами риска, гемодинамическими показателями у больных ИБС.

В результате исследований выявлено, что усугубление ЭД у пациентов, страдающих различными формами ИБС, связано как с наличием сопутствующих факторов риска, так и с особенностями клинического течения заболевания. Таким образом, между прогрессированием ЭД и этими параметрами существует прямая корреляционная связь.

Доказано, что наиболее выраженное нарушение эндотелия сосудов (более повышенный уровень ДЭК, высокая концентрация ГЦ, гиперактивность фФВ) имеет место у больных, которые ранее перенесли ИМ.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования**

Теоретические, методологические положения научной работы, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, внедрены и используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии и внутренних болезней ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино. Полученные в работе данные позволят рекомендовать включение определения ДЭК, фФВ и ГЦ – как показателей ЭД в комплексном обследовании у больных ИБС с целью ранней диагностики и лечения неблагоприятных атеротромботических осложнений, способствующих развитию повторных нарушений коронарного кровообращения. Подобные

мероприятия позволят повысить эффективность лечения групп больных с ИБС и снизить риск развития КВЗ. Полученные результаты обосновали использование в лечении больных с ИБС препаратов, обладающих наряду с антиангинальной эффективностью и протекторным действием на ЭД. А также, в практике врачей сформулированы определённые рекомендации и профилактические меры для пациентов отделения хронических болезней сердца и инфаркта миокарда ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» г. Душанбе.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота встречаемости ССН II–III ФК наблюдается больше у женщин (60%, n=18), напротив, пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), составили преимущественно мужчины (63,3%, n=19). Для больных с ПИК специфично присутствие более длительного ишемического анамнеза и более тяжёлого клинического течения, нежели для больных ССН II–III ФК с отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе.
2. У пациентов с различными клиническими формами ИБС были обнаружены нарушения в гемостазе, аргументирующие о значительной степени ухудшения функции эндотелия. Степень выраженности ЭД коррелирует с увеличением ФК заболевания и ухудшением его клинического течения. Такое состояние сопровождается увеличением в крови численности ДЭК, повышением концентрации ГЦ, активизацией фФВ, возрастанием содержания фибриногена и приростом численности тромбоцитов.
3. Между численностью ДЭК и показателями гемостаза (фФВ, фибриноген, тромбоциты) наблюдается умеренная положительная корреляция. Значительная динамика в маркёрах гемостаза выявлена у пациентов, перенесших ИМ, по сравнению с пациентами ССН II–III ФК.
4. Наличие ГГЦ, сочетание факторов кардиоваскулярного риска и смежных патологий у данных пациентов сопряжены с прогрессированием и ухудшением состояния сосудистого эндотелия.

5. В анамнезе предикторами развития атеросклероза, атеротромбоза и их осложнений в виде клинического развития стабильной стенокардии напряжения и инфаркта миокарда могут выступать ДЭК, ГЦ и фФВ.

#### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов, выводов и заключения диссертации обеспечивалась правильно выбранным направлением исследования, с учётом предыдущих исследований в зарубежных странах; достаточным объёмом материала, комплексностью исследования; применением современных методов исследования и новых доступных технологий, позволяющих получить статистически достоверные результаты; теоретическим и практическим обобщением полученных результатов исследования.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа посвящена двум разделам медицинской науки. Исследование затрагивает основные аспекты нарушений функции эндотелия сосудов и её оценку с помощью определения некоторых маркёров ЭД, а также возможности коррекции этих функциональных расстройств эндотелия на фоне терапии, что соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальностям: 14.01.04 – Внутренние болезни, 14.03.03 – Патологическая физиология. Содержание диссертации, а также выполненные исследования, отражают разделы патофизиологии и внутренних болезней.

#### **Личный вклад соискателя учёной степени в исследования**

Личное участие диссертанта заключается в самостоятельном проведении поиска и анализа литературных источников, в сборе и систематизации первичного материала, лабораторного исследования, в разработке дизайна работы, статистической обработке, в подготовке научных публикаций и написании глав диссертации. Диссертантом, при участии научных руководителей, сформулирована цель и определены задачи исследования. Также, на каждого обследуемого заполнялась карта-анкета, разработанная автором, с указанием всех анамнестических, объективных, клинико-лабораторных и инструментальных данных.

### **Апробация и реализация результатов диссертации**

Материалы диссертации обсуждены и доложены на: IV-й научно-практической конференции, Харьков, Украина, 2021; III, V-й Всероссийских научно-образовательных форумах «Кардиология XXI века», Томск, 2022, 2024; Научно-практической конференции «Сердца мегаполиса», Москва, 2022; Forum of Antithrombotic Therapy, Москва «Вега Измайлово» (2022, 2023); XXIX, XXX Всероссийских конференциях «Актуальные проблемы биомедицины», Санкт-Петербург, 2023, 2024; XXI Всероссийской научной конференции, Санкт-Петербург, 2023; VI Международной научно-практической конференции, Париж, Франция, 2023; Научно-практической конференции, Ижевск, 2023; на 75-й, 77-й научно-практических конференциях, Самарканд, 2021, 2023; IX Всероссийской конференции «Кардиоваскулярная фармакотерапия», Москва, 2023; VII съезде Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов, Москва, 2024г.; 69-й, 70-й, 71-й годовых научно-практических конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, Душанбе (2021, 2022, 2023гг.); XVI, XVII, XVIII, XX годовых научно-практических конференциях молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Душанбе (2021, 2022, 2023, 2025гг.).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 38 работ, из них 6 статей в научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman, кегль 14, интервал – 1,5), иллюстрирована 28 рисунками и 27 таблицами. Список литературы включает 200 источников, из них 116 на русском и 84 – на иностранных языках. Структура диссертации состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав результатов собственных

исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка используемой литературы.

## **Глава 1. Современные представления о роли и значении эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца (обзор литературы)**

### **1.1. Общие сведения об эмбриогенезе, строении, физиологии и патологии эндотелия сосудов**

Эпителий, покрывающий изнутри кровеносные сосуды и сердце, происходящий из мезодермы, общепринято называют не эпителием, а эндотелием [116].

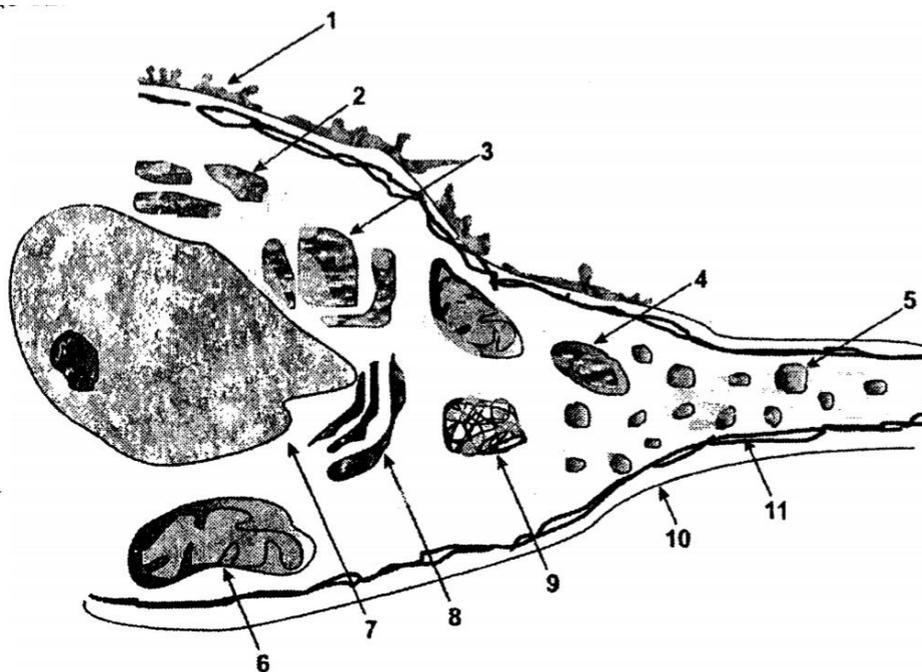
Эндотелий, который Джон Роберт Вэйн, лауреат Нобелевской премии, назвал «маэстро кровообращения», уже более века находится в центре внимания учёных со всего мира. За прошедшие десятилетия научное понимание эндотелия совершило колоссальный скачок в развитии – от восприятия его как «целлофановой плёнки, разделяющей потоки крови и лимфы от тканевых клеток», до признания эндотелия ключевым «эндокринным органом сердечно-сосудистой системы» [24].

Эндотелий, представляющий собой внутреннюю оболочку сосудов, состоит из однослойного покрытия клеток, которые характеризуются высокой метаболической и секреторной активностью [40]. Швейцарским патоморфологом Вильгельмом Гисом в 1865 году впервые использовано понятие «эндотелий», или «ложный эпителий» [113].

Эндотелий, имеющий массу около 1,5–1,8 кг и выполняющий функции эндокринного органа, состоит из оценочно  $1-6 \times 10^{13}$  эндотелиоцитов. Его общая площадь составляет примерно  $900\text{ м}^2-1000\text{ м}^2$ , что позволяет выполнять множество сложных биохимических процессов. Однослойные уплощённые полигональные клетки, размеры которых колеблются в пределах 20–150 мкм в длину и 10-20 мкм в ширину, формируют эндотелий (рисунок 1.1) [55,96].

Как правило, эндотелиальные клетки (ЭК) являются мононуклеарными диплоидными клетками, толщина которых в области ядра составляет от 3 до 5 мкм, а на периферии – от 0,1 до 0,4 мкм. Взаимные контакты между ЭК, отражающие степень их связности, могут колебаться в диапазоне от 3 до 12.

Кардиоваскулярная система в процессе эмбриогенеза формируется первой вследствие нескольких сложнейших процессов, связанных с согласованным взаимодействием между отдельными клеточными потомствами [115].



**Рисунок 1.1. – Структура эндотелиальной клетки (схема) [115]**

**Примечание:** 1 – гликокаликс, 2 – пластинчатый комплекс, 3 – клеточный центр, 4 – лизосома, 5 – микропиноцитозные везикулы, 6 – митохондрия, 7 – ядро, 8 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 9 – тельце Вейбеля-Паладе, 10 – базальная мембрана, 11 – элементы цитоскелета.

Ангиобласты–предшественники ЭК, во время васкулогенеза совершенствуются и комплектуются в дискретные кровеносные сосуды, состоящие из условно равномерных величин эндотелиальных канальцев [104].

Фенотипы эндотелиальных клеток в кровеносных сосудах разного органа или даже в пределах одного органа различаются. Эндотелиальные клетки, находясь в разнообразных участках сосудистой системы, подвергаются различным гемодинамическим и метаболическим воздействиям, что обуславливает их разнообразие по ориентации относительно оси сосуда, форме, размеру, ядерным и цитоплазматическим характеристикам и прочим аспектам (полиморфизм) [22].

Исходя из этого, в зависимости от фенотипических различий, выделяют несколько особых типов ЭК:

- Соматические эндотелиальные клетки;
- Синусоидальные эндотелиальные клетки;
- Эндотелий перфорированного типа;
- Эндотелий решетчатого типа;
- Лимфатический эндотелий, специфичный для лимфатической системы, обеспечивает функционирование лимфатических сосудов [115].

Ядро ЭК выступает в просвет капилляра, создавая выпуклость в стенке капилляра, однако оно остаётся окружённым цитоплазмой со всех сторон. Благодаря неровным краям ЭК, соседние клетки взаимодействуют между собой через взаимопроникающие выступы, формируя зубчатые соединения [31].

В последние годы исследователи начали уделять внимание изучению функции эндотелия в норме и при патологии. Ни один эндокринный орган не может сравниться с ЭК по количеству медиаторов и выполняемым ими функциям. Эндотелий весьма гетерогенен по структуре и функциям [24]. На этой почве избирательно или генерализованно протекают биохимические деструктивные процессы, приводящие к ЭД, которая является исходной причиной многих ССЗ [20].

Основные функции эндотелия сосудов [15,99]:

1. Регуляция вазоконстрикции и вазодилатации;
2. Регуляция свёртывания и противосвёртывания крови;
3. Регуляция адгезии лейкоцитов;
4. Регуляция ангиогенеза.

Функции эндотелия и их регуляторы более отчётливо показаны в таблице 1.1.

#### *Регуляция тонуса гладкой мускулатуры сосудов*

В регуляции сосудистого тонуса и кровотока особая роль принадлежит вазоактивным веществам, секретирующимся эндотелием. Основываясь на их преимущественном действии, эти вещества классифицируются на вазорелаксанты и вазоконстрикторы.

**Таблица 1.1. – Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию [71]**

<b>Факторы, регулирующие сужение и расширение сосудов</b>	
<b>Вазодилататоры</b> NO Простаглицлин (PGI <sub>2</sub> ) Эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF)	<b>Вазоконстрикторы</b> ЭТ-1 Тромбоксан A <sub>2</sub> АГ-II
<b>Факторы свёртывания и противосвёртывания</b>	
<b>Антитромбогенные</b> NO Тканевой активатор плазминогена Простаглицлин E <sub>2</sub> Брадикинин и простаглицлин (PGI <sub>2</sub> )	<b>Протромбогенные</b> Тромбоцитарный ростовой фактор фФВ Тромбоксан A <sub>2</sub> АГ-II и ЭТ-1
<b>Воспаление</b>	
<b>Стимуляторы</b> Супероксидные радикалы Фактор некроза опухоли-α Молекулы адгезии	<b>Ингибиторы</b> Оксид азота-NO Натриуретический пептид-С
<b>Ангиогенез</b>	
<b>Антагонисты роста</b> Натриуретический пептид-С NO–Оксид азота Гепарина сульфат и PGI <sub>2</sub>	<b>Стимуляторы роста</b> Супероксидные радикалы Фактор роста фибробластов ИЛ-1и ЭТ-1

Значительная часть из этих веществ, приведённых в таблице 1.1, обеспечивает свои биологические эффекты за счёт специфических рецепторов, которые находятся на ЭК или ГКМ сосудистой стенки [71].

Секреция вазоактивных веществ в эндотелии регулируется за счёт трёх основных механизмов: напряжением сдвига, влиянием тромбоцитарных факторов, действием биологически активных веществ [23].

#### *Вазодилататоры*

Обычно в ответ на те, или иные стимулы ЭК отвечают усилением синтеза веществ, вызывающих релаксацию ГКМ сосудистой стенки, начиная с NO и эндотелиального гиперполяризующего фактора простаглицлина [41].

Самостоятельную роль ЭК в регуляции сосудистого тонуса исследовали Р.Ф. Фурчготт и Дж. В. Завадски, и опубликовали в журнале «Nature» в 1980 году [111].

После того, как Ферид Мурад, Роберт Фурчготт и Луис Игнаро получили в 1998 году Нобелевскую премию «за открытие роли NO как сигнальной молекулы, регулирующей сердечно-сосудистую систему», родилась новая концепция в области эндотелиологии «Исследование роли ЭД в развитии патологии» [15].

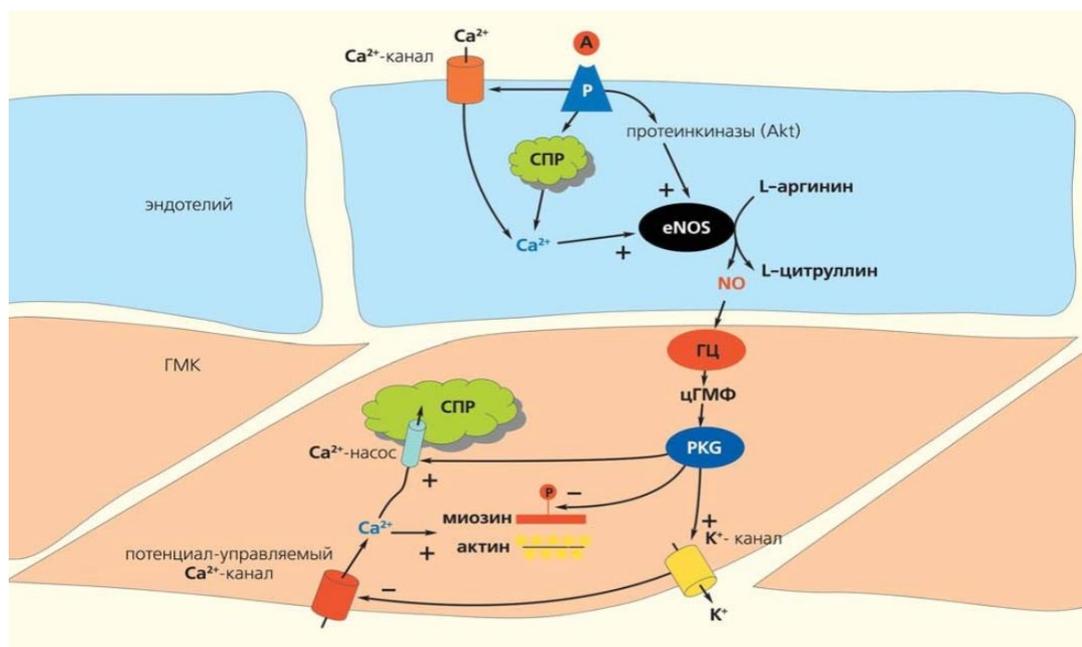
Оксид азота (NO) занимает центральное место среди многочисленных биоактивных соединений, продуцируемых ЭК, и является одной из наиболее значимых молекул в контексте исследований и понимания патогенеза ССЗ. Его фундаментальная роль в этих процессах была настолько высоко оценена научным сообществом, что NO получил неофициальное звание «молекулы XX века», став одной из самых исследованных молекул на сегодняшний день [66]. NO секретируется во всех типах ЭК, независимо от их размера, локализации и выполняемых функций в сосудистой системе. Время жизни NO составляет всего 6-10 секунд, потом он быстро превращается в нитраты и нитриты под воздействием кислорода и воды [44]. Благодаря активности NO-синтазы (NOS) происходит образование NO в эндотелиоцитах. Известны три основные изоформы NO-синтазы (NOS):

- NO-синтаза нейрональная (nNOS или NOS I);
- NO-синтаза индуцибельная (iNOS или NOS II);
- NO-синтаза эндотелиальная (eNOS или NOS III) [73,99].

NOS I типа (nNOS) образуется нейронами и регулирует АД, обеспечение процессов памяти, координацию между сосудистым тонусом и нервной деятельностью [171]. Основными индукторами NOS II типа (iNOS) служат механическое повреждение сосудистой стенки, воспалительные цитокины и эндотоксины. В отличие от nNOS и eNOS активность этого фермента не зависит от уровня внутриклеточного кальция. Её активация и гиперпродукция считается одной из причин развития септических состояний. Главная роль в

регуляции сердечно-сосудистой системы в норме принадлежит NOS III типа (eNOS), которая впервые обнаружена в эндотелии сосудов, а впоследствии – в гладкой мускулатуре, эндокарде, эпителии почек [73,191]. Является кальций-зависимой [100].

Функциональная роль эндотелиальной NO-синтазы зависит от количества молекул в клетке (экспрессии гена eNOS) и её активности. В частности, синтез новых белковых молекул происходит медленно и поэтому используется для обеспечения долгосрочных изменений продукции NO, например, когда сосудистая система адаптируется к физическим условиям или в случаях тяжёлой гипоксии. Для быстрого управления синтезом не используются никакие другие механизмы, а в основном изменения во внутриклеточной  $Ca^{2+}$ -системе (универсальном регуляторе клеточных функций) [9]. Проникнув в миоцит, вазодилатирующее действие оксида азота реализуется посредством активации гуанилатциклазы ГМК, увеличением концентрации циклического гуанозинмонофосфата в ГМК. В результате концентрация кальция в миоцитах снижается, в результате происходит расслабление сосудистой гладкой мышцы (рисунок 1.2) [99].



**Рисунок 1.2. – Синтез оксида азота в эндотелии и механизмы его действия в гладкой мышце [99]**

Оксид азота (NO) играет ключевую роль в поддержании баланса функций сосудистой системы, выступая в качестве важного агента с противовоспалительным и препятствующим адгезии действием. Это вещество сдерживает увеличение численности ГКМ, способствует снижению вероятности образования тромбов за счёт предотвращения склеиванию тромбоцитов и ограничивает прикрепление лейкоцитов к стенкам сосудов [60].

Недостаточное производство NO может привести к снижению способности сосудистой стенки адаптироваться к колебаниям артериального давления, что влечёт за собой увеличение активности коагуляционной системы крови из-за неправильной секреции эндотелиоцитами факторов, способствующих свёртыванию, и нарушения баланса между этими факторами и элементами, отвечающими за разжижение крови [36]. Развитие атеросклероза и атеротромбоза, которые являются основными патологическими субстратами формирования ИБС ещё связано с нарушениями дилатации тонуса сосудов, морфофункциональными изменениями в стенках сосудов и повышением гемостатического потенциала крови.

Эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) занимает ведущую роль среди вазодилататоров в артериолах с диаметром меньше 100 микрометров, находясь на втором месте после NO по значимости. Этот фактор способствует активации калиевых каналов в ГКМ сосудистой стенки, что приводит к их расслаблению и, как следствие, к расширению сосудов. В отличие от NO, который выделяется эндотелием более или менее непрерывно, EDHF секретируется только в ответ на определенные стимулы, такие как гистамин, тромбин, АДФ, субстанция P и ацетилхолин [32].

В контексте сердечной деятельности, эндотелий коронарных артерий выступает в качестве основного источника простаглицлина. Простаглицлин повышает уровень цАМФ в клетках, способствуя дилатации сосудов и блокированию агрегации тромбоцитов. Показано, что значительно снижают продукцию простаглицлина атеросклеротически изменённые артерии, особенно коронарных сосудов [52].

### *Вазоконстрикторы*

Эндотелин-1(ЭТ-1) является очень сильным сосудосуживающим веществом, образующим ЭК. При действии адреналина, гипоксии, ишемии, механических действий и других медиаторов, ЭТ-1 сразу же выделяется в ЭК. Биоэффекты ЭТ-1 следующие [138]:

1. Вазоконстрикция;
2. Иницирует пролиферацию ГКМ;
3. Адгезия лейкоцитов к ЭК;
4. Тормозит фибринолиз.

Было обнаружено, что уровень ЭТ-1 в крови повышается во время стенокардии и ИМ. Кроме того, более высокие уровни у пациентов с ИМ считаются предиктором неблагоприятных исходов заболевания. Существуют противоречивые сведения в научных источниках касательно воздействия ЭТ-1 на систему гемостаза при ИБС [169].

Ангиотензин II (АТ-II) – другой представитель сильных вазоконстрикторов. АТ-II образуется на фоне активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), обладающей многоступенчатыми реакциями. Вследствие действий ангиотензинпревращающего фермента из АГ-I (предшественник ангиотензиноген) образуется АГ-II. Биоэффект АГ-II осуществляется за счёт специальных рецепторов, чувствительных для АГ-II, располагающихся на клеточной мембране ЭК и на ГКМ. В повреждении эндотелия одну из ведущих ролей играет длительная стимуляция РААС. Значение эндотелия в развитии ССЗ обусловлено тем, что РААС сначала оказывает неблагоприятное воздействие на уровне эндотелия сосудов, где активация тканевой РААС является обязательным признаком повреждения эндотелия [45].

В эндотелиоцитах также производятся другие вазоконстрикторные агенты, включая тромбоксан А<sub>2</sub> и 20-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (20-НЕТЕ), оба из которых являются продуктами метаболизма арахидоновой

кислоты [20,103]. Эндотелий всегда в физиологических условиях способствует гармонии в сторону вазодилатации [43].

Все соединения, которые вырабатываются ЭК, подразделяют на тромбогенные и атромбогенные [100]. К тромбогенным веществам относятся фактор фон-Виллебранда, фактор активации тромбоцитов (ТАФ), аденозиндифосфат (АДФ), тромбоксан А<sub>2</sub> и др. [114]. В ЭК в физиологических условиях преобладает баланс образования атромбогенных факторов, тем самым, обеспечивая сохранение крови в жидком состоянии [69].

В норме эндотелий предотвращает периферический рекрутинг лейкоцитов из желудочно-кишечных и лёгочных сосудов [188]. Процесс адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов происходит в два основных этапа: роллинг (катание) и плотная адгезия [166]. Завершается процесс адгезии внесосудистой миграцией лейкоцитов, в ходе которой они пересекают эндотелиальный слой и базальную мембрану, направляясь к месту воспаления или тканевого повреждения. Этот процесс обеспечивается действием молекул адгезии, участвующих в прочном прикреплении и проникновении лейкоцитов через эндотелиальный барьер. Экспрессия молекул адгезии может ингибироваться несколькими факторами, которые способствуют образованию самого эндотелия. Усиление адгезии эндотелиальных клеток приобретает особую значимость в контексте повреждения эндотелия в результате воспалительных процессов, атеросклероза, септического шока и других патологий. В качестве "золотого стандарта" для оценки адгезивных свойств активированного эндотелия используется определение уровня растворимых форм адгезивных молекул в крови [182].

В состоянии заболеваний различных внутренних органов наблюдается снижение способности ЭК к секреции вазорелаксантов, при этом продукция вазоконстрикторных факторов либо не изменяется, либо увеличивается. Это приводит к нарушению нормальной функции эндотелия, состоянию, известному как ЭД [81].

Принято условно подразделять формы дисфункции эндотелия на гемостатическую, вазомоторную, ангиогенную и адгезивную [64,99].

На сегодняшний день в научной литературе условно различают несколько вариантов изменений в функциональной активности эндотелия, которые могут указывать на различные стадии его реакции, на патологические процессы [19,71]:

- Стимуляция эндотелия – проявляется высоким содержанием в крови тканевого активатора плазминогена и активацией фФВ.
- Активация эндотелия – отмечается повышенным содержанием в крови молекул клеточной адгезии и эндотелина-1.
- Повреждение эндотелиоцитов – определяется по увеличению концентрации в крови ГЦ, тромбомодулина, рецептора протеина С и наличию циркулирующих эндотелиоцитов.
- Дисфункция эндотелия – проявляется снижением синтеза NO и PCl<sub>2</sub>.

При нарушении целостности эндотелия наблюдается его анатомическое повреждение и отшелушивание (десквамация) ЭК от базальной мембраны сосуда. Этот процесс приводит к появлению в кровотоке циркулирующих эндотелиоцитов, которые отделились от сосудистой стенки. Количество этих ДЭК в крови служит высокоспецифичным маркером повреждения эндотелия (таблица 1.2) [69].

**Таблица 1.2. – Уровень специфичности маркёров состояния эндотелиальной функции [69]**

Показатель	Степень специфичности
ДЭК	Очень высокая
ICAM-1	Очень высокая
E-селектин	Очень высокая
VCAM-1	Очень высокая
Рецепторы к протеину С	Очень высокая
Тромбомодулин	Очень высокая
Простациклин	Очень высокая

Аннексин-Н	Очень высокая
Тканевой активатор плазминогена t-РА	Очень высокая
Фактор Виллебранда (vWF)	Высокая
P-селектин	Высокая
Оксид азота (N0)	Высокая
Ингибитор тканевого фактора (TFPI)	Высокая
Протеин S	Высокая
Тканевой фактор (TF)	Средняя
Нитриты и нитраты	Средняя
Средняя VEGF	Средняя
Ангиотензин-II	Средняя
Экто-АДФаза	Низкая

В некоторых работах рассмотрена важность вычисления количества ЦЭК в крови с использованием фазово-контрастной микроскопии [46,78,92].

Таким образом, среди ключевых показателей, отражающих нарушение функций эндотелия и подтверждённых их высокой диагностической значимостью и чувствительностью, выделяют оценку тромбогенной способности эндотелия путём исследования фФВ, обнаружение индикаторов повреждения по количеству ДЭК и ГЦ в плазме крови.

### **1.2. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ишемической болезни сердца**

ИБС остаётся ведущей причиной смертности и инвалидности в развитых странах мира [2]. Только в Таджикистане, по данным МЗ и СЗН РТ, морбидность от ИБС составила в 2019 году 233 на 100 тыс. населения. В 90-95% случаев развитие и прогрессирование ИБС связаны с атеросклерозом венечных артериальных сосудов [84].

ИБС — это патологическое состояние острого или хронического поражения сердечной мышцы, обусловленного атеросклерозом коронарных артерий, приводящего к дисбалансу между доставкой кислорода и питательных веществ и потребностью миокарда [75].

Сегодня существует множество достоверных исследований, выполненных различными учёными, подтверждающих роль эндотелиальных факторов в процессе возникновения и усугубления атеросклероза коронарных артерий, что в дальнейшем приводит к развитию ИБС [110]. За последние четверть века создано много методических подходов к оценке деятельности эндотелия у людей, и развитие ЭД связывают с подавляющим большинством сердечно-сосудистых факторов риска [79].

Эти результаты закладывают теоретическую основу для новой области фундаментальных и медицинских исследований, особенно в плане изучения роли ЭД в развитии ССЗ. Поэтому в кардиологии была разработана концепция единого сердечно-сосудистого континуума. Между влиянием факторов риска и развитием атеросклероза лежит так называемая эндотелиальная дисфункция. ЭД напрямую связан с патогенезом всех ССЗ, приводящих к тромбозу и коронарному спазму вследствие разрыва и повреждения бляшки. Более наглядно эти взаимосвязи представлены на рисунке 1.3 [4].



**Рисунок 1.3. – Вклад эндотелиальной дисфункции в развитие ишемической болезни сердца (схема) [4]**

Эти данные предоставили возможность изменить взгляд на патогенез ИБС. Патогенез ИБС охватывает комбинацию следующих процессов [48]:

- Нарушение целостности или повреждение эндотелия на месте атеросклеротической бляшки;
- Формирование тромба на месте разрыва или поражения эндотелия;
- Сужение просвета коронарной артерии из-за спазма в области бляшки;
- Воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке.

Как следует из анализа, ЭД выступает универсальным механизмом, через который обеспечивается биологический эффект ведущих факторов риска ИБС и её исходов. ЭД признаётся одним из ключевых и ранних аспектов в процессе атерогенеза. Она определяется дисбалансом между факторами, обладающими протекторным действием, и теми, которые обладают патогенными эффектами. Среди наиболее ведущих факторов, инициирующих эндотелиальную дисфункцию, выделяют следующие [50]:

- Гипергомоцистеинемия;
- Гиперхолестеринемия;
- Табакокурение;
- Избыточный вес;
- Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов.

Исследования последних лет показали, что генетические факторы тоже играют значимую позицию в отношении развития ИБС и ИМ. Вклад генетических факторов прямо или косвенно через традиционные факторы риска в развитии ИБС и ИМ показан на рисунке 1.4 [37,154].

Под действием этих и других факторов повреждение эндотелия сопряжено с изменениями в регуляции сосудистого тонуса и структуры сосудов, с воспалительными процессами, морфологией ЭК, а также с атеро- и тромбогенезом. Особенно важным для формирования атеросклеротической бляшки является нарушение гемостатической и противовоспалительной функции эндотелия [57,117].

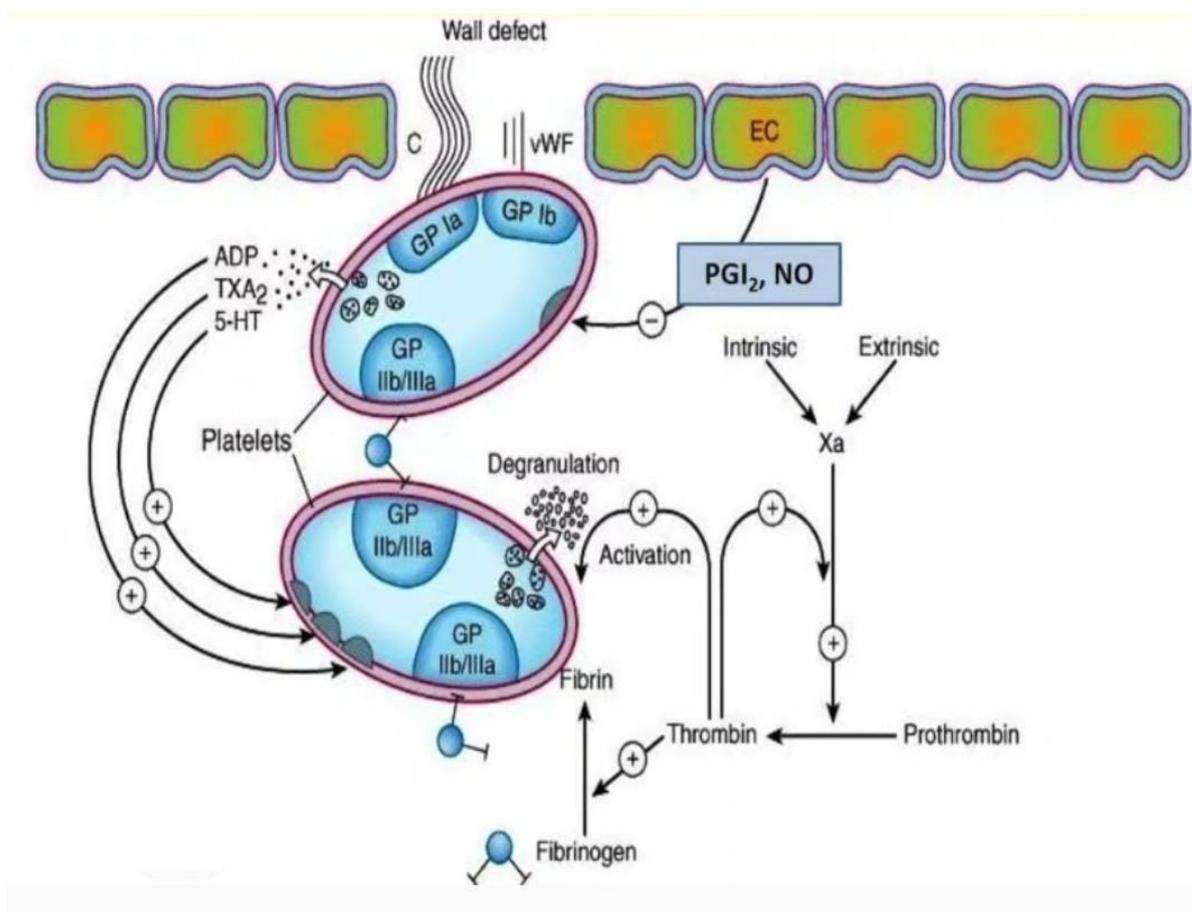


**Рисунок 1.4. – Значение факторов риска в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [37]**

Все компоненты, которые вырабатывает эндотелий, играют роль в процессах гемостаза и тромбоза, классифицируются на две категории: тромбогенные и атромбогенные [4,98,101]. На сегодняшний день особый интерес исследователей вызывает изучение функции фФВ в механизмах развития атеросклероза и, в частности, ИБС. Этот фактор получил своё название в честь Эрика фон Виллебранда, финского медика, который в 1926 году впервые описал наследственное заболевание крови. Большая часть фФВ находится в ЭК [72], и при патологической стимуляции эндотелия происходит его активное высвобождение [102]. Выявлена связь между концентрацией этого фактора в крови и клиническими проявлениями ИБС, что указывает на важность ЭД в патогенезе заболевания [152].

Значимым индикатором, отображающим функциональное состояние эндотелиоцитов, считается фактор фон Виллебранда (фФВ) – гликопротеин, ответственный за нормальное развитие фактора свёртывания крови VIII [194]. Другим важным аспектом фФВ является инициализация адгезии тромбоцитов в

повреждённых участках эндотелия [82,200]. Формируется так называемая «ось адгезии»: коллаген-фактор Виллебранд-гликопротеин Ib (GPIb). Передаваемый сигнал обеспечивает экспрессию сайтов связывания гликопротеина IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) в плазматической мембране. При этом гликопротеин приобретает способность связывать фибриноген и фактор Виллебранда [47,196]. В норме прилипание тромбоцитов к эндотелию не осуществляется благодаря секреции ЭК простаглицина и NO, ингибирующих склеивание и слипание тромбоцитов [99]. При действии факторов риска, приводящих к нарушению целостности ЭК, инициируется активация тромбоцитов к прилипанию (рисунок 1.5) [33,107].



