

## ОБЗОРЫ

## АТЕРОТРОМБОЗ, РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Г.И. Костюченко<sup>1,2</sup>, Ю.П. Никитин<sup>1</sup>, Д.Д. Арзамасцев<sup>2</sup>, Д.А. Ананьев<sup>3</sup>,  
А.Д. Цалихин<sup>4</sup>, Л.А. Костюченко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

<sup>2</sup> КГУЗ «Алтайская краевая клиническая больница», 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

<sup>3</sup> КГУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России  
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

В работе приведены результаты собственных исследований, а также данные литературы, свидетельствующие о важной роли сосудистого воспаления в патогенезе атеротромбоза. Структурное и функциональное повреждение эндотелия, а также признаки системного воспаления, наблюдаемые при атеротромбозе, предлагается рассматривать в рамках единого патогенетического процесса, обозначенного авторами как сосудистая воспалительная реакция. Приведены современные подходы к медикаментозной профилактике различного рода осложнений при атеротромбозе.

**Ключевые слова:** атеротромбоз, сосудистое воспаление, профилактика атеротромботических осложнений.

По современным представлениям атеросклероз представляет собой мультифакторное заболевание, которое начинается в раннем детстве и постепенно прогрессирует в течение всей жизни [1]. В основе патогенеза атеросклероза лежат метаболические нарушения, способствующие повреждению эндотелия сосудов, формированию хронического вялотекущего воспаления сосудистой стенки. Морфологическим субстратом атеросклероза являются атероматозные бляшки и утолщение интимы меди и вследствие гиперплазии гладкомышечных клеток артерий.

Клинически атеросклероз обычно манифестируется во взрослом возрасте и проявляется в форме стенокардии или инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак или ишемического инсульта, а также тромболитерирующих поражений периферических артерий [2].

Исследования, проведенные в последние 20 лет, убедительно показали, что клиническая манифестация атеросклероза зачастую связана с внезапно возникающим тромбозом коронарных, мозговых и периферических артерий. В большинстве случаев это связано не столько с уве-

---

**Костюченко Геннадий Иванович** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, руководитель лабораторной службы КГУЗ «Алтайская краевая клиническая больница»,  
e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

**Никитин Юрий Петрович** — д-р мед. наук, проф., академик РАМН, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

**Арзамасцев Денис Дмитриевич** — зав. отделением рентген-эндоваскулярных методов хирургии,  
e-mail: floyd-76@mail.ru

**Ананьев Дмитрий Александрович** — врач-кардиохирург высшей категории, ординатор кардиохирургического отделения, e-mail: ananievda@yandex.ru

**Цалихин Давид Александрович** — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней,  
e-mail: derevnya2002@yandex.ru

**Костюченко Лилия Альбертовна** — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и функциональных методов исследования, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

© Костюченко Г.И., Никитин Ю.П., Арзамасцев Д.Д., Ананьев Д.А., Цалихин А.Д., Костюченко Л.А., 2011

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

Новый подход к пониманию таких «непредвиденных» катастроф наметился после того, как была установлена их связь с внезапным разрушением атеросклеротических бляшек и активацией коагуляционного потенциала крови — процессом, обозначенным как «атеротромбоз».

Многочисленные исследования показали, что далеко не всегда развал бляшек пропорционален их величине, и нередко деструкция этих бляшек в разных сосудах совпадает во времени. Работы, проведенные в последние годы, убедительно указывают на то, что деструкция (или дестабилизация) значительно чаще возникает в более «молодых» и ангиографически «незначимых» атероматозных бляшках, которые в большей степени подвержены повреждению, причем начало процесса деструкции и его интенсивность не зависят от исходного уровня липидов в крови [3]. Эти данные свидетельствуют о том, что есть какой-то общий нелипидный механизм, способствующий разрушению атеросклеротических бляшек.

На основе этих данных возникло современное понимание патогенеза атеросклероза, связанное с разделением его на периоды стабильного и нестабильного течения. Установлено, что клиническая манифестация атеросклероза и переход в нестабильное течение сопряжены с повреждением эндотелия, распадом бляшек, повышенной адгезивной и агрегационной активностью тромбоцитов и лейкоцитов, активацией воспалительного процесса [2, 4–10] и повышенным риском тромбоэмболии и инфаркта органов [11, 12]. В многочисленных ис-

следованиях установлено, что при нестабильном течении атеросклероза в крови больных повышается содержание С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фибриногена (ФН) и других маркеров системного воспалительного процесса [13–27]. Доказано, что основной мишенью этого воспалительного процесса служит сосудистый эндотелий, в результате чего он подвергается деструкции, утрачивает тромборезистентность и способность противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию, легко отторгается от сосудистой стенки. Признаками указанной деструкции эндотелия служат увеличенное содержание эндотелиальных клеток в циркулирующей крови и повышение содержания в сыворотке крови фактора Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 (ЭТ-1) — маркеров повреждения эндотелия.

