

З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко

МЕТАБОЛИЧЕСКИ-ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ АТЕРОТРОМБОЗА И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ

Алтайский филиал ГНЦ РАМН, Барнаул

В сообщении представлены данные о воспалительно-метаболической концепции патогенеза атеротромбоза. Установлена важная роль повреждения эндотелия и системной воспалительной реакции в прогрессировании атеротромбоза и лабильности липидных бляшек. Обоснован комплекс мероприятий, направленных на профилактику и терапию атеротромботических процессов, в том числе на основе снижения уровня гомоцистеина в крови.

Ключевые слова: воспаление, атеротромбоз, профилактика, терапия

Тромбоэмболические процессы и ишемия органов занимают, как известно, доминирующее место среди заболеваний и причин смерти людей пожилого и старческого возраста. При этом установлено, что после 50-летнего возраста число сосудистых катастроф удваивается с каждым последующим 10-летием [41, 59]. Известны основные факторы риска развития тромбоэмболии и ишемии органов, краткий перечень которых приведен ниже.

1. Иммобилизация, параличи.
2. Малая подвижность, сидячий образ жизни, длительные авиаперелеты.
3. Курение.
4. Особенности питания (мясная и жирная пища).
5. Избыточная масса тела.
6. Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия.
7. Диабет II типа, дисметаболический синдром.
8. Гипергомоцистеинемия и алиментарный дефицит фолиевой кислоты, витаминов B_6 , B_{12} .
9. Травмы и большие ортопедические операции.
10. Онкологические заболевания.
11. Аутоиммунные воспалительные процессы и тромбоваскулиты (включая антифосфолипидный синдром).
12. Эритроцитоз, полиглобулия, гипертромбоцитоз, внутрисосудистый гемолиз.
13. Гематогенные тромбофилии (дефицит и аномалии физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови).
14. Группы крови II и IV.

Патогенное значение всех этих факторов риска, кроме гематогенных тромбофилий, осложняющихся тромбоэмболией в более молодом возрасте, возрастает по мере старения организма.

Что касается патогенеза тромбоэмболии, то до настоящего времени незыблемой остается клас-

сическая триада Р. Вирхова [63], согласно которой в ее основе лежат:

- стаз или замедление тока крови, т. е. гемодинамический фактор;
- изменение свойств крови и ее свертываемости;
- изменение свойств сосудистой стенки — по современным понятиям нарушение тромборезистентности эндотелия и повышение его тромбогенности.

При этом знаменательно, что Р. Вирхов четко различал красные коагуляционные тромбы, связанные со стазом и свертыванием крови, и белые клеточные тромбы, подчеркнув, что первые образуются в основном в венах, а вторые в артериях. И лишь позднее J. Bizzozzero (1882) показал, что структурной основой белых тромбов являются агрегаты тромбоцитов, скапливающиеся у мест деструкции внутренней оболочки кровеносного сосуда [18].

У людей пожилого возраста в патогенезе венозного тромбоза, несомненно, доминируют гемодинамические и метаболические факторы, в генезе артериального — атеросклеротический процесс, ведущий к стенозированию сосуда, утолщению его среднего слоя с гиперплазией гладкомышечных клеток. Однако исследования последних 15 лет убедительно показали, что внезапно возникающий тромбоз коронарных, мозговых и периферических артерий в большинстве случаев связан не столько с увеличением объема атеросклеротических бляшек и перекрытием просвета кровеносного сосуда, сколько с внезапно наступающим их разрушением из-за повреждения покрывающего бляшки эндотелия и интенсивного образования в этих участках агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов. Именно с таким «развалом» бляшек связан феномен внезапного тромбоза коронарных, мозговых и пе-

риферических артерий у пациентов, которые до этого в течение многих лет оставались во вполне удовлетворительном состоянии, несмотря на длительное наличие, подчас весьма выраженного атеросклероза. Это привело к признанию того факта, что атеросклероз сам по себе остается длительно компенсируемым нарушением липидного обмена, и лишь внезапно наступающий развал склеротических бляшек ведет к тем трагическим последствиям, которые диагностируются как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, облитерация стволовых артерий туловища и конечностей.