**Рисунок 1.5. – Адгезия и агрегация тромбоцитов к поражённой поверхности стенки сосуда [107]**

**Примечание:** EC – эндотелиальная клетка, vWF – фактор фон Виллебранда, TxA2 – тромбоксан A2, PGI2 – простаглицин, NO – эндотелиальный релаксирующий фактор, GP – гликопротеины, GPIIb/IIIa – гликопротеины IIb/IIIa (Из: Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. -NY, 2001, с изм.).

Многие научные исследователи считают, что событием, запускающим атеросклеротический процесс, является «повреждение» оболочки кровеносных сосудов [143].

До последнего времени преобладало мнение, что для вызова атеросклероза через повреждение эндотелия необходим механический ущерб ЭК, ведущий к их частичной потере. Это, в свою очередь, способствовало развитию стадий ЭД за счёт миграции отделившихся ЭК в периферическую кровь [16,82].

Известно сегодня, что для развития атеросклероза не нужно обязательное структурное нарушение эндотелия. Фактически, начальные этапы атеросклеротического поражения определяются наличием в кровотоке биохимических и клеточных индикаторов, свидетельствующих о нарушении функции эндотелия [25].

В завершение стоит отметить следующее: ЭД играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза и последующем развитии ИБС с разнообразными клиническими проявлениями и осложнениями. Этот аспект наводит на мысль, что интеграция определённых маркеров ЭД в систему риск-стратификации коронарных событий может представлять ценность для предсказания степени тяжести ИБС у пациентов соответствующей группы [82].

Механизмы её развития и изменения показателей (морфологические, лабораторные и биохимические) её маркеров в настоящее время полностью не изучены и представляют большой интерес [76].

### **1.3. Роль гипергомоцистеинемии в формировании и прогрессировании дисфункции эндотелия при разных формах ишемической болезни сердца**

Современные научные исследования активно стремятся к выявлению и анализу биохимических маркеров, способных отражать степень тяжести и характерные особенности прогрессирования различных заболеваний, а также предоставлять прогнозы относительно их возможных исходов [14].

Вне зависимости от других факторов риска, по данным последних научных работ, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) многократно повышает перспективы раннего развития атеросклероза и тромбоза в коронарных артериях. Этот факт признан важным прогностическим маркером, предсказывающим риск развития инфаркта миокарда [6,7].

Многочисленные исследования положили начало разработке теории о роли ГЦ в механизме развития атеросклероза [158,190]. Пионерами в исследовании роли ГЦ как потенциального фактора риска развития КВЗ были S.H. Mudd, T. Gerritsen, H.A. Waismann и их коллеги, которые обнаружили, что повышенное содержание ГЦ в крови и моче связано с дефицитом фермента цистатионин-бета-синтазы [27]. Состояние это часто сопровождается атеросклеротическими и тромбозными поражениями. Более половины заболевших серьёзными сердечно-сосудистыми проблемами, причём около четверти пациентов, умирают до достижения тридцатилетнего возраста [89].

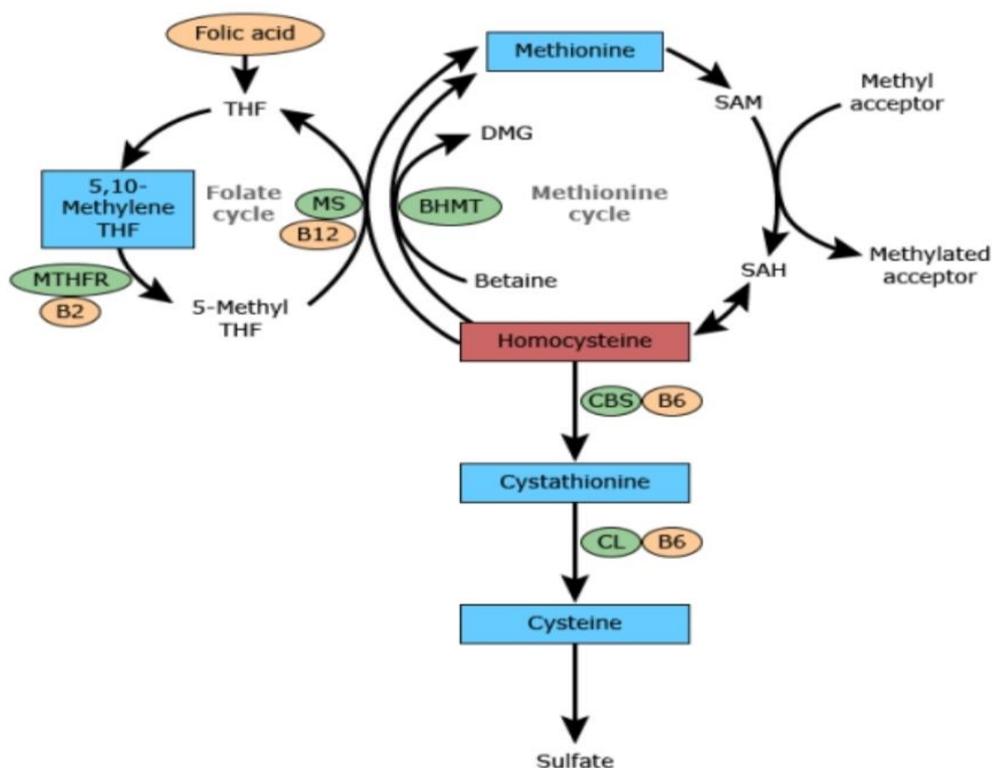
В 1976 году D.E.L. Wilcken и B. Wilcken выявили и подтвердили факт, что у пациентов с ИБС часто наблюдаются нарушения в метаболизме ГЦ [90]. За последние 15 лет было проведено множество исследований, результаты которых позволили признать ГЦ независимым фактором риска развития ССЗ. Это включает в себя такие тяжёлые патологии, как ИМ, инсульт, венозная тромбозная и атеросклероз [28]. Считается, что ГГЦ представляет собой более показательный маркер риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы по сравнению с уровнем холестерина [177].

Гомоцистеин (ГЦ) – представляет собой аминокислоту с сульфгидрильной группой  $[SH-CH_2-CH_2-CH(NH_2) COOH]$ , занимающую промежуточное положение в метаболизме метионина и цистеина. Метионин, являющийся незаменимой аминокислотой, служит единственным источником ГЦ в организме. Процесс начинается с превращения метионина в S-аденозилметионин (SAM) при помощи фермента метионин-аденозилтрансферазы. Далее, в результате действия метилтрансфераз, SAM преобразуется в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который затем гидролизуется

ферментом SAH-гидролаза, ведущим к образованию ГЦ и аденозина. Этот процесс трансметилирования, включающий серию ферментативных реакций, происходит в большинстве клеток тела. SAM-зависимые метилтрансферазные реакции играют ключевую роль во многих клеточных процессах, включая метилирование нуклеиновых кислот, белков и фосфолипидов [54,90].

В организме человека существуют различные механизмы (рисунок 1.6) биотрансформации ГЦ, позволяющие его преобразовывать обратно в метионин [86,90,142]. Два основных пути превращения ГЦ – реметилирование в метионин и трансформация в цистатионин, для которого необходим S-аденозилметионин.

Можно сказать, S-аденозилметионин играет ключевую роль в балансе и координации этих метаболических путей, влияя на метаболизм ГЦ в организме [27,54,142].



**Рисунок 1.6. – Пути метаболизма гомоцистеина в организме человека [142]**

В плазме крови ГЦ присутствует в четырёх различных формах: около 1% находится в свободной восстановленной форме, 70-80% связан с альбумином, а

20-30% циркулирует в виде дисульфидных связей. Совокупность всех этих форм ГЦ обычно называют термином «общий гомоцистеин» [61,90].

Различные расстройства, такие как почечная недостаточность, дефицит фолиевой кислоты, недостаток витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, гипотиреоз, алкоголизм, наркомания и другие, могут привести к нарушениям в метаболизме ГЦ. Такие состояния препятствуют нормальному использованию гомоцистеина организмом, что приводит к его накоплению в тканях и жидкостях организма. Это накопление может быть чревато различными патологическими последствиями, в том числе дефектом и нарушением структуры сосудистых стенок (рисунок 1.7) [59].



**Рисунок 1.7. – Гипергомоцистеинемия и её патологические эффекты [59]**

Исследования показывают, что на фоне нарушения метаболизма ГЦ образуются активные формы кислорода, способные наносить вред эндотелию, разрушая целостность сосудистой стенки. Это, в свою очередь, стимулирует пролиферацию ГМК интерстиция, что приводит к формированию атеросклеротических бляшек [6,49].

Гомоцистеин, содержащий в своей структуре сульфгидрильную группу (SH), действует как катализатор процессов окисления при условиях ГЦ, вызывая окислительные реакции в крови. Этот процесс можно

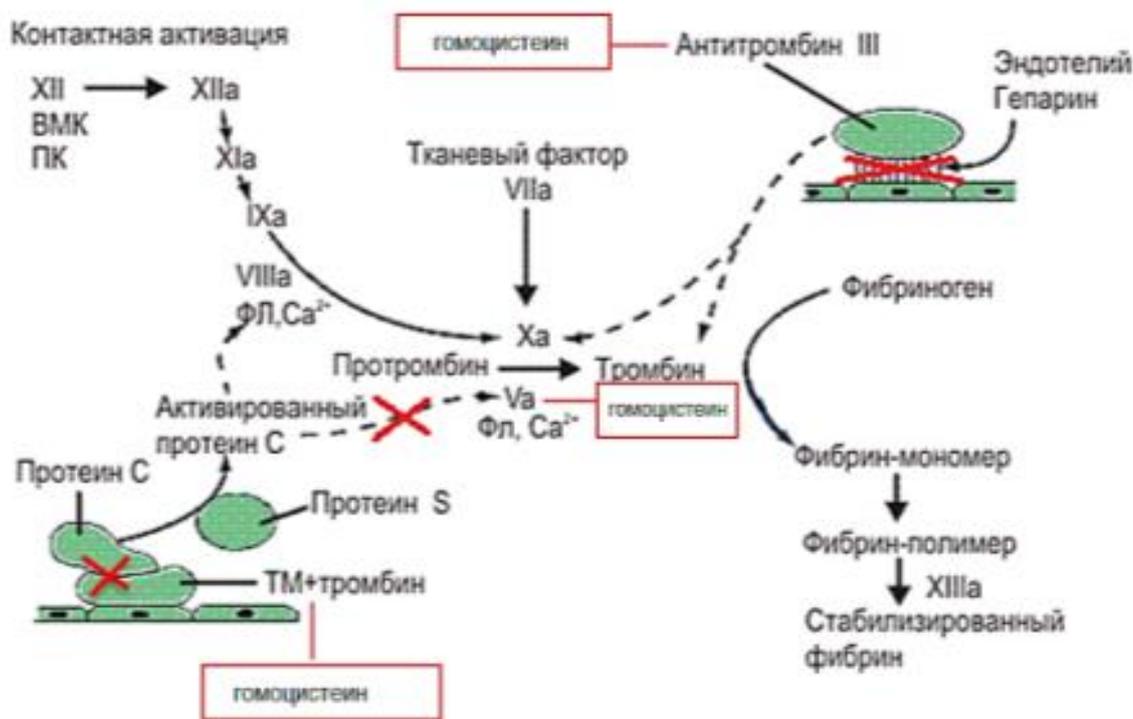
охарактеризовать как крайне неблагоприятное явление. В ходе окисления ГЦ образуются такие активные частицы, как анион кислорода ( $O^-$ ) и гидроксильный радикал ( $OH^-$ ), что является началом каскада нежелательных реакций. Если не предотвратить окисление липидов, это может привести к нарушению липидного обмена в ЭК и формированию окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови [26,90].

Гомоцистеин блокирует секреции NO эндотелиальными клетками и снижает его эффект [91]. Усиленное перекисное окисление липидов повышает уровень прямой деградации NO [6]. Такое нарушение в регуляции системы NO из-за окислительного стресса способствует усилению ЭД. Более того, ГЦ может способствовать процессам, которые ведут к накоплению жиров в интиме артерий, увеличивая риск развития атеросклероза [68].

Согласно ряду литературных источников, ГЦ может стать причиной развития тромбозов за счёт дисбаланса между антикоагулянтными и прокоагулянтными веществами, т.е. снижается коагуляционная стабильность сосудистого эндотелия и усиливается активность тромбоцитов к склеиванию и прилипанию [10,51]. Кроме того, ГЦ блокирует взаимодействие тромбомодулина с тромбином, препятствуя активации белка C, и ограничивает связывание антитромбина III с гепарансульфатом на эндотелиальной поверхности сосудов. Эти механизмы усиливают прокоагулянтный потенциал крови, увеличивая риск тромбообразования и ССЗ (рисунок 1.8) [14].

Необходимо признать, что на данный момент не существует унифицированной гипотезы, которая бы интегрировала понимание механизмов атерогенеза, тромбогенных эффектов и взаимосвязи с метаболизмом ГЦ в единую теоретическую модель [90].

Связь между ГЦ и вероятностью КВЗ была получена в ходе крупных исследований, таких как Physicians Health Study, British United Provident Study, Tromso Study и British Regional Heart Study [59].



**Рисунок 1.8. – Влияние гомоцистеина на гемокоагуляцию [14]**

Исследование, проведённое С.Л. Boushey, показало, что повышение уровня ГЦ на 5 мкмоль/л коррелирует с увеличением риска развития ИБС настолько же, насколько и повышение уровня холестерина на 0,5 ммоль/л [61].

По мнению ряда исследователей, содержание ГЦ более 10 мкмоль/л ассоциируется с риском развития ИБС. Риск развития КВЗ на 10% и на 20% – инсульта сопряжён с увеличением ГЦ в крови на 25% [172].

Снижение концентрации ГЦ в сыворотке крови на 3 мкмоль/л приводит к снижению частоты развития ИБС на 16%, а увеличение на 5 мкмоль/л повышает относительный риск развития ИБС в 1,6-1,8 раза, по результатам ещё одного мета-анализа [142].

В другом мета-анализе показано, что при увеличении уровня ГЦ на каждые 5 мкмоль/л риск смерти увеличивается на 32%, а риск развития КВЗ – на 52% [186].

В научной литературе имеются данные, указывающие на противоречивость результатов исследований о взаимосвязи между уровнем ГЦ и риском развития ИБС. Например, в проспективном исследовании,

проведённом G. Alfthan и коллегами, не было выявлено статистически значимой связи между концентрацией ГЦ в крови и развитием ИБС в финской популяции. Аналогично, исследование MRFIT также не обнаружило подтверждения такой связи [90].

Эти данные свидетельствуют о том, что результаты как ретроспективных, так и проспективных исследований относительно диагностической и прогностической значимости уровня ГЦ у пациентов с ИМ могут быть противоречивыми и неоднозначными.

Обсуждение того, может ли ГГЦ считаться самостоятельным фактором, увеличивающим риск возникновения ИБС и связанных с ней осложнений, например, ИМ, или повышенный уровень ГЦ является результатом других условий, предшествующих сердечно-сосудистым патологиям, до сих пор не нашло однозначного ответа. Этот аспект подчёркивает необходимость проведения дополнительных исследований, которые могли бы более точно определить роль ГЦ в патогенезе ИБС и её осложнений.

Подводя итог всему вышеизложенному, следует подчеркнуть значимость исследований, направленных на анализ воздействия факторов, повреждающих стенку сосудов (в частности, ГЦ), на функциональное состояние ЭК, а также взаимосвязи между маркерами ЭД (фФВ, ДЭК) при ИБС, корреляция клинического течения ИБС от уровня маркеров ЭД немногочисленна, и результаты их противоречивы [4,16,98,116].

Таким образом, продолжение исследований в этой области представляется важным для понимания ИБС, поскольку без восстановления функций эндотелия, терапия данного заболевания не может рассматриваться как успешное решение клинической проблемы.

В настоящее время насчитывается множество способов для оценивания функционального состояния эндотелия, включая лабораторные, инструментальные и морфологические подходы. Продолжение изучения функций эндотелия как в условиях нормы, так и при различных заболеваниях открывает возможности для более глубокого понимания механизмов патогенеза

ССЗ с акцентом на ЭД. Это, в свою очередь, может способствовать разработке эффективных первичных и вторичных профилактических стратегий, направленных на предотвращение развития и прогрессирования этих заболеваний.

Оценка ЭД должна быть комплексной и систематической, основанной на одновременном определении показателей, отражающих состояние структуры и функции эндотелия. Поэтому разработка и подбор оптимальной тест-панели для адекватной качественной и количественной оценки ЭД является актуальной задачей современной науки и практики. Экспресс-диагностика ЭД позволит улучшить целенаправленную коррекцию этого патологического состояния и улучшить контроль за адекватностью лечения.

Таким образом, в своём обзоре, мы стремились подчеркнуть важность и актуальность изучения ЭД в отношении патогенеза ИБС и её осложнений, таких как ИМ. Особое внимание было уделено потребности в дальнейших исследованиях для более ранней лабораторной диагностики, прогнозирования тяжести течения ИБС и разработки методов коррекции ЭД. Такой подход может существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с кардиоваскулярной патологией, предоставляя новые перспективы для профилактики и лечения ССЗ.

## **Глава 2. Материал и методы исследования**

### **2.1. Характеристика клинического материала**

Основной комплекс исследований, представленных в работе, проведён в 2018-2023гг. на кафедрах внутренних болезней №2 и патологической физиологии ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино. Лабораторные методы исследования провели в Лаборатории стволовых клеток ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, в Лечебно-диагностическом учреждении «Ахвар-Ахвват» и в лаборатории ГУ «Республиканский научный центр крови». В исполнении отдельных диагностических методик принимали участие научные сотрудники кафедры патологической физиологии ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино.

Нами были обследованы 80 человек, среди которых 60 пациентов с ИБС в возрастной группе от 50 до 75 лет (при среднем значении  $63,8 \pm 3,4$ ), а также 20 практически здоровых людей (средний возрастной показатель  $62,6 \pm 3,1$ ), которые были отнесены к контрольной группе.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино (выписка из протокола №6 от 16.06.2023).

Все пациенты находились на стационарном лечении на базе отделения хронических болезней сердца и инфаркта миокарда ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» в городе Душанбе, Республика Таджикистан.

Исследование проводилось в первые дни обращения больных в стационар, а повторное измерение показателей маркеров ЭД проводилось после двухнедельной терапии. Данные амбулаторных карт, историй болезни и лабораторных исследований заносились в разработанные структурированные карты.

Для сравнительного анализа результатов до и после лечения данного исследования обследуемые подразделились на 3-группы (рисунок 2.1):

**I группа** – контрольная группа, респонденты без ИБС;

**II группа** – ИБС: больные со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II и III ФК (I20.8 по МКБ-10);

**III группа** – ИБС: больные с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК), т.е. ранее перенесшие инфаркт миокарда (I25.2 по МКБ-10).



**Рисунок 2.1.-Дизайн исследования**

### **Критерии включения и исключения из исследования**

В исследование были включены больные мужчины и женщины в возрасте от 50 до 75 лет, с различными формами ИБС [наличие документированного диагноза ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III ФК (рубрика I20.8 по

МКБ-10) и постинфарктный кардиосклероз (рубрика I25.2 по МКБ-10), на основании общепринятых критериев клинической картины, данных электрокардиограммы в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов (L.Campreau, 1976), ВНОК (2020) и рекомендациями Европейского общества кардиологов (2019)].

Из исследования были исключены пациенты, страдающие заболеваниями, которые, согласно данным литературных обзоров, могут влиять на метаболизм ГЦ, ведя к повышению его уровня в плазме крови. К таким состояниям относятся системная красная волчанка, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, перенесённый инсульт, лейкоз, псориаз и В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, онкологические заболевания.

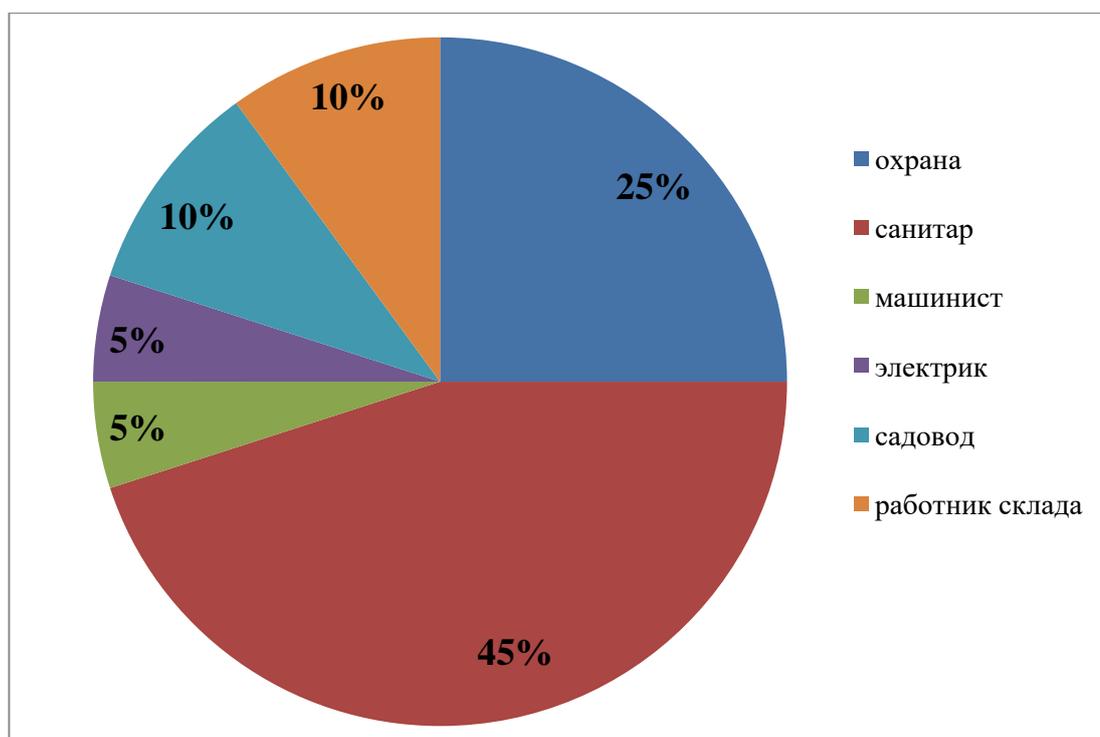
Кроме того, из исследования исключались пациенты, у которых возраст составлял моложе 50 лет и больше 75 лет, принимавшие препараты, ведущие к увеличению или снижению уровня ГЦ плазмы крови: метотрексат, метформин, теофиллин, циклоспорин.

Все пациенты дали своё согласие на исследование и могли прекратить участие в исследовании в любое время без объяснения причин.

### **Клиническая характеристика контрольной группы**

Контрольная группа была сформирована из 10 мужчин и 10 женщин, возраст которых колебался от 55 до 70 лет (при среднем значении 62,6 лет). Участники этой группы проходили регулярную диспансеризацию в лечебно-диагностическом центре ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. У данных лиц не было обнаружено клинических признаков ИБС. Среди лиц контрольной группы были: охранники – 5 (25%), санитарки – 9 (45%), машинист – 1 (5%), электрики – 1 (5%), садоводы – 2 (10%), работники склада – 2 (10%) (рисунок 2.2).

Как видно, большую долю в данной группе составили санитары и охранники. Все обследованные контрольной группы были жителями города Душанбе (100%).



**Рисунок 2.2. – Контингент контрольной группы (%)**

## **2.2. Методы исследования маркёров повреждения эндотелия**

### **Лабораторные и инструментальные методы**

Все пациенты были подвергнуты комплексному медицинскому обследованию, которое включало сбор информации об основных жалобах, истории жизни и развитии заболевания, а также проведение медицинского осмотра. В рамках диагностического процесса были выполнены общеклинические и биохимические анализы крови, а также применены инструментальные методики. Все диагностические процедуры проводились в соответствии со стандартными протоколами и с использованием унифицированных методик. В рамках лабораторных исследований были изучены такие показатели, как количество эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активность сердечных ферментов, а также концентрация глюкозы в крови. Отдельно анализировались состояние липидного обмена (общий холестерин) и показатели гемостаза: уровень фибриногена (метод Рутберг) и количество тромбоцитов (метод Фонио).

Инструментальные методы обследования включали: регистрацию ЭКГ в динамике, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ), ЭХОКГ и нагрузочную велоэргометрическую пробу (ВЭМ) в течение госпитального этапа лечения. Достоверными считаются ишемические изменения ЭКГ, соответствующие следующим критериям: депрессия сегмента ST более 1 мм под наклоном или горизонтальностью при J+0,08 секунды, депрессия сегмента ST длительностью не менее 1 минуты и повышенной потребности миокарда в кислороде на фоне учащения пульса. Исследования центральной гемодинамики проводили с помощью двумерной эхокардиографии и M-режимного сканирования. Рассчитывали показатели, характеризующие общую систолическую функцию левого желудочка: минутный выброс и ударный объём, конечно-систолические и конечно-диастолические размеры левого желудочка (КСР и КДР), фракцию выброса (ФВ), толщину задней и передней стенки левого желудочка в диастолу. Индекс региональной систолической дисфункции (ИРСД) также оценивали с помощью эхокардиографии. Все параметры исследования измерялись в течение как минимум трех последовательных сердечных циклов.

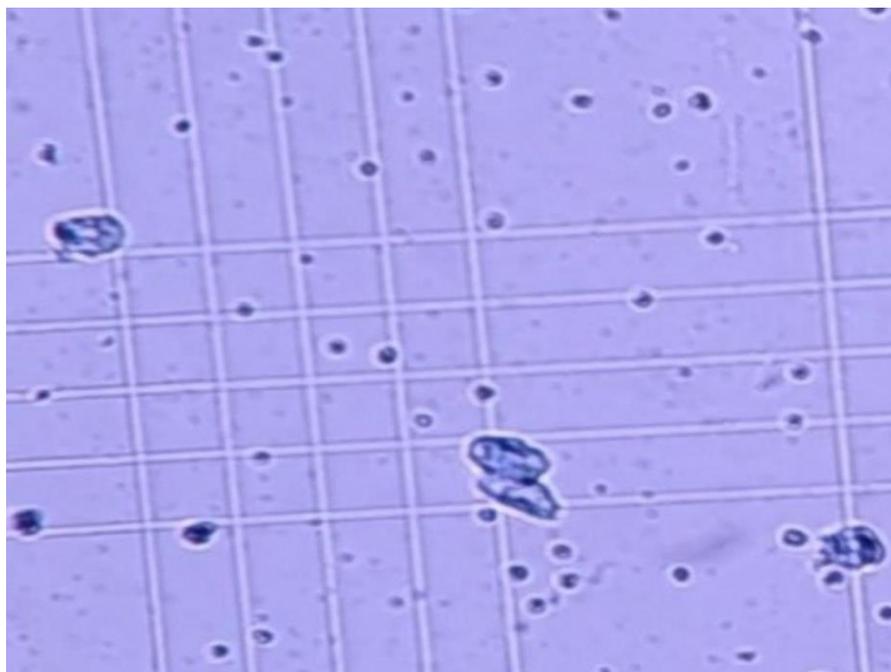
### **Методы определения десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в венозной крови**

Современные подходы к идентификации циркулирующих ДЭК в крови характеризуются значительным разнообразием и включают ряд методик, начиная от традиционного подсчёта клеток при помощи счётной камеры и заканчивая более сложными техниками. К последним относятся иммуноаналитические методы, применение иммунофлюоресценции и методы, основанные на использовании иммуномагнитных технологий.

Несмотря на разнообразие существующих методик, метод, разработанный J. Hladovec в 1978 году и модифицированный Н.Н. Петрищевым и его коллегами в 2001 году, отличается своей простотой, экономичностью, информативностью и чувствительностью [29]. Этот подход был использован для количественного определения ДЭК в периферической крови в условиях лаборатории кафедры патологической физиологии ГОУ ТГМУ имени Абуали

ибни Сино. Методика базируется на изоляции эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами и их последующим осаждением при помощи аденозиндифосфата (АДФ). В ходе исследования из локтевой вены участников как основной, так и контрольной групп, брали по 5 мл крови, к которой добавляли 3,8% раствор цитрата натрия в пропорции 1:9 в качестве стабилизирующего агента. Для выделения тромбоцитарной плазмы использовали метод центрифугирования при скорости 2000 оборотов в минуту в течение 10 минут непосредственно после взятия крови. После этого из полученного объёма отбирали 1 мл плазмы и смешивали его с 0,2 мл аденозиндифосфата натрия, концентрацией 1 мг/мл. Смесь в пробирке аккуратно перемешивали в течение 10 минут для обеспечения однородности, а затем процедуру центрифугирования повторяли при тех же параметрах, чтобы удалить агрегаты тромбоцитов. Очищенный от тромбоцитов супернатант переливали в новую пробирку и подвергали дополнительному центрифугированию уже при 3000 об/мин в течение 15 минут, что позволяло осадить эндотелиальные клетки. Полученный осадок затем растворяли из верхнего слоя плазмы, смешивали с 0,1 мл 0,9% физиологического раствора NaCl и перемешивали стеклянной палочкой. Полученную суспензию поместили в камеру Горяева. Эндотелиальные клетки идентифицировали с помощью фазово-контрастной микроскопии и подсчитывали в двухкамерных сетках. Для пересчёта количества циркулирующих эндотелиоцитов на 1 л крови, с учётом зависимости количества выявленных эндотелиоцитов от объёма камеры Горяева, результат умножали на  $10^4$ /л (рисунок 2.3). В среднем количество ДЭК у взрослого человека обычно составляет от 2 до  $4 \times 10^4$  клеток/л плазмы [58].

У пациентов с ССЗ предложено выделять степени ЭД по количеству ДЭК. При I степени ЭД –  $4-6 \times 10^4$  кл/л, при II степени –  $7-12 \times 10^4$  кл/л, при III степени –  $13-18 \times 10^4$  кл/л, при IV степени –  $19-25 \times 10^4$  кл/л, при критической (V степени) эндотелиальной дисфункции с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – более  $25 \times 10^4$  кл/л [35].



**Рисунок 2.3. – Микрофотография десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови в камере Горяева (ув×400)**

Выявление циркулирующих ДЭК имеет определенное прогностическое значение, поскольку их количество зависит от тяжести заболевания и проводимого лечения.

Выявление ДЭК играет ключевую роль в оценке степени повреждения эндотелия, в прогнозировании результатов заболевания и в мониторинге эффективности терапевтических вмешательств у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями. Это открывает возможности для более широкого использования данного метода в рамках клинической практики. Анализ характеристик ДЭК может предоставить важную информацию о состоянии функционирования эндотелия. Проведение детальных исследований по изучению клеточных фенотипов способствует глубокому пониманию механизмов развития сосудистых заболеваний и созданию основы для разработки персонализированных и целенаправленных методов лечения.

#### **Определение активности фактора фон-Виллебранда**

Для анализа гемостатической функции эндотелия проводилось измерение активности фактора фон Виллебранда в ГУ «Республиканский научный центр крови», применяя реагенты НПО «Ренам», согласно методике, разработанной

Баркаганом З.С. и Момотом А.П. [11]. Данный метод основан на способности фФВ индуцировать агрегацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристомицина, что является уникальной особенностью, сохраняющейся даже после обработки тромбоцитов формальдегидом, когда они не способны реагировать на другие агрегационные стимулы. Для проведения исследования использовали 5 мл пробы крови, взятой из локтевой вены, которая также анализировалась для определения количества тромбоцитов и уровня фибриногена. Кровь стабилизировали, добавляя 3,8%-й раствор цитрата натрия в пропорции 1:9. Для уменьшения числа тромбоцитов в плазме взятую кровь подвергали центрифугированию на скорости 1000 оборотов в минуту на протяжении 7 минут. Затем полученную плазму переливали в отдельный контейнер и подвергали вторичному центрифугированию при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Для контроля использовали плазму с заранее известной активностью фФВ (20%). Выполняли подготовку серий разведений как тестовой, так и контрольной плазмы, к которым добавляли реагенты с фиксированными тромбоцитами и ристомицином, а затем определяли максимальное разведение, при котором ещё наблюдалась тромбоцитарная агрегация. Активность vWF в тестируемой плазме определяют следующим образом:  $A = A_k \times T/T_k$ , где A — активность vWF в тестируемой плазме, а  $A_k$  — активность vWF в контрольной плазме. Активность фФВ в плазме в норме составляет 50-150%.

#### **Определение концентрации гомоцистеина в плазме крови**

С целью идентификации дополнительных маркеров, указывающих на повреждение ЭД, был проведён анализ уровня ГЦ в плазме крови. Исследование осуществлялось в медицинском учреждении «Ахвар-Ахвват» с использованием современного оборудования SIEMENS (рисунок 2.4). Для получения наиболее достоверных результатов, образцы крови забирались у пациентов на голодный желудок после 10-12 часов отсутствия пищевого приёма, при этом пациент находился в сидячем положении. Все образцы крови

с добавлением антикоагулянта подвергались центрифугированию при обороте 3000/мин.



**Рисунок 2.4. – Иммунохимическая система IMMULITE 2000 XPi**

В образцах плазмы крови определялся ГЦ методом иммуноферментного анализа с использованием комплекта реагентов Homocysteine FS (DyaSis) на автоматическом биохимическом анализаторе SIEMENS IMMULITE 2000 XPi.

У здоровых взрослых уровень ГЦ в крови должен находиться ниже 15 мкмоль/л. Для женщин референсные значения составляют от 5 до 12 мкмоль/л, тогда как для мужчин – от 5 до 15 мкмоль/л. Гипергомоцистеинемию (ГГЦ) диагностируют, когда уровень ГЦ превышает 15 мкмоль/л. В случаях, когда концентрация ГЦ в плазме крови находится в диапазоне 15-30 мкмоль/л, состояние классифицируется как умеренная ГГЦ. Если уровень ГЦ составляет 30-100 мкмоль/л, ГГЦ определяют как промежуточную или среднюю, а при показателях выше 100 мкмоль/л – как тяжёлую ГГЦ [106].

Таким образом, большая часть методик обнаружения ЭД применяется преимущественно в рамках научных исследований, и не является частью стандартной клинической практики. Однако некоторые из этих методов важны

как показатели нарушений функции эндотелия. Существует актуальная потребность в разработке методов, которые позволили бы предсказывать ход заболевания и оценивать результативность терапевтических вмешательств. Следовательно, для клинической практики должны быть пригодны разнообразные методы, дающие относительно быстрые результаты и адекватно оценивающие базовую функцию эндотелия.

### **Подсчёт количества тромбоцитов в крови**

При оценке гемостатической эффективности тромбоцитов измеряли количество тромбоцитов методом Фонио. Была взята кровь и приготовлены предметные стекла для подсчёта тромбоцитов. По методу Фонио, стандартный метод подсчёта основан на подсчёте количества тромбоцитов в цветном мазке крови на 1000 эритроцитов, а затем рассчитывается количество тромбоцитов на микролитр крови на основе известного количества эритроцитов в этом объёме. С помощью капилляра Панченкова набирали 14%-й раствор сульфата магния или 6%-й раствор этилендиаминтетраацетата натрия (ЭДТА) до отметки «75» и помещали в пробирку размером 10×1 см. Кровь, взятую с помощью капилляра Панченкова, также долили до отметки «0». Подготовленные, фиксированные и окрашенные образцы Романовского-Гимзы исследовали под микроскопом с иммерсионной линзой и подсчитывали количество тромбоцитов в тонких участках образца, содержащих изолированные эритроциты. В каждом поле зрения подсчитывали количество эритроцитов и тромбоцитов, перемещая мазок до тех пор, пока не было подсчитано 1000 эритроцитов. Затем пересчитывали количество эритроцитов, полученных из анализатора. Референсные значения:  $180-320 \pm 10^6/\text{л}$ .