Повышение в крови пациентов с атеросклерозом концентрации провоспалительных медиаторов (СРБ, ИЛ-6, ФН и др.), а также маркеров повреждения эндотелия (ЭТ-1, ФВ) является проявлением единого патологического процесса, главным звеном которого является сосудистая воспалительная реакция, которая сопряжена с активацией системы гемостаза и повышенным риском тромбообразования [28, 29].

Из приведенных данных следует, что выявление признаков сосудистой 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 этой 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.). Помимо инфекционных агентов повреждению эндотелия могут способствовать некоторые метаболические факторы, такие как гипергомоцистеинемия (ГГЦ), окисленные формы липопротеидов, гипергликемия и другие. Особый интерес в этом плане представляет ГГЦ, эндотелиотоксичность и тромбогенность которой доказана в многочисленных исследованиях, в том числе и наших [1, 28, 30–36]. Имеются свидетельства того, что ГГЦ способствует генерации свободных радикалов, а также активации тромбоцитов и моноцитов крови. Активация моноцитов, их адгезия и миграция в зону поврежденной атероматоз-

ной бляшки, продукция ими тканевого фактора свертывания — ключевые события в патогенезе атеротромбоза. Особенно важное значение имеет выявление ГГЦ 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) обнаружен нами у 35 % больных с коронарной болезнью сердца в возрасте до 60 лет и у 63 % больных старше 60 лет ( $p < 0,01$ ). Установлена связь выраженности ишемических нарушений, выявляемых у больных с тромбангиитом артерий нижних конечностей, с уровнем сопутствующей ГГЦ.

В 2000 г. нами совместно с д-ром мед. наук, профессором З.С. Баркаганом впервые в России создан препарат «Ангиовит» для коррекции ГГЦ.

Более чем 10-летний опыт применения «Ангиовита» в широкой клинической практике свидетельствует о высокой эффективности препарата при тромботических поражениях артерий различной локализации. Показано, что длительный прием внутрь препарата «Ангиовит» устраняет ГГЦ более чем у 85 % пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что сопровождается повышением перфузии миокарда, улучшением клинического состояния больных с коронарной болезнью сердца и цереброваскулярными ишемическими поражениями, также улучшается прогноз при хирургических вмешательствах на коронарных и периферических сосудах. Кроме того, нами показано, что гомоцистеинкорректирующая терапия способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Принципиально важным, по нашему мнению, является тот факт, что «Ангиовит» способен влиять на интенсивность сосудистой воспалительной реакции, снижая в крови маркеры воспалительной реакции (вчСРБ и ИЛ-6) и повреждения эндотелия (ЭТ-1) [37].

В последнее время все большее распространение получают хирургические методы лечения тромбоокклюзионных заболеваний сосудов различной локализации. Все более широко используются методы реконструктивной хирургии сосудов, включая ангиопластику и стентирование. Одним из серьезных осложнений этих оперативных вмешательств является развитие рестеноза. В последние годы появляются данные, свидетельствующие о важной роли сосудистого воспаления в патогенезе рестеноза сосуда, подвергнувшегося ангиопластике. По нашим данным,

развитие рестеноза сосудов после ангиопластики в значительной степени зависит от выраженности сосудистого воспаления, что подтверждается более высокими концентрациями СРБ, ИЛ-6, ФН, ФВ и ЭТ-1 в крови пациентов.

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, правастатин, флувастатин, ловастатин), ко второй — фибраты (гемфиброзил, фенофибрат).

Основные эффекты статинов: снижение синтеза в печени липопротеинов низкой плотности (снижение активности 3-гидрокси-3-метилглютарил-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.

Протективный эффект статинов в определенной степени зависит от дозировки препарата, возраста пациентов (старше 80 лет — малоэффективны), пола (у женщин старше 65 лет, по данным ряда исследований, — неэффективны), сопутствующей патологии (при сахарном диабете 2-го типа практически неэффективны). Побочные эффекты статинов: нарастание концентрации печеночных ферментов в сыворотке крови, болезненность мышц.