Новый подход к пониманию таких «непредвиденных» катастроф наметился после того, как была установлена их связь с внезапным разрушением атеросклеротических бляшек — процессом, обозначенным как «атеротромбоз». При этом многочисленными ангиографическими исследованиями установлено, что далеко не всегда развал бляшек пропорционален их величине и нередко деструкция этих бляшек в разных сосудах совпадает во времени. Исследования, проведенные в последние 10-15 лет убедительно показали, что деструкция (или дестабилизация) значительно чаще возникает в более «молодых» и ангиографически «незначимых» атероматозных бляшках, которые в большей степени подвержены повреждению, причем процесс деструкции не зависит от исходного уровня липидов в крови [30]. Эти данные подсказали, что есть какой-то общий не липидный механизм, способствующий разрушению атеросклеротических бляшек.

На основе этих данных возникло современное понимание патогенеза атеросклероза, связанное с разделением атеросклеротических бляшек на стабильные и нестабильные формы. Установлено, что

именно с последними, их распадом связан процесс тромбоэмболии и инфаркта органов [25, 56], и что формирование нестабильности бляшек связано с повреждением эндотелия и воспалительным процессом [5, 11, 16, 19, 20, 33, 61]. В частности, в многочисленных исследованиях установлено, что при нестабильном течении атеросклероза в крови больных повышается содержание С-реактивного и других острофазных белков, интерлейкина-6, фибриногена и других маркеров системного воспалительного процесса [1, 2, 8, 23, 24, 46, 47, 49, 51, 52, 55, 61].

Аналогичные данные получены и в наших исследованиях (Таблицы 1, 2).

Многочисленными исследованиями доказано, что основной мишенью этого воспалительного процесса служит сосудистый эндотелий, в результате чего он подвергается дистрофии, утрачивает тромборезистентность и способность противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию, легко отторгается от сосудистой стенки. Свидетелями указанной деградации эндотелия служат увеличенное содержание эндотелиальных клеток в циркулирующей крови, положительная проба Вальдмана, которая, на наш взгляд, оказалась незаслуженно забытой, а также повышение содержания в сыворотке крови фактора Виллебранда и эндотелина-1 — маркеров эндотелиоза (Таблица 3).

Лабораторные маркеры эндотелиоза и высокого тромбогенного риска.

- положительная баночная проба Вальдмана;
- повышенное содержание в крови эндотелиальных клеток;
- повышение уровня в крови эндотелина-1, фактора Виллебранда (с повышением его мультимерности) и тромбомодулина,

Таблица 1

Уровень С-реактивного белка в крови больных коронарной болезнью сердца ($M \pm m$)

Группы обследованных	n	СРБ (мг/л)	Рк	Р по группам
1. Контрольная	23	3,3±0,1	-	—
2. Больные КБС				
а) стабильная стенокардия	82	7,2±0,9	0,01	—
б) нестабильная стенокардия	16	11,6±0,8	0,001	0,01(аб)
в) ОИМ (Q-волновый)	37	10,6±0,9	0,001	0,5 (бв)

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда, КБС — коронарная болезнь сердца, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 2

Концентрация ИЛ-6 в крови больных коронарной болезнью сердца ($M \pm m$)

Группы обследованных	n	ИЛ-6 (мкг/мл)	Рк	Р между группами больных
1.Контрольная	23	1,85±0,15	-	—
2.Больные КБС	135	3,59±0,51	0,001	—
а) стабильная стенокардия	82	2,50±0,28	0,04	—
б) нестабильная стенокардия	16	3,48±0,50	0,01	0,05 (аб)
в) ОИМ (Q-волновый)	37	3,40±0,30	0,001	0,5 (бв)
3. С гомоцистеином				
а) до 15,0 мкмоль/л	102	3,00±0,35	0,001	
б) более 15,1 мкмоль/л	33	4,69±0,43	0,001	0,01(аб)

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда, КБС — коронарная болезнь сердца.

— повышенное содержание в крови маркеров воспаления:

— повышение уровня адгезивных молекул (VCAM-1, ICAM-1),

— С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли, интерлейкинов- 1, -6 и -8 и др.,

— повышенная экспрессия эндотелиальной NO-синтетазы,

— повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов и увеличение их ретенции на коллагене (RAF-1),

— персистирующая тромбинемия (повышенный уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), Д-димера, ТАТ-комплекса, фрагментов протромбина 1 + 2),

— повышение PAI-1 (ингибитора трансформации плазминогена в плазмин).