### **Определение фибриногена в плазме крови**

Оценка плазменного звена гемостаза производилась за счёт определения содержания фибриногена в плазме крови методом Ротберга (гравиметрический метод). Принцип данного метода заключается в высушивании и последующем взвешивании сгустка, сформировавшегося после введения в плазму 0,2 мл стандартного раствора тромбина. Для проведения анализа в пробирку вносили

1 мл плазмы, добавляли 0,1 мл 5% раствора хлорида кальция и фиксировали время, необходимое для свёртывания плазмы. Формирование тромба обычно происходит в интервале от 7 до 15 минут. Для интенсификации преобразования фибриногена в фибрин и формирования более плотного сгустка, в ходе реакции вводили 0,2 мл раствора тромбина. Сформированный сгусток перекладывали на бумажный фильтр и доводили до состояния полного высыхания с помощью другого фильтра на воздухе, до момента исчезновения влажных следов на фильтре. После этого, уже высушенный фибрин подвергали взвешиванию на торсионных весах. Стандартный вес сгустка находится в диапазоне 9-12 мг. Для расчёта концентрации фибриногена в мг%, вес воздушно-сухого фибринового сгустка умножали на коэффициент 22,2, полученный в результате экспериментальных исследований. Обычно, в одном литре плазмы крови содержится от 2 до 4 грамм фибриногена.

#### **Методы статистического анализа данных**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные величины представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки, качественные – в виде абсолютных значений и процентов. Парные сравнения по количественным показателям между независимыми группами проводились по U-критерию Манна-Уитни, между зависимыми группами – по T-критерию Вилкоксона. Множественные сравнения по количественным показателям проводились по H-критерию Краскела-Уоллиса. При сравнениях между двумя независимыми группами по качественным показателям применялся критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. При множественных сравнениях применялся Q-критерий Кохрена. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Глава 3. Результаты собственных исследований

### 3.1. Особенности клиники и течения разных клинических форм ишемической болезни сердца в исследуемых группах больных

В работе представлены результаты исследования 80 обследованных людей, страдающих различными формами ИБС и практически здоровых добровольцев. Все больные находились на базе отделения хронических болезней сердца и инфаркта миокарда в ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» в городе Душанбе и получили соответствующую терапию. Здоровые добровольцы каждый год проходили диспансеризацию в Лечебно-диагностическом центре ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

С целью проведения сравнительного анализа все исследуемые были ранжированы на 3 группы:

**I группа** – контрольная группа, респонденты без ИБС;

**II группа** – ИБС: пациенты со стабильной стенокардией напряжения (СШ) II и III ФК;

**III группа** – ИБС: больные с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК), т.е. ранее перенесшие ИМ.

Респонденты исследуемых групп были аналогичны по возрастным показателям (таблица 3.1). Представленные в таблице 3.1 данные показывают принадлежность всех исследуемых групп к одному и тому же возрастному диапазону ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 3.1. – Средний возраст всех обследованных групп**

Группы	Количество обследованных лиц	Средний возраст
I группа	20	62,7±3,7
II группа	30	62,6±3,5
III группа	30	65,1±3,6
p		p>0,05

Клинико-эпидемиологическая характеристика всех трех групп респондентов продемонстрирована в таблице 3.2.

**Таблица 3.2. – Характеристика наблюдаемых лиц**

Показатель	Контроль (I группа) (n=20)	ИБС: ССН II и III ФК (II группа) (n=30)	ИБС: ПИК (III группа) (n=30)	p
Пол: муж жен	10 (50,0%) 10 (50,0%)	12 (40,0%) 18 (60,0%)	19 (63,3%) 11 (36,7%)	df=2 $\chi^2=3,285$ p>0,05
Возраст	62,7±3,7	62,6±3,5	65,1±3,6	p>0,05
Длительность заболевания	–	8,0±0,7	10,3±2,1	p <sub>2</sub> >0,05
Ожирение: I II III	5 (25,0%) 0 0	6 (20,0%) 6 (20,0%) 6 (20,0%)	14 (46,7%) 3 (10,0%) 1 (3,3%)	df=4 $\chi^2=11,766$ p<0,05
Сочет. ИБС и АГ	–	28 (93,3%)	30 (100,0%)	>0,05*
ХСН: I II	– –	13 (43,3%) 11 (36,7%)	11 (36,7%) 19 (63,3%)	>0,05* >0,05*
Место проживания: город село	20 (100,0%) 0	9 (30,0%) 21 (70,0%)	14 (46,7%) 16 (53,3%)	df=2 $\chi^2=8,105$ p<0,05
ИМТ	26,0±2,5	33,0±1,3 p <sub>1</sub> <0,001	30,6±2,6 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	p<0,001
Общий холестерин	4,0±1,1	4,5±1,0	4,2±1,1	>0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена); \*при сравнении между группами с ФК и инфарктом (по критерию  $\chi^2$ ), p<sub>1</sub> – при сравнении с контрольной группой, p<sub>2</sub> – при сравнении с группой ФК (по U-критерию Манна-Уитни)

Общеизвестно, что ИБС является полиэтиологическим заболеванием и в его основе лежит множество факторов [38]. К сожалению, сочетание нескольких факторов риска многократно увеличивает риск заболевания ИБС. У большинства госпитализированных пациентов было несколько факторов риска. Как видно из таблицы, ССН II и III ФК чаще регистрируется у женщин (60%), напротив, больные, перенесшие инфаркт миокарда, составили преимущественно мужчины (63,3%), показатели статистически незначимы (df=2,  $\chi^2=8,105$ , p>0,05). Установлено, что АГ, ожирение, ОХС и ИМТ в виде

ведущих факторов кардиоваскулярного риска, больше (в % соотношении) встречается у пациентов II и III группы по сравнению с I группой ( $p < 0,001$ ), однако содержание ОХС и ИМТ в среднем больше в II-й группе ( $4,5 \pm 1,0$  и  $33,0 \pm 1,3$ , соответственно) нежели в III-й группе ( $4,2 \pm 1,1$  и  $30,6 \pm 2,6$   $p > 0,05$ ). У 75% ( $n=15$ ) респондентов контрольной группы не наблюдалось ожирение, но все пациенты основной группы имели разную степень ожирения ( $df=4$ ,  $\chi^2=11,766$ ,  $p < 0,05$ ).

У всех пациентов третьей группы было установлено сочетание ИБС и АГ, что рассматривается как значимый негативный фактор, влияющий на течение и исход ИМ. Кроме того, для этой группы больных характерен более продолжительный анамнез заболевания и высокая распространённость сердечной недостаточности (100% случаев), указывающие на более тяжёлый клинический статус ( $p > 0,05$ ). Среди всех участников исследования ( $n=80$ ) доля жителей сельской местности составила 46,25%, городской – 53,75% ( $df=2$ ,  $\chi^2=8,105$ ,  $p < 0,05$ ).

Для детализированного описания различий в клинических проявлениях ИБС с учётом возраста, гендерных признаков, социального статуса, места проживания, продолжительности заболевания, клинического статуса и результатов лабораторных и инструментальных исследований, данные представлены в разрезе клинических форм заболевания.

### **Клиническая характеристика пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональный класс**

Диагноз ИБС и функциональный класс стенокардии (I20.8 по МКБ-10) у больных ( $n=30$ ) был поставлен врачами отделения «хронические болезни сердца» ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» на основании характерных жалоб, анамнеза заболевания, клинической картины в соответствии с классификацией Канадской ассоциации кардиологов (L.Camreau, 1976), ВНОК (2020), рекомендациями Европейского общества кардиологов (2019) и инструментальных методов исследования. Дополнительно

использовались тест с шестиминутной ходьбой и тредмил-тест, также были проведены функциональные нагрузочные тесты, такие как велоэргометрия, для более детальной оценки функционального состояния.

У всех исследуемых пациентов приступы стенокардии проявлялись типичными симптомами, включая появление сжимающих или давящих болей за грудиной. Часто эти болевые ощущения распространялись на левое плечо, межлопаточную зону или руку. Облегчение состояния обычно достигалось путём сублингвального применения нитроглицерина или автоматически наступало после прекращения физической активности и в состоянии покоя.

Общее количество больных II группы было 30 (100%), среди которых 19 человек (63,33%) страдали ССН второго ФК, а 11 пациентов (36,67%) – ССН третьего ФК. В группе было 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%). Средний возраст пациентов, продолжительность течения болезни, наличие осложнений, связанных с ИБС, а также наличие сопутствующей артериальной гипертензии подробно отражены в таблице 3.3.

**Таблица 3.3. – Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов с ишемической болезнью сердца (с наличием стабильной стенокардии напряжения)**

Показатель		ИБС ФК II стенокардии (n=19)	ИБС ФК III стенокардии (n=11)	p
Средний возраст		62,4±4,1	63,0±2,9	>0,05*
Пол	Ж	13 (68,42%)	5 (45,46%)	>0,05
	М	6 (31,58%)	6 (54,54%)	
Давность заболевания ИБС		7,47±3,7	9±4,0	>0,05*
Сочетание ИБС и АГ		17 (89,47%)	11 (100,0%)	>0,05

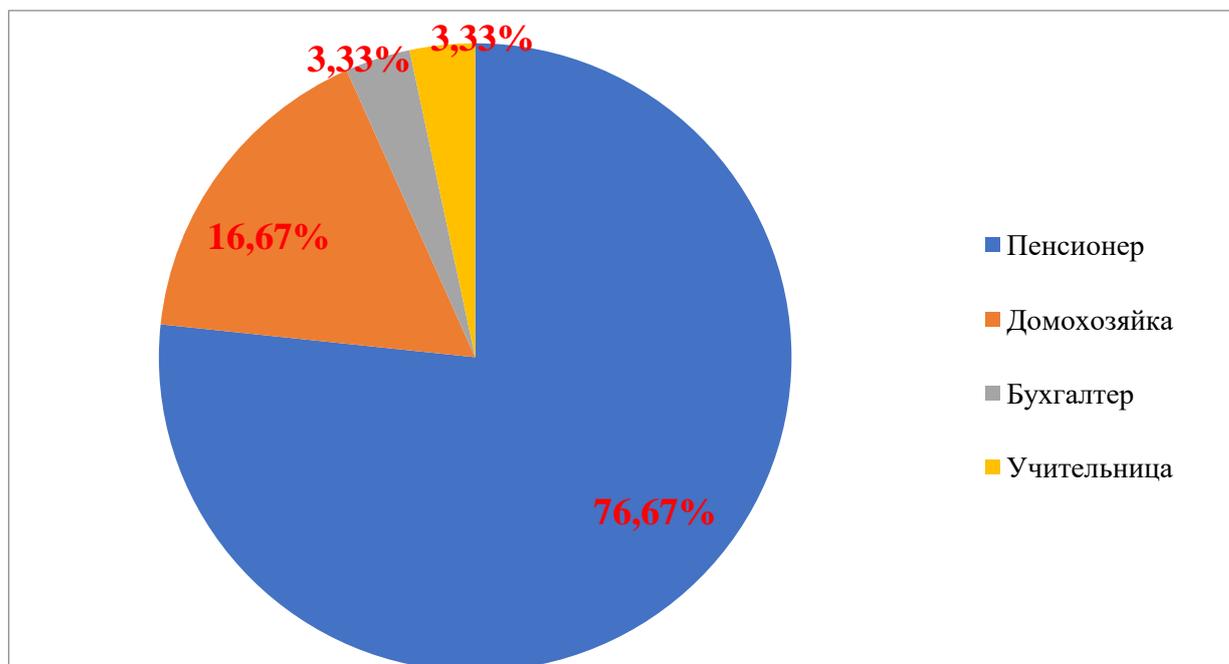
Продолжение таблицы 3.3

<b>Гиперхолестеринемия</b>		9 (47,36%)	2 (18,18%)	>0,05
<b>ИМТ</b>		33,74±2,3	31,82±1,5	<0,001
<b>Ожирение</b>	<b>I-II</b>	10 (52,63%)	2 (18,18%)	<0,05
	<b>III</b>	3 (15,78%)	3 (27,27%)	
<b>ХСН I-II</b>		13 (68,42%)	11 (100,0%)	>0,05
<b>Место проживания</b>	<b>город</b>	7 (36,84%)	2 (18,18%)	<0,05
	<b>село</b>	12 (63,16%)	9 (81,82%)	

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера, \*по U-критерию Манна-Уитни)

Продолжительность течения ИБС у пациентов варьировала от 12 до 18 лет, при этом средняя длительность данного заболевания составила 9,1±2,8 лет.

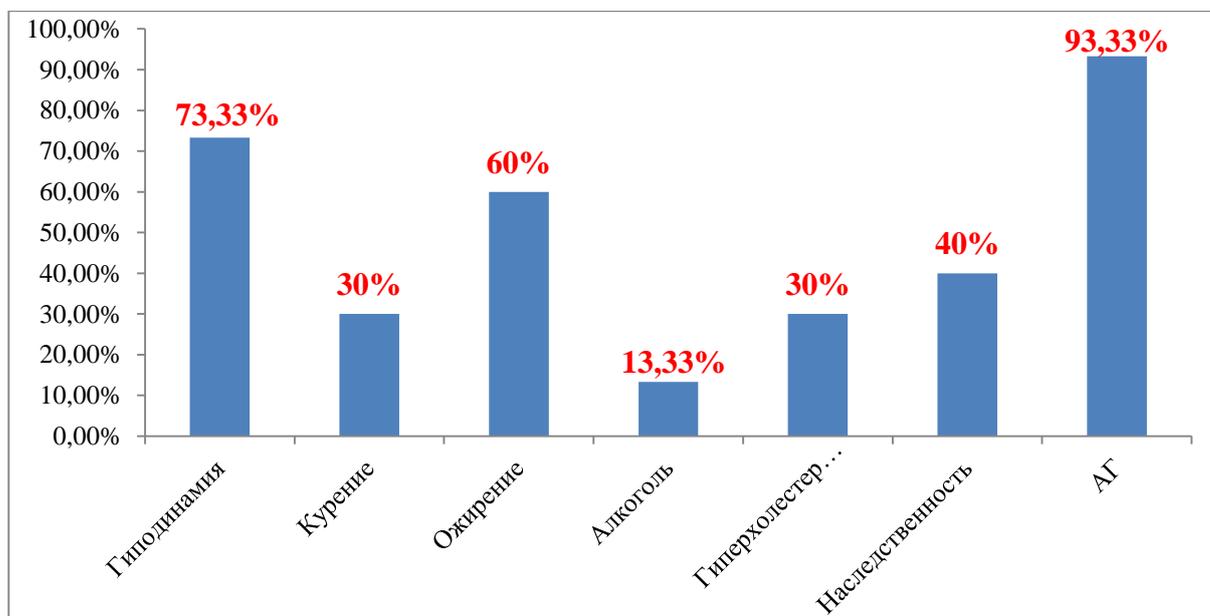
Контингент больных со ССН был следующим: пенсионеры – 23 (76,67%), домохозяйки – 5 (16,67%), бухгалтер – 1 (3,33%), учительница – 1 (3,33%) (рисунок 3.1).



**Рисунок 3.1. – Социальный статус больных со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональный класс (%)**

Как видно из диаграммы, подавляющую часть больных составили пенсионеры и домохозяйки. Городских жителей было 9 (30%), сельских 21 (70%). Частота заболеваемости женщин с ССН II ФК оказалась более чем в два раза выше, чем среди мужчин (68,42% и 31,58% соответственно). При этом среди больных с ССН III ФК гендерное различие в частоте встречаемости было незначительным, с небольшим преобладанием мужчин (54,54% против 45,46%). Факторы риска ИБС в виде АГ, гиперхолестеринемии и ожирения наблюдались достаточно больше у больных с ССН II ФК, в отличие от больных с III ФК. Но из-за длительности анамнеза заболевания, присутствия сопутствующих болезней и более старшего возраста больные с ССН III ФК все (100%) имели хроническую сердечную недостаточность тяжёлой степени.

У пациентов с ССН были выявлены следующие факторы риска развития ИБС: АГ присутствовала у 28 (93,33%), малоподвижный образ жизни – у 22 (73,33%), курение – у 9 (30%), избыток массы тела – у 18 (60%), чрезмерное употребление алкоголя – у 4 (13,33%), гиперхолестеринемия – у 9 (30%) и отягощённая наследственность в отношении ИБС – 40% (12) случаев (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2. – Факторы риска развития ишемической болезни сердца у респондентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса**

Пациентов без факторов риска выявлено не было. Как видно из диаграммы, большинство пациентов (более 60%) имели минимум три фактора риска развития ИБС (гиподинамия, ожирение и артериальная гипертензия). Среди больных со ССН II-III ФК артериальная гипертензия имела различную длительность: у 46,67% больных АГ наблюдалась более 10 лет, у 40% – от 5 до 10 лет, а у 13,33% – до 5 лет. Анализ полученных данных показал, что злоупотребление алкоголем, курением и гиперхолестеринемия чаще определялись у респондентов со ССН по сравнению с респондентами III группы. Отличия в частоте факторов риска между группами статистически незначимы.

Согласно международным стандартам, все пациенты II группы в течение 14-дневного отслеживания принимали соответствующее лечение ( $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, антиагреганты и антикоагулянты, диуретики) постоянно или по показаниям и препараты, нормализующие липидный обмен (таблица 3.4).

**Таблица 3.4. – Терапия, получаемая обследованными больными в кардиологическом отделении**

Функциональный класс стенокардии	Наименование препаратов						
	$\beta$ -блокаторы	Нитраты	Ингибиторы АПФ	Статины	Антагонист $Ca^{2+}$	Диуретик	Аспирин
<b>ФК II (n=19)</b>	19 (100%)	17 (89,47%)	15 (78,95%)	14 (73,68%)	12 (63,15%)	16 (84,21%)	13 (68,42%)
<b>ФК III (n=11)</b>	11 (100%)	10 (90,9%)	11 (100,0%)	8 (72,72%)	9 (81,81%)	10 (90,9)	9 (81,81%)

**Примечание:** % – от общего количества больных

В течение всего исследования, все пациенты находились на диете (стол №10 по Певзнеру).

У обследованных больных выявлен ряд смежных заболеваний: хроническая обструктивная болезнь лёгких – у 5 (16,67%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы – у 7 (23,33%), язва желудка и двенадцатиперстной кишки – у 8 человек (26,67%), дисциркуляторная энцефалопатия – у 9 (30%), хронический пиелонефрит – у 6 (20%) и атеросклероз аорты и сонных артерий – у 15 (50%) пациентов.

### **Клинический пример №1**

*Проводим собственное наблюдение. Больная М., 65 лет, жительница района Рудаки, пенсионерка, поступила в отделение «хронические болезни сердца» ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» на стационарное лечение 25 февраля 2021 года с жалобами на сдавливание, жжение, прерывистую, умеренной интенсивности боль, возникающую в напряженных ситуациях, при ходьбе около 500 м или периодические боли за грудиной при подъёме по лестницам более двух этажей, купирующиеся после сублингвального приёма нитроглицерина.*

*Anamnesis morbi: В анамнезе больной эпизоды повышения артериального давления наблюдаются в течение 10 лет (максимальные цифры АД – 180/100 мм.рт.ст.). Около 5 лет назад при физической нагрузке возникли и беспокоили загрудинные боли, однако получала только амбулаторное лечение по месту проживания. Нерегулярно принимала назначенные препараты.*

*Anamnesis vitae: родилась в 1956 году, росла и развивалась нормально. Работала учительницей. Работа связана с психоэмоциональными нагрузками. Наследственный анамнез: отец перенёс инфаркт миокарда, у матери – артериальная гипертензия. Перенесённые заболевания: хронический бронхит, язвенная болезнь желудка, хронический пиелонефрит в стадии длительной ремиссии. Не курит, алкоголь не употребляет. Вес=83 кг; рост=1,56м; ИМТ=34,15кг/м<sup>2</sup>; ожирение I степени. АД 160/100 мм.рт.ст.*

*Лабораторно-инструментальные показатели:*

*ОАК: гемоглобин – 130 г/л; эритроциты –  $4,2 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты –  $6,8 \times 10^9$ /л; СОЭ – 17 мм/час.*

БАК: общий холестерин – 3,6 ммоль/л; сахар крови натощак 4,6 ммоль/л; АЛТ – 29,6 МЕ/л; АСТ – 42,1 МЕ/л; креатинин 99,8 мкмоль/л.

Коагулограмма: МНО – 1,33; фибриноген – 3,33 г/л; тромботест – III степени.

ВЭМ-проба. Максимальное АД 195/105 мм.рт.ст., максимальная ЧСС 125 уд/мин. Депрессия ST до 2 мм в отведениях V<sub>3</sub>- V<sub>5</sub> при максимальной нагрузке 100 Вт. Проба положительная, II ФК.

ЭхоКГ. Аорта – 3,11 см; конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) – 5,39 см; конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) – 3,69 см; толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,11 см; толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) – 1,16 см; ФВ – 59%; конечно-диастолический объём левого желудочка (КДО ЛЖ) – 140 мл; конечно-систолический объём левого желудочка (КСО ЛЖ) – 58 мл. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), клапаны не изменены, диастолическая дисфункция не наблюдается.

Исследование функции эндотелия. Десквамированные эндотелиальные клетки в плазме крови –  $10 \times 10^4$  кл/л, активность фактора фон-Виллебранда – 108%, концентрация гомоцистеина – 38,5 мкмоль/л.

Был поставлен диагноз: ИБС: стабильная стенокардия напряжения II ФК. Артериальная гипертензия II степени; высокий риск течения. Атеросклероз аорты.

Осложнения: недостаточность кровообращения (НК) I ФК (NYHA). Сопутствующие заболевания: хронический бронхит, язвенная болезнь желудка, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. Ожирение I степени.

В стационаре больная получила лечение: бисопролол 2,5 мг, амлодипин 10 мг, лозартан 50 мг, аспирин 500 мг ¼, аторвастатин 20 мг, нитроконтин 6,4 мг.

Таким образом, у данной пациентки до терапии нам удалось выявить известные факторы риска ишемической болезни сердца (АГ, возраст, гиподинамия, наследственность, ожирение). Состояние эндотелия оценено как ЭД: увеличение числа ДЭК в плазме крови, небольшой прирост активности

фФВ и значимое повышение концентрации ГЦ почти в 3,5 раза от референсных значений. Поэтому, мы считаем, что у данной больной ведущим механизмом развития атеросклероза коронарных артерий и ИБС следует считать ЭД.

### Клинический пример №2

*Проводим собственное наблюдение. Больной О., 64 года, житель города Куляба, бухгалтер, поступил в отделение «хронические болезни сердца» ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» на стационарное лечение 10 января 2023 года с жалобами на одышку, приступы загрудинных болей с иррадиацией в левую половину грудной клетки сжимающего, давящего, жгучего характера, при ходьбе около 200м, купирующиеся после приёма нитроглицерина.*

*Anamnesis morbi: в течении 18 лет страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением АД до 210/110 мм.рт.ст. Последние 7 лет страдает ИБС. Амбулаторно постоянно принимает амлодипин 10 мг, аспирин 100 мг, бисопролол 5мг, пользуется нитроконтином 6,4 мг при ангинозных приступах. Несмотря на регулярный приём препаратов, ухудшение самочувствия на фоне повышения АД до 190/100 мм.рт.ст., в течение последней недели, принудили пациента обратиться в ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» и после осмотра был госпитализирован.*

*Anamnesis vitae: родился в 1958 году, рос и развивался нормально. Окончил институт, работает бухгалтером. Работа связана с психоэмоциональными стрессами. Наследственный анамнез: мать перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. Вредные привычки: курение, умеренный приём алкоголя. Из факторов риска ИБС наблюдается гиподинамия, отягощённая наследственность, возраст, пол и умственная усталость. Перенесённые заболевания: хронический бронхит, хронический пиелонефрит в стадии длительной ремиссии. Вес=55 кг; рост=1,68м; ИМТ=19,5 кг/м<sup>2</sup>.*

*Лабораторно-инструментальные показатели:*

ОАК: гемоглобин – 117 г/л; эритроциты –  $3,8 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты –  $12,4 \times 10^9$ /л; СОЭ – 58 мм/час.

БАК: общий холестерин – 4,58 ммоль/л; сахар крови натощак 6,2 ммоль/л; АЛТ – 51,4 МЕ/л; АСТ – 69,2 МЕ/л; креатинин 142,8 мкмоль/л.

Коагулограмма: МНО – 1,2; фибриноген – 6,66 г/л; тромботест – VI степени.

ВЭМ-проба. Максимальное АД 210/110 мм.рт.ст. максимальная ЧСС 136 уд/мин. Депрессия ST до 2 мм в отведениях V<sub>3</sub>- V<sub>5</sub> при максимальной нагрузке 50 Вт. Проба положительная, III ФК.

ЭхоКГ. Аорта – 2,86 см; КДР ЛЖ – 4,31 см; КСР ЛЖ – 3,15 см; ТМЖП – 1,12 см; ТЗС ЛЖ – 1,01 см; ФВ – 54%; КДО ЛЖ – 84 мл; КСО ЛЖ – 39 мл. Гипертрофия ЛЖ, снижена сократительная способность миокарда.

Исследование функции эндотелия. Десквамированные эндотелиальные клетки в плазме крови –  $13 \times 10^4$  кл/л, активность фактора фон-Виллебранда – 120%, концентрация гомоцистеина – 16,3 мкмоль/л.

Был поставлен диагноз: ИБС: стабильная стенокардия напряжения III ФК. Артериальная гипертензия II степени; очень высокий риск течения. Атеросклероз аорты.

Осложнения: НК II ФК (НУНА). Сопутствующие заболевания: дисциркуляторная энцефалопатия, хронический бронхит, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии.

В процессе терапии больной получал: кардиомагнил 150 мг, клопидогрел 75 мг, нитроконтин 6,4 мг, бисопролол 5 мг, эналаприл 10 мг, амлодипин 10 мг, аторвастатин 20 мг,

При всестороннем анализе данного пациента нами выявлены некоторые факторы риска ишемической болезни сердца (АГ, пол, возраст, гиподинамия, наследственность, стресс, алкоголь и курение) и отмечено достоверное повышение уровня ДЭК (практически в 3,25 раза по сравнению с нормой), фФВ (в 1,8 раза по сравнению с нормой) и уровень ГЦ (в 2,1 раза по сравнению с нормой).

Таким образом, повышение всех известных маркёров ЭД, тромботический статус ассоциировались с более высоким функциональным классом стенокардии напряжения у данного больного.

### **Клиническая характеристика больных, перенесших инфаркт миокарда**

Диагноз ИБС: постинфарктный кардиосклероз (I25.2 по МКБ-10; постинфарктный анамнез в среднем составил  $6,8 \pm 3$  года) у больных ( $n=30$ ) был поставлен врачами отделения «инфаркт миокарда» ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» на основании характерных жалоб, присутствия в анамнезе перенесённого ранее ИМ, клинической картины в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2019), классификацией Канадской ассоциации кардиологов (L.Campreau, 1976), ВНОК (2020), и инструментальных методов исследования (характерные изменения в QRS-T на ЭКГ, тест с шестиминутной ходьбой, тредмил-тест, велоэргометрия).

Среди изученной группы пациентов преобладали мужчины над женщинами: мужчин было 19 (63,33%), женщин – 11 (36,67%). У данной группы был зафиксирован более продолжительный анамнез заболевания по сравнению с пациентами, страдающими ССН, относящимися ко второй группе, при этом ИМТ у них был ниже.

В таблице 3.5 приведены детальные сведения о среднем возрасте участников исследования, длительности заболевания, осложнениях ИБС и наличии сопутствующей артериальной гипертензии.

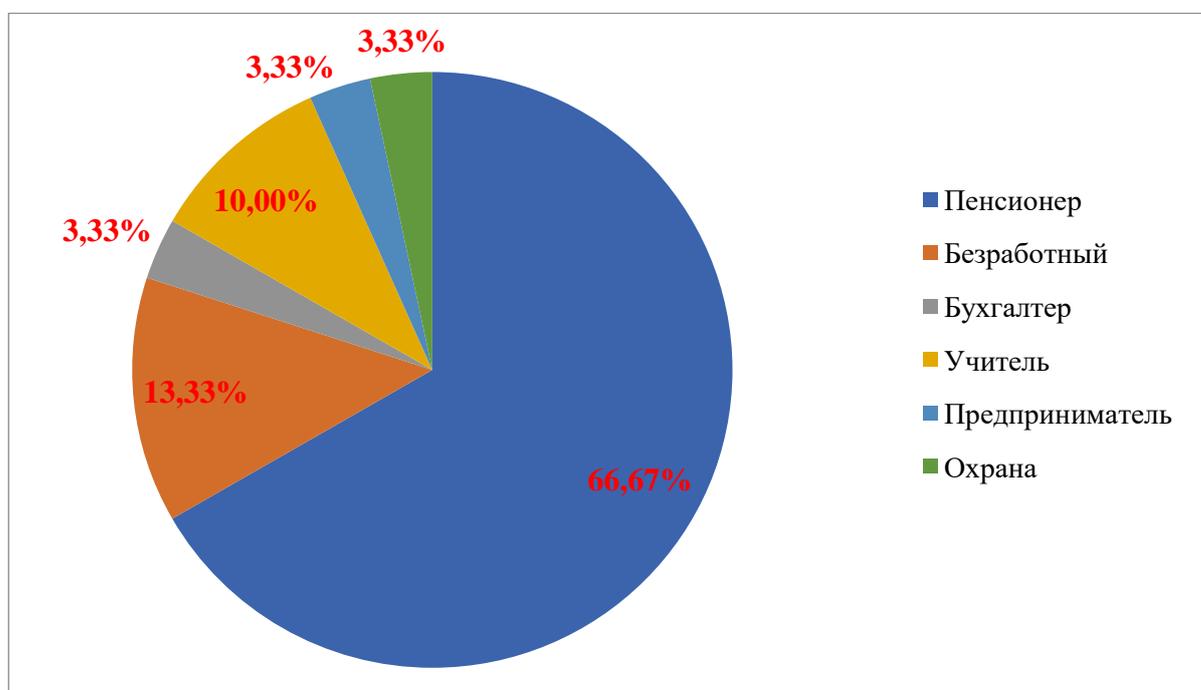
**Таблица 3.5. – Клинико-демографическая характеристика обследованных больных с ишемической болезнью сердца: постинфарктный кардиосклероз**

Показатель		Постинфарктный кардиосклероз (n=30)	p
Средний возраст		$65,1 \pm 3,6$	$>0,05^*$
Пол	Ж	11 (36,7%)	$>0,05$
	М	19 (63,3%)	
Давность заболевания ИБС		$10,3 \pm 2,1$	$>0,05^*$

Постинфарктный анамнез		6,8±3,0	>0,05*
Сочетание ИБС и АГ		30 (100,0%)	>0,05*
Гиперхолестеринемия		10 (33,33%)	>0,05
ИМТ		30,6±2,6	>0,001
Ожирение	I-II	17 (56,67%)	<0,05
	III	1 (3,33%)	
ХСН	I	11 (36,7%)	>0,05
	II	19 (63,3%)	
Место проживания	город	14 (46,7%)	<0,05
	село	16 (53,3%)	

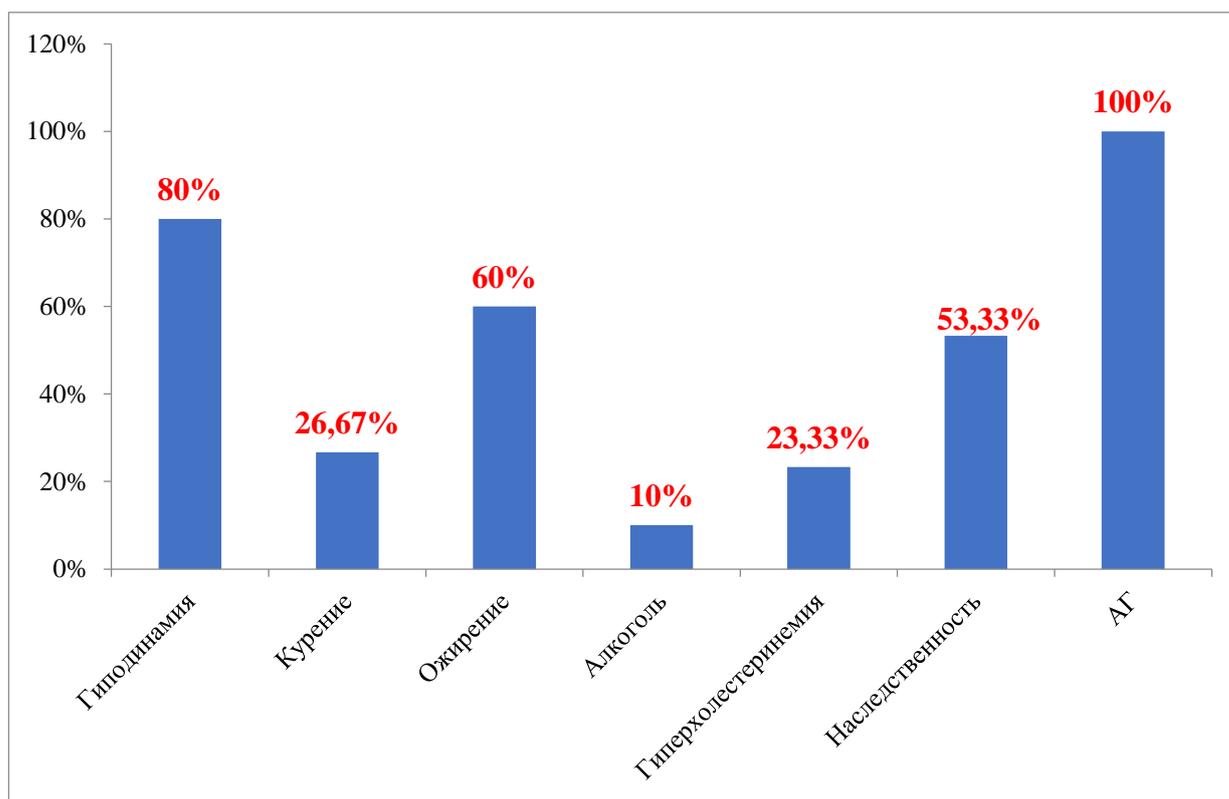
**Примечание:** p – статистическая значимость по точному критерию Фишера, \*по U-критерию Манна-Уитни)

Средний возраст больных с ПИК был больше по сравнению с респондентами ССН без перенесённого ИМ в анамнезе (65,1±3,6 против 62,6±3,5). Контингент больных с ПИК был следующим: пенсионеры – 20 (66,67%), безработные – 4 (13,33%), бухгалтера – 1 (3,33%), учителя – 3 (10%), предприниматель – 1 (3,33%) и охранник – 1 (3,33%) (рисунок 3.3). Городских жителей было 14 (46,67%), сельских – 16 (53,33%). Показатели данных статистически незначимы (p>0,05).



**Рисунок 3.3. – Социальный статус больных с постинфарктным кардиосклерозом (%)**

Все больные с постинфарктным кардиосклерозом имели факторы риска ИБС, при этом АГ была выявлена у 30 (100%), малоподвижный образ жизни – у 24 (80%), курение – у 8 (26,67%), избыточная масса тела – у 18 (60%), чрезмерное употребление алкоголя – у 3 (10%), гиперхолестеринемия – у 7 (23,33%) и отягощённая наследственность в отношении ИБС – у 16 (53,33%) респондентов (рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4. – «Большие» факторы риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда**

Как видно из рисунка, большинство больных (более 53,33%) имеют минимум 4 больших фактора риска развития ИБС (гиподинамия, ожирение, наследственность, артериальная гипертензия). Продолжительность АГ у всех больных была более 5 лет: больше 10 лет наблюдалась у 60% (18), от 5 до 10 лет – у 40% (12).