У пациентов с бессимптомными нейромышечными заболеваниями (миотоническая дистрофия, спинально-бульбарная мышечная атрофия, митохондриальная миопатия, болезнь Мак-Ардла) прием статинов может ускорить и усугубить их течение.

Недавно опубликованные результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что у больных острым инфарктом миокарда, а также с ишемическим инсультом внезапное прекращение приема статинов сопряжено с более высоким риском смерти, развитием повторного инфаркта, а также формированием ранних постинсультных неврологических осложнений, что необходимо учитывать при назначении пациентам препаратов данной группы.

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 15 лет установлено, что независимо от их липидоснижающего эффекта, статины оказывают на сосуды противовоспалительное действие, снижают у больных уровень СРБ и других острофазных белков, а также провоспалительных цитокинов в крови, повышают антиагрегационные свойства эндотелия и стабилизируют атеросклеротические бляшки, препятствуя развитию атеротромбоза [38–50]. Важно, что все эти, еще недавно неизвестные защитные свойства статинов проявляются как у больных с гиперлипидемией, так и при отсутствии последней, причем подавление ими системной сосудистой 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.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что положительный клинический эффект, наблюдаемый у больных с атеротромбозом при приеме статинов, связан в большей степени с их противовоспалительным и эндотелий-протективным свойством, а не с липидоснижающим действием.

Учитывая приведенные данные, при назначении больным статинов не следует руководствоваться только анализом липидного состава крови, но и учитывать важную роль хронического сосудистого воспаления в патогенезе атеросклероза [51]. Видимо, с этим комплексным эффектом связано то, что статины на 37–42 % снижают частоту коронарной и церебральной смерти [14].

Помимо статинов основой для проведения вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений продолжают оставаться антитромбоцитарные препараты. Антитромбоцитарные препараты — малые дозы аспирина (до 100 мг/день) в сочетании с клопидогрелем в дозах 75–37,5 мг/день не только подавляют спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, но и способствуют нормализации взаимодействия последних с поврежденными эндотелиальными клетками, способствуют снижению содержания СРБ [5].

Однако следует иметь в виду, что от 5 до 60 % пациентов не чувствительны к антитромбоцитарному действию препаратов типа аспирина или

клопидогрель. Подобный феномен «резистентности» проявляется недостаточным снижением агрегационной активности тромбоцитов после длительного приема пациентом аспирина или клопидогреля. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о важной роли аспиринорезистентности в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с атеротромбозом. Общая смертность в группе «аспиринорезистентных» пациентов с сердечно-сосудистой патологией возрастает в 6 раз, а число инфарктов миокарда, инсультов и тромбозов периферических артерий возрастает в 4 раза по сравнению с группой пациентов с нормальной чувствительностью к аспирину. Процент пациентов, «резистентных» к антитромбоцитарным препаратам, значительно возрастает при нестабильном течении атеросклероза (нестабильная стенокардия, транзиторные ишемические атаки). По нашим данным, а также результатам других исследователей, у пациентов с резистентностью к аспирину или плавиксу более выражены признаки сосудистого воспаления, что подтверждается повышенной концентрацией СРБ и ЭТ-1.

Своеобразный феномен «индуцированной» аспиринорезистентности выявляется в группе кардиохирургических больных (до 60 % случаев), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), что, по всей видимости, связано с длительным контактом крови с чужеродной поверхностью (контур аппарата) и формированием системной сосудистой воспалительной реакции. Причем смертность в группе аспиринорезистентных пациентов после проведенного аортокоронарного шунтирования в условиях ИК существенно выше, нежели у пациентов с «нормальной» чувствительностью к препарату.

При выявлении феномена резистентности к какому-либо из антитромбоцитарных препаратов (аспирин, клопидогрель) необходимо заменить препарат на другой, на который у пациента нет резистентности.

Из вазопротекторов в профилактике и терапии атеротромбоза существенное место занимают гепаран-сульфаты и их комбинации с дерматан-сульфатами. 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 лей-



коцитов к поврежденному эндотелию [52]. 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 орган (ломопаран) подкожно или внутримышечно по 750–1500 ед/сут. Профилактический эффект гликозаминогликанов подтвержден рядом рандомизированных испытаний, в том числе у больных сахарным диабетом 2-го типа [52–58].

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 [55]. Вместе с тем пока не установлено действие пентоксифиллина на атеротромботический процесс, хотя нельзя исключить косвенного его влияния на тромборезистентность эндотелия.

В профилактике атеротромботических осложнений определенное место могут занять гепаринизация, в частности длительный прием *per os* энтерально всасываемого гепарина в комплексе с его носителем — SNAC [59], а также очищенный концентрат антитромбина III, защищающего мембраны эндотелиальных клеток от повреждения липопротеинсульфатами [60].