Таблица 3
Концентрация эндотелина-1 (ЭТ-1) у больных с коронарной болезнью сердца ($M \pm m$)

Группы обследованных	n	ЭТ-1 (мкг/л)	Rк	Р между группами больных
1. Контрольная	23	0,26±0,05	-	—
2. Больные КБС	97	0,41±0,04	0,001	—
а) стабильная стенокардия	47	0,31±0,04	0,05	—
б) нестабильная стенокардия	16	0,48±0,03	0,001	0,01 (аб)
в) ОИМ (Q-волновой)	34	0,50±0,06	0,001	0,5 (бв)
3. С гомоцистеином				
а) до 15,0 мкмоль/л	102	0,34±0,04	0,05	
в) ОИМ (Q-волновой)	34	0,50±0,06	0,001	0,5 (бв)
б) более 15,1 мкмоль/л	33	0,46±0,06		0,001(аб)

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда, КБС — коронарная болезнь сердца.

Из приведенных данных следует, что выявление признаков эндотелиоза и системной воспалительной реакции может, с одной стороны, помочь лечащему врачу выделить среди больных атеросклерозом группу пациентов с повышенным риском атеротромботических осложнений, а с другой, — использовать в комплексной терапии этих пациентов воздействия, устраняющие или ослабляющие проявления эндотелиоза и выраженность системной воспалительной реакции.

Среди факторов повреждения эндотелия в последние годы большое внимание уделяется инфекционным агентам (легочные и урогенитальные хламидии, хеликобактер-пилори, вирусы простого герпеса 1 и 2, вирусы гриппа А и В, цитомегаловирус и др.). Особый интерес в этом плане представляет также гипергомоцистеине-

мия, эндотелиотоксичность и тромбогенность которой доказаны в многочисленных исследованиях, в том числе и наших [1, 4, 7, 9, 12, 13, 17, 22, 48]. Имеются свидетельства того, что длительный прием внутрь лечебных доз фолиевой кислоты в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂ устраняет более чем у 85% пациентов гипергомоцистеинемию, что сопровождается повышением перфузии миокарда, улучшением клинического состояния больных с коронарной болезнью сердца и снижением в крови пациентов маркеров системной воспалительной реакции [6], а также улучшает прогноз при хирургических вмешательствах на сосудах.

Особенно важное значение имеет выявление гипергомоцистеинемии в геронтологической практике, поскольку в преклонном возрасте это нарушение обмена встречается достоверно чаще, чем у более молодых пациентов. Так, существенно повышенный уровень гомоцистеина в крови (более 15,0 мкмоль/л) был обнаружен нами у 35% больных с коронарной болезнью сердца в возрасте до 60 лет и у 63% больных в возрастных группах старше 60 лет ($p < 0,01$). Выяснилось, что связь между выраженностью гипергомоцистеинемии и числом стенозированных артерий сердца отсутствует.

Воспалительная концепция патогенеза атеротромбоза потребовала пересмотра всего комплекса терапевтических воздействий при указанной патологии и более широкого внедрения в лечение этих больных препаратов ангиопротекторного действия.

В первую очередь был пересмотрен эффект препаратов, снижающих содержание в крови больных холестерина общего и в липопротеинах низкой плотности, а также триглицеридов. К первой группе, как известно, относятся статины (аторвастатин, симвастатин, провастатин, флувастатин, ловастатин), ко второй — фибраты (гемфиброзил, фенофибрат).

Основные эффекты статинов:

— снижение синтеза в печени липопротеинов низкой плотности (снижение активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КОА-редуктазы),

— умеренное снижение уровня триглицеридов и повышение липопротеинов высокой плотности,

— снижение окисления липопротеинов низкой плотности,

— противовоспалительное действие и стабилизация бляшек,

— снижение сосудистых и атерогенных катастроф на 37-45%,

— лучшая выживаемость при хирургических вмешательствах на сосудах.

Побочные эффекты статинов:

- нарастание концентрации печеночных ферментов в сыворотке крови,
- болезненность мышц.

Показания к широкому применению фибратов в настоящее время ограничиваются значительной частотой побочных эффектов, наблюдаемых при приеме препаратов этой группы. Кроме того, фибраты способствуют повышению в крови уровня гомоцистеина.