Анализ факторов риска показал, что малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия и отягощённая наследственность в отношении ИБС чаще определились у респондентов III группы, по сравнению с респондентами II группы.

Отличия в частоте факторов между группами статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Реже всего отмечались сочетания злоупотребление алкоголем, курение и гиперхолестеринемия, напротив чаще всего встречались сочетания гиподинамия, ожирение и артериальная гипертензия (больше 60%).

Длительность ИБС варьировала от 5 до 20 лет, в среднем составляла  $10,3 \pm 2,1$  лет. Ни у одного больного не выявлено в анамнезе более одного случая инфаркта миокарда. У всех больных данной группы инфаркт миокарда развился с предшествующим стенокардическим анамнезом. Что касается давности постинфарктного анамнеза, то таблица выглядит таким образом (таблица 3.6).

**Таблица 3.6. – Распределение больных в зависимости от длительности инфарктного анамнеза**

Длительность анамнеза (лет)	0-5		6-10		11-15		15 и выше	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество больных с постинфарктным кардиосклерозом (n-30)	3	10	18	60	5	16,7	4	13,3

**Примечание:** % - от общего количества больных

Подавляющее большинство больных (60%) имели давность постинфарктного анамнеза от 6 до 10 лет.

В соответствии с международными рекомендациями, все больные (100%) получали лечение, включающее применение препаратов, приведённых в таблице 3.7. Все больные получали  $\beta$ -блокаторы и антиагрегантную монотерапию. Ни один больной не получал двойную антиагрегантную терапию. В течении всего исследования, всем пациентам назначался стол №10 по Певзнеру.

**Таблица 3.7. – Терапия, получаемая обследованными больными в кардиологическом отделении**

ИБС: постинфарктный кардиосклероз	Наименование препаратов						
	β-блокаторы	Нитраты	Ингибиторы АПФ	Статины	Антагонист Ca <sup>2+</sup>	Диуретик	Антиагреганты и антикоагулянты
<b>Количество пациентов n-30</b>	30 (100%)	23 (76,67%)	27 (90%)	25 (83,33%)	24 (80%)	24 (80%)	30 (100%)

**Примечание:** % от общего количества больных

У ряда лиц, помимо ПИК, отмечались нижеследующие смежные патологии: хроническая обструктивная болезнь лёгких – 5 (16,67%), атеросклероз аорты и сонной артерии – 15 (50%), дисциркуляторная энцефалопатия – 15 (50%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы – 9 (30%), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки – 6 (20%) и хронический пиелонефрит – 5 (16,67%).

### **Клинический пример №3**

*Проводим собственное наблюдение. Больной Р., 60 лет, пенсионер из города Душанбе, поступил в отделение «инфаркт миокарда» ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» на стационарное лечение 21 февраля 2023 года с жалобами на одышку, сжимающие боли в левой половине грудной клетки, слабость общего характера. При ходьбе на расстоянии менее 250 метров, возникали боли в области сердца. Курит и употребляет алкоголь.*

*Anamnesis morbi: гипертонической болезнью страдает долгое время (12 лет) с максимальным повышением показателя АД до 180/110 мм.рт.ст. Страдает от ИБС последние 8 лет. Амбулаторно постоянно принимает кардиомагнил 75 мг, амлодипин 10 мг, аспирин 100 мг, бисопролол 5мг, пользуется нитроконтином 6,4 мг при ангинозных приступах. Несмотря на*

регулярный приём препаратов, ухудшение самочувствия на фоне повышения АД до 180/100 мм.рт.ст. в течение последней недели принудили пациента обратиться в ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» и после осмотра был госпитализирован.

Anamnesis vitae: родился в 1963 году, рос и развивался нормально. Пенсионер. Больной нормального питания. Работа была связана с психоэмоциональными стрессами. Наследственный анамнез: мать умерла от ИМ. Вредные привычки: курение, умеренный приём алкоголя. Из факторов риска ИБС наблюдается: гиподинамия, отягощённая наследственность, возраст, пол и умственная усталость. Вес=95 кг; рост=1,68м; ИМТ=33,6 кг/м<sup>2</sup>.

Лабораторно-инструментальные показатели:

ОАК: гемоглобин – 118 г/л; эритроциты –  $3,7 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты –  $9 \times 10^9$ /л; СОЭ – 59 мм/час.

БАК: общий холестерин – 2,99 ммоль/л; сахар крови натощак – 3,8 ммоль/л; АЛТ – 96,2 МЕ/л; АСТ – 88,4 МЕ/л; креатинин 149,4 мкмоль/л.

Коагулограмма: МНО – 1,02; фибриноген – 6,66 г/л; тромботест – VI степени.

ВЭМ-проба. Максимальное АД 190/110 мм.рт.ст., максимальная ЧСС 132 уд/мин. Депрессия ST более 2 мм в отведениях V<sub>3</sub>-V<sub>5</sub> при максимальной нагрузке 60 Вт. Проба положительная.

ЭхоКГ. Аорта – 3,29 см; КДР ЛЖ – 5,48 см; КСР ЛЖ – 4,22 см; ТМЖП – 1,06 см; ТЗС ЛЖ – 1,16 см; ФВ – 45%; КДО ЛЖ – 146 мл; КСО ЛЖ – 79 мл. Гипертрофия ЗС ЛЖ. Диффузный гипокинез. Акинез задних отделов ЛЖ.

ЭКГ. Ритм синусовый с ЧСС – 83 уд. в минуту. ЭОС без отклонений. Q зубец в III и aVF отведениях, регрессия R в V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub>, отрицательный зубец T в II, III, aVF, V<sub>2</sub>-V<sub>6</sub>.

Исследование функции эндотелия. Десквамированные эндотелиальные клетки в плазме крови –  $14 \times 10^4$  кл/л, активность фактора фон-Виллебранда – 145%, концентрация гомоцистеина – 23,1 мкмоль/л.

Был поставлен диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (Q-образующий заднебоковой инфаркт миокарда от 16.03.2018). Артериальная гипертензия II степени; очень высокий риск течения. Атеросклероз аорты.

Осложнения: НК IIА ФК (NYHA). Сопутствующие заболевания: доброкачественная аденома простаты, ожирение I степени, дисциркуляторная энцефалопатия, хронический бронхит, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии.

Больной получал в процессе терапии: клопидогрел 75 мг, кардиомагнил 150 мг, бисопролол 5 мг, эналаприл 10 мг, atorвастатин 20 мг, торасемид 10 мг, нитроконтин 6,4 мг.

Приведённый клинический случай демонстрирует неблагоприятное развитие заболевания у пациента, характеризующегося повышенными показателями маркеров ЭД в сыворотке крови. Кроме того, можно фиксировать из анамнеза больного такие факторы риска ИБС, как курение, ГГЦ, пол, пожилой возраст, наследственная отягощённость, АГ, ожирение, гиподинамия. Вероятнее всего комплекс этих риск-факторов ИБС, в особенности ГГЦ, повышенная активность фФВ, способствовали дальнейшему прогрессивному течению ИБС. Соблюдение приёма адекватной медикаментозной терапии позволило снизить показатели маркёров ЭД и тем самым стабилизировать клиническое состояние больного, замедлить течение атеросклеротического процесса, а самое главное, улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания.

### **3.2. Оценка состояния эндотелия сосудов, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца до и после лечения**

Здоровье и благополучие народа являются бесценным потенциалом для успешного социально-экономического и культурного развития любого государства.

Установлено, что ССЗ являются главными маркерами инвалидизации и нетрудоспособности населения [105]. Особую тревогу современного общества

вызывает высокое распространение ИБС. По прогнозам Всемирной Организации здравоохранения к 2030 году потери от ССЗ составят около 23,6 млн. человек, в том числе от ИБС [1].

В настоящее время в Таджикистане прослеживается устойчивая тенденция к увеличению доли ИБС в структуре заболеваний. На сегодняшний день установлено, что до 70% кардиоваскулярная летальность зависит от распространённости в популяции так называемых факторов риска [3].

Предполагается, что большинство факторов кардиоваскулярного риска влияют на развитие сердечно-сосудистых событий, воздействуя на эндотелий сосудистой стенки [63].

Нормальное функционирование эндотелия способствует оптимальной работе сердечно-сосудистой системы благодаря уравновешенному синтезу регуляторных медиаторов. Нормальная функция эндотелия является критическим аспектом обеспечения адекватного кровотока [95]. При этом повреждение эндотелия имеет большое значение в развитии коронарного атеросклероза и ишемии миокарда при всех клинических проявлениях ИБС.

Открытие эндотелиального релаксирующего фактора существенно изменило восприятие роли эндотелия в кровообращении, подтвердив его активное участие и ключевое значение в регуляции сосудистых функций. Этому аспекту посвящено большое количество научных работ [19].

Эндотелиальная дисфункция вызывает значительный интерес у медицинских специалистов, особенно кардиологов, и является предметом активного изучения. Хотя термин «эндотелиальная дисфункция» широко используется в исследовательской сфере, его применение в клинической практике встречается не так часто и зачастую требует дополнительного обоснования.

С момента начала изучения ЭД было собрано обширное количество информации о состоянии эндотелия. Однако, несмотря на это, значительного прогресса в понимании ЭД пока не достигнуто. Эта неопределённость в знаниях о механизмах и последствиях дисфункции эндотелия является одной из

причин, затрудняющих её активное применение в рутинной клинической практике [17].

Разработка методов непосредственной оценки атеросклеротической активности путём определения степени дисфункции эндотелия и разработка принципов терапии, прямо или косвенно воздействующий на деятельность эндотелия сосудов, представляются клинически эффективными, значимыми и выполнимыми целями. При повреждении интимного слоя стенки сосудов ЭК умирают и в конечном итоге отделяются от стенки кровеносного сосуда. Отслоившиеся клетки обнаруживаются в периферической крови и называются ДЭК.

В развитии ИБС и связанных с ней осложнений, таких как ИМ, ключевую роль играют нарушения в системе гемостаза, причины которых до конца не изучены [18].

Фибриноген, тромбоциты и фФВ считаются главными элементами, обеспечивающих гемостаза крови [148].

Поддержание целостности сосудистой стенки обеспечивается проагрегантными факторами, включая фФВ, который в основном вырабатывается ЭК. Повышенная активность этого фактора в плазме крови рассматривается как индикатор повреждения сосудистой стенки [176,187,198].

Некоторые исследователи считают, что определение уровня фФВ в качестве индикатора ЭД играет большую роль при анализе тяжести поражения сосудов [197].

В недавнее время к факторам, способствующим возникновению ИБС на фоне атеросклероза коронарных артерий, стали относить ГГЦ. Это состояние обусловлено как генетическими, так и приобретёнными изменениями в обмене метионина, влияние которых может быть как внутренним, так и внешним [80].

Наиболее убедительные данные о связи ГГЦ с развитием ИБС были отмечены в мета-анализе 27 исследований, охватывающих 4000 участников [62]. В патогенезе атеросклероза и ИБС ГГЦ ассоциируется с усилением

процессов свободнорадикального окисления и выработкой активных форм кислорода, что приводит к ЭД.

Увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови значительно повышает риск тромбообразования и способствует атеросклеротической перестройке стенки сосудов [87,162].

Вопрос о сочетании концентрации гомоцистеина с другими маркерами ЭД, некоторыми факторами гемостаза и их взаимосвязь у больных с разными формами ИБС остаётся открытым и представляет научный интерес.

Исследование было осуществлено с участием 60 пациентов, страдающих разными формами ИБС. Анализ проводился в начале и после завершения 12-дневного курса лечения.

Дополнительно, аналогичные исследования были проведены однократно у группы из 20 практически здоровых индивидов, не имеющих признаков ишемической болезни сердца.

Проанализировать состояния эндотелия сосудов и гемостаза крови у больных ИБС и перенесших инфаркт миокарда было главной целью проведённого нами исследования.

Используя способ Hladovec J. (1978) в модификации Петрищева Н.Н. (2001) и собирая венозную кровь у всех респондентов, мы обнаружили и подсчитали количество ДЭК в крови.

Исследование выявило, что у пациентов с различными клиническими формами ИБС наблюдается повреждение эндотелия, проявляющееся в виде увеличения числа эндотелиоцитов, циркулирующих в кровотоке. В качестве референсных значений для десквамированных эндотелиоцитов в крови были установлены следующие показатели –  $2-4 \times 10^4$  кл/л [58].

Установлено, что до лечения среднее количество циркулирующих ДЭК в крови статистически значимо отличалось у всех обследованных основных групп в зависимости от гендерной принадлежности (таблица 3.8).

У женщин, перенесших ИМ, степень эндотелиемии несколько больше, в отличие от мужчин данной группы. В других группах (I и II) между женщинами и мужчинами степень десквамации эндотелиоцитов не отличалась.

**Таблица 3.8. – Показатель десквамированных эндотелиальных клеток в обследованных группах в зависимости от пола**

Показатель	I группа (контроль-20)		II группа (ССН-30)		III группа (ПИК-30)	
	жен (n-10)	муж (n-10)	жен (n-18)	муж (n-12)	жен (n-11)	муж (n-19)
ДЭК ( $\times 10^4$ кл/л)	4 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,5	10,5 $\pm$ 2,6*	10,8 $\pm$ 1,3*	14,2 $\pm$ 1,7*	12,5 $\pm$ 1,6*
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>					

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей между группами больных; \*p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

По-видимому, высокий уровень десквамации в III группе связан с присутствием хронического воспаления в атеросклеротическом очаге, провоцирующего нарушение функций митохондрий и вызывающего оксидативный стресс, преждевременное старение, необратимое разрушение цитоскелета в эндотелиоцитах интимы сосудов.

В основной группе респондентов было зафиксировано более выраженное увеличение числа ДЭК, что не наблюдалось в контрольной группе (таблица 3.9). Кроме того, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом данный показатель оказался выше, чем в группе пациентов с ССН II и III ФК.

Показано, что больные, имеющие различные формы ИБС, также страдают повреждением эндотелия в виде увеличения в крови числа ДЭК.

Как показано в таблице 3.9 уровень ДЭК статистически достоверно выше во всех основных группах (соответственно, в среднем 10,7 $\pm$ 1,8 $\times 10^4$ /л и 13,1 $\pm$ 1,8 $\times 10^4$ /л, при p<0,001) в сравнении со здоровыми добровольцами

( $3,9 \pm 0,9 \times 10^4 / \text{л}$ ,  $p < 0,001$ ), что совпадает с данными литературных источников [34]. При этом данный показатель отмечался более высоким у больных III группы, которые ранее перенесли инфаркт миокарда (на 18,3%), нежели больных II группы.

**Таблица 3.9. – Содержание десквамированных эндотелиальных клеток у больных с различными формами ишемической болезни сердца до лечения**

Показатель	Основная группа (n-60)		Контрольная группа (n-20)	p
	ИБС: ССН II-III ФК (n-30)	ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (n-30)		
ДЭК ( $\times 10^4 \text{кЛ/л}$ )	$10,7 \pm 1,8$ $p_1 < 0,001$	$13,1 \pm 1,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$3,9 \pm 0,9$	$< 0,001$

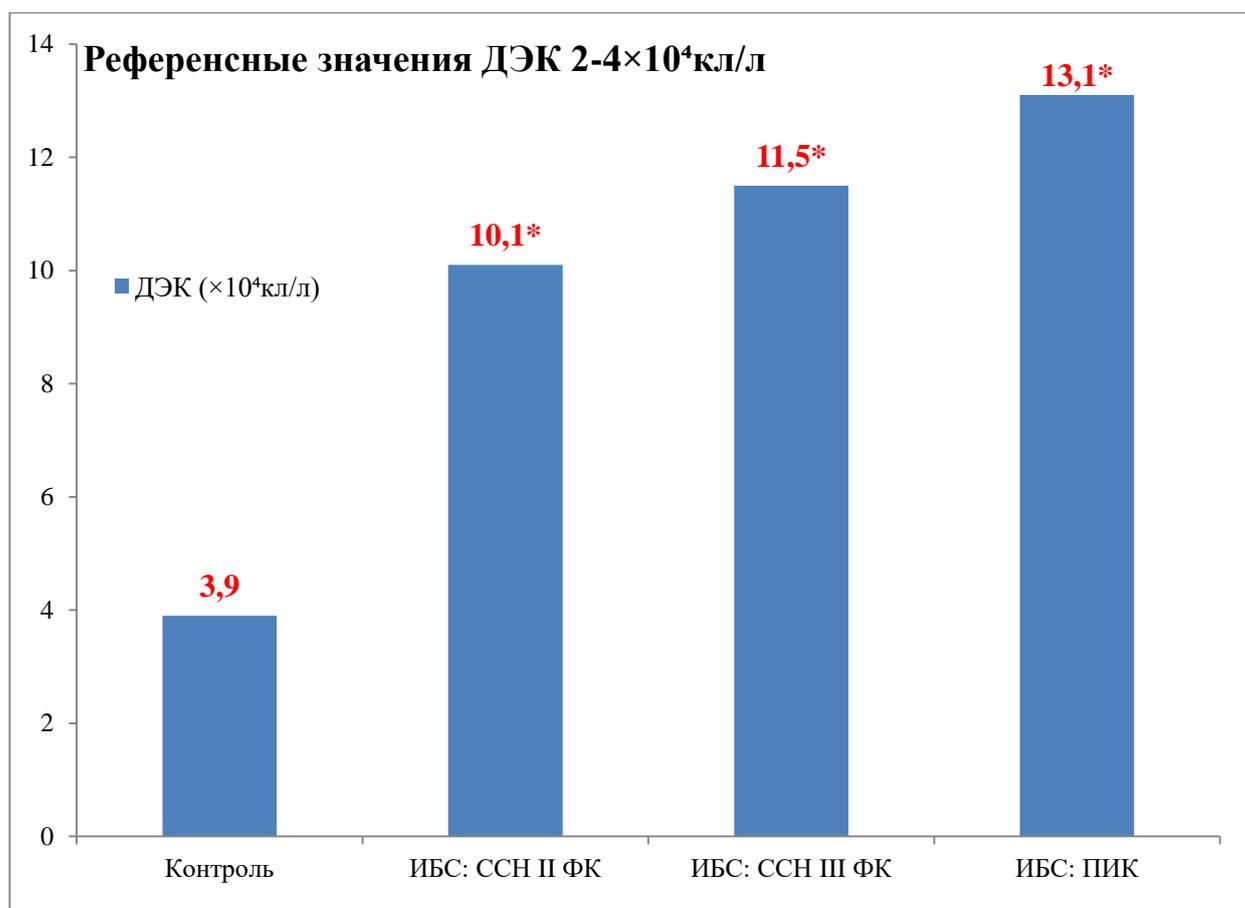
**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении средних значений (по H-критерию Краскела-Уоллиса);  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с данными контрольной группы;  $p_2$  – по сравнению с данными при стабильной стенокардии напряжения (по U-критерию Манна-Уитни)

Данный факт объясняется тем, что больные с постинфарктным кардиосклерозом перенесли заболевание более тяжело и имели в интимае сосудов более высокую степень деструктивных воспалительных процессов.

При анализе содержания ДЭК во всех группах в зависимости от характера клинического течения ИБС нами отмечено наличие взаимосвязи между уровнем ДЭК и вариантами течения ИБС. Повышение уровня ДЭК в плазме крови по мере нарастания и прогрессирования ИБС, может свидетельствовать о значительной роли ЭД в прогрессировании данной болезни (рисунок 3.5).

С развитием стенокардии и параллельным увеличением количества ДЭК наблюдается значительное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации

сосудов. Это приводит к постепенному истощению функциональных возможностей эндотелия и усугублению ЭД [146].



**Рисунок 3.5. – Показатели количества содержащихся десквамированных эндотелиальных клеток в плазме крови в зависимости от характера течения ишемической болезни сердца**

**Примечание:** \*- разность показателей достоверна ( $<0,001$ ) по отношению к группе контроля (по U-критерию Манна-Уитни).

В обследованных группах больных была также изучена степень выраженности ЭД по количеству ДЭК, и результаты обобщены в таблицу 3.10, из которой можно заключить, что III степень тяжести ЭД отмечается чаще у больных с диагнозом постинфарктный кардиосклероз, по сравнению с II группой больных (при  $p < 0,05$ ), и напротив, у III группы реже отмечается II степень тяжести ЭД по сравнению с II группой (при  $p < 0,05$ ). Как показали дальнейшие исследования, IV степень тяжести ЭД отмечается в группе больных, имеющих постинфарктный анамнез (10%).

**Таблица 3.10. – Распределение обследуемых групп по результатам десквамированных эндотелиальных клеток в зависимости от степени тяжести дисфункции эндотелия до лечения**

Степень тяжести ЭД	Количество ДЭК	I группа (контроль)		II группа (ССН II-III ФК)		III группа (ПИК)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>0</b>	<b>0-4</b>	17	85	0	0	0	0
<b>I</b>	<b>5-6</b>	3	15	2	6,7	0	0
<b>II</b>	<b>7-12</b>	0	0	21	70	16	53,3
<b>III</b>	<b>13-18</b>	0	0	7	23,3	11	36,7
<b>IV</b>	<b>19-25</b>	0	0	0	0	3	10
<b>V</b>	<b>&gt;25</b>	0	0	0	0	0	0

**Примечание:** % - от общего количества больных

В контрольной группе обследованных у 17 (85%) не выявлена ЭД, но показатель ДЭК находился на более высоком физиологическом уровне, что связано с наличием у них некоторых факторов риска, влияющих на сосудистый эндотелий.

Представляло интерес определение содержания ДЭК у больных с разными формами ИБС по степени тяжести ЭД. Отмечается их заметное увеличение на фоне прогрессирования ЭД, особенно у больных, которые в анамнезе имели перенесённый ИМ (таблица 3.11).

В группе пациентов с ПИК, имеющих III–IV степень тяжести дисфункции эндотелия, был зафиксирован высокий уровень десквамации ЭК. Средний показатель ДЭК у данной категории больных составил  $15,3 \pm 2,2 \times 10^4$  клеток на литр, что статистически значимо отличается, как от данных контрольной группы, так и от показателей у пациентов со ССН II-III ФК с III-IV степенью эндотелиальной дисфункции.

**Таблица 3.11. – Содержание циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток у больных ишемической болезнью сердца**

Группы обследованных больных	n	Показатель
		ДЭК ( $\times 10^4$ кл/л)
Контроль	20	3,9 $\pm$ 0,9
ИБС: ССН II-III ФК с эндотелиальной дисфункцией I-II степени тяжести	23	9,43 $\pm$ 1,3*
ИБС: ССН II-III ФК с эндотелиальной дисфункцией III-IV степени тяжести	7	14,7 $\pm$ 1,6*
ИБС: ПИК с эндотелиальной дисфункцией I-II степени тяжести	16	11,2 $\pm$ 0,7* <sup>1</sup>
ИБС: ПИК с эндотелиальной дисфункцией III-IV степени тяжести	14	15,3 $\pm$ 2,2* <sup>1</sup>

**Примечание:** \*- разность показателей достоверна (<0,001) по отношению к группе контроля, <sup>1</sup>p<0,01 – при сравнении с данными больных ССН II-III ФК (по U-критерию Манна-Уитни)

Предположительно, это трактует в большей мере присутствие патологических явлений в интима сосудов у больных с ПИК, что создаёт условия для более тяжёлого течения и развития осложнений ИБС.

В зависимости от длительности постинфарктного анамнеза, как будет выглядеть динамика уровней ДЭК в плазме крови у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, представляло особый интерес (таблица 3.12).

**Таблица 3.12. – Содержание десквамированных эндотелиальных клеток у пациентов в зависимости от длительности инфарктного анамнеза**

Длительность анамнеза (лет)	0-5	6-10	11-15	15 и выше
ДЭК	11,6 $\pm$ 0,3	14,05 $\pm$ 0,6	12,2 $\pm$ 0,4	11,25 $\pm$ 0,5

Как видно из таблицы 3.12, нам не удалось выявить связь показателей ДЭК в периферической крови в зависимости от длительности анамнеза

инфаркта миокарда. Самый высокий показатель ДЭК наблюдается у больных, у которых постинфарктный анамнез составляет от 6 до 10 лет. Напротив, самый низкий показатель был обнаружен у больных с анамнезом более 15 лет. Результаты исследования статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Более того, нами обнаружена обратная корреляционная связь показателей ДЭК с длительностью инфарктного анамнеза, начиная с 10 лет и более. Может, это связано со стабилизацией атеросклеротической бляшки и регрессом ЭД на фоне постоянной контролируемой терапии и действия на факторы риска, с целью снижения их эффектов на этот патологический процесс.

Высокий уровень ЦЭК, как чувствительный маркёр ЭД в периферической крови, при разных клинических формах ИБС объясняется их интеграцией в патологический процесс развития атеросклероза сосудов. Повреждение и отторжение ЭК приводят к увеличению количества микротромбов в крови, которые существенно нарушают регуляторную функцию эндотелия, вызывая дистрофические процессы, некрозы и различные степени ЭД. Таким образом, ЭД занимает ключевое место в патогенезе атеросклероза. Назначение патогенетической терапии пациентам с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить прогноз ИБС.

Поддержание функции эндотелия имеет большое значение для профилактики ИБС и укрепления кардиоваскулярного и кардиометаболического здоровья. После двухнедельного комплексного стационарного лечения традиционно используемыми препаратами ( $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, антиагреганты, антагонисты кальция) отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) уменьшение числа циркулирующих эндотелиоцитов от  $11,9 \pm 1,8 \times 10^4$  кл/л в среднем в обеих основных группах до  $8,1 \pm 1,5 \times 10^4$  кл/л (рисунок 3.6).

Динамика снижения уровня ДЭК у всех респондентов основной группы составила 32%, но всё же была в два раза больше, чем показатели контрольной группы.



**Рисунок 3.6. – Сравнение показателей уровня десквамированных эндотелиальных клеток в обследованных группах до и после комплексной терапии**

В результате, уровень эндотелиемии в крови после терапии приблизился к референсным значениям у пациентов II группы на 27,1% и 35,1% у пациентов III группы от исходного уровня (таблица 3.13).

**Таблица 3.13. – Влияние комплексной терапии на уровень десквамированных эндотелиальных клеток у больных с различными формами ишемической болезни сердца**

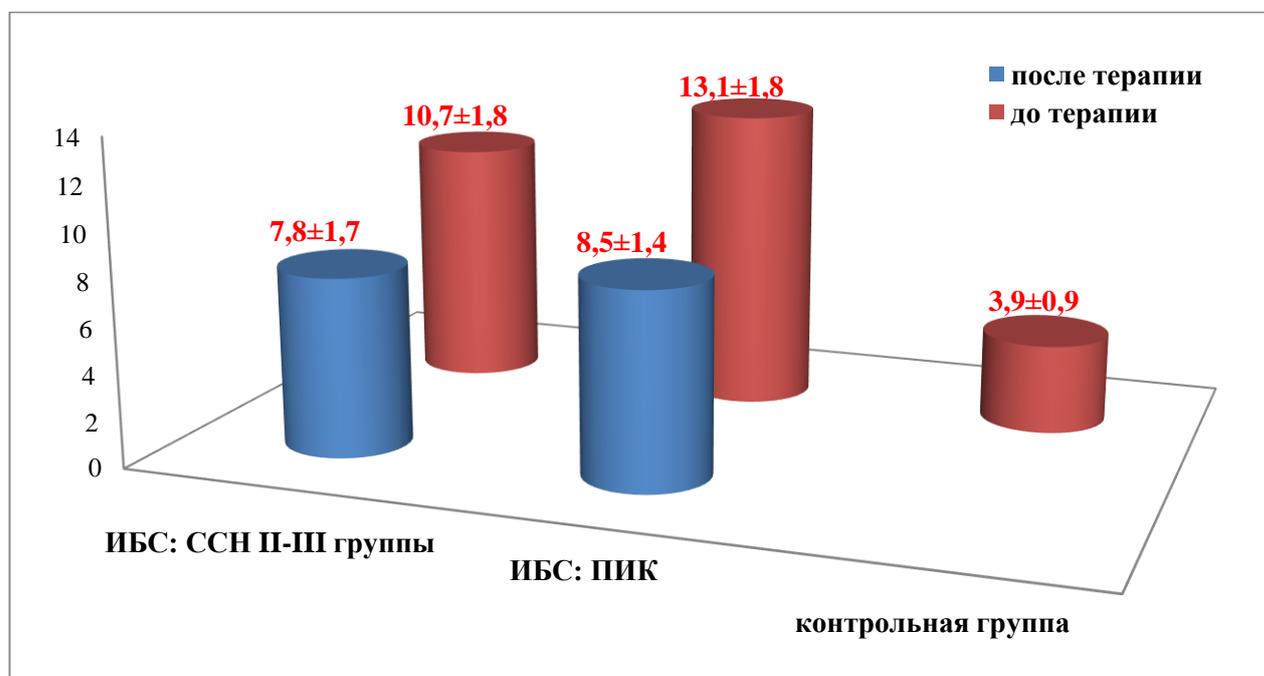
Показатель	Основная группа (n-60)		Контрольная группа (n-20)	p
	ИБС: ССН II-III ФК (n-30)	ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (n-30)		
ДЭК ( $\times 10^4$ кл/л)	7,8 $\pm$ 1,7 $p_1 < 0,001$	8,5 $\pm$ 1,4 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,9 $\pm$ 0,9	>0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении (по H-критерию Краскела-Уоллиса);  $p_1$  – по сравнению с данными

контрольной группы;  $p_2$  – по сравнению с данными при стабильной стенокардии напряжения (по U-критерию Манна-Уитни).

Таким образом, после терапии в среднем уровень ДЭК у больных II группы снизился в меньшей степени, нежели III группы. Однако у 11 (36,6%) пациентов II группы показатель ДЭК после проведенной терапии приблизился к референсным значениям ( $5,5 \pm 0,7 \times 10^4$  кл/л). Из них у 3 (10%) больных наблюдались физиологические значения уровня ДЭК ( $4 \times 10^4$  кл/л), в отличие от III группы, в которой ни один пациент не имел уровень эндотелиемии меньше, чем целевой. Вероятно, это ассоциировано с тем, что больные с постинфарктным кардиосклерозом имеют больше атеросклеротического анамнеза, больше объема деструкции эндотелия коронарных сосудов на фоне нарушения его репарации, а также из-за большего сочетания факторов риска ИБС.

Сопоставление уровней ДЭК у больных II и III группы до и после терапии продемонстрировало достоверность различий ( $<0,001$ ), что подтверждает позитивность эффекта базисной терапии и аргументирует комплексное лечение в коррекции обнаруженных изменений (рисунок 3.7).



**Рисунок 3.7. – Показатель десквамированных эндотелиальных клеток в крови в обследованных группах**

В периферической крови у больных обеих групп содержание ДЭК было достоверно выше, превышая на 2,74 (ССН) и 3,35 (ПИК) раза соответственно, чем у здоровых доноров до стандартной терапии. Однако, после стандартной терапии численность ДЭК в обеих группах оказалась на уровне II степени ЭД (таблица 3.14), что требует, кроме базисной терапии, ещё включить в алгоритм лечения эндотелиопротекторы (в том числе донаторы оксида азота).

Как повлияло лечение на степень тяжести эндотелиальной дисфункции, по результатам численности циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови всех обследованных групп, показано в таблице 3.14.

**Таблица 3.14. – Показатель десквамированных эндотелиальных клеток у пациентов наблюдаемых групп в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции после терапии**

Степень тяжести ЭД	Количество ДЭК	I группа (контроль)		II группа (ССН II-III ФК)		III группа (ПИК)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>0</b>	<b>0-4</b>	17	85	3	10	0	0
<b>I</b>	<b>5-6</b>	3	15	8	26,7	4	13,3
<b>II</b>	<b>7-12</b>	0	0	16	53,3	26	86,7
<b>III</b>	<b>13-18</b>	0	0	3	10	0	0
<b>IV</b>	<b>19-25</b>	0	0	0	0	0	0
<b>V</b>	<b>&gt;25</b>	0	0	0	0	0	0

**Примечание:** % - от общего количества больных

Как видно из таблицы, после проведённой терапии у 3 (10%) больных II группы уже не наблюдалась ЭД. 6 (20%) пациентов перешли из II степени тяжести ЭД в I степень тяжести ЭД. В 3,5 раза уменьшилось количество

больных, имеющих III степень тяжести ЭД. Что же касается больных, ранее перенесших ИМ, то после лечения все 11 больных, которые имели III степень тяжести ЭД, регрессировали во II степень тяжести ЭД. До лечения никто из этой группы не имел I степени ЭД, но после терапии у 4 (13,3%) больных отмечена I степень тяжести ЭД. Ни у кого из обследованных респондентов по результатам ДЭК после лечения не выявлены IV и V степени тяжести ЭД.

Средние показатели уровня содержания циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов у пациентов с разными формами ИБС до и после терапии представлены в таблице 3.15.

**Таблица 3.15. – Содержание десквамированных эндотелиальных клеток у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца до и после терапии**

Показатель	ИБС: ССН II-III ФК (n-30)		
	до лечения	после лечения	P
ДЭК ( $\times 10^4$ кл/л)	10,7 $\pm$ 1,8	7,8 $\pm$ 1,7	<0,001
Показатель	ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (n-30)		
	до лечения	после лечения	P
ДЭК ( $\times 10^4$ кл/л)	13,1 $\pm$ 1,8	8,5 $\pm$ 1,4	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Результаты настоящего исследования продемонстрировали увеличение численности ДЭК в обеих основных группах относительно числа указанных клеток у здоровых доноров, что согласуется с данными литературы [76].

В качестве основного патогенетического фактора ИБС и атеросклероза в целом выступает ЭД, которая сопровождается усиленным апоптозом ЭК, их

слушиванием с сосудистой стенкой и выходом в периферический кровоток [185].

Поскольку количество ДЭК отражает степень повреждения эндотелия [144, 145], а у больных с постинфарктным кардиосклерозом отмечено увеличение численности ДЭК в крови, по сравнению с I и II группой, возможно более тяжёлое повреждение коронарных сосудов и расширение зоны воспаления. Примечательно, что на фоне комплексной терапии у больных II и III групп сопровождалось снижением содержания циркулирующих ДЭК, свидетельствующих об уменьшении выраженности деструкции эндотелия сосудов на фоне снижения активности воспалительного процесса и восстановления процесса репарации микрососудов.