В многочисленных испытаниях последних 10 лет установлено, что независимо от их липидоснижающего эффекта статины оказывают на эндотелий противовоспалительное действие, снижают у больных уровень С-реактивного белка и других острофазных белков, а также провоспалительных цитокинов в крови, повышают антиагрегационные свойства эндотелия и стабилизируют атеросклеротические бляшки, препятствуя развитию атеротромбоза [15, 21, 28, 29, 37, 39, 42, 47, 53, 57, 59]. Важно, что все эти, еще недавно неизвестные защитные свойства статинов, перечень которых представлен в *таблице 4*, проявляются как у больных с гиперлипидемией, так и при отсутствии последней, причем подавление ими эндотелиоза и системной воспалительной реакции регистрируется довольно рано — уже через 2-3 недели от начала приема препаратов, в то время, когда уровень липидов в крови пациентов еще не снижается.

Таблица 4

Липиднезависимые эффекты статинов

Снижение	Повышение
Тромботический потенциал:	
Тромбомодулин	
Активация тромбоцитов	Тканевая активация фибринолиза
Экспрессия тканевого фактора	
Ингибция фибринолиза (PAI-1)	
Функция эндотелия и макрофагов:	
Адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин)	Биодоступность NO
С-реактивный белок	Повышение экспрессии и активности NO-синтазы
Воспалительные цитокины:	
ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и др.	ТАП (тканевой активатор плазминогена)
Хемокины и их рецепторы:	
— Оксидантный стресс (NADPH оксидазы)	
— Эндотелин-1	
Гладкомышечные клетки (ГМК):	
Апоптоз	
Пролиферация	

Важно понимать, что положительный клинический эффект, наблюдаемый у больных с атеротромбозом при приеме статинов, связан в большей степени с их противовоспалительным и эндотелиопротективным влиянием, а не с липидоснижающим действием.

Из приведенных данных следует, что при назначении больным статинов не следует руководствоваться только анализом липидного состава крови, а учитывать и важную роль воспалительного компонента в патогенезе атеросклероза [50]. Видимо, с этим комплексным эффектом связано то, что статины на 37-42% снижают частоту коронарной и церебральной смерти [3].

Антиагреганты — малые дозы аспирина (до 100 мг/день) в сочетании с клопидогрелем в дозах 75—37,5 мг/день не только подавляют спонтанную агрегацию тромбоцитов, но и взаимодействием последних с поврежденными эндотелиальными клетками способствуют ослаблению эндотелиоза и снижению содержания в крови С-реактивного белка [11]. Из препаратов аспирина мы отдаем предпочтение кардиомагнилу, как наименее токсичному и экономически доступному.

Из вазопротекторов в профилактике и терапии атеротромбоза существенное место занимают гепарансульфаты и их комбинации с дерматансульфатами. В России из этой обширной группы препаратов чаще всего используется сулодексид, вазопротекторный эффект которого связан с его способностью повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток, повышать резистентность последних к воздействию гомоцистеина, медиаторов воспаления, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибировать адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к поврежденному эндотелию [10]. Все эти эффекты сулодексида достижимы лишь при его длительном применении. Вначале он назначается внутримышечно по 300 ЛЕ 2 раза в сутки в течение 2-3 недель, а затем внутрь по 2—3 капсулы в день в течение 2-6 мес. и более. С этой же целью можно использовать оргаран (ломопаран) подкожно или внутримышечно по 750—1500 ед/сут. Профилактический эффект гликозаминогликанов подтвержден рядом рандомизированных испытаний, в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа [10, 14, 26, 34, 38, 45].

С целью снижения вязкости крови и улучшения микроциркуляции в течение многих лет широко используется прием внутрь пентоксифиллина, эффективность которого регистрируется лишь при суточной дозе препарата не менее 1200 мг, в ранее применявшихся меньших дозах эффективность его не была подтверждена. Вместе с тем пока не установлено действие пентоксифиллина

на атеротромботический процесс, хотя нельзя исключить косвенного его влияния на тромборезистентность эндотелия.

В профилактике атеротромбоза и эндотелиоза определенное место могут занять гепаринизация, в частности длительный прием *peg os* энтерально всасываемого гепарина в комплексе с его носителем — SNAC [44], а также очищенный концентрат антитромбина III, защищающего мембраны эндотелиальных клеток от повреждения липопротеинами [62].