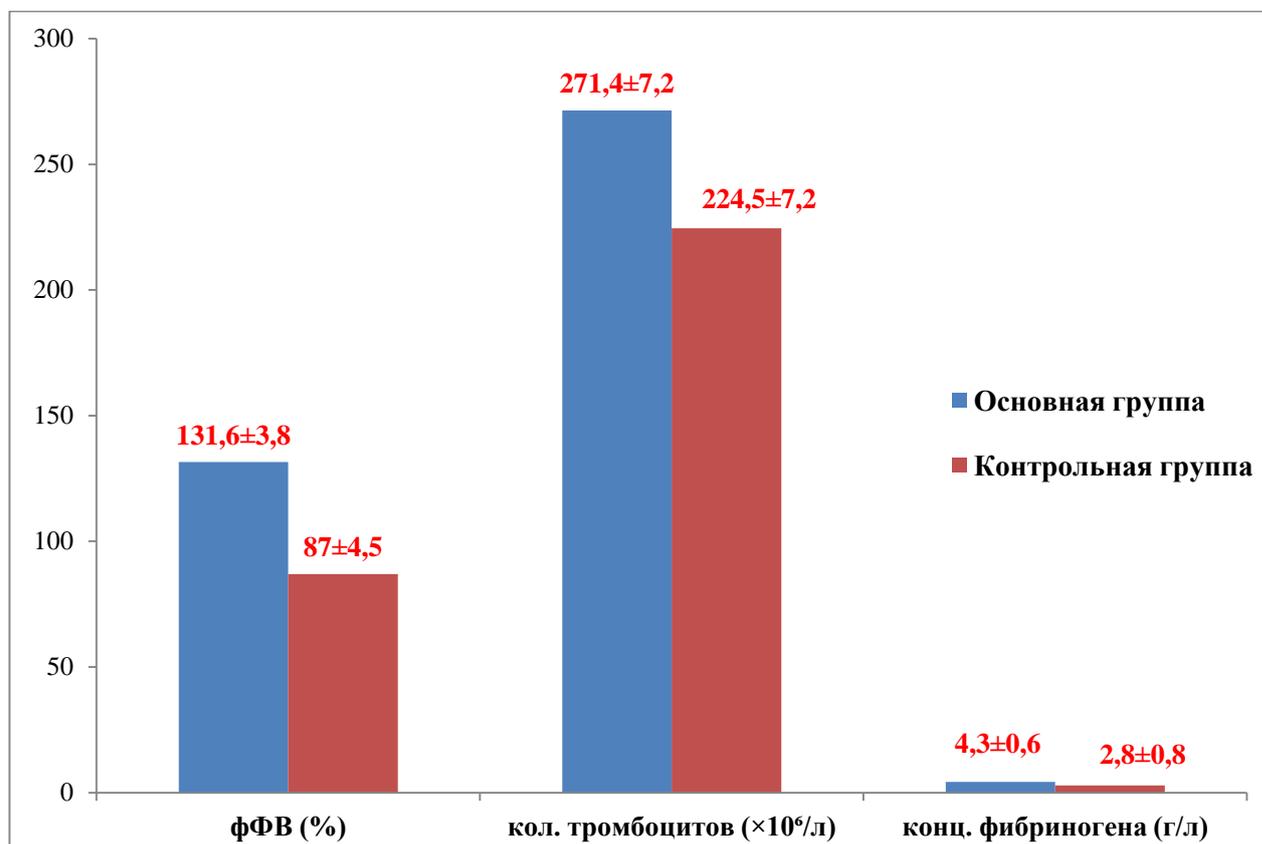
В нормальных условиях стенка сосуда обладает способностью противостоять образованию тромбов. Для оценки данного состояния исследуют уровни кровяных регуляторов процессов коагуляции и фибринолиза, продуцируемых в эндотелиальной ткани, а также исследуют показатели гемостаза [130,131].

Фактор Виллебранда выступает как ключевой показатель снижения тромборезистентности сосудистого эндотелия. В рамках оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза у пациентов с разнообразными клиническими проявлениями ИБС проводилось исследование активности фФВ, уровня содержания тромбоцитов и концентрации фибриногена. Отклонения со стороны показателей активности фФВ указывают на наличие расстройств антиагрегантной и антикоагулянтной функций, поражения эндотелиоцитов с нарушением функции эндотелия [170]. Референсные (нормальные) значения активности фФВ находятся в диапазоне от 50% до 150%.

Изучение активности фФВ проводилось с целью оценки его способности запускать агглютинацию тромбоцитов при добавлении антибиотика ристомицина. Для подсчёта числа тромбоцитов проводилось фазово-

контрастное микроскопическое исследование. Определение уровня фибриногена осуществлялось с применением гравиметрического метода.

В целом, в рассматриваемых группах больных гемостазиологические параметры в среднем не выходили за верхние пределы референсных значений, а если были повышены, то незначительно (рисунок 3.8).

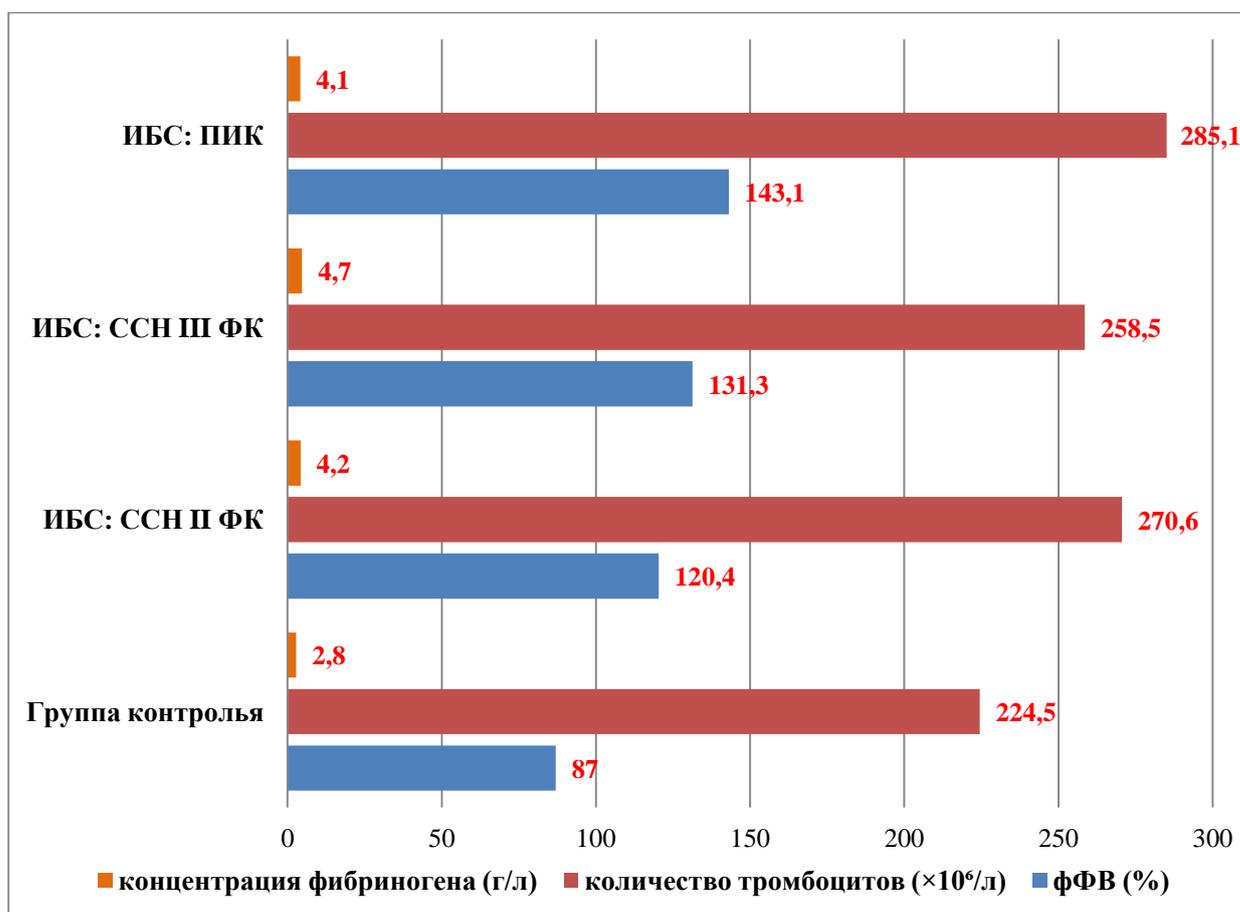


**Рисунок 3.8. – Сравнение показателей гемостаза периферической крови у всех обследованных групп**

При сравнении показателей гемостаза у основных групп была выявлена склонность к тромбообразованию. Наблюдалась так называемая умеренная активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза.

В ходе анализа результатов исследования было обнаружено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение показателей активности фФВ, увеличение содержания в плазме крови фибриногена и числа тромбоцитов в группе наблюдаемых больных перед проведением терапии по отношению к группе практически здоровых лиц (рисунок 3.9). В ходе исследования активности фФВ у больных с ИБС наблюдалась его заметная динамика в

пределах от 85% до 196%. В обеих основных группах у 8 (26,7%) пациентов отмечалось значительное увеличение показателя активности фФВ выше референсных значений.



**Рисунок 3.9. – Сравнение показателей гемостаза в группе больных с разными клиническими формами ишемической болезни сердца и группе контроля до лечения**

При рассмотрении уровня фФВ у больных с разными формами ИБС выявлено наибольшее повышение уровня активности фФВ, чем у больных с ПИК ( $p < 0,05$ ), при этом в данной группе данный показатель составил  $143,1 \pm 5,6\%$ , в то время как у пациентов со ССН II ФК уровень данного показателя был равен  $120,4 \pm 3,9\%$ , у пациентов со ССН III ФК –  $131,3 \pm 2,1\%$ .

Уровень активности фФВ в группе пациентов с разными формами ИБС статистически значимо превысил данный показатель, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, уровень активности фФВ возрастал параллельно с увеличением степени тяжести разных форм ИБС, что вероятно обусловлено более тромбогенным потенциалом с более тяжёлым течением ИБС. Что же касается содержания тромбоцитов и фибриногена, то здесь мы не выявили закономерного повышения данных показателей в зависимости от класса тяжести ИБС. У больных, перенесших ИМ, уровень фибриногена был меньше, чем у пациентов со ССН III ФК ( $4,1 \pm 0,9$  г/л и  $4,7 \pm 0,4$  г/л соответственно,  $p < 0,05$ ). Показатель численности тромбоцитов был больше у больных, перенесших ИМ ( $285,1 \pm 6,9 \times 10^6/\text{л}$ ), но у больных со ССН II ФК данный показатель был больше по сравнению с больными ССН III ФК ( $270,6 \pm 7,5 \times 10^6/\text{л}$  и  $258,5 \pm 7,3 \times 10^6/\text{л}$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Таким образом, уровень фФВ, тромбоцитов и фибриноген в нашем исследовании отражали тяжесть клинического течения ИБС, и эти показатели зависели от характера течения в данной группе больных. Первоначальные уровни оцениваемых показателей состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного при различных клинических формах ИБС представлены в таблице 3.16.

**Таблица 3.16. - Гемостазиологические показатели у здоровых доноров и у больных с разными формами ишемической болезни сердца в исходном состоянии**

Показатель	I группа Контрольная группа (n-20)	Основная группа (n-60)		P
		II группа ИБС: ССН II-III ФК (n-30)	III группа ИБС: ПИК (n-30)	
<b>Фактор фон Виллебранда (%)</b>	$87,0 \pm 4,5$	$125,8 \pm 3,0^*$	$143,1 \pm 5,6^*$	$< 0,05$
<b>Фибриноген (г/л)</b>	$2,8 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,9^*$	$4,1 \pm 0,9^*$	$< 0,05$
<b>Тромбоциты (<math>10^6/\text{л}</math>)</b>	$224,5 \pm 7,2$	$264,5 \pm 7,4^*$	$285,1 \pm 6,9^*$	$> 0,05$

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей при множественном сравнении средних значений различных форм ИБС с учётом средних

показателей контрольной группы (по H-критерию Краскела-Уоллиса); \*-  $p < 0,001$  – при сравнении показателей с данными контрольной группы (по U-критерию Манна-Уитни)

Из таблицы следует, что до лечения у больных II и III группы уровень активности фФВ составил на 30,8% и 39,2% больше, соответственно, по сравнению с данными здоровых лиц. Обращали на себя внимание уровень фибриногена, который был выше у II группы ( $4,4 \pm 0,9$ ), по сравнению с I и III группами ( $2,8 \pm 0,8$  и  $4,1 \pm 0,9$ , соответственно).

Последующий анализ выявил, что количество тромбоцитов возрастало в соответствии с уровнем тяжести клинических проявлений ИБС и было несколько выше, чем в контрольной группе здоровых лиц.

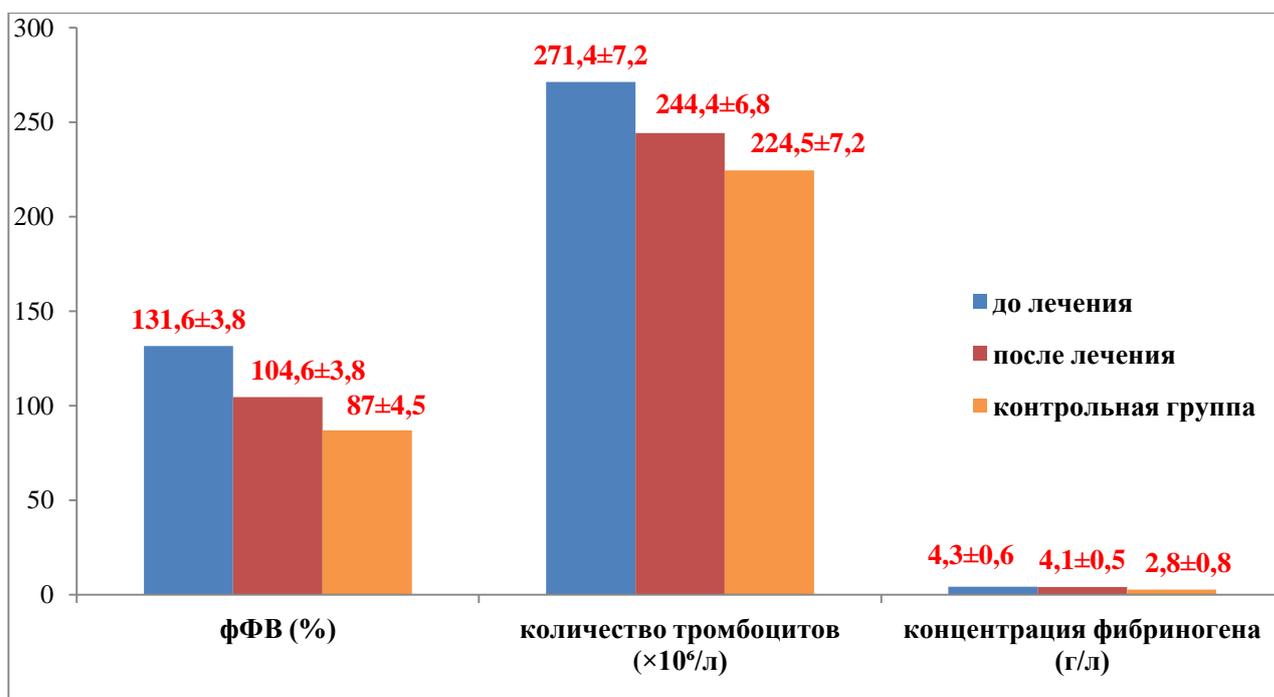
Различия в показателях числа тромбоцитов между группами оказались статистически незначимыми ( $> 0,05$ ). Тем не менее относительно показателей здоровых доноров, содержание тромбоцитов во всех основных группах являлось значимо больше ( $p < 0,001$ ).

Увеличение показателей гемостаза у пациентов с ИБС, выявленное в результате анализа, находит своё подтверждение в литературных источниках [4,175].

Увеличение уровня фФВ, концентрации фибриногена и числа тромбоцитов отмечалось на фоне расширения участков атеросклеротического поражения и усугубления воспалительных процессов в интима сосудистой стенки.

В связи с тем, что повреждение эндотелия и обнажение субэндотелиальных структур у больных, перенесших инфаркт, и у пациентов со ССН носили тяжёлый характер, нежели у контрольной группы, уровень гемостазиологических параметров был выше в исходном состоянии.

После проведённого двухнедельного стационарного лечения больных в исследуемых группах нами была отмечена положительная динамика с уменьшением показателей фФВ, уровня содержания в крови фибриногена и числа тромбоцитов (рисунок 3.10).



**Рисунок 3.10. – Сравнение параметров гемостаза в обследованных группах до и после терапии**

Как видно из рисунка, после базисной терапии наблюдается тенденция к улучшению гемореологических свойств крови в основной группе, но, тем не менее, ни активность фФВ, ни концентрация фибриногена и ни численность тромбоцитов не достигли показателей контрольной группы. В среднем, после терапии отмечено на 16,8% повышение активности фФВ, на 8,14% больше численность тромбоцитов и на 31,7% повышенные концентрации фибриногена по отношению к группе контроля ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно).

Также нами проведено сравнение данных показателей до и после лечения отдельно по нозологическим формам ИБС со средними значениями (таблица 3.17).

**Таблица 3.17. – Влияние терапии на динамику параметров гемостаза крови у лиц разных клинических форм ишемической болезни сердца**

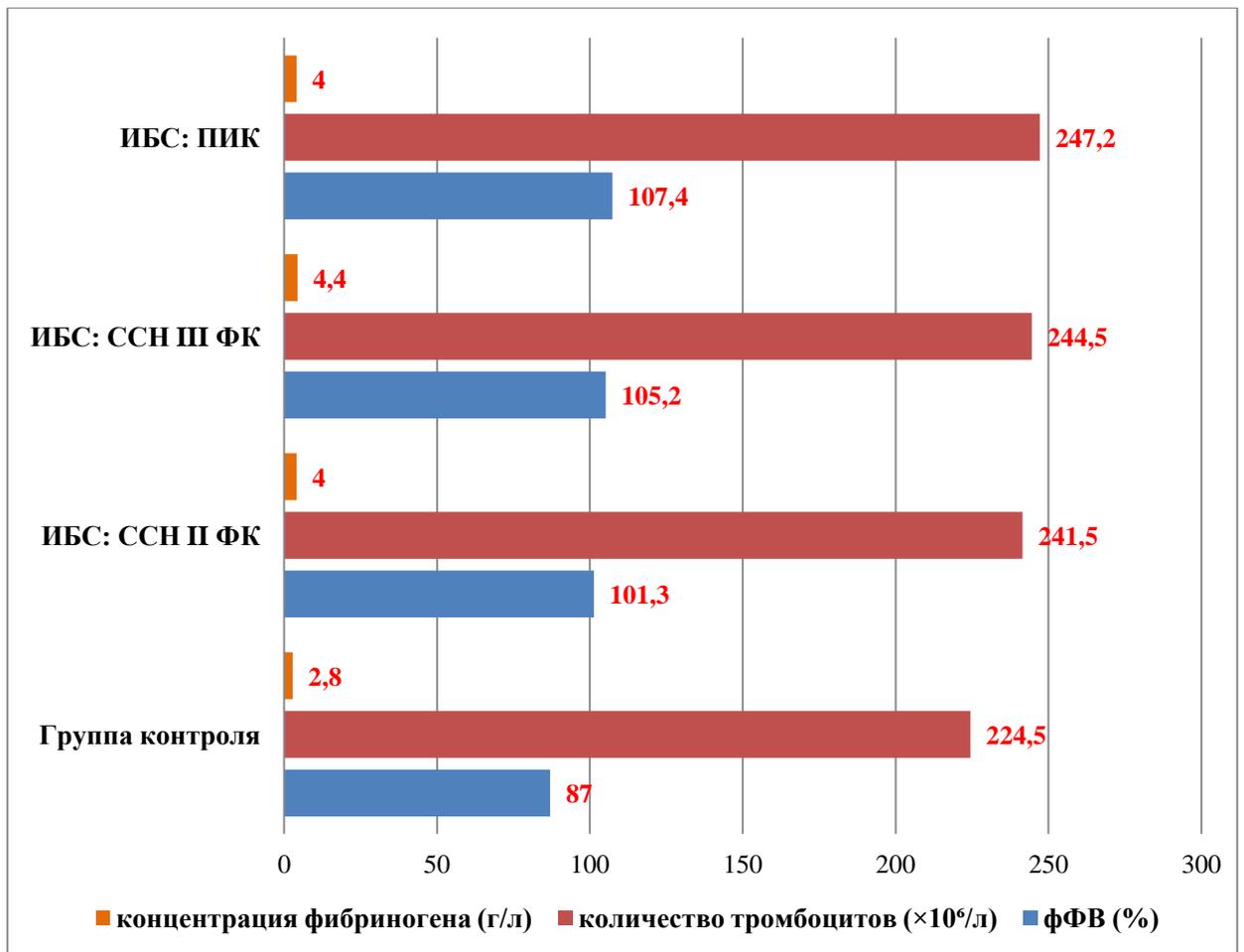
Показатель	ИБС: ССН II-III ФК (n-30)		
	До лечения	После лечения	P
Фактор фон-Виллебранда (%)	125,8±3,0	102,5±4,6	<0,01

Продолжение таблицы 3.17

Фибриноген (г/л)	4,4±0,9	4,2±0,8	<0,05
Тромбоциты (×10 <sup>6</sup> /л)	264,5±7,4	243,0±6,5	<0,001
<b>Показатель</b>	<b>ИБС: ПИК (n-30)</b>		
	До лечения	После лечения	P
Фактор фон-Виллебранда (%)	143,1±5,6	107,4±5,0	<0,001
Фибриноген (г/л)	4,1±0,9	4,0±0,8	<0,05
Тромбоциты (×10 <sup>6</sup> /л)	285,1±6,9	247,2±7,4	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Как видно из таблицы, все параметры гемостаза у больных с разными клиническими формами ИБС после терапии достоверно снизились в сравнении с аналогичными показателями до терапии. Наиболее значимая динамика до и после терапии по отношению фФВ отмечена у больных, перенесших ИМ, и у больных со ССН III ФК (24,9% и 19,8% соответственно,  $p < 0,01$ ). По отношению к численности тромбоцитов, наиболее значимые изменения до и после терапии отмечены у больных с постинфарктным кардиосклерозом и у больных со стабильной стенокардией напряжения II ФК (13,2% и 10,7%, соответственно,  $p < 0,001$ ). Что же касается динамики концентрации фибриногена, то наибольшая коррекция наблюдалась у пациентов со ССН II и III ФК (10,7% и 13,2% соответственно,  $p < 0,05$ ). На основании анализа данных, можно полагать, что после терапии гемостатический статус в целом был выше у больных, которые ранее перенесли ИМ, и у больных ССН по отношению к группе контроля (рисунок 3.11). Всё это свидетельствует о наличии умеренной взаимосвязи между клиническим статусом больных, повреждением эндотелия сосудов и активностью тромбогенного потенциала крови.



**Рисунок 3.11. – Сравнение показателей гемостаза в группе больных с разными клиническими формами ишемической болезни сердца и в группе контроля после лечения**

Продемонстрировано, что в развитии и прогрессировании ИБС, даже до фатальных исходов, одна из ведущих ролей принадлежит нарушению гемостатической функции эндотелия сосудов. Для того чтобы снизить риск образования тромбов и недопущения неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС целесообразно применять патогенетический принцип терапии, подразумевающий использование эндотелиопротекторов, антикоагулянтов и антиагрегантов у данных больных [119,135].

Таким образом, полученные результаты после проведенной терапии (положительная динамика обратного развития ЭД и гемостатических параметров) аргументировали главную задачу эндотелиоцитов в поддержании стабильности внутрисосудистого гемостаза.

### **3.3. Результаты определения уровня гомоцистеина в исследуемых группах до и после лечения**

На сегодняшний день идентифицировано множество факторов разнообразного происхождения, которые способствуют развитию и прогрессированию ИБС. Среди них выделяют нарушение липидного спектра крови, повышенное АД, избыточный вес, табакокурение, недостаток физической активности и сахарный диабет [136].

Результаты исследований на международном уровне указывают на то, что стандартные факторы риска атеросклероза не полностью охватывают все аспекты развития кардиоваскулярных патологий. Недавно был установлен ряд так называемых «новых» факторов риска, в числе которых ключевую роль играет увеличение концентрации гомоцистеина в крови [86,124].

Механизмы влияния гомоцистеина на состояние стенки сосудов продолжают быть предметом научных дискуссий. К основным предполагаемым направлениям относятся: нарушение функционирования эндотелия, повышение окислительного стресса, а также стимуляция процессов тромбообразования и коагуляции [159].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как ведущий механизм, через который воздействуют различные факторы риска, способствуя развитию и прогрессированию ИБС. В рамках современных исследований в области кардиологии особое внимание уделяется роли окислительного стресса как начального этапа ЭД. Данный процесс характеризуется скоплением свободных радикалов внутри клетки, что оказывает негативное воздействие на структурную и функциональную целостность эндотелиоцитов [174].

Гомоцистеин, являющийся продуктом переработки метионина, способствует усилению окислительного стресса, нарушению функционирования эндотелия, увеличению АД и формированию тромбозов. Это вещество значительно увеличивает вероятность развития атеросклероза, ИБС и поражения периферических артерий [129,161]. Гомоцистеин признается атерогенным агентом, оказывающим критическое воздействие на начальные

этапы атеросклеротического процесса, включая подавление роста клеток эндотелия, прооксидантные эффекты и стимуляцию митогенной активности в ГМК для синтеза коллагена в контексте атеросклероза [193].

Таким образом, результатом упомянутых процессов становится формирование ЭД, а затем и структурных, а также геометрических изменений в стенке сосудов. Это, в свою очередь, приводит к возникновению различных форм ИБС и вызывает осложнения, такие как ИМ.

Хотя большое количество научных публикаций подтверждает патологическую и клиническую значимость ГГЦ, встречаются исследования, отрицающие вклад ГЦ в развитии главных сердечных заболеваний и её связь с ведущими факторами риска появления разнообразных форм ИБС [147].

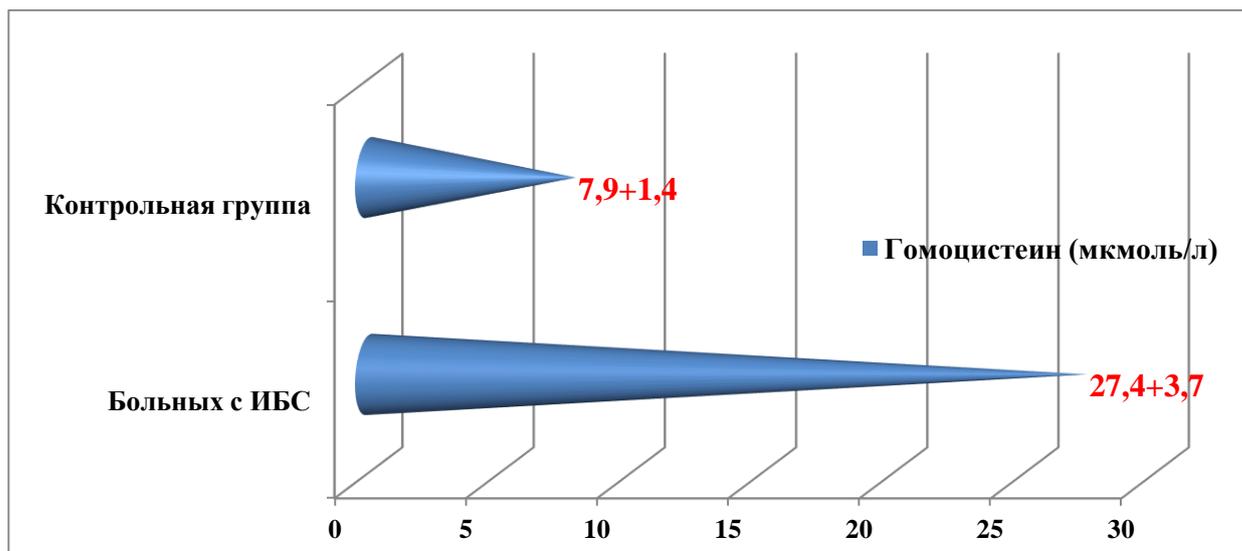
Следовательно, требуются дополнительные исследования для выяснения влияния гомоцистеинемии на механизм развития ИБС. Кроме того, важно разработать стандарты для лабораторной диагностики гипергомоцистеинемии. Нами было принято решение изучить взаимосвязь между уровнем ГЦ до начала и после завершения лечебного курса с ИБС.

Концепция профилактики ИБС продолжает базироваться на идее факторов риска, под которыми подразумеваются условия и обстоятельства, способствующие появлению и прогрессированию данной патологии. Ключевой метод борьбы с сердечно-сосудистыми патологиями, в частности, с инфарктом миокардом, представляет установление и заблаговременную ликвидацию факторов риска для ИБС. Высокая концентрация ГЦ, помимо известных других факторов, в последнее время, рассматривается как одно из возможных главных звеньев патогенеза ишемической болезни сердца. Несмотря на продолжительное обсуждение в научных кругах роли ГГЦ в формировании и прогрессировании атеросклероза, полученные данные до сих пор остаются разноречивыми и порой противоречивыми. Это подчёркивает необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение влияния уровня ГЦ в крови на развитие ИБС.

Ещё одной из задач данного исследования явилось получение сравнительной характеристики концентрации ГЦ у больных ИБС до и после лечения, как одного из потенциальных маркёров ЭД. Определяли уровень ГЦ в плазме крови в Лечебно-диагностическом учреждении «Ахвар-Ахват» с помощью новейшего медицинского оборудования SIEMENS IMMULITE 2000 XPi с использованием комплекта реагентов Homocysteine FS (DyaSis).

Для взрослых нормальный уровень ГЦ в крови составляет менее 15 мкмоль/л. Показатели выше этого значения свидетельствуют о ГЦ, которая имеет три степени: умеренная – ГЦ от 15 до 30 мкмоль/л, средняя – ГЦ от 30 до 100 мкмоль/л и тяжёлая – ГЦ выше 100 мкмоль/л [106].

При анализе уровня ГЦ в группах больных ИБС отмечен достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокий уровень этого параметра по отношению к практически здоровым донорам на 3,5 раза больше (рисунок 3.12).



**Рисунок 3.12. – Сравнение уровня гомоцистеина у больных ишемической болезнью сердца и контрольной группы**

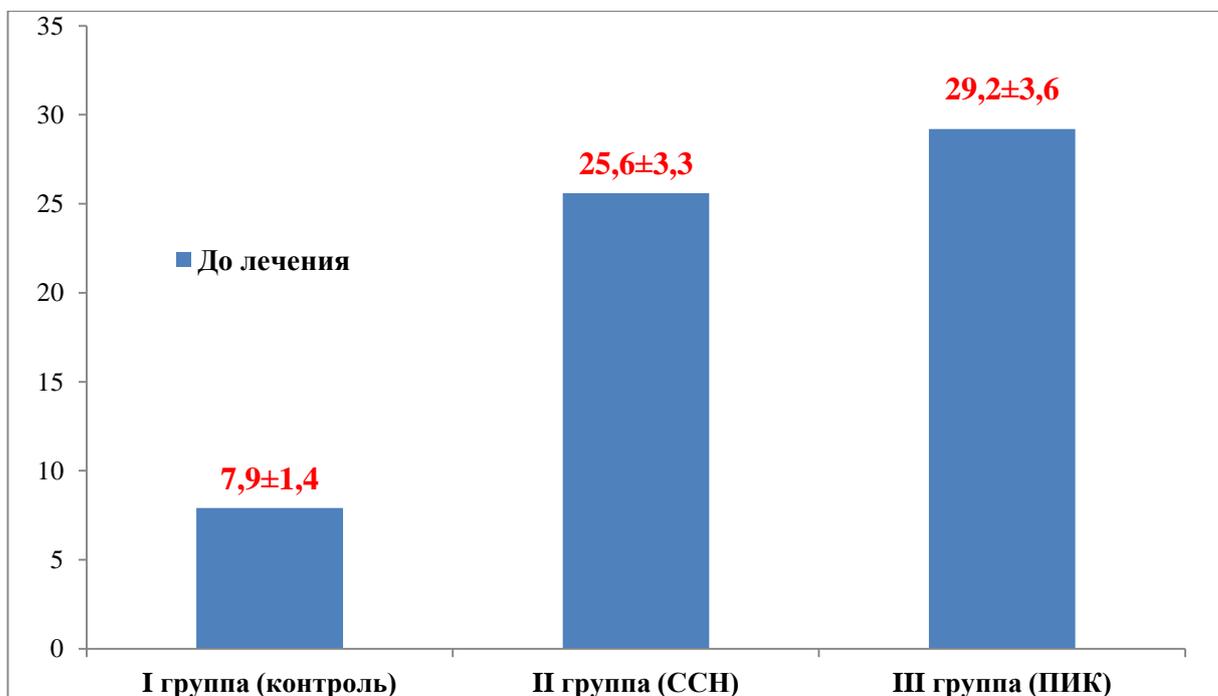
Уровень ГЦ у больных с ишемической болезнью сердца колебался от 10,8 мкмоль/л до 50 мкмоль/л. Диапазон концентрации ГЦ у практически здоровых людей составил 5,6-10 мкмоль/л.

Анализ полученных данных показывает, что уровень ГЦ у 100% (n-60) больных ИБС повышен по сравнению со средним уровнем такового у здоровых лиц, а у 91,6% (n-55) – выше референсных значений.

Только у 8,3% (n=5) отмечена нормогомоцистеинемия. Известно, что аутоокисление высокого уровня ГЦ вызывает образование свободных радикалов, оказывающих негативное воздействие на ЭК и усиливающих атерогенез. ГЦ оказывает неблагоприятное воздействие на механизмы регуляции тонуса сосудов и системы гемостаза, что указывает на большую значимость этого фактора в патогенезе сосудистой патологии.

В первые дни обращения в стационар средний показатель ГЦ у пациентов II группы составил  $25,6 \pm 3,3$  мкмоль/л,  $29,2 \pm 3,6$  мкмоль/л было у больных с постинфарктным анамнезом (III группа), что согласуется с данными других авторов [59].

Этот результат оправдывает теорию «чем больше атеросклероз распространён у больного, тем выше показатель гомоцистеина». А вот в группе контроля ГЦ в среднем составил  $7,9 \pm 1,4$  мкмоль/л. Самый высокий показатель отмечается у больных, ранее перенесших ИМ, и был больше на 12,3% по отношению к больным ССН II-III ФК. Отмечается статистически достоверное повышение уровня ГЦ в основной группе по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3.13).



**Рисунок 3.13. – Средние значения уровня гомоцистеина в обследованных группах до терапии**

Безусловный интерес представляло распределение обследованных больных в зависимости от степени гипергомоцистеинемии (таблица 3.18).