Общеизвестно ангиопротекторное действие микронизированных флавоноидов, к которым относятся такие препараты, как диосмин (детралекс) и эндотелон, состоящий из процианидиновых олигомеров. Длительный прием этих препаратов, используемых в основном в качестве противоотечных средств, вероятно, может оказаться полезным для ослабления системной воспалительной реакции, свойственной атеротромботическому процессу. Однако, хотя рандомизированные испытания на кардиологических больных в этом направлении пока не проведены, тем не менее установлено, что очищенные фракции флавоноидов при приеме внутрь в терапевтических дозах подавляют в зоне микроциркуляции воспалительные изменения, в частности уровень молекул адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке (ICAM-1 и VCAM-1) [27, 31, 40], повышая почти вдвое резистентность стенок микрососудов к механическим воздействиям и снижая ломкость капилляров [36]. Эти эффекты сочетаются с известным противоотечным действием детралекса и эндотелона.

Учитывая защитное, вазодилатационное, антиагрегантное и противовоспалительное действие оксида азота, продуцируемого эндотелиальными клетками при помощи фермента NO-синтазы, перспективным представляется применение в терапии атеросклеротических нарушений донатора NO — L-аргинина. Данные, полученные в эксперименте, свидетельствуют о выраженном протективном эффекте L-аргинина в отношении развития атероматоза и ксантоматоза у соответствующих генетических линий мышей. При сравнительном изучении L-аргинина, вводимого парентерально, и вазопорстана получены сравнимые по эффективности результаты в группах больных с критическими ишемиями нижних конечностей. Поскольку клинический эффект от применения L-аргинина в значительной степени зависит от его лекарственной формы и дозы, необходимы дальнейшие исследования по уточнению показаний и подбору эффективных дозировок этого препарата с целью профилактики и терапии атеротромботических поражений сосудов.

В заключение следует отметить, что воспалительная концепция атеротромбоза явилась стимулом к совершенствованию профилактики и терапии этого широко распространенного и доминирующего вида патологии.

При этом произошло разграничение стабильных и нестабильных форм атеросклеротических бляшек, уточнены лабораторные критерии отграничения этих разновидностей процесса друг от друга, выявились ранее неизвестные эффекты как давно применяемых антисклеротических средств, так и ряда вновь испытываемых вазопротекторных препаратов. Особенно важно, что учет этих новых данных и контроль за маркерами системной воспалительной реакции позволяет более обоснованно выделять из общей массы пациентов, больных с повышенным тромбогенным риском, своевременно проводить обоснованное профилактическое и лечебное воздействие.

INFLAMMATORY METABOLIC CONCEPTION OF ATHEROTHROMBOSIS AND NEW APPROACHES TO THERAPY OF PATIENTS

Z.S.Barkagan, G.I.Kostyuchenko

Using own results and the published data the authors presented the inflammatory-metabolic conception of atherothrombosis. The article deals with the data about an important role of endothelium damage and inflammation in development of atherothrombosis. Moreover, the complex of actions to prevent and treat these complications, including decreased level of blood homocystein is proved in the article.

Литература

1. Баркаган З.С. Место антитромбоцитарных средств в комплексной профилактике и терапии атеротромбоза / З.С. Баркаган // Сибирская научно-практ. конференция по актуальным вопросам фармакотерапии. — Новосибирск. — 1999. — С. 7-22.
2. Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патол. кровооб. и кардиохирургия. — 2002. — № 1. — С. 65-71.
3. Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных коронарной болезнью сердца / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Л.А. Костюченко // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2003. — № 3. — С. 33-36.
4. Белки острой фазы и рецидив стенокардии после успешной коронарной ангиопластики / И.А. Алексеева, А.А. Лякишев, В.А. Ткачук и др. // Тер. арх. — 2002. — № 34. — С. 42-46.
5. Карпов Ю.А. Воспаление и атеросклероз: стоящие проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. — 2003. — № 2 (4). — С. 190-192.
6. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возрас-

та / Г.И. Костюченко, З.С. Баркаган // Клини. геронтол. — 2003. — № 5. — С. 9-12.

7. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия при коронарной болезни сердца: Дис. ... д-ра мед. наук / Г.И. Костюченко. — Барнаул, 2004. — 139 с.

8. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. — 2003. — № 8. — С. 68-72.

9. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции / Г.И. Сидоренко, А.Г. Мойсенок, М. Г. Колядко и др. // Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 56-61.

10. Рудницкая Т.А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа: Автореф. дисс... канд. мед. наук / Т.А. Рудницкая. — Барнаул, 2003. — 22 с.

11. Сапина А.И. Влияние адгезивных и острофазных белков плазмы на течение и прогноз острого коронарного синдрома: Автореф. дисс... канд. мед. наук / А.И. Сапина. — М., 2003. — 21 с.

12. Светухин А.М. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения / Под ред. А.М. Светухина, З.С. Баркагана. — М., 2000. — 118 с.

13. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз / В.М. Шмелев // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — № 4. — С. 26-29.

14. Шустов С.В. Контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности сулодексид у больных с периферической окклюзивной артериопатией // Сулодексид / Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. — М., 2000. — С. 76-88.

15. Air-Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield et al. // New Engl. J. Med. — 2001. — № 344. — P. 1959-1965.

16. Anderson T.G. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans / T.G. Anderson // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1999. — № 34. — P. 631-637.

17. Anti-phospholipid antibodies and hyperhomocysteinemia response to therapy with folic acid / P. Carais, M.F. Alberto, L.G. Gennari et al. // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Abstr. PO 421 (Poster).

18. Bizzozero J. On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation / J. Bizzozero // Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. — 1882. — № 90. — P. 261-332.

19. Bonetti P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman // Atheroscler. Thromb. Vase. Biol. — 2003. — № 23. — P. 168-175.

20. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The Women's Health and Aging Study / P. Volpato, J.M. Guralnik, L. Ferrucci et al. // Circulation. — 2001. — № 103. — P. 947-953.

21. Cellular anti-oxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo / P. Wassmann, U. Laufs, K. Mueller et al. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. — 2002. — № 105. — P. 933-938.

22. Clarke R. Assessment of homocysteine as a cardio-

vascular risk factor in clinical practice / R. Clarke, D. Stansbie // Am. Clin. Biochem. — 2001. — № 38. — P. 624-632.

23. C-reactive protein is a potent predictor of acute coronary syndromes / D.A. Morrow, D. Rifai, E.M. Antman et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1998. — № 31. — P. 1460-1465.

24. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 — 97. / W. Koenig, M. Sund, M. Frohlich et al. // Circulation. — 1999. — № 99. — P. 237-242.

25. Davies M.J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis / M.J. Davies // Circulation. — 1996. — № 94. — P. 2013-2020.

26. Effect of hydroxymethyl glutaric coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels / I. Jialal, D. Stein, D. Balis et al. // Circulation. — 2001. — № 103. — P. 1933-1935.

27. Effect of oral micromized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease — a pilot study / S.P. Shoab, J.B. Porter, J.H. Scurr et al. // J. Vase. Surg. — 2000. — Vol. 31. — № 3. — P. 456-461.

28. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation (CRP evaluation (RPINCE)): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai et al. // JAMA. — 2001. — № 286. — P. 4-70.

29. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells / O. Hermander-Perera, D. Perez-Sala, J. Navarro-Antolin et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — № 101. — P. 2711-2719.

30. Efficacy and safety of pentoxifyllin in heriatric patients with intermittent claudication / J.E. Crowder, J.B. Cohn, J.P. Savitsky et al. // Angiology. — 1989. — № 40. — P. 795-802.

31. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease — a prospective study / S.P. Shoab, J. Porter, Y.H. Scurr et al. // Europ. J. Vase. Endovasc. Surg. — 1999. — Vol. 17. — № 4. — P. 313-318.

32. Esmon C.T. New mechanisms for vascular control of inflammation mediated by natural anticoagulant proteins / C.T. Esmon // J. Exp. Med. — 2002. — № 196. — P. 561-564.

33. Esmon C.T. Inflammation and thrombosis / C.T. Esmon // J. Thromb. Haemost. — 2003. — № 1 (7). — P. 1343-1348.

34. Experience with the preparation Sulodexide (VesselDue F) in diabetics with ischemic affection of the lower extremities / J. Utratova, J. Mayer, L. Elbi et al. // Vnitr. Lek. — 1993. — Vol. 39. — № 6. — P. 575-580.

35. Frenette P.P. Adhesion molecules — Part I and Part II / P.P. Frenette, D.D. Wagner // New Engl. J. Med. — 1996. — № 334. — P. 1526 — 1529; 1996. — № 335. — P. 43-45.

36. Galley P. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction in the treatment of symptomatic capillary fragility / P. Galley, M. Thiollet //

Int. Angiol. — 1993. — № 12 (1). — P. 69-72.

37. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombotic and acute coronary syndromes / V. Fuster, R. Corti, Z.A. Fayad et al. // J. Thromb. Haemost. — 2003. — № 1 (7). — P. 1410-1421.