**Таблица 3.18. – Распределение всех групп, обследованных по степени гипергомоцистеинемии (%)**

Степень ГГЦ	I группа (n-20)	II группа (n-30)	III группа (n-30)
Умеренная (15-30мкмоль/л)	-	70%	66,7%
Средняя (30-100мкмоль/л)	-	23,3%	33,3%
Тяжёлая (>100мкмоль/л)	-	-	-

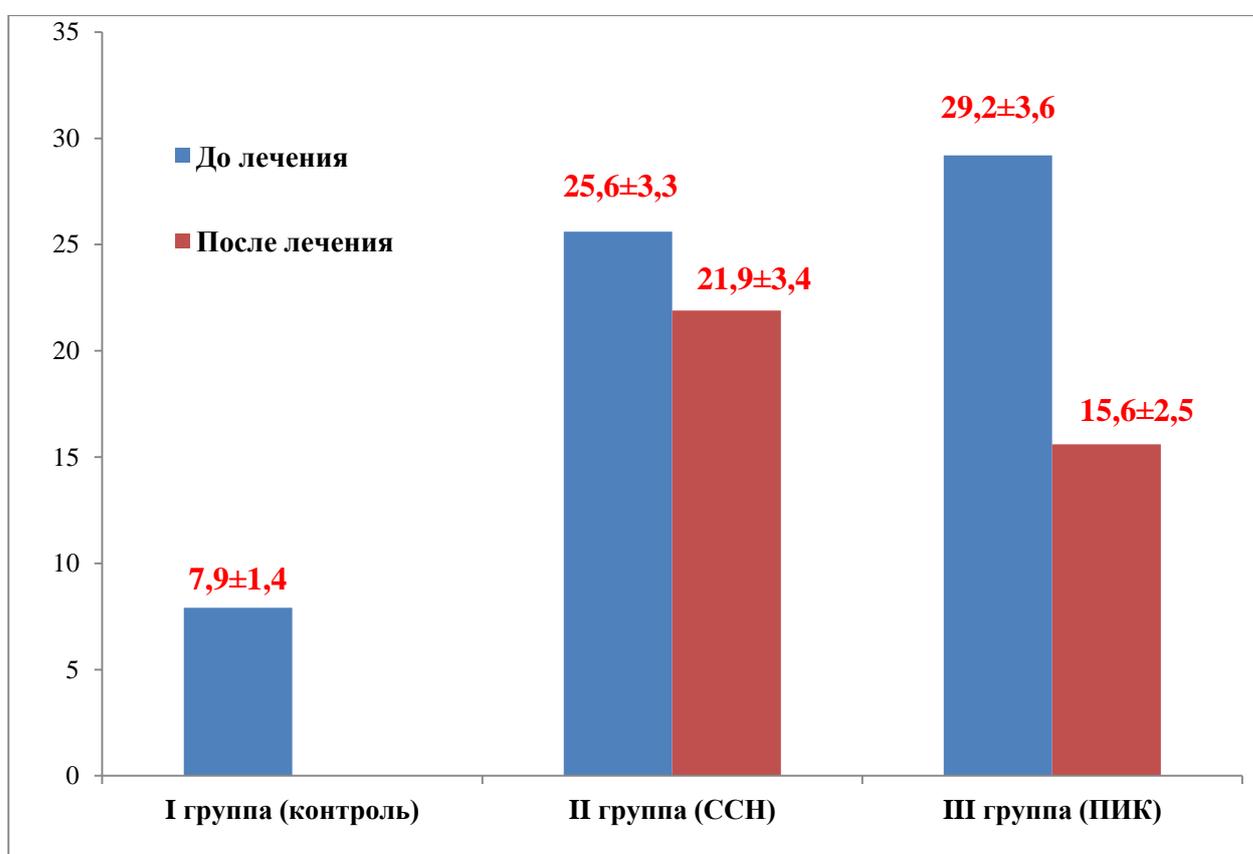
**Примечание:** % - от общего количества больных

В зависимости от степени ГГЦ, ни у кого не была обнаружена тяжёлая степень ГГЦ (>100мкмоль/л). Что касается II группы больных, то 70% имели умеренную степень ГГЦ, среднюю степень ГГЦ имели 23,3%. Наибольшее количество больных III группы также имели умеренную степень ГГЦ (20 больных или 66,7%), 33,3% имели среднюю степень ГГЦ и в данной категории больных средний показатель уровня ГЦ составлял  $44,5 \pm 6,5$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). В контрольной группе ни одного случая ГГЦ обнаружено не было. Частота встречаемости средней степени ГГЦ больше в III группе, нежели чем во II группе ( $p > 0,05$ ). Данный анализ свидетельствует о более интенсивных процессах нарушения метаболизма ГЦ у больных III группы, в отличии от II группы обследованных. В целом, это даёт возможность задуматься об участии ГЦ в развитии ИБС.

Эти результаты вероятнее всего демонстрируют о возможном дестабилизирующем эффекте гипергомоцистеинемии в течении ИБС, особенно у больных с ИМ, и при обнаружении высоких концентраций ГЦ необходимо

более пристальное наблюдение за пациентом во избежание пропуска возможно повторных случаев ИМ.

Было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение уровня ГЦ в обеих группах, после стандартной терапии больных с разными формами ИБС. При постинфарктном кардиосклерозе, до и после терапии, отмечена наиболее интенсивно значимая динамика уровня ГЦ. Так, уровень ГЦ в данной группе снизился от  $29,2 \pm 3,6$  мкмоль/л до  $15,6 \pm 2,5$  мкмоль/л, т. е. на 46,5%. У II группы обследованных больных динамика изменения уровня ГЦ после лечения была незначительная и составила 14,4% (рисунок 3.14).



**Рисунок 3.14. – Динамика уровня гомоцистеина в обследованных группах до и после терапии**

Видно, что терапия даёт благоприятный эффект на состояние сосудов. Однако, сниженный уровень ГЦ на фоне лечения, по-прежнему, достоверно значительно превышал средний уровень ГЦ контрольной группы ( $p < 0,01$ ) (таблица 3.19).

**Таблица 3.19. – Содержание гомоцистеина в обследованных группах до и после терапии**

Показатель		I группа (n-20)	II группа (n-30)	III группа (n-30)	p <sub>1</sub>
Гомоцистеин	До лечения	7,9±1,4	25,6±3,3*	29,2±3,6*	>0,05
	После лечения		21,9±3,4*	15,6±2,5*	<0,05
	p <sub>2</sub>		<0,05	<0,001	

**Примечание:** p<sub>1</sub>– статистическая значимость различия показателей между группами больных; \*p<0,001 – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни); p<sub>2</sub> – при сравнении с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

С учётом более высокого уровня ГЦ у больных после лечения, возможно, рекомендуется более «агрессивное» лечение, подразумевающее добавление витамина В<sub>12</sub> и фолиевую кислоту к базисному лечению.

Влияние стандартного лечения на частоту встречаемости ГГЦ у больных с разными клиническими формами ИБС продемонстрировано в таблице 3.20.

**Таблица 3.20. – Распределение всех групп, обследованных по степени гипергомоцистеинемии после лечения (%)**

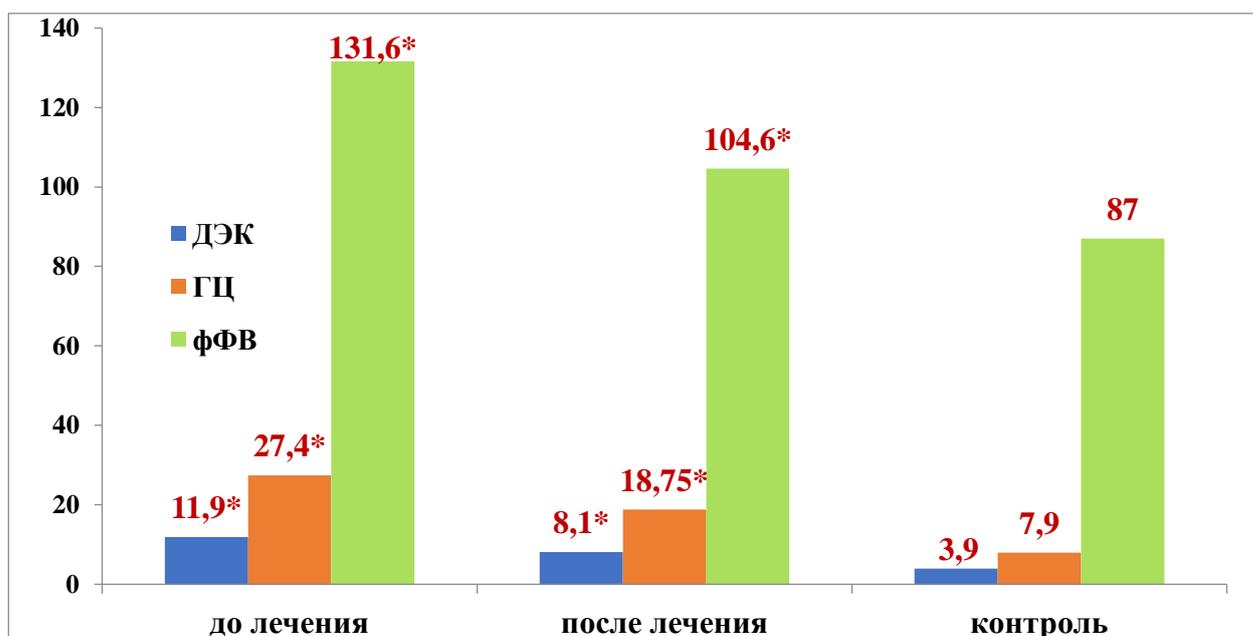
Степень ГГЦ	I группа (n-20)	II группа (n-30)	III группа (n-30)
Умеренная (15-30мкмоль/л)	-	53,3%	50%
Средняя (30-100мкмоль/л)	-	20%	-
Тяжёлая (>100мкмоль/л)	-	-	-

**Примечание:** % - от общего количества больных

Из таблицы следует, что показатель уровня ГЦ в III группе больных на 50% (n-15) уменьшился до референсных значений. У остальных 50% больных содержание ГЦ снизилось до уровня умеренной ГГЦ. Показатели ГЦ во II группе после терапии возвратились только у 8 (26,6%) больных до уровня общепринятых норм. Умеренная степень ГГЦ отмечена у 16 пациентов. То, что было неожиданно, это отсутствие у больных с постинфарктным кардиосклерозом после терапии среднего уровня ГГЦ, в отличие от II группы – 20% (6 больных). Таким образом, только у 38,3% больных обеих основных групп произошёл регресс концентрации ГЦ до уровня нормогомоцистеинемии (5-12 мкмоль/л).

В нашем исследовании была обнаружена взаимосвязь между показателями ГЦ и клиническим течением разных форм ИБС. Сравнительный анализ данной информации позволяет предполагать, что высокий уровень ГЦ может считаться как независимый «новый» фактор риска развития ЭД и предиктора ИБС.

Смотря на рисунок 3.15, в целом видно, что все показатели ЭД снижаются до определённого уровня, но не достигают уровня контрольной группы.



**Рисунок 3.15. – Сравнительный анализ показателей эндотелиальной дисфункции в основной и контрольной группах до и после лечения**

Полученные нами данные помогли аргументировать отдельные аспекты расстройства функции эндотелия. Представленные в настоящей работе результаты клинических исследований указывают на необходимость учёта дисфункции эндотелия в стратификации кардиоваскулярного риска как одного из показателей сосудистого здоровья. Маркеры, характеризующие функции эндотелия, очевидно, являются точками для оценки эффективности тех или иных вмешательств. Оценка функции эндотелия с помощью определения ДЭК, активности фФВ и концентрации ГЦ могут иметь большое прогностическое значение, поскольку нормализация маркёров ЭД показывает одно из первых доказательств эффективности терапии.

В связи с этим оправдано использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений, а также для выявления разных степеней ЭД у лиц с ИБС ещё до появления её осложнений. Назначение патогенетической терапии на раннем этапе позволит значительно улучшить прогноз исходов ИБС. Продолжение изучения свойств и функций эндотелия, а также разработки и оптимизации диагностических методов оценки его состояния, в будущем представляется важным и целесообразным.

#### **Глава 4. Изменение показателей функционального состояния эндотелия сосудов в зависимости от пола, факторов риска и наличия сопутствующих болезней. Корреляционные взаимосвязи между маркёрами дисфункции эндотелия и ведущими факторами риска, гемодинамическими показателями у больных ишемической болезнью сердца**

Нарушение эндотелиальной функции в значительной степени ассоциируется с атеросклерозом и ИБС, что подкрепляет основополагающую гипотезу о развитии атеросклероза в качестве реакции стенки сосуда на повреждение [13]. По этой причине, в последние годы особенно акцентируется внимание на оценке состояния эндотелия при ИБС.

В ряде научных работ авторы демонстрируют наличие половых различий в функциональности эндотелия [100].

У мужчин снижение функциональной активности эндотелиоцитов наступает к 45-55 годам жизни и связано со снижением уровня тестостерона [118]. По статистическим данным, у женщин до наступления менопаузы функциональное состояние остаётся неизменным, что связывают с эндотелиопротекторным и антиатерогенным действием эстрогенов [109].

Существует определённая взаимосвязь между возрастом и функциональной активностью эндотелия, т.е. с возрастом у человека снижается функциональный запас и активность эндотелиальных клеток. Особенно в пожилом возрасте повышается риск развития эндотелиальной дисфункции. Это способствует развитию сгущения крови за счёт сильного ухудшения микроциркуляции и сращивания тромбоцитов со стенками сосудов [44]. Высокое содержание фибриногена в периферической крови показывает глубину расстройств системы гемостаза.

Исследование функционального состояния эндотелия вступило в новую фазу с момента разработки инвазивных и неинвазивных способов исследования маркеров ЭД. Наиболее актуальна данная проблема в отношении факторов риска, сопутствующих заболеваний и маркёров ЭД.

Современная концепция профилактической кардиологии основана на оценке факторов риска: чем больше факторов риска имеется у больного ИБС, тем интенсивнее будут направлены лечебно-профилактические мероприятия на восстановление ЭД и снижение сердечно-сосудистого риска [13].

В исследованиях E. Peters и соавт. (2007) была выявлена взаимосвязь между наиболее информативным маркером ЭД – циркулирующими десквамированными эндотелиоцитами и клиническими параметрами у больных, перенесших ИМ: пол, возраст, ожирение, наличие артериальной гипертонии, сохраняющаяся привычка к курению, частота пульса, наличие сахарного диабета, признаки сердечной недостаточности. При всех этих состояниях усилена степень десквамации ЭК, более чем в 1,8 раза [151].

В исследованиях V. Mallika с соавторами было обнаружено, что гиперактивность фФВ, в зависимости от возраста, риск-факторов и наличия других смежных патологий встречается от 63% до 88% пациентов [163].

Патогенетическая роль ЭД у больных ИБС показана при многих наиболее распространённых заболеваниях и состояниях [104].

Однако, по мнению других исследователей, в том числе Шляхто Е.В. и его коллег (2004), ЭД может являться не первопричиной, а скорее вторичным феноменом, отражающим развитие патологического процесса, и не играть ключевой роли в патогенезе кардиоваскулярных патологий [30].

Значительное внимание следует уделить разнообразным маркерам ЭД, включая те, которые наносят вред эндотелию. Особое место среди них занимает ГЦ – аминокислота с токсическим воздействием на клеточные структуры. Окислительные продукты ГЦ способствуют генерации реактивных форм кислорода, что приводит к развитию атеросклероза за счёт повреждения эндотелиального слоя и стимулирования роста ГКМ сосудистой стенки [149]. Последние 10-15 лет, по результатам научных исследований, ГЦ признан важным независимым предиктором сердечно-сосудистых патологий, включая атеросклероз, ИМ, инсульт и венозную тромбоземболию [130].

В рамках исследования Tromso Health Study через пять лет наблюдений было выявлено, что разница между пациентами с ИБС и лицами контрольной группы в показателях ГЦ составляла 12,7% и 11,5%, соответственно. Повышению содержания ГЦ на 4 мкмоль/л сопутствовало увеличение вероятности развития ИБС на 42%. Более того биоэффект ГЦ оказался более значительным у женщин по сравнению с мужчинами на риск развития и прогрессирования ИБС [184].

Особенно важным является обстоятельство, что ГГЦ способствует повышению риска ЭД и формированию тромбов не только в случаях, когда она сочетается с другими потенциальными факторами риска и патологиями, но и при их отсутствии. Это особенно актуально для пожилых пациентов, страдающих ИБС [125].

Исследования подтверждают, что процесс нарушения функции эндотелия имеет обратимый характер. Коррекция факторов, способствующих дисфункции эндотелиальных клеток, таких как контроль АД, отказ от вредных привычек, повышение физической активности, может привести к восстановлению нормальной функции и нормализации маркеров ЭД [19,139,140].

Кроме того, сегодня известно о благоприятном влиянии на эндотелиоциты лекарственных препаратов из различных фармакологических групп (антиоксиданты, блокаторы рецепторов к АТ-II, донаторы оксида азота, блокаторы рецепторов к эндотелину, фолиевая кислота, витамины, статины и т.п.), что позволяет расширить арсенал мер по профилактике атеросклероза.

Анализируя данные предшествующих разделов собственного исследования, была определена задача – изучение маркеров функционального состояния сосудистого эндотелия с учётом половой принадлежности испытуемых, продолжительности болезни, наличия факторов риска и сопутствующих патологий. В рамках исследования было обследовано 60 пациентов с различными формами ИБС, при этом средняя длительность заболевания составила  $9,1 \pm 3,2$  года. Среди участников исследования мужчин было 31 (51,7%) и 29 женщин (48,3%) в возрастной категории от 50 до 75 лет,

средний возраст которых составлял  $63,8 \pm 4,7$  года. Группу лиц среднего возраста (45-59 лет) составили 13 человек (21,7%), в то время как количество пожилых участников (60-74 года) было 47 человек (78,3%).

Было установлено наличие сопутствующих заболеваний у 33 (55%) больных из 60 обследованных пациентов с ИБС, среди которых мужчин было 17 (51,5%), женщин – 16 (48,5%). У 27 (45%) обследованных пациентов отсутствовало какое-либо сопутствующее заболевание. Больные, имевшие более одной сопутствующей патологии, составили 50% (30).

Заболевания нервной, сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной систем, преобладали среди смежной патологии у больных с ИБС (рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1. – Структура сопутствующих патологий у наблюдаемых пациентов с ишемической болезнью сердца (%)**

Если взять отдельные нозологические формы заболевания, то у больных преимущественно отмечена дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклероз

аорты и сонной артерии, хронический пиелонефрит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

В результате нашего исследования мы отметили достоверную разницу маркёров ЭД в зависимости от пола, у больных всех форм ИБС (таблица 4.1).

**Таблица 4.1. – Содержание маркёров эндотелиальной дисфункции в зависимости от пола у больных ишемической болезнью сердца**

<b>Основная группа (n-60)</b>	<b>ДЭК (<math>\times 10^4</math>/л)</b>	<b>фФВ (%)</b>	<b>Гомоцистеин (мкмоль/л)</b>
<b>Мужчины (n-31)</b>	11,6 $\pm$ 1,8	130,9 $\pm$ 9,3	25,6 $\pm$ 3,5
<b>Женщины (n-29)</b>	12,3 $\pm$ 2,8	140,2 $\pm$ 9,7	29,1 $\pm$ 3,2
<b>P</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>

**Примечание:** p – статистическая значимость показателей между полами

Все показатели маркёров ЭД (ДЭК, фФВ и гомоцистеин), были чуть выше у больных женщин по отношению к мужчинам, больным ИБС. Предположительно, это связано со снижением антиатерогенного, эндотелиопротекторного и противовоспалительного эффекта гормона эстрогена у женщин в климактерическом этапе (средний возраст женщин составлял 63,5 $\pm$ 4,8 лет).

В связи с тем, что у 33 (55%) исследованных нами пациентов имелись сопутствующие патологии, мы проанализировали их влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов и сравнили эти данные с показателями пациентов без сопутствующей патологии (таблица 4.2).

Как видим, наибольшие нарушения в функциональном состоянии сосудистого эндотелия наблюдаются у больных с сопутствующими заболеваниями, которые проявляются в отторжении клеток эндотелия с поверхности внутреннего слоя сосудов, активации свёртывающего потенциала эндотелия и в высоком окислительном стрессе в эндотелии.

**Таблица 4.2. – Параметры эндотелиальной дисфункции у пациентов с наличием смежных патологий и без них**

Исследуемый параметр	Основная группа (n-60)					
	С наличием сопутствующего заболевания (n-33)			Без наличия сопутствующего заболевания (n-27)		
	До терапии	После терапии	P	До терапии	После терапии	P
ДЭК ( $\times 10^4/\text{л}$ )	13,8 $\pm$ 2,1	8,9 $\pm$ 1,6	<0,001	10,1 $\pm$ 1,3	7,4 $\pm$ 1,5	<0,01
фФВ (%)	148,3 $\pm$ 5,8	115,3 $\pm$ 4,1	<0,01	122,9 $\pm$ 4,7	94,2 $\pm$ 5,1	<0,05
Гомоцистеин (мкмоль/л)	32,3 $\pm$ 2,5	21,8 $\pm$ 3,2	<0,05	22,5 $\pm$ 3,6	15,7 $\pm$ 2,7	<0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

После терапии параметры дисфункции эндотелия у больных без сопутствующих патологий стремятся максимально приблизиться к референсным значениям. Всё это показывает чувствительность эндотелия как «органа мишени» к дополнительным патологическим процессам, кроме атеросклероза и атеротромбоза.

Согласно литературным данным, к факторам риска, которые способствуют развитию ЭД и усилению агрегационной активности тромбоцитов, относятся: наличие семейной предрасположенности, АГ, вредные привычки, нарушение липидного обмена и возраст [13,120, 123,167,183,199].

При обзоре результатов, полученных различными авторами, возник интерес к анализу влияния ключевых факторов риска на функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ИБС (таблица 4.3).

**Таблица 4.3. – Показатели состояния сосудистого эндотелия при наличии различных факторов риска**

Наименование факторов риска		ДЭК ( $\times 10^4$ /л)	фФВ (%)	ГЦ (мкмоль/л)	Р
Злоупотребление алкоголем	Есть	11,3	130,4	26,3	>0,05
	Нет	10,7	125,6	24,1	
Избыток массы тела	Есть	12,4	128,3	28,4	>0,05
	Нет	12,1	124,7	21,6	
Гиподинамия	Есть	10,8	120,8	25,2	>0,05
	Нет	11,2	122,3	24,2	
Артериальная гипертензия	Есть	13,1	140,4	27,7	>0,05
	Нет	11,0	106,0	20,4	
Курение	Есть	12,4	134,5	28,1	>0,05
	Нет	10,9	110,2	21,3	
Гиперхолестеринемия	Есть	12,6	138,6	22,9	>0,05
	Нет	10,6	118,1	20,6	
Отягощённая наследственность в отношении ИБС	Есть	11,8	128,5	21,0	>0,05
	Нет	12,0	125,4	22,5	

**Примечание:** р – статистическая значимость показателей (по U-критерию Манна-Уитни)

Такие факторы как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, злоупотребление алкоголем являются ведущими факторами риска развития эндотелиальной дисфункции, так как при наличии данных факторов наблюдаются значительные изменения со стороны показателей состояния эндотелиальной функции, что соответствует результатам исследования других авторов [116,132,137,153,179].

При этом ЭД на фоне вышеназванных факторов не только инициирует формирование атеросклероза, но и сопровождает все его стадии. Однако полученные данные различия недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, большая часть факторов риска, традиционно влияющих на течение ИБС, имела связь с маркерами ЭД (ДЭК, фФВ, Гц). Это обстоятельство подчёркивает роль сосудистого эндотелия как центральной цели для влияния известных факторов кардиоваскулярного риска, ведущих к ухудшению состояния стенки сосудов, особенно её эндотелиального слоя.

Был проведён корреляционный анализ согласно с задачами исследования, между параметрами эндотелиальной дисфункции и различными факторами риска ИБС, а также гемодинамическими параметрами. Наличие при ССН II–III ФК и ПИК у больных ИБС, достоверных взаимосвязей между некоторыми факторами риска, лабораторными данными, гемодинамическими показателями и маркерами ЭД выявил проведённый нами корреляционный анализ (таблицы 4.4 и 4.5).

**Таблица 4.4. – Корреляционные взаимосвязи между параметрами эндотелиальной дисфункции и ведущими факторами риска, лабораторными данными, гемодинамическими параметрами у больных (n=30) со стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса**

Показатели	ДЭК	фФВ	ГЦ
Возраст	+0,29	+0,42	+0,32

Продолжение таблицы 4.4

<b>Артериальная гипертония</b>	+0,42	+0,32	+0,34
<b>ИМТ</b>	+0,26		+0,36
<b>ЧСС</b>		-0,25	-0,26
<b>Общий холестерин</b>	+0,40	+0,34	-0,27
<b>Фракция выброса</b>	-0,25		
<b>Длительность заболевания</b>	+0,31	+0,38	+0,29
<b>СОЭ</b>		+0,29	+0,38
<b>Фибриноген</b>	+0,34	+0,46	+0,24
<b>Тромбоциты</b>	+0,30	+0,41	-0,25
<b>Наследственность</b>	+0,39	+0,28	

**Примечание:** указаны достоверные корреляции, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЭК – десквамированные эндотелиальные клетки, фФВ – фактор фон-Виллебранда, ГЦ – гомоцистеин

У больных со стабильной стенокардией напряжения (таблица 4.4) наблюдалась сильнее всего положительная корреляция между циркулирующими ДЭК и артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией, скоростью оседания эритроцитов, отягощённой наследственностью. Обратная умеренная корреляция отмечена между ДЭК и фракцией выброса. Больше всего корреляционных зависимостей было между фФВ и возрастом, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, длительностью заболевания, фибриногеном, тромбоцитами. ЧСС отрицательно коррелировала с фактором фон-Виллебранда и гомоцистеином. ГЦ сильнее

всего коррелировала с возрастом, артериальной гипертонией и со скоростью оседания эритроцитов. ГЦ отрицательно коррелировал с ЧСС, общим холестерином и количеством тромбоцитов.

Следовательно, можно предположить, что у больных со стабильной стенокардией дислипидемия, артериальная гипертензия, возраст, ожирение, гиперпродукция фибриногена и тромбоцитов предрасполагают к развитию ЭД, тем самым, развивая атеросклеротический и атеротромботический процесс внутри эндотелия сосудов. Существование положительной корреляции между наличием генетической предрасположенности и маркерами ЭД указывает на возможное влияние генетических механизмов на развитие ЭД.

При анализе зависимостей между маркерами ЭД и факторами риска ИБС, гемодинамическими и лабораторными данными у больных с постинфарктным кардиосклерозом (n-30) выявлены следующие достоверные корреляции (таблица 4.5).

**Таблица 4.5. – Корреляционные взаимосвязи между маркерами дисфункции эндотелия и ведущими факторами риска, лабораторными данными, гемодинамическими параметрами у больных (n-30) с постинфарктным кардиосклерозом**

<b>Показатели</b>	<b>ДЭК</b>	<b>фФВ</b>	<b>ГЦ</b>
<b>Возраст</b>	+0,36	+0,45	+0,33
<b>Артериальная гипертония</b>	+0,43	+0,34	+0,25
<b>ИМТ</b>	+0,28		+0,36
<b>ЧСС</b>		-0,28	
<b>Общий холестерин</b>	+0,31	+0,25	
<b>Фракция выброса</b>	-0,23		+0,42

Продолжение таблицы 4.5

<b>Длительность заболевания</b>	+0,33	+0,37	+0,25
<b>СОЭ</b>		+0,28	+0,30
<b>Фибриноген</b>		+0,30	+0,36
<b>Тромбоциты</b>	+0,29	+0,48	
<b>Наследственность</b>	+0,41	+0,28	

**Примечание:** указаны достоверные корреляции, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЭК – десквамированные эндотелиальные клетки, фФВ – фактор фон-Виллебранда, ГЦ – гомоцистеин

- ДЭК – возраст, артериальная гипертензия, длительность заболевания ИБС, отягощённая наследственность, индекс массы тела, снижение фракции выброса, повышение холестерина крови;
- фФВ – увеличение тромбоцитов, повышение концентрации фибриногена, длительность заболевания ИБС, возраст, повышение артериального давления, снижение ЧСС, повышение содержания холестерина;
- ГЦ – фракция выброса, возраст, индекс массы тела, СОЭ, артериальная гипертензия, увеличение содержания фибриногена, длительность заболевания.

У больных обеих основных групп наблюдаются почти аналогичные прямые корреляции между маркерами ЭД и возрастом, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, наследственностью, что подчёркивает важное значение таких факторов для развития разных клинических форм ИБС.

В ходе изучения корреляционных связей у пациентов со ССН II и III ФК была выявлена прямая и значимая корреляция между показателями ДЭК и гомоцистеином ( $r=+0,62$ ,  $p<0,01$ ). Это свидетельствует о наличии взаимосвязи между показателями ЭД.

Кроме того, выявлены прямые корреляционные связи между уровнем ДЭК и показателями гемостаза: фактором фон-Виллебранда ( $r=+0,46$ ,  $p<0,001$ ), фибриногеном ( $r=+0,34$ ,  $p<0,001$ ), тромбоцитами ( $r=+0,31$ ,  $p<0,001$ ). Выявленные связи между уровнем ДЭК и показателями гемостаза позволяют предположить зависимость функционального состояния эндотелия от гемореологического состояния крови.

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом проведённый корреляционный анализ показал наличие достоверных взаимосвязей между уровнем ДЭК и другими маркерами эндотелиальной дисфункции: ГЦ ( $r=+0,41$ ,  $p<0,001$ ), фФВ ( $r=+0,33$ ,  $p<0,01$ ). Установлена также положительная корреляционная связь между уровнем ДЭК и концентрацией фибриногена ( $r=+0,35$ ,  $p<0,01$ ), тромбоцитами ( $r=+0,29$ ,  $p<0,01$ ). Эти данные свидетельствуют о роли эндотелия и гемостаза крови в патогенезе разных клинических форм ИБС.

Проведённые научные исследования в изучении нарушения эндотелиальных функций в организме человека дают возможность выявить характер и выраженность этих эндотелиальных расстройств, что поможет внести определённый вклад в оценку и изучение нарушения функционального состояния эндотелия в организме человека и позволит выбрать наиболее адекватную и оптимальную тактику коррекции.

Согласно полученным нами результатам исследований можно заключить, что разработка и усовершенствование способов диагностики ЭД имеет большую значимость, учитывая её важную роль в механизме развития ИБС. На сегодняшний день предлагается множество различных подходов к диагностике ЭД, каждый из которых обладает своими преимуществами и ограничениями. Оптимальные результаты в выявлении ЭД можно достигнуть путём комплексного применения функциональных, биохимических и цитологических методов.

## Глава 5. Обзор результатов исследования

В настоящее время представления о функциях эндотелия существенно расширились. На сегодняшний день опубликовано большое количество научных работ, исследующих разнообразные аспекты состояния эндотелия. Этот обширный объем информации подтверждает, что эндотелий выполняет критически важные функции в организме, охватывающие регуляцию сосудистого тонуса, ангиогенеза, проницаемость, поддержание гемостатического баланса и процессы ремоделирования сосудистого русла.

Анализ функций эндотелия выявляет сложную систему взаимодействий, где медиаторы проявляют антагонистические эффекты и регулируют многообразие физиологических процессов. На основе этих взаимодействий сформировалась концепция ЭД. Это патологическое состояние определяется как устойчивое нарушение структуры и функциональной активности эндотелия, ведущее к дисбалансу в его основных функциях: вазомоторной, адгезионной, гемостатической и ангиогенной.

Термин "эндотелиальная дисфункция" уверенно закрепился в научном исследовательском дискурсе, однако его использование в клинической практике остаётся довольно ограниченным и зачастую не всегда обоснованным. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе множества заболеваний, особенно кардиоваскулярных патологий, где она выступает важным звеном, способствующим развитию и прогрессированию болезни.

Актуальность изучения нарушений функциональности эндотелия в разнообразных проявлениях ИБС подчёркивает важность разработки методик её диагностирования. Углублённое понимание роли эндотелия в механизмах развития ИБС стимулировало создание концепции, согласно которой эндотелий рассматривается как цель для профилактических и терапевтических вмешательств в контексте ишемической болезни сердца. Особую значимость данная проблематика приобретает на фоне стабильного увеличения числа случаев ИБС и связанных с ней осложнений, что значительно влияет на уровень смертности и инвалидности среди населения, в том числе в Таджикистане. Это

обуславливает мотивацию и предпосылки для осуществления настоящего исследования.

Указанные аспекты подчёркивают необходимость новых направлений в клинических и базовых исследованиях, в частности, продолжения изучения роли эндотелия в механизмах развития ССЗ и создание способов коррекции его дисфункции. Однако до настоящего времени остаётся открытым вопрос о том, какие именно маркеры ЭД обладают наибольшей диагностической ценностью у пациентов с различными формами ИБС. Наше исследование вносит вклад в понимание значимости отдельных ЭД в процессе развития ИБС.

В доступной нам литературе не встречались данные о функциональном состоянии эндотелия сосудов при различных клинических формах ИБС у пожилых больных.

Важность всестороннего подхода к данному вопросу отмечают Chia PY et al. (2020), акцентируя внимание на том, что патология может влиять более чем на один аспект функции эндотелия [126].

Появилась потребность в глубоком исследовании связи между маркерами ЭД и различными факторами риска ИБС, а также с тяжестью клинического течения её разнообразных форм, что до сих пор не получило должного изучения. Кроме того, остаются неясными вопросы о роли ГГЦ, как одного из потенциальных маркеров ЭД, в качестве независимого фактора риска развития ИБС и связанных с ней осложнений, таких как ИМ, или же повышение уровня ГЦ является лишь следствием других предрасполагающих состояний, способствующих развитию и прогрессированию кардиологических заболеваний. Эти аспекты требуют проведения дополнительных научных исследований.

Лечение и профилактика ИБС остаются сложной задачей для системы здравоохранения. Это обусловлено тем, что, несмотря на значительные усилия в изучении и улучшении способов терапии, уровень фатального исхода и недееспособности населения уверенно растёт с каждым годом от ИБС и её разных клинических форм. Именно поэтому важную медицинскую задачу

демонстрируют собой актуализация и усовершенствование подходов и методов к терапии ИБС.

Вопрос о воздействии стандартных методов лечения на функциональное состояние эндотелия при разнообразных формах ИБС остаётся малоизученным. Глубокое понимание этого воздействия может способствовать выбору наиболее эффективного лечения и позволит более точно контролировать уровень ЭД в процессе терапии. Таким образом, совершенствование методик коррекции ЭД у пациентов с различными клиническими проявлениями ИБС становится приоритетной задачей.

Данная диссертационная работа является частью широкомасштабного анализа элементов патогенеза ИБС, среди которых выделяются такие важные аспекты, как ЭД и нарушения в гемостатическом балансе под воздействием ключевых факторов риска.

В соответствии с изложенным, главной задачей исследования стало изучение состояния эндотелиальной функции, исследование основных маркеров ЭД до и после применения базовой терапии у пациентов с ИБС, включая случаи стабильной стенокардии напряжения II-III ФК и постинфарктного кардиосклероза.

Особенности клиники и течения ИБС были изучены у 60 больных, страдающих различными клиническими формами ИБС. Все больные находились и получили терапию на базе отделения хронических болезней сердца и инфаркта миокарда ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» в городе Душанбе. Здоровые добровольцы проходили каждый год два раза плановую диспансеризацию в лечебно-диагностическом центре ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино (глава 3.1).

Группы пациентов были сравнимы по ключевым клиническим характеристикам заболевания. Однако важно подчеркнуть, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (III-группа) отмечался более сложный клинический статус по сравнению с пациентами второй группы.

Все пациенты дали своё согласие на исследование и в любой момент могли отказаться от дальнейшего исследования.

Все обследованные пациенты получали комплексную терапию в течение 2-х недель на базе отделения хронических болезней сердца и инфаркта миокарда ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» в городе Душанбе. Для сравнения результатов данных основной группы (II и III группы), были включены 20 практически здоровых респондентов (I группа) (средний возраст 62,6 год) без признаков ИБС.

Результаты исследования показали, что подавляющее большинство пациентов (47 обследованных из 60) располагались в диапазоне пожилого возраста, который составлял в среднем 63,8 год. Остальные 13 пациентов относились к диапазону среднего возраста.

Отмечено, что в зависимости от клинических форм ИБС в исследуемых группах пациентов, по нашим исследованиям, ССН II-III ФК чаще регистрируется у женщин (60% против 40%) и наибольшее число больных среди мужчин имели постинфарктный кардиосклероз (63,3% против 36,7%), показатели статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Что касается клинических особенностей течения у данных пациентов, то нами показано, что у больных II-й группы было более лёгкое течение болезни, на что указывают меньшее количество приступов стенокардии, длительность заболевания, более низкий уровень сердечной недостаточности, отсутствие ИМ и большая устойчивость к физическим нагрузкам по сравнению с III-й группой. Большинство (60%) больных III группы имели давность постинфарктного анамнеза от 6 до 10 лет. Сочетание ИБС и АГ было выявлено у всех (100%) больных III-й группы, как «большой» негативный фактор, влияющий на течение и исход ИМ. Кроме того, для этой группы больных характерен более продолжительный анамнез и высокая распространённость сердечной недостаточности (в 100% случаев), указывающие на более тяжёлый клинический статус ( $p > 0,05$ ).

У обследованных пациентов ИБС по сравнению с контрольной группой установлено повышение содержания общего холестерина и индекса массы тела. Ожирение в контрольной группе отмечено только у 25% (n=5), в то время во II и III группах респондентов этот показатель составлял по 60% (n=36). Широко признанным является факт значительной роли нарушений липидного метаболизма в ускорении атеросклеротического поражения сосудов при атеросклерозе.

Среди всех обследованных пациентов (n=60) доля жителей сельской местности составила 61,7% (n=37), в то время как городских жителей – 38,3% (df=2,  $\chi^2=8,105$ ,  $p<0,05$ ). Среди 37 пациентов, проживающих в сельской местности, у 21 (56,8%) была установлена стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, а у 16 (43,2%) – постинфарктный кардиосклероз. Что касается городских пациентов (23), то у 9 (39,1%) была установлена ССН II-III ФК, у 14 (60,9%) – постинфарктный кардиосклероз.

Таким образом, встречаемость ИБС: ССН II-III ФК преобладала среди сельского населения, а ИБС: постинфарктный кардиосклероз – городского населения.

У большинства (53,33%) респондентов основной группы комбинация из 3-х факторов риска ИБС (гиподинамия, ожирение, артериальная гипертензия) отмечена в обеих основных группах, но вот комбинация из 4-х факторов (гиподинамия, ожирение, артериальная гипертензия и наследственная отягощённость) была только у больных, ранее перенесших ИМ. Все респонденты основной группы получали лечение согласно международным рекомендациям. Все пациенты в течение двух недель находились на диете – стол №10 по Певзнеру.

Первостепенным компонентом нашего исследования явился анализ состояния эндотелия сосудов, сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с разными клиническими формами ИБС до и после лечения (глава 3.2).

Для решения поставленной задачи проанализированы 60 пациентов с различными клиническими формами ИБС в идентичных количествах (30 – ССН II-III ФК, 30 – постинфарктный кардиосклероз) в возрасте от 50 до 75 лет.

Данное исследование реализовалась как комплексное функционально-биохимическое исследование эндотелия сосудов. Применяя указанные параметры (ДЭК, фФВ, ГЦ) в качестве маркеров ЭД, мы стремились оценить и обновить информацию о степени выраженности ЭД у пациентов с ИБС. Использование таких маркеров ЭД, как ДЭК, активность фФВ и уровень ГЦ, позволяет с высокой долей достоверности оценить состояние функции эндотелия, включая венечные сосуды.

В нашей работе установлено, что наибольшее расстройство состояния эндотелия сосудов, гемореологического свойства крови отмечены у больных с ИБС. Циркулирующие в периферической крови десквамированные эндотелиоциты отражают процессы повреждения эндотелия сосудов. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ССН была достоверно выше численность ДЭК, чем в контрольной группе –  $13,1 \pm 1,8 \times 10^4/\text{л}$ ,  $10,7 \pm 1,8 \times 10^4/\text{л}$  и  $3,9 \pm 0,9 \times 10^4/\text{л}$ , соответственно. В исходном состоянии содержание ДЭК в основной группе в среднем превышало минимум в 2,7 раза по отношению здоровых доноров. Это свидетельствует о наличии взаимосвязи между уровнем ДЭК и тяжестью клинического течения ИБС. По мере нарастания тяжести клинического статуса, нарастает численность ДЭК в крови и параллельно нарастает степень ЭД, что вполне согласуется с данными предыдущих исследований. Предположительно, это связано с более глубоким расстройством функциональных резервов эндотелия за счёт долговременной активации, и усиленным апоптозом эндотелиоцитов. Подтверждение этим высказываниям стало то, что у больных с постинфарктным кардиосклерозом отмечена III (36,67%) и даже IV (10%) степень ЭД по показателям численности ДЭК, в то время у больных стабильной стенокардией выявлена в основном II (70%) степень ЭД. У контрольных доноров только была отмечена I степень (15%) ЭД. Возможно, высокая степень ЭД аргументирует всё более выраженные

расстройства эндотелия сосудов у больных с ПИК, создающие почву для более тяжёлого течения и развития кардиоваскулярных катастроф.

В дальнейшем ходе работы нами не отмечено достоверной взаимосвязи между продолжительностью постинфарктного срока и уровнем эндотелиемии. Самый высокий показатель ДЭК был у больных, постинфарктный анамнез которых составлял от 6 до 10 лет ( $14,05 \pm 0,6 \times 10^4/\text{л}$ ). Больные с длительностью анамнеза до 5 и более 10 лет имели меньшую численность ДЭК. Возможно, это связано с тем, что после 10 лет давности происходит стабилизация атеросклеротической бляшки и регресс эндотелиальной дисфункции на фоне постоянной контролируемой терапии и действия её на факторы риска. Но, однако, численность ДЭК при давности до 5 лет имеет плавный характер повышения до максимальных значений.

Эндотелиальная дисфункция занимает ключевое место в патогенезе атеросклероза. Высокий уровень ЦЭК, как чувствительный маркёр ЭД в периферической крови, при разных формах ИБС связан с их вовлечением в патологический процесс развития атеросклероза сосудов. Тем не менее, этот процесс у больных с постинфарктным кардиосклерозом имел более выраженный характер, на что указывало значимое повышение содержания ДЭК.

В процессе решения дополнительных задач, связанных с анализом параметров гемостаза у всех обследуемых лиц были выявлены статистически значимые различия по уровню фФВ, фибриногена и количеству тромбоцитов. Отмечается, что у пациентов обеих основных групп наблюдались изменения, преимущественно в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, по отношению к таковым показателям в контрольной группе, где показатели фФВ составили  $87,0 \pm 4,5\%$ , а количество тромбоцитов –  $224,5 \pm 7,2 \times 10^6/\text{л}$ . Повышение активности фФВ у респондентов III и II групп составляло  $143,1 \pm 5,6\%$  и  $125,8 \pm 3,0\%$ , соответственно, тромбоциты составили  $285,1 \pm 6,9 \times 10^6/\text{л}$  и  $264,5 \pm 7,4 \times 10^6/\text{л}$  соответственно. Что касается плазменного звена гемостаза, то обращали на себя внимание концентрация фибриногена, которая была выше во

II группы ( $4,4 \pm 0,9$  г/л), по сравнению с I и III группами ( $2,8 \pm 0,8$  и  $4,1 \pm 0,9$  г/л, соответственно). Полученные данные в ходе проведения исследования показали, что гемостатический потенциал крови увеличивался параллельно тяжести клинических форм ИБС, и был выше, чем в контрольной группе. Смотри на активность фФВ, можно утверждать, что у больных ИБС наблюдается ещё и гемостатическая форма ЭД. Полученные в ходе работы повышенные параметры гемостаза у больных ИБС полностью подтверждаются литературными данными [4].

Следовательно, показатели уровня фФВ, концентрация фибриногена и число тромбоцитов возрастали в зависимости от увеличения зоны атеросклеротического поражения и активности воспалительных процессов в интима сосудов. В связи с тем, что повреждения эндотелия и обнажение субэндотелиальных структур у больных, перенесших инфаркт, и у пациентов со ССН носили тяжёлый характер, нежели контрольной группы, уровень гемостазиологических параметров был выше в исходном состоянии.

Высокую заинтересованность представляла взаимосвязь «нового» маркера эндотелиальной дисфункции с клиническим течением у больных ИБС. При анализе уровня ГЦ в группах больных ИБС отмечен достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокий уровень этого показателя по отношению к практически здоровым лицам в 3,5 раза больше ( $27,4 \pm 3,7$  мкмоль/л и  $7,9$  мкмоль/л, соответственно). Анализ клинических форм показал, что у больных с постинфарктным кардиосклерозом концентрация ГЦ была больше на 12,3% по сравнению со стабильной стенокардией ( $29,2 \pm 3,6$  мкмоль/л и  $25,6 \pm 3,3$  мкмоль/л, соответственно).

В зависимости от степени ГГЦ, ни у кого не была обнаружена тяжёлая степень ГГЦ ( $>100$  мкмоль/л). Что касается II группы больных, то 70% имели умеренную степень ГГЦ. Наибольшее количество больных III группы также имели умеренную степень ГГЦ (20 больных или 66,67%). В контрольной группе ни одного случая ГГЦ обнаружено не было. Частота встречаемости средней степени ГГЦ больше отмечена в III группе, нежели чем во II группе.

Данный анализ свидетельствует о более интенсивных процессах нарушения метаболизма ГЦ у больных III группы, в отличие от II группы обследованных больных. Эти результаты могут свидетельствовать о возможном дестабилизирующем эффекте ГЦ в эндотелии сосуда и в течение ИБС, особенно у больных с ИМ, и при обнаружении высоких концентраций ГЦ необходимо более пристальное наблюдение за пациентами во избежание пропуска возможно повторных случаев ИМ.

Мы пришли к выводу, что применение исключительно инвазивных подходов для анализа всех аспектов функционирования эндотелия является неполным. Следовательно, интеграция биохимических маркеров для идентификации нарушений в работе эндотелия и прогнозирование возможных повреждений ЭК представляется целесообразной стратегией в контексте оценки кардиоваскулярного риска. Дополнительно, дисфункция эндотелия не обязательно проявляется в виде изменений показателей отдельных маркеров, что подчёркивает значимость совместного применения нескольких маркеров ЭД для всесторонней оценки.

Большой интерес представлял изучение влияния базисной терапии на состояние эндотелия сосудов у больных с разными клиническими формами ИБС. После двухнедельного лечения отмечена положительная динамика регресса маркёров ЭД. У всех основных групп было обнаружено статистически значимое снижение уровня ДЭК, фФВ и ГЦ. Так, при ССН II-III ФК и постинфарктном кардиосклерозе уровень ДЭК составил  $7,8 \pm 1,7 \times 10^4/\text{л}$  и  $8,5 \pm 1,4 \times 10^4/\text{л}$ , соответственно; активность фФВ –  $102,5 \pm 4,6\%$  и  $107,4 \pm 5,0\%$ , соответственно; концентрация ГЦ –  $21,9 \pm 3,4$  мкмоль/л и  $15,6 \pm 2,5$  мкмоль/л, соответственно. Анализ данных показывает, что терапия благоприятно влияет на состояние сосудов, однако по-прежнему, уровень параметров ЭД достоверно значительно превышал средний уровень аналогичных показателей контрольной группы. В связи с этим оправдано продолжение разработки и усовершенствования принципов терапии, с целью более эффективного патогенетического лечения ЭД у больных ИБС. Исходя из этого, является

целесообразным и представляет собой особый интерес в дальнейшем к современной фармакотерапии прибавить ангиопротекторы, антиоксиданты, блокаторы рецепторов к эндотелину, фолиевую кислоту, витамины, донаторы оксида азота, эндотелиопротекторы, ингибиторы НАДФ-оксидаз и т.п.

В дальнейшем ходе исследования была выявлена статистически значимая разница в показателях состояния функции эндотелия в зависимости от гендерной принадлежности пациентов ИБС (глава 4). Уровень всех «индикаторов» эндотелиальной дисфункции (ДЭК, фФВ и ГЦ) был чуть выше у больных женщин касательно мужчин с ИБС. По нашему мнению, это может быть связано со снижением антиатерогенного, эндотелиопротекторного и противовоспалительного эффекта эстрогена у женщин.

Установлена положительная взаимосвязь между параметрами ЭД и длительностью клинического течения ИБС. Отмечена умеренная прямая корреляция между длительностью ИБС и ДЭК ( $r=+0,31$ ), гомоцистеином ( $r=+0,29$ ), фактором фон-Виллебранда ( $r=+0,38$ ) у больных II группы. В рамках исследования у пациентов третьей группы была обнаружена положительная корреляция между продолжительностью течения ИБС и уровнем ДЭК ( $r=+0,33$ ), уровнем содержания ГЦ ( $r=+0,25$ ) и активностью фФВ ( $r=+0,37$ ). Эти результаты указывают на отрицательное воздействие длительности заболевания, на функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ИБС.

Также был проведён анализ вклада ключевых факторов риска развития этой патологии на функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов с ИБС. Результаты показали, что такие факторы как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение, злоупотребление алкоголем являются негативными факторами риска развития ЭД, потому что именно у больных, имевших данные факторы риска, наблюдались наиболее выраженные изменения параметров дисфункции эндотелия: ДЭК, фФВ, ГЦ, что соответствует результатам исследования других авторов [116]. Таким образом, сосудистый эндотелий можно считать ключевой целью для влияния

установленных факторов сердечно-сосудистого риска, которые способствуют повреждению сосудистой стенки. В качестве мер по коррекции ЭД особую роль играют поддержание здорового образа жизни, выполнение дозированных физических упражнений, отказ от курения и избежание злоупотребления алкоголем [195].

При сравнении параметров функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ИБС с сопутствующей патологией, нами установлен достоверно повышенный уровень маркёров ЭД, в сравнении с пациентами без сопутствующих патологий: ДЭК ( $13,8 \pm 2,1 \times 10^4/\text{л}$  и  $10,1 \pm 1,3 \times 10^4/\text{л}$ , соответственно), фФВ ( $148,3 \pm 5,8\%$  и  $122,9 \pm 4,7\%$ , соответственно), ГЦ ( $32,3 \pm 2,5$  мкмоль/л и  $22,5 \pm 3,6$  мкмоль/л, соответственно). Настоящее исследование позволило акцентировать внимание не только на основное заболевание, но и на возможное влияние другой соматической патологии на развитие и усугубление степени ЭД.

Одной из последних задач нашего исследования явилось определение некоторой корреляционной связи ряда факторов риска, лабораторных данных, гемодинамических показателей и маркёров ЭД. В том числе проводили корреляционный анализ между маркёрами ЭД для определения степени взаимосвязи между ДЭК, фФВ и ГЦ у больных с ИБС.

У больных ССН II-III ФК установлена прямая корреляционная зависимость между эндотелиоцитемией (ДЭК) и АГ ( $r=+0,42$ ,  $p<0,01$ ), ДЭК и ОХС ( $r=+0,40$ ,  $p<0,05$ ), ДЭК и ИМТ ( $r=+0,26$ ,  $p<0,05$ ), ДЭК и наследственной отягощённостью ( $r=+0,39$ ,  $p<0,01$ ), фФВ и возрастом ( $r=+0,42$ ,  $p<0,01$ ), фФВ и АГ ( $r=+0,32$ ,  $p<0,05$ ), фФВ и ОХС ( $r=+0,34$ ,  $p<0,05$ ), фФВ и фибриногеном ( $r=+0,46$ ,  $p<0,01$ ), фФВ и тромбоцитами ( $r=+0,41$ ,  $p<0,01$ ), фФВ и длительностью заболевания ( $r=+0,38$ ,  $p<0,05$ ), ГЦ и ИМТ ( $r=+0,36$ ,  $p<0,01$ ), ГЦ и АГ ( $r=+0,34$ ,  $p<0,05$ ), ГЦ и СОЭ ( $r=+0,38$ ,  $p<0,05$ ). Исследования показали, что наибольший вклад в нарушение эндотелия сосудов имеют гиперлипидемия, ожирение, артериальная гипертония, гемостатический потенциал крови, возраст, наследственная отягощённость и давность ИБС. Возможно, большое

влияние АГ на степень ЭД обоснуется тем, что в наше исследование вошли пациенты в основном АГ II (17 больных) и III степени (11 больных).

При изучении корреляционного анализа у больных с ПИК выявлены следующие прямые взаимосвязи: ДЭК и АГ ( $r=+0,43$ ,  $p<0,01$ ), ДЭК и ОХС ( $r=+0,31$ ,  $p<0,01$ ), ДЭК и ИМТ ( $r=+0,28$ ,  $p<0,05$ ), ДЭК и наследственная отягощённость ( $r=+0,41$ ,  $p<0,05$ ), ДЭК и возраст ( $r=+0,36$ ,  $p<0,05$ ), ДЭК и давность ИБС ( $r=+0,33$ ,  $p<0,05$ ), фФВ и возраст ( $r=+0,45$ ,  $p<0,01$ ), фФВ и АГ ( $r=+0,34$ ,  $p<0,05$ ), фФВ и ОХС ( $r=+0,25$ ,  $p<0,05$ ), фФВ и фибриноген ( $r=+0,30$ ,  $p<0,05$ ), фФВ и тромбоциты ( $r=+0,48$ ,  $p<0,01$ ), фФВ и длительность ИБС ( $r=+0,37$ ,  $p<0,05$ ), ГЦ и ИМТ ( $r=+0,36$ ,  $p<0,01$ ), ГЦ и АГ ( $r=+0,25$ ,  $p<0,05$ ), ГЦ и СОЭ ( $r=+0,30$ ,  $p<0,05$ ). ГЦ и ФВ ( $r=+0,42$ ,  $p<0,01$ ), ГЦ и фибриноген ( $r=+0,36$ ,  $p<0,05$ ). Обратная связь установлена между уровнем ДЭК и ФВ ( $r=-0,23$ ,  $p<0,01$ ).

Кроме этого, в дальнейшем, при проведении корреляционного анализа у больных ССН II и III ФК получена прямая значимая связь между ДЭК и ГЦ ( $r=+0,62$ ,  $p<0,01$ ). Выявлены прямые корреляционные связи между уровнем ДЭК и фФВ ( $r=+0,46$ ,  $p<0,001$ ). Установлено наличие корреляционной связи между показателями ДЭК и основными гемостатическими параметрами, что позволяет предположить зависимость функционального состояния эндотелия от гемореологического состояния крови.

Результаты изучения корреляционных связей у пациентов с ПИК выявили наличие статистически значимой корреляции между показателями ДЭК и остальными индикаторами состояния функции эндотелия: ГЦ ( $r=+0,41$ ,  $p<0,001$ ), фФВ ( $r=+0,33$ ,  $p<0,01$ ). Эти данные свидетельствуют о роли эндотелия сосудов и гемостаза крови в патогенезе разных клинических форм ИБС. Следует отметить, что положительные взаимосвязи маркёров ЭД (ДЭК, фФВ и ГЦ) между собой, указывает на комплексность и взаимодополнение оценки состояния эндотелия при ИБС.

Таким образом, проведённые нами исследования демонстрируют наличие ЭД у пациентов ИБС: ССН II-III ФК и ПИК, прогрессирующей при наличии

ожирения, гиперхолестеринемия, АГ и соматических патологий, что обосновывает перспективность использования групп фармакологических препаратов, обладающих корригирующим эффектом ЭД. Можно сказать, что в будущем, одним из основных показателей адекватности лечения кардиоваскулярных патологий будет считаться степень коррекции ЭД.

## Выводы

1. Исследования продемонстрировали, что стабильная стенокардия напряжения (ССН) чаще регистрируется у женщин (60%, n=18), напротив больные, перенесшие инфаркт миокарда, составили преимущественно мужчины (63,3%, n=19). Частота встречаемости ИБС среди сельских жителей в 1,6 раза выше, чем среди городских жителей (61,7% против 38,3%). Стабильная стенокардия напряжения превосходила среди сельского населения (56,8%), а ПИК – среди городского населения (60,9%). Наличие более длительного ишемического анамнеза и более тяжёлого клинического течения характерно для пациентов с ПИК, нежели для пациентов со ССН II-III ФК без инфаркта в анамнезе [3-А, 6-А, 35-А].
2. По мере нарастания функционального класса и тяжести клинического статуса, параллельно развиваются разной степени эндотелиальной дисфункции, изменения гемостатического статуса у пациентов ПИК и у больных ССН II-III ФК, на что указывает существенное увеличение уровня ДЭК ( $13,1 \pm 1,8$  и  $10,7 \pm 1,8 \times 10^4/\text{л}$ ), концентрация ГЦ ( $29,2 \pm 3,6$  и  $25,6 \pm 3,3$  мкмоль/л), активность фФВ ( $143,1 \pm 5,6$  и  $125,8 \pm 3,0\%$ ), уровень концентрации фибриногена ( $4,1 \pm 0,9$  и  $4,4 \pm 0,9$  г/л) и число тромбоцитов ( $285,1 \pm 6,9$  и  $264,5 \pm 7,4 \times 10^6/\text{л}$ ) в крови. После двухнедельного лечения отмечена позитивная динамика регресса маркёров ЭД. Так, при ССН II-III ФК и ПИК уровень ДЭК составил  $7,8 \pm 1,7$  и  $8,5 \pm 1,4 \times 10^4/\text{л}$ , соответственно; фФВ –  $102,5 \pm 4,6$  и  $107,4 \pm 5,0\%$ , соответственно; концентрация ГЦ –  $21,9 \pm 3,4$  и  $15,6 \pm 2,5$  мкмоль/л, соответственно; уровень концентрации фибриногена –  $4,2 \pm 0,8$  и  $4,0 \pm 0,8$  г/л, соответственно; число тромбоцитов  $250,8 \pm 7,3$  и  $247,2 \pm 7,4 \times 10^6/\text{л}$ , соответственно [2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 13-А, 14-А, 15-А, 16-А, 17-А, 20-А, 21-А, 23-А, 25-А, 26-А, 27-А, 28-А, 29-А, 30-А, 31-А, 32-А, 33-А, 34-А, 36-А, 37-А].
3. Отмечается разница маркёров ЭД в зависимости от гендерной принадлежности. Параметры ДЭК, фФВ и ГЦ были в среднем на 8,2% выше у женщин касательно мужчин с ИБС. С наличием факторов

кардиоваскулярного риска (АГ, гиперхолестеринемия, курение, злоупотребление алкоголем, ИМТ, наследственная отягощённость) сопряжены прогрессирование и ухудшение состояния эндотелия сосудов. При сравнении параметров ДЭ у больных ИБС с сопутствующими заболеваниями установлен повышенный уровень маркёров ЭД в сравнении с пациентами без сопутствующей патологии: ДЭК ( $13,8 \pm 2,1 \times 10^4/\text{л}$  и  $10,1 \pm 1,3 \times 10^4/\text{л}$  соответственно), фФВ ( $148,3 \pm 5,8\%$  и  $122,9 \pm 4,7\%$ , соответственно), ГЦ ( $32,3 \pm 2,5$  мкмоль/л и  $22,5 \pm 3,6$  мкмоль/л, соответственно) [2-А, 3-А, 6-А, 22-А, 23-А, 24-А, 38-А].

4. Установлена положительная корреляционная зависимость между ДЭК и АГ, ДЭК и ОХС, ДЭК и ИМТ, фФВ и АГ, фФВ и ОХС, ГЦ и ИМТ, ГЦ и АГ. Кроме того, установлено наличие прямой взаимосвязи между уровнем ДЭК и другими маркёрами ЭД (фФВ и ГЦ). Всё это указывает на комплексность и взаимодополнение оценки состояния эндотелия при ИБС. Предикторами развития ССН и ИМ могут выступать ДЭК, ГЦ и фФВ [1-А, 2-А, 3-А, 6-А, 17-А, 18-А, 19-А, 20-А, 23-А, 28-А, 30-А, 33-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

1. Изученные данные дают возможность анализировать клиническое течение и определить эффективность используемого лечения у пациентов с ИБС. Учитывая возможность коррекции обнаруженных нарушений функции эндотелия, полученные результаты способствуют разработке прогностических и профилактических стратегий для улучшения исходов заболевания.
2. Изучение циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, уровня гомоцистеина, активности фактора фон-Виллебранда, концентрации фибриногена и количества тромбоцитов в крови является целесообразным методом для оценки степени тяжести эндотелиальной дисфункции и состояния гемостаза у больных с различными клиническими формами ИБС.
3. Анализ показателей, отражающих функциональное состояние эндотелия, рекомендован для раннего выявления доклинических признаков ИБС, которые включают в себя поражение коронарных артерий, с целью снижения риска развития данной патологии до инфаркта миокарда.
4. Рекомендуется применять результаты данного исследования для использования в практическом здравоохранении, а также включать их в учебный процесс при обучении студентов и ординаторов медицинских высших учебных заведений.

## Список литературы

### Список использованных источников

1. Алиханова, К.А. Изучение распространённости заболеваний сердечно-сосудистой системы среди населения Карагандинской области [Текст] / К.А. Алиханова, Т.О. Абугалиева, В.А. Жакипбекова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9. – С.804-809.
2. Алмазов, В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте [Текст] / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Сытникова // Кардиология. – 2021. – Т. 41(5). – С.26-29.
3. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах РФ, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» [Текст] / С.А. Шальнова, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №5. – С.6-11.
4. Андреева, Е.О. Закономерности формирования дисфункции сосудистого эндотелия у больных стенокардией напряжения: дис... канд.мед.наук : 14.03.03 / Е.О. Андреева– Иркутск, 2010.– 157 с.: ил.
5. Асташев, П.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции как прогностический признак течения внутрисердечного инфекционного процесса [Текст] / П.Е. Асташев, В.Г. Гудымович // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – 6 (3). – С.3-8.
6. Афанасьева, Т.Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики [Текст] / Т.Н. Афанасьева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – 18(11). – С.101-4.
7. Бабаева, Г.Г. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / Г.Г. Бабаева, З.М. Бабаев // Терапевтический архив. – 2018. – 4. – С.6-12.

8. Бабичей, А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза [Текст] / А.В. Бабичей // Педиатр. – 2013. – 4(1). – С.122-127.
9. Балезина, О.П. Многоликий кальций [Текст] / О.П. Балезина // Природа. – 2012. – № 9. – С.14-21.
10. Баркаган, З.С. К вопросу о частоте сочетаний гиперагрегации тромбоцитов и гипергомоцистеинемии при тромбоэмических процессах [Текст] / З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова, Г.В. Сердюк // Тромбоз, гемостаз и реология. –2004. –№3(19). –С.36 – 41.
11. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З.С. Баркаган, А.П. Момот. // М.: Ньюдиамед. – 2001. – 285с.
12. Баркаган, З.С, Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза — критерии диагностики и проблемы терапии [Текст] / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – №4 (20). – С.3-11.
13. Бологов, С.Г. Прогнозирование повторных сердечно–сосудистых катастроф по главным и дополнительным факторам кардиоваскулярного риска у больных, перенесших первичный инфаркт миокарда. Возможности вторичной профилактики.: дис...док.мед.наук/ С.Г. Бологов – Санкт–Петербург, 2009. – 266с.
14. Бутенко, А.В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека [Текст] / А.В. Бутенко // Молодой учёный. – 2016. –№ 1(105). – С.78-82.
15. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркеры [Текст] / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – 16(1). – С.4-15.
16. Власов, Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? [Текст] / Т.Д. Власов, И.И. Нестерович, Д.А. Шиманьски // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т.18(2). – С. 19-27.

17. Власов, Т.Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? [Текст] / Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев, О.А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т.17. – №2. – С.76-84.
18. Власов, Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса [Текст] / Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т.1(3). – С.68-77.
19. Власова, Т.И. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние [Текст] / Т.И. Власова, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – 21(2). – С.4-15.
20. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно–сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции [Текст] / Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева // Acta Biologica Sibirica. – 2015. – 2(1). – С.21-40.
21. Галушко, Е.А. Распространённость ревматических заболеваний в России [Текст] / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т.46(1). – С.32-39.
22. Гладких, Н.Н. Особенности дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с добавочными почечными артериями [Текст] / Н.Н. Гладких, Ю.П. Редько, А.В. Ягода // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2019. – №2. – С.338-342.
23. Глазова, Т.Г. Структурно–функциональные изменения клеток крови и эндотелия при бронхиальной астме у детей: дис. ... д–ра мед.наук / Т.Г. Глазова. – Иваново, 2014. – 268 с.
24. Горшков, А.Ю. / Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? [Текст] / А.Ю. Горшков, А.А. Федорович, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – 18(6). – С.62-68.
25. Гребенчиков, О.А. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния [Текст] / О.А.

- Гребенчиков, В.Т. Долгих, М.Д. Прокофьев // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – №3(49). – С.51-60.
26. Давыдкин, И.Л. Роль метаболизма гомоцистеина в развитии эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии у больных множественной миеломой [Текст] / И.Л. Давыдкин, Е.В. Мордвинова, Т.П. Кузьмина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – 26(4). – С.45-73.
27. Давыдчик, Э.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом [Текст] / Э.В. Давыдчик, В.А. Снежицкий, Л.В. Никонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – 1(49). – С.9-13.
28. Диагностическая значимость определения содержания факторов повреждения эндотелия для оценки выраженности эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме [Текст] / Н.Н. Петрищев, [и др.] // Клиническая больница. – 2015. – Т.1. – №11. – С.41-45.
29. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови [Текст] / Н.Н. Петрищев, [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С.50-52.
30. Дисфункция эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте [Текст] / Е.В. Шляхто, [и др.] // Вестник РАМН. – 2001. – №3. – С.24-27.
31. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования [Текст] / Материалы IX Международной научно – практической конференции, Витебск 2016. С. – 301.
32. Дремина, Н.Н. Эндотелины в норме и патологии [Текст] / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №10-2. – С.210-214.
33. Евдокименко, А.Н. Иммуногистохимические и ультраструктурные признаки нарушения атромбогенных свойств эндотелия при атеросклерозе каротидного синуса [Текст] / А.Н. Евдокименко, Т.С.

- Гулевская, М.М. Танащян //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – №4(10). – С.32-38.
34. Ивакин, В.Е. Эндотелиальная дисфункция и её коррекция у больных ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения II–III ф.к.: дис. ... канд. мед. наук/ В.Е. Ивакин. – Курск, 2006. – 130с.
35. Инжутова, А.И. Способ оценки эффективности сосудистой терапии по выраженности эндотелиальной дисфункции / Свидетельство о государственной регистрации, рег. №2455641 от 10.07.2012. М.: Роспатент, 2012.
36. Инжутова, Алёна Ивановна. Влияние ингибитора АПФ периндоприла на содержание клеточных и гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и апоптоза у больных осложнёнными формами гипертонической болезни: ишемический инсульт: дис....канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.16 / Красноярский государственный мед.акад.– Красноярск, 2007.– 177 с.
37. Ионова, Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Ж.И. Ионова, Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович // Российский кардиологический журнал. – 2021. – 26. – 4251с.
38. Исследование состояния эндотелия сосудов при разных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – 13(4). – С.94-101.
39. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно–сосудистых заболеваний (обзор литературы) [Текст] / Л.К. Каражанова, А.С. Жунуспекова // Наука и здравоохранение. – 2016. – №4. – С.129-144.
40. Карвахальхо, К.А. Гемостаз и тромбоз // Патофизиология крови [Текст] / К.А. Карвахальхо //Пер. с англ. / Ф.Дж. Шиффман. – М.; СПб. 6 Изд–во БИНОМ: Невский диалект. – 2001. – Гл.6. – С.191-281.

41. Киричук, В. Ф. Дисфункция эндотелия [Текст] / В.Ф. Киричук. // Саратов: Изд-во СГУ. – 2018. – 129 с.
42. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда [Текст] / О.Л. Барабаш, [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2007. – № 2. – С. 28-33.
43. Комилова, М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода [Текст] / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2015. – 15(1). – С.18-23.
44. Коркушко, О.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла [Текст] / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Проблемы старения и долголетия. – 2011. – Т.20. – № 1. – С.35-52.
45. Костюнин, А.Е. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как потенциальная мишень для терапии пациентов с кальцинирующим аортальным стенозом: обзор литературы [Текст] / А.Е. Костюнин, Е.А. Овчаренко, О.Л. Барбараш // Кардиология. – 2019. – 59(11). – С.4-17.
46. Кротова, М.В. Отдалённые результаты интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца и их взаимосвязь с эндотелиальной дисфункцией и состоянием коронарных артерий: автореф. дис. ... канд. мед.наук / М.В. Кротова. – Иваново, 2011. – 123 с.
47. Кулик, Е.Г. Фактор Виллебранда и дисфункция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью лёгких [Текст] / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. – 2017. – 1(17). – С.41-3.
48. Лапотников, В.А. Ишемическая болезнь сердца [Текст] / В.А. Лапотников, В.Н. Петров // Стенокардия. Медицинская сестра. – 2013. – №6. – С.22-31.

49. Лебедева, А.Ю. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему [Текст] / А.Ю. Лебедева, К.В. Михайлова // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №5. – С.149-157.
50. Лопатин, З.В. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта [Текст] / З.В. Лопатин, В.С. Василенко, Е.Б. Карповская // Педиатр. – 2018. – Т.9. – С.57-62.
51. Макацария, А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности [Текст] / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, С.М. Баймурадова // М.: «Триада – Х». – 2005. – 216с.
52. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) [Текст] / Т.В. Степанова, [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – 64(1). – С.34-41.
53. Медведев, Д.С. Применение КВЧ–терапии в лечении пациентов старших возрастных групп с сердечно–сосудистыми заболеваниями: клеточно–молекулярные и биофизические аспекты: учебное пособие [Текст] / Д.С. Медведев, [и др.] // ЧОУВПО СПбМСИ. –2015.–56 с.
54. Метаболизм гомоцистеина и глутатиона в эритроцитах при гипотермическом хранении [Текст] / Е.Л. Рамазанов, [и др.] // Актуальные проблемы повседневной медицины: Вестник украинской медицинской стоматологической академии. – 2019. – 1(65). – С.115-118.
55. Методологические основы выявления эндотелия в периферической крови больных [Текст] / Р.Д. Агзамова [и др.] // Современные аспекты медицины и биологии: тез.докл. 16–й научно–практ. конф. мол. уч. и студентов. – Ижевск. – 2016. -С.61.
56. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции [Текст] / А.В. Шабров, [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – 20(2). – С.202-209.
57. Миронов, А.В. Эндотелиальная дисфункция в I триместре беременности [Текст] / А.В. Миронов, М.М. Умахова, А.В. Жукоцкий // Гинекология. – 2020. – Т.22. – 3. – С.59-64.

58. Миронов, А.В. Оценка степени тяжести эндотелиальной дисфункции при осложнениях беременности [Текст] / А.В. Миронов, А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – 16(8-9). – С.30-36. DOI: 10.24411/2074–1995–2018–10006.
59. Михайлова, К.В. Влияние гипергомоцистеинемии на нарушения внутрисосудистого свёртывания крови и клиническое течение инфаркта миокарда.: дис. ... канд.мед.наук / К.В. Михалкова – Москва, 2008. – 128с.
60. Михин, В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы её коррекции цитопротекторами [Текст] / В.П. Михин [и др.] // Поликлиника. – 2008. – № 5. – С.52-55.
61. Муркамилов, И.Т. Гомоцистеин при хронической болезни почек: клинико-диагностические аспекты [Текст] / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // Медицинский алфавит. – 2023. – (4). – С.23-29.
62. Мухин, Н.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно–сосудистой системы [Текст] / Н.А. Мухин, С.В. Моисеев, В.В. Фомин // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – С.7-14.
63. Никитина, Н.М. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии [Текст] / Н.М. Никитина, Т.А. Романова, А.П. Ребров // Современная ревматология. – 2017. – Т.11. –№3. – С.64-71.
64. Основы клинической гемостазиологии [Текст]: монография / И.Л. Давыдкин, [и др.] // Самара. – 2009. – 436 с.
65. Остроумова, О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно–сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) [Текст] / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. – 2005. – 2. – С.59-62.
66. Паршина, С.С. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцовой терапии [Текст] / С.С. Паршина, Т.Н. Афанасьева, В.Д. Тупикин //

- Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2012. – №2. – С.446-452
67. Пат. 2338192С1 Российская Федерация, МПК G01N33/49. Способ определения концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в цельной крови [Текст] / Мясоедова Е.Е.; патентообладатель: – Гос. образ.учреж. выс. проф. образ. «Ивановский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – № 2007106158/15; заявление-19.02.2007; опубл. 20.02.2010. – 6 с.
68. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала крови при беременности, осложнённой развитием преэклампсии [Текст] / О.Н. Сергеева, [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. –7 (5). – С.599-603.
69. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия [Текст] / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Санкт-Петербург. – 2007. – С.4-47.
70. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия и методы её коррекции [Текст] / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: тр. III международного науч.–практическая конференция, 18–20 мая 2014г.–Витебск: ВГМУ. – 2014. – С.25-30.
71. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия [Текст] / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Под ред. Н.Н. Петрищевой. СПбГМУ. – 2013. – С.4-38.
72. Повышенный уровень фактора Виллебранда как дополнительный фактор риска повторных сердечно–сосудистых событий у пациентов с ранним дебютом ишемической болезни сердца [Текст] / И.В. Алексеева, [и др.] // Трансляционная медицина. – 2022. – 9(2). – С.15-26.
73. Пожилова, Е.В. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки [Текст] / Е.В. Пожилова, В.Е. Навиков //

- Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – №4. – С.35-41.
74. Показатели эндотелиальной дисфункции и состояния коагуляционного потенциала крови как объективные критерии инициации и малигнизации клеток при раке толстой кишки [Текст] / В.Ю. Барсуков, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.
75. Попов, А.П. Заболевание сердца: ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Текст] / А.П. Попов, Н.И. Сопрунов // Вестник науки. – 2019. – №2(11). – С.49-53.
76. Продукция факторов роста и десквамация эндотелиоцитов в сердце при ишемической кардиомиопатии [Текст] / О.А. Денисенко, [и др.] // Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний. – 2023. – 12(4). – С.120-132.
77. Пронько, Т.П. Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, агрегационные свойства тромбоцитов и их взаимосвязи у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [Текст] / Т.П. Пронько, В.А. Снежицкий, В.Р. Шулика // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – 9(1). – С.22-28. Doi: 10.24884/1682–6655–2020–19–1–22–28.
78. Протопопов, В.А. Циркулирующие эндотелиоциты при гнойно–воспалительных заболеваниях мягких тканей [Текст] / В.А. Протопопов, К.С. Кирилова // Современные аспекты медицины и биологии: тез.докл. 16–й научно–практической конференции молодых учёных и студентов. – Ижевск. – 2016. – С.181.
79. Радайкина, О.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно – сосудистой системы [Текст] / О.Г. Радайкина, А.П. Власов, Н.А. Мышкина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – №4. – С.8-17.