38. IPO-V2: A prospective, multicenter, randomized, comparative, clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents after acute myocardial infarction / M. Condorelli, M. Ogiariello, A. Dagianati et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1994. — № 23 (1). — P. 27-34.

39. Koh K.K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability / K.K. Koh // Cardiovasc. Res. — 2000. — № 47. — P. 648-657.

40. Korthuis R.J. Adhesion molecule expression in microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction / R.J. Korthuis, D.C. Gule // J. Vase. Res. — 1999. — № 36. — (Suppl. 1). — P. 15-23.

41. Lancer P. Eds. Pan Vascular Medicine. Integrated Clinical Management / P. Lancer, E.J. Topol. — Springer Verlag, Berlin c. a. — 2002. — 1941 p.

42. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. / P. Libby // Circulation. — 2001. — № 104. — P. 365-372.

43. New nonlipid effects of statin and their clinical relevance in cardiovascular disease / A. Undas, M. Celinska — Lirwenhoff, M. Kaczor, J. Musial // Thromb. Haemost. — 2004. — Vol. 91. — № 6. — P. 1065-1077.

44. Oral heparin administration with a novel drug delivery agent (SNAC) / S.D. Berkowitz, V.J. Marder, Y. Kosutic, R.A. Bauchman // J. Thromb. Haemost. — 2003. — № 1 (9). — P. 1914-1919.

45. Parodi F.A. Sulodexide activity in peripheral vascular diseases of diabetic patients / F.A. Parodi, L. Cataldi // Gerontol. — 1985. — № 33. — P. 237-242.

46. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer et al. // Circulation. — 1998. — № 97. — P. 425-428.

47. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker, N. Rifai, M.J. Stampfer et al. // Circulation. — 2000. — № 101. — P. 1767-1772.

48. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral occlusive disease / M.R. Malinova, S.P. Rang, L.M. Taylor et al. // Circulation. — 1989. — № 79. — P. 1180-1188.

49. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and disabilities Angina Pec-

toris Study Group / F. Heverkatte, S.G. Thompson, S.D. Pyke et al. // Lancet. — 1997. — № 349. — P. 462-466.

50. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease / Scandinavian Simvastatin Survival Study (YS) // Lancet. — 1994. — № 344. — P. 1383-1389.

51. Ridker P.M. Role of inflammation in the development of atherosclerosis / P.M. Ridker // Europ. Heart J. — 2000. — № 2 (Suppl. 01). — P. 57-59.

52. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein / P.M. Ridker // Circulation. — 2001. — № 103. — P. 1837-1818.

53. Rosenson R.P. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin / R.P. Rosenson, E.C. Tangey, L.C. Casecy // Lancet. — 1999. — № 353. — P. 983-984.

54. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease / R. Ross // New Engl. J. Med. — 1999. — № 340. — P. 115-126.

55. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction / Z.M. Ruggeri // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1. — № 7. — P. 1335-1342.

56. Schachinger V. Coronary artery disease and endothelial function. / V. Schachinger, A.M. Zeiher // PanVascular medicine. Eds. P. Lancer, E.J. Topol. — Springer Ver., Berlin e.a. — 2002. — P. 887-912.

57. Seeger H. Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells / H. Seeger, A.D. Mueck, T.H. Lippert // Int. J. Pharmacol. Ther. — 2000. — № 38. — P. 270-272.

58. Seghatshian M.G. Hypercoagulable states. Fundamental aspects, acquired disorders and congenital Thrombophilia / M.G. Seghatshian, M.M. Samama, S.P. Hecker. CRC Press, Boca Raton et al. — 1996. — 462 p.

59. Shah P.K. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes / P.K. Shar // Amer. J. Cardiol. — 1997. — № 79. — P. 17-23.

60. The interplay between inflammation and thrombosis in atherosclerosis / J. Hans, R. Corti, R. Hutter et al. // Acute Coronary Syndromes. — 2002. — № 4. — P. 71-78.

61. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina / G. Liuzzo, L.M. Biasucci, J.R. Gallimore et al. // New Engl. J. Med. — 1994. — № 331. — P. 417-424.

62. Uchiba M. Antithrombin III prevents LPS-induced vascular injury: novel biological activity of AT III / M. Uchiba, K. Okajama // Thromb. Haemost. — 1997. — № 23. — P. 583-590.

63. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. / R. Virchow. — Frankfurt, Meidinger. — 1856.