80. Роль гомоцистеина и тромбо- и атерогенезе [Текст] / Г.И. Сидоренко, [и др.] // Возможности и перспективы витаминной коррекции. Кардиология. – 2001. – №3. – С.56-61.
81. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе заболеваний [Текст] / А.К. Шадманов, [и др.] // Re-health journal. – 2021. – 2(10). – С.122-129.
82. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза [Текст] / Ю.Н. Автаева, [и др.] // Атеротромбоз. – 2022. – 12(2). – С.79-102.
83. Рубаненко, А.О. Значение определения плазменной концентрации фактора фон Виллебранда в прогнозировании риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / А.О. Рубаненко, О.А. Рубаненко // Гематология и трансфузиология. – 2022. – 67(3). – С.419-425.
84. Сергиенко, И.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца [Текст] / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук // Монография. – 2020. – 298с.
85. Система гемостаза и атерогенез [Текст] / А.А. Громов [и др.] // Атеросклероз. – 2016. – № 2. – С. 39-60.
86. Скворцов, Ю.И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) [Текст] / Ю.И. Скворцов, А.С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №3.
87. Скрыпник, Д.В. Гипергомоцистеинемия у больных с кардиальным синдромом Х [Текст] / Д.В. Скрыпник, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №2. – С.75-79.
88. Смирнова, Вероника Юрьевна. Диагностическое значение лабораторных маркеров повреждения эндотелия при нестабильной стенокардии: дис ... канд. мед. наук: 14.00.46 / Смирнова Вероника Юрьевна, Москва, 2009. – 91 с.: ил.
89. Снежицкий, В.А. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография [Текст] / В.А. Снежицкий, В.М. Пырочкин // – Гродно: ГрГМУ. – 2011. – 292с.

90. Сосина, Ольга Юрьевна. Роль гомоцистеина в формировании ишемической болезни сердца у мужчин трудоспособного возраста: дис.... канд. мед. наук : 14.01.04 / Сосина Ольга Юрьевна; Смоленск, 2010.– 129 с.: ил.
91. Спиридонова, М.Г. О роли полиморфных вариантов гена 5,10–метилентетрагидрофолатредуктазы в патогенезе сердечно–сосудистых заболеваний [Текст] / М.Г. Спиридонова, В.А. Степанов, В.П. Пугырев // Клиническая медицина. – 2011. – №2. – С.10-16.
92. Сушков, С.А. Коррекция дисфункции эндотелия у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей [Текст] / С.А. Сушков, Ю.С. Небылицин // Славянский венозный форум: сб. тр. межд. конгр. – Витебск. – 2015. – С.150-151.
93. Табаров, А.И. Частота и структура осложнений у больных ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда [Текст] // Наука и инновация. – 2021. – №3. – С.67-74.
94. Табаров, М.С. Нарушение показателей функционального состояния эндотелия у больных дерматитами [Текст] / М.С. Табаров, М.Х. Ходжаева, З.М. Тоштемирова // Вестник Авиценны. Научно – медицинский журнал. –2015. – №4. – С.99-103.
95. Тепляков, А.Т. Комплексное исследование функции сосудистого эндотелия у больных различного возраста с артериальной гипертонией [Текст] / А.Т. Тепляков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. –2010. – Т.25. – №3(1). – С.7-11.
96. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца [Текст] / Я.И. Вериге, [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 5. – С.23-28.
97. Физиологические функции сосудистого эндотелия [Текст] / А.Х. Каде, [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С.611-617.

98. Физиология и патология эндотелия [Текст] / М.С. Табаров, [и др.] // Вестник Авиценны. Научно–медицинский журнал. – 2012. – №2. –С.196-201.
99. Функциональные особенности эндотелия при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, [и др.] // Авчи Зухал. Научно–медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С.179-185.
100. Ходжаева, М.Х. Эндотелиальная дисфункция при дерматитах и методы её коррекции...: дис. ... канд.мед.наук/ М.Х. Ходжаева – Душанбе, 2019. – 115с.
101. Ходжаева, М.Х. Фактор фон Виллебранда – как показатель эндотелиальной дисфункции у больных дерматитами [Текст] / М.Х. Ходжаева, М.С. Исаева, М.С. Табаров, П.К. Курбонбекова // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – №2. – С.54-58.
102. Ходжаева, М.Х. Эндотелий сосудов и механизмы его дисфункции [Текст] / М.Х. Ходжаева, М.С. Исаева, Р.А. Саидмурадова // Здравоохранение Таджикистана. – 2014. – № 2. – С.77-86.
103. Хорева, М.А. Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий [Текст] / М.А. Хорева, Р.И. Воробьев, Е.В. Нечунаева // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 5(133). – С.153-157.
104. Черкашин, Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции [Текст] / Д.В. Черкашин // СПб. – 2014.
105. Шарифзода, Х.С. Некоторые факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний [Текст] / Х.С. Шарифзода // Здравоохранение Таджикистана. – 2019. – №2. – С.98-106.
106. Шевченко, О.П. Гомоцистеин [Текст] / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, Н.В. Червякова // М: «Реафарм». – 2002. – 48с.
107. Штин, С.Р. Влиянии эндотелиальной дисфункции на состояние тромботического статуса при ишемической болезни сердца.: дис. ... канд.мед.наук/ С.Р. Штин – Москва, 2013. – 159с.

108. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий [Текст] / Н.Н. Пахтусов, [и др.] // Кардиология. – 2021. – 61(1). – С.52-58.
109. Эндотелиальная дисфункция и липидный спектр крови у женщин в постменопаузе после инфаркта миокарда в зависимости от наличия артериальной гипертензии [Текст] / С.А. Прибылов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14. – № 4. – С.69-72.
110. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза [Текст] / А.В. Пизов, [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. – 4(35). – С.28-33.
111. Эндотелиальная дисфункция у мужчин: взгляд клинициста [Текст] / И.А. Хрипун [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 5. – С.169-178.
112. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия [Текст] / Т.Д. Власов, [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – 19(1). – С.5-16.
113. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы [Текст] / Ю.Л. Шевченко, [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т.6. – №.2. – С.9.
114. Эндотелий IN VITRO и IN VIVO. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры [Текст] / Е.А. Стрельникова, [и др.] // Наука молодых. – 2019. – Т.7(3). – С.450-465.
115. Эндотелий. Физиология и патология: монография [Текст] / А.С. Кузнецова, [и др.] // Одесса: «Феникс». – 2018. – 284с.
116. Ярзуткина, Елена Владимировна. Маркеры функционального состояния эндотелия при повышенном артериальном давлении: дис....канд. биол. наук: 03.00.13 Ульяновск, 2007 119 с., Библиогр.: с. 95–110 РГБ ОД, 61:07–3/1486

117. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / J. Knuuti, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – 41. – P.407-77.
118. Aird, W.C. Spatial and temporal dynamics of endothelium [Text] / W.C. Aird // *J. Throm. Haemost.* – 2005. – Vol.3(7). – P.1392-1406.
119. Anticoagulation in Patients with Ischaemic Heart Disease and Peripheral Arterial Disease: Clinical Implications of COMPASS Study [Text] / J. Gradolí, [et al.] // *Eur Cardiol.* – 2018. – 13(2). – P.115-118. DOI: 10.15420/ecr.2018.12.2.
120. Areson, A. Low risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men; a population-based prospective cohort study. [Text] / A. Areson, A. Discacciati // *J.A.C.C.* – 2014. – No.64(13). – P.1299-1306
121. Association of Elevated Plasma Homocysteine Level with Restenosis and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions: a Systemic Review and Meta-analysis [Text] / Z. Zhang, [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy.* – 2019. – 33(3). – P.353-361.
122. Blom, H.J. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects [Text] / H.J. Blom, Y. Smulders // *J Inher Metab Dis.* – 2011. – 34. – P.75-81. doi:10.1007/s10545-010-9177-4.
123. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries [Text] / S. Yusuf, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – No. 371 (9). – P.818-827.
124. Cattaneo, M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis [Text] / M. Cattaneo // *Thromb. Haemost.* – 1999. – 81. – P.165-176.
125. Cattaneo, M. Low plasma levels of vitamin B (6) are independently associated with heightened risk of deep-vein thrombosis [Text] / M. Cattaneo, R. Lombardi, A. Lecchi // *Circulation.* – 2001. – Vol.104. – No.20. – P.2442-2446.

126. Chia, P.Y. Overview of the assessment of endothelial function in humans [Text] / P.Y. Chia, A. Teo, T.W. Yeo // *Front Med (Lausanne)*. – 2020. – 7. – P.542-567.
127. Chukaeva, I.I. Vozmozhnosti skringa khronicheskikh neinfektsionnykh zbolevaniy na ambulatornom etape [Opportunities for screening outpatient chronic non communicable diseases] [Text] / I.I. Chukaeva // *Meditinskiy alfavit – Medical alphabet*. – 2016. – Vol.2. – No.16. – P.40-45.
128. Circulating endothelial cells: realities and promises in vascular disorders [Text] / F. Dignat-George, [et al.] // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2004. – Vol.33. – P.495-99.
129. Comparison of homocysteinemia and MTHFR 677CT polymorphism with Framingham Coronary Heart Risk Score [Text] / L. Gariglio, [et al.] // *Archivos de Cardiología de México*. – 2014. – 84(2). – P.71-8. doi: 10.1016/j.acmx.2013.12.006.
130. Comparison of skin microvascular reactivity with hemostatic markers of endothelial dysfunction and damage in type 2 diabetes [Text] / S. Beer, [et al.] // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2008. – Vol.4. – No6. – P. 1449-1458
131. Correlation of cardiovascular risk factors and biomarkers with platelet reactivity in coronary artery disease [Text] / E. Bobescu, [et al.] // *Am J Ther.* – 2019. – 26(5). – P.563-569.
132. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases [Text] / T. Rehman, [et al.] // *Food Science & Nutrition*. – 2020. – 8(9). – P.4696-707. DOI: 10.1002/fsn3.1818
133. Díez, J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy [Text] / J. Díez // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – 19(2). – P.167-76.
134. Effect of High Homocysteine Level on the Severity of Coronary Heart Disease and Prognosis After Stent Implantation [Text] / S. Li, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2020. – 76(1). – P.101-5. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000829

135. Effect of platelet reactivity, endothelial function, and inflammatory status on outcomes in patients with stable angina pectoris on clopidogrel therapy [Text] / J.S. Woo, [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – 113(5). – P.786-792. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.025
136. Emelia, J.B. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association [Text] / J.B. Emelia, M. Paul, A. Alvaro // *Circulation.* – 2019. – 139(10).
137. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis [Text] / O.V. Fatenkov, [et al.] // *Science and Innovations in Medicine.* – 2018. – 3(11). – P.39-46.
138. Endothelin [Text] / A.P. Davenport, [et al.] // *Pharm. rev.* – 2016. – 68. – P.357-418.
139. Endothelin–1 Vasoconstrictor Tone Increases With Age in Healthy Men But Can Be Reduced by Regular Aerobic Exercise [Text] / G.P.V. Guilder [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol.50. – P.403-409.
140. English, J. Environmental effects and skin disease [Text] / J. English, R.S. Dawe, J. Ferguson // *British Medical Bulletin.* – 2003. – V.68. – P.129-142.
141. Force–Sensitive Autoinhibition of the von Willebrand Factor Is Mediated by Interdomain Interactions [Text] / C. Aponte–Santamaria [et al.] // *Biophysical Journal.* – 2015. – V.108(9). – P.2312-2321.
142. Ganguly, P. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease [Text] / P. Ganguly, S.F. Alam // *Nutrition Journal.* – 2015. – 14:6.
143. Gimbrone Jr, M.A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [Text] / M.A.Gimbrone Jr, G. García–Cardeña // *Circulation Research.* – 2016. – 118(4). – P.620-636.
144. Goon, P.K. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction [Text] / P.K. Goon, C.J. Boos, G.Y. Lip // *Clin. Lab.* – 2005. – Vol.51. – P.531-8.

145. Goon, P.K. Circulating endothelial cells, endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer [Text] / P.K. Goon, G.Y. Lip, C.J. Boos // *Neoplasia*. – 2006. – Vol.8. – P.79-88.
146. Gordon, S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids [Text] / S. Gordon // *J Clin Invest*. – 2007. – P.89-93.
147. Hackam, D.G. What level of plasma homocyst (e) ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst (e) ine levels above and below 14 micromol L [Text] / D.G. Hackam, J.C. Peterson, J. D. Spence // *Amer. J.H ypertens*. – 2000. – Vol.13. – P.105-110.
148. Hassan, Md. I. Structure and function of von Willebrand factor: the protein that is deficient and/or abnormal in inherited von Willebrand disease / Md.I. Hassan, A. Saxena, F. Ahmad [Text] / Md.I. Hassan // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2012. – V.23. – P.11-22.
149. Homocysteine levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction [Text] / E. Okuyan, [et al.] // *Cardiology*. – 2010. – 117(1). – P.21-7. doi: 10.1159/000320106.
150. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person [Text] / L. Koklesova, [et al.] // *EPMA J*. – 2021. – 12(4). – P.477-505. doi:10.1007/s13167–021–00263–0
151. Impact of diagnosis and sex on long–term prognosis in acute coronary syndroms [Text] / E. Perers, [et al.] // *Am Heart J*. – 2007. – 154(3). – P.482-8.
152. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins [Text] / Y. Kato, [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – 97(17). – P.105-89. DOI: 10.1097/MD.0000000000010589.
153. Increased mortality with elevated plasma endothelin–1 in acute heart failure: an ASCEND–HF biomarker substudy: Endothelin–1 in acute HF [Text] / A.L.

- Perez, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – 18(3). – P.290-7.  
DOI: 10.1002/ejhf.456
154. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study [Text] / M.V. Dogan, [et al.] // *PLoS One Res*. – 2018. –13(1). – P. e0190549.
155. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? [Text] / Y. Ancydy, [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis*. – 2018. – 111(5). – P.357-69. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.08.004.
156. Kappert, K. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET) [Text] / K. Kappert, M. Böhm, R. Schmieder // *Circulation*. – 2012. –126(8).
157. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis [Text] / X. Wang, [et al.] // *Oncotarget*. –2017. – 8(52). – P.90371-90379.
158. Lai, W.K.C. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction [Text] / W.K.C. Lai, M.Y. Kan // *Ann. Nutr. Metab*. – 2015. – 67. – P.1–12.
159. Li, H. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaril coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: A mechanism for development of atherosclerosis [Text] / H. Li // *Circulation*. – 2002. – Vol.105. – P.1037-1042.
160. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and metaanalysis of randomised placebo-controlled trials [Text] / A. Sahebkar, [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2016. – 115(3). – P.520-532.

161. Mager, A. Plasma homocysteine, methylenetetrahyd rofolatereductase genotype, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia [Text] / A. Mager, [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol.89. – No8. – P.919-923.
162. Makris, M. Hyperhomocysteinemiya and thrombosis [Text] / M. Makris // *Clin.Lab. Haem.* – 2000. –No22. – P.133-143.
163. Mallika, V. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective [Text] / V. Mallika, B. Goswami, M. Raiappa // *Angiology*. – 2007. – 58(5). – P.513-22.
164. McCully, K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis [Text] / K.S. McCully // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2015. – 8(2). – P.211-9.
165. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels [Text] / M.A. Dragovich, [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2016. – Vol.311. – P. C846-C853. DOI 10.1152/ajpcell.00288.2015
166. Methods of endothelial function asesment: description and applications [Text] / A.S. Storch, [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Sci.* – 2017. – 30(3). –P.262-73.
167. Mirkhamidova, S. M. Osobennosti rasprostranennosti serdechno–sosudistykh zablevaniy [Features of the prevalence of cardiovascular diseases] [Text] / S.M. Mirkhamidova, N.B. Botirova, S.A. Kambarova // *Molodoy uchenyy – Young scientist*. – 2016. – No.21. – P.73-76.
168. Montoro–García, S. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease [Text] / S. Montoro–García, E. Shantsila, G.Y.H. Lip // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2014. – Vol.18. – No.1. – P.43-53.
169. NO (Nitric Oxide) to Type 2 Diabetes Induced Endothelial Dysfunction: Crosstalk with ET–1 (Endothelin–1) [Text] / S. Omanwar, [et al.] // *J. of Toxicol.* – 2017. – 2(1).

170. Oliver, J.J. Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans [Text] / J.J. Oliver, D.J. Webb, D.E. Newby // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – V.25. – No12. – P.2470-9.
171. Omar, S.A. Nitrite reduction and cardiovascular protection [Text] / S.A. Omar, A.G. Webb // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2014. – V.73. – P. 57-69.
172. Ostrakhovitch, E.A. Homocysteine and age-associated disorders [Text] / E.A. Ostrakhovitch, S. Tabibzadeh // *Ageing Research Reviews.* – 2019. – 49. – P.144-64.
173. Patel, S.A. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data [Text] / S.A. Patel, Munir Winkel, Mohammed K Ali. // Sh.A. Patel, M. Winkel, M.K. Ali // *Ann Intern Med.* – 2015. –163(4).
174. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events [Text] / P. M. Rid, [et al.] // *Circulation.* – Vol.105. – P.1776-1779.
175. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS [Text] / I. Fuchs, [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2006. – 4(12). – P.2547-2552.
176. Randi, A.M. Von Willebrand Factor, Angiodysplasia and Angiogenesis [Text] / A.M. Randi, M.A. Laffan, R.D. Starke // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* – 2013. – V.5. – No1.
177. Relationship between total homocysteine, total cholesterol and creatinine levels in overt hypothyroid patients [Text] / S.A. Bamashmoos, [et al.] // *Springerplus.* – 2013. – Vol.2. – P.423.
178. Research Progress on the Correlation between Hyperhomocysteinemia and Arteriosclerosis Obliterans [Text] / W.Y. Rui, [et al.] // *J Biomed Res Environ Sci.* – 2022. – 3(10). – P.1257-68.
179. Role of endothelin in microvascular dysfunction following percutaneous coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndromes: a

- single-centre randomised controlled trial [Text] / R.R. Guddeti, [et al.] // *Open Heart*. – 2016. – 3(2). – P.428.
180. Savji, N. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects [Text] / N. Savji, C.B. Rockman, A.H. Skolnick // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – 61(16).
181. Schaeffer, G.V. Endothelial agonists stimulate VWF release in vitro and trigger TTP in vivo [Text] / G.V. Schaeffer // MS (Master of Science) thesis. University of Iowa. – 2013. – P.26.
182. Schlesinger, M. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) – an increasing insight into its role in tumorigenicity and metastasis [Text] / M. Schlesinger, G. Bendas // *Int. J. Cancer*. – 2015. – (136). – P.2504-14.
183. Schnal, P.L. Globalization, Work, and Cardiovascular Disease [Text] / P.L. Schnal, M. Dodson, P. Landsbergis // *International Journal of Health Services*. – 2016. – Vol.46. – No. 4. – P.56-692.
184. Serum total homocysteine and coronary heart disease [Text] / E. Arnesen, [et al.] // *Int. J. Epidemiol*. – 2005. Vol.24. – P.704-709.
185. Shantsila, E. Circulating endothelial cells: from bench to clinical practice [Text] / E. Shantsila, A.D. Blann, G.Y.H. Lip // *J Thromb Haemost*. – 2008. – 6(5). – P.865-868.
186. Shiao, S.P.K. Meta-analysis of homocysteine-related factors on the risk of colorectal cancer [Text] / S.P.K. Shiao, A. Lie, C.H. Yu // *Oncotarget*. – 2019. – 9(39). – P.25681– 97.
187. Spiel, A.O. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes [Text] / A.O. Spiel // *Circulation*. – 2008. – V.117. – P.1449-1459.
188. Steyers, C.M. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases [Text] / C.M. Steyers, F. J. Miller // *Int. J. Mol. Sci*. – 2014. – 15. – P.11324-49
189. Structural cells are key regulators of organ-specific immune responses [Text] / T. Krausgruber, [et al.] // *Nature*. – 2020. –583(7815). – P.296-302. Doi: 10.1038/ s41586-020-2424-4

190. Study of serum homocysteine level in cases of non–diabetic ischemic stroke [Text] / M. Murmu, [et al.] // *Int. J. Res. Med. Sci.* – 2018. – 6(5). – P.1611-1616.
191. Tang, L. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure [Text] / L. Tang, H. Wang, M.T. Ziolo // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. – V.142. –No.3. – P.306-315.
192. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective [Text] / S.S. Mahmood, [et al.] // *Circulation.* – 2014. – 383p.
193. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial [Text] / M. J. G Rubben, [et al.] // *Am. J. Clin.Nutr.* – 2000. – Vol.71. – P.480-484.
194. Von Willebrand’s disease: Case report and review of literature [Text] / H. Echahdi, [et al.] // *Pan Afr Med J.*–2017. –27. –P.147. DOI: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248.
195. Von Willebrand Factor and Oxidative Stress Parameters in Acute Coronary Syndromes [Text] / Z. Koprivica [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2011. – V.2011.
196. Von Willebrand factor remodeling during exocytosis from vascular endothelial cells [Text] / M. J. Mourik [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2013. – V.11. – P.2009-2019.
197. Von Willebrand factor, C–reactive protein, nitric oxide, and vascular endothelial growth factor in a dietary reversal model of hypercholesterolemia in rabbit [Text] / Sh. Haghjooyjavanmarda, [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2008. – V.152(1). – P.91-95.
198. Von Willebrand factor and tissue plasminogen activator as vascular endothelial markers in diabetes type 2 [Text] / M. Kotschy, [et al.] // *Acta Angiologia.* – 2003. – V.9. – № 2. – P. 63-69.

199. Wild, J. Into wounded endothelium: Sodium potentiates proatherogenic effects of TNF- $\alpha$  under non-uniform shear stress [Text] / J. Wild, O. Soehnlein, B. Dietel // Thromb Haemos. – 2014. – No.112(1). –P.183-195.
200. Wu, M.D. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis [Text] / M.D. Wu, T.M. Atkinson, J.R. Lindner // Blood. – 2017. – 129(11). – P.1415-1419. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692673.

**Публикации по теме диссертации**  
**Статьи в рецензируемых журналах**

- [1-А] Шукуров, Ф.А. Функциональные особенности эндотелия при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, Н.М. Хурсанов // Авчи Зухал. Научно-медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 179-185.
- [2-А] Шукуров, Ф.А. Патогенетические механизмы формирования дисфункции эндотелия при стабильных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров // Симург. Научно-медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 107-112.
- [3-А] Шукуров, Ф.А. Исследование состояния эндотелия сосудов при разных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева // Вестник медицинского института Реавиз. – 2023. – № 4. – С. 77-86.
- [4-А] Шукуров, Ф.А. Сравнительный анализ содержания гомоцистеина при разных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров // Симург. Научно-медицинский журнал. – 2023. – № 3. – С. 115-121.
- [5-А] Шукуров, Ф.А. Циркулирующие эндотелиальные клетки – как показатель эндотелиальной дисфункции у больных с постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева // Здоровоохранение Таджикистана. – 2023. – № 4. – С.95-103.
- [6-А] Шукуров, Ф.А. Особенности ишемической болезни сердца в когорте таджикских пациентов и состояние эндотелия сосудов при разных её формах [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров // Вестник медицинского института Реавиз. – 2024. – № 2. – С.42-51.

**Статьи и тезисы в сборниках конференций**

- [7-А] Шукуров, Ф.А. Изменение показателя фактора фон-Виллебранда у больных стабильной стенокардией напряжения [Текст] / Ф.А.

Шукуров, А.А. Хамзаев, М.М. Миршарофов // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решения». – Душанбе, апрель 2021. – С. 603.

[8-А] Шукуров, Ф.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, Т.С. Мастонова, М.М. Миршарофов // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решения». – Душанбе, апрель 2021. – С. 606.

[9-А] Шукуров, Ф.А. Изменение фактора фон-Виллебранда у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, С.А. Наврузбекова, А.А. Хамзаев // Материалы XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решения». – Душанбе, апрель 2021. – С. 608.

[10-А] Шукуров, Ф.А. Оценка эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров // Материалы 75-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных «Современная медицина и фармацевтика». – Самарканд, 18 мая 2021г. – С.347-348.

[11-А] Шукуров, Ф.А. Сравнительная характеристика дисфункции эндотелия при стабильной стенокардии II-III функциональных классов [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова // Материалы научно-практической конференции (69-годовой) с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины». – Душанбе, 17 ноября 2021г. – С.214-215.

- [12-А] Шукуров, Ф.А. Оценка состояния эндотелия сосудов при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева // IV-я научно-практическая интернет-конференция с международным участием «Механизмы развития патологических процессов». – Харьков, Украина, 18 ноября 2021г. – С. 263-264.
- [13-А] Шукуров, Ф.А. Сравнительная характеристика состояния эндотелия сосудов при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова // Материалы третьего всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал»; XIII научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология». – Томск, 28–29 апреля 2022г.
- [14-А] Шукуров, Ф.А. Показатели повреждения эндотелий стенки сосудов при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Актуальные вопросы современных научных исследований». – Душанбе, 29 апреля 2022г. – С.257.
- [15-А] Шукуров, Ф.А. Роль гомоцистеина в формировании эндотелия у больных с ИБС [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева // Конгресс сердечно-сосудистых хирургов Москвы “Сердце мегаполиса”. – Москва, 8 сентябрь 2022г. – С.91-93.
- [16-А] Шукуров, Ф.А. Влияние эндотелиальной дисфункции на состояние гемостаза при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева // Сборник тезисов “Fact bridge Forum of Antitrombolitic Therapy”. – Москва, «Вега Измайлово». 8–9 сентября 2022г. – С.54-55.

- [17-А] Шукуров, Ф.А. Сравнительная характеристика фактора фон-Виллебранда при стабильной стенокардии II–III функциональных классов [Текст] / Ф.А. Шукуров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева, Н.М. Табарова // Материалы 70-й научно-практической конференции с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современная медицина: традиции и инновации». – Душанбе. Ноябрь 2022 г. – С.627-628.
- [18-А] Шукуров, Ф.А. Взаимосвязь некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции при ИБС [Текст] / Ф.А. Шукуров, Ф.А. Абдуллозода, Б.А. Вахобова, Х.Ш. Марипов // Материалы XXIX-й Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные проблемы биомедицины». – Россия. Санкт-Петербург. 30–31 марта 2023г. – С.93-94.
- [19-А] Шукуров, Ф.А. Система гемостаза и дисфункция эндотелия при стабильной стенокардии [Текст] / Ф.А. Шукуров, С.М. Табаров // Материалы XXIX-й Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные проблемы биомедицины». – Россия. Санкт-Петербург. 30-31 марта 2023г. – С.84-86.
- [20-А] Шукуров, Ф.А. Дисфункция эндотелия у больных с постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / Ф.А. Шукуров, С.А. Наврузбекова, Ш.С. Каримова // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 28апреля 2023. С.237-238.
- [21-А] Шукуров, Ф.А. Активность фактора фон-Виллебранда у лиц с ИБС, с постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / Ф.А. Шукуров, Н.Р. Назариён, Ф.А. Абдуллозода, М.Ф. Рахматуллоева // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с

международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 28 апреля 2023г. – С.158.

- [22-А] Шукуров, Ф.А. Уровень гомоцистеина при ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / Ф.А. Шукуров, Б.А. Вахобова, Х.Ш. Марипов, Ё.А. Бобоева // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 28апреля 2023г. – С.87.
- [23-А] Shukurov, F.A. Endothelial dysfunction in stable forms of coronary heart disease [Text] / F.A. Shukurov // IV Международное книжное издание стран Содружества Независимых Государств «Лучший педагог – 2023». – Астана –2023 С.5–8.
- [24-А] Шукуров, Ф.А. Уровень гомоцистеина при ИБС в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / Ф.А. Шукуров, Ё.А. Бобоева // Сборник материалов 77-й научно-практической конференции «Достижение функциональной прикладной медицины и фармации». – Самарканд 19–20мая 2023г. – С.284.
- [25-А] Шукуров, Ф.А. Эндотелиальная дисфункция у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.Ф. Рахматуллоева // Сборник материалов 77-й научно-практической конференции «Достижение функциональной прикладной медицины и фармации». – Самарканд 19–20мая 2023г. – С.279.
- [26-А] Шукуров, Ф.А. Динамика активности фон-Виллебранда у лиц с постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.Ф. Рахматуллоева // Сборник материалов 77-й научно-практической конференции «Достижение функциональной прикладной медицины и фармации». – Самарканд 19–20мая 2023г. – С.287.
- [27-А] Шукуров, Ф.А. Гомоцистеин в патогенезе инфаркта миокарда [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева //

XXI-я Всероссийская научная конференция “Фундаментальные и прикладные исследования. Актуальные проблемы и достижения”. – Санкт–Петербург, 09.08.2023 – С.20-22.

- [28-А] Шукуров, Ф.А. Активность фактора Виллебранда при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С.Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева // Fact bridge Forum of Antitrombolitic Therapy» Сборник тезисов. 7–8.09.2023 – Москва, «Вега Измайлово». – С.29.
- [29-А] Shukurov, F.A. Relationship between homocysteine and coronary heart disease in the elderly [Text] / F.A. Shukurov M.S. Tabarov // VI International Scientific and Practical Conference «New problems of science and ways of their solution», August 08–09, 2023. – Paris. France. – P.27.
- [30-А] Шукуров, Ф.А. Изменение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / Ф.А. Шукуров, С.А. Наврузбекова, М.Х. Бобокулова // Материалы 71-й Научно-практической конференции с международным участием “Инновации в медицине: от науки к практике”. – Душанбе. 01.12.2023. – С.728–730.
- [31-А] Шукуров, Ф.А. Гомоцистеин как фактор риска развития ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, С.К. Касирзода // Материалы 71-й Научно-практической конференции с международным участием “Инновации в медицине: от науки к практике”. – Душанбе. 01.12.2023. – С.616-617.
- [32-А] Шукуров, Ф.А. Десквамированные эндотелиоциты – как маркер эндотелиальной дисфункции у больных с постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / Ф.А. Шукуров, Х.Ш. Марипов, Н.Р. Назариён, С.К. Касирзода, Наврузбекова С.А. // IX Всероссийская конференция с международным участием “Кардиоваскулярная фармакотерапия”. Сборник тезисов, приложение к журналу “Терапия №8”. – Москва. 2023г. – С. 104.

- [33-А] Шукуров, Ф.А. Исследование состояния эндотелия сосудов при разных формах ИБС [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвящённой неделе международного сотрудничества и 90-летию ИГМА. – Ижевск. – 2023. – С. 102-106.
- [34-А] Шукуров, Ф.А. Оценка функционального состояния эндотелия при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, С.К. Касирзода, Н.Р. Назариён, Х.Ш. Марипов, А.М. Мукимов // Материалы VII съезда Российского научного общества интервенционных кардиологов “Международный журнал интервенционной кардиологии”. – Москва. – 2024г. – С.103-104.
- [35-А] Шукуров, Ф.А. Факторы риска ишемической болезни сердца в когорте таджикских пациентов и состояния эндотелия сосудов при разных её клинических формах [Текст] / Ф.А. Шукуров, М.С. Табаров, З.М. Тоштемирова, М.Х. Ходжаева, Н.Р. Назариён // Материалы XXX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. – Санкт-Петербург. – 21-22 марта 2024 года. – С. 98.
- [36-А] Шукуров, Ф.А. Циркулирующие эндотелиоциты – как маркёр эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / Ф.А. Шукуров // Материалы пятого Всероссийского научно-образовательного форума “Кардиология XXI века: Альянсы и потенциал”. – Томск. – 24-26.04.2024 года. – С. 157.
- [37-А] Шукуров, Ф.А. Маркёры повреждения эндотелия сосудов при ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.А. Шукуров, Б.С. Табариён, Джалилов К.С. // Материалы XX научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе 2025. – Т-2. – С. 439.
- [38-А] Шукуров, Ф.А. Гемостатический статус больных при ишемической болезни сердца с сопутствующей патологией и без неё [Текст] / Ф.А. Шукуров, Б.С. Табариён, Н.Р. Назариён, М.Д. Нурова // Материалы

XX научно-практической конференции молодых учёных и студентов  
ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. –  
Душанбе 2025. – Т-2. – С. 439.

Регистрационная карта обследуемого больного

Медицинская карта больного № \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Адрес \_\_\_\_\_

Год рождения \_\_\_\_\_ Пол: муж \_\_\_\_\_ жен \_\_\_\_\_

Дата обращения \_\_\_\_\_ Профессия \_\_\_\_\_

Диагноз \_\_\_\_\_

Длительность заболевания \_\_\_\_\_

Сопутст.забол: \_\_\_\_\_

Осложнение \_\_\_\_\_

Рост \_\_\_\_\_ Вес \_\_\_\_\_ АД \_\_\_\_\_ ЧСС \_\_\_\_\_ ИМТ \_\_\_\_\_

Жалобы \_\_\_\_\_

Анамнез морби: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Чем лечился \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Занимается спортом: да \_\_\_\_\_ нет \_\_\_\_\_ *Тропонин* \_\_\_\_\_

ЭхоКГ \_\_\_\_\_

ЭКГ \_\_\_\_\_

ДЭК \_\_\_\_\_ ф.Виллебранд \_\_\_\_\_ гомоцистеин \_\_\_\_\_

ОАК: Нь \_\_\_\_\_ Ер \_\_\_\_\_ Т \_\_\_\_\_ L \_\_\_\_\_ СОЭ \_\_\_\_\_ Lym \_\_\_\_\_

Биохимия: Общ.белок \_\_\_\_\_ Глюкоза \_\_\_\_\_ Общ.холест. \_\_\_\_\_

ЛПНП \_\_\_\_\_ ЛПВП \_\_\_\_\_ Триглицериды \_\_\_\_\_ СРБ \_\_\_\_\_

АЧТВ \_\_\_\_\_ МНО \_\_\_\_\_ Фибриноген \_\_\_\_\_