Общеизвестно ангиопротекторное действие микронизированных флавоноидов, к которым относятся такие препараты, как диосмин (детралекс) и эндотелон, состоящий из процианидоловых олигомеров. Длительный прием этих препаратов, используемых в основном в качестве противоотечных средств, вероятно, может оказаться полезным для ослабления системной воспалительной реакции, свойственной атеротромботическому процессу. Хотя рандомизированные испытания на больных с атеротромбозом 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) [61–63], повышая почти вдвое резистентность стенок микрососудов к механическим воздействиям и снижая ломкость капилляров [64]. 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 вазопростана получены сравнимые по эффективности результаты в группах больных с критическими ишемиями нижних конечностей.

В 2010 г. опубликованы обнадеживающие данные о высокой эффективности L-аргинина при лечении пациентов с выраженными ишемическими поражениями ног на фоне тромболитерирующих поражений дистальных отделов артерий нижних конечностей и не подлежащих реконструктивным оперативным вмешательствам.

Поскольку клинический эффект от применения L-аргинина в значительной степени зависит от его лекарственной формы и дозы, необходимы дальнейшие исследования по уточнению показаний и подбора 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 сосудистой воспалительной реакции позволяют более обоснованно выделять из общей массы пациентов больных с повышенным тромбогенным риском, своевременно проводить обоснованное профилактическое и лечебное воздействие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Костюченко Г.И., Баркаган З.С.** Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста // *Клин. геронтол.* 2003. № 5. С. 9–12.
2. **Virchow R.** Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt: Meidinger, 1856.
3. **Hans J., Corti R., Hutter R. et al.** The interplay between inflammation and thrombosis in atherosclerosis // *Acute Coronary Syndromes.* 2002. Vol. 4. P. 71–78.
4. **Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А.** Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // *Сердце.* 2003. Т. 2 (4). С. 190–192.
5. **Сапина А.И.** Влияние адгезивных и острофазных белков плазмы на течение и прогноз острого коронарного синдрома: Авторф. дис... канд. мед. наук. М., 2003. 21 с.
6. **Anderson T.G.** Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 34. P. 631–637.
7. **Bizzozero J.** On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1882. Vol. 90. P. 261–332.
8. **Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.** Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 168–175.
9. **Esmon C.T.** Inflammation and thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1 (7). P. 1343–1348.
10. **Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al.** Cardiovascular disease, Interleukin-6, and risk of mortality in older women: The Women's health and Aging Study // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 947–953.
11. **Da vies M.J.** Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis // *Circulation.* 1996. Vol. 94. P. 2013–2020.
12. **Schachinger V., Zeiher A.M.** Coronary artery disease and endothelial function. In: *PanVascular medicine* / Eds. P. Lancer, E.J. Tonol. Berlin c. a: Springer Verlag, 2002. P. 887–912.
13. **Алексеева И.А., Лякишев А.А., Ткачук В.А. и др.** Белки острой фазы и рецидив стенокардии после успешной коронарной ангиопластики // *Терапевт. архив.* 2002. № 34, С. 42–46.
14. **Баркаган З.С.** Место антитромбоцитарных средств в комплексной профилактике и терапии атеротромбоза // *Сибирская науч.-практ. конф. по актуальным вопросам фармакотерапии.* Новосибирск, 1999. С. 7–22.
15. **Павликова Е.П., Мерай И.А.** Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца // *Кардиология.* 2003. № 8. С. 68–72.
16. **Esmon C.T.** New mechanisms for vascular control of inflammation mediated by natural anticoagulant proteins // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. P. 561–564.
17. **Frenette P.S., Wagner D.D.** Adhesion molecules – Part I and Part II // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 1526–1529; Vol. 335 P. 43–45.
18. **Haverkate F., Thompson S.G., Ryke S.D. et al.** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 462–466.
19. **Haverkate F., Thompson S.G., Ryke S.D. et al.** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and disabilities Angina Pectoris Study Group // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 462–466.
20. **Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al.** 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 // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 237–242.
21. **Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al.** The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. P. 417–424.
22. **Morrow D.A., Rifai D., Antman E.M. et al.** C-reactive protein is a potent predictor of acute coronary syndromes // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 31. P. 1460–1465.
23. **Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al.** Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 425–428.
24. **Ridker P.M.** Role of inflammation in the development of atherosclerosis // *Europ. Heart J.* 2000. Vol. 2 (Suppl. 01). P. 57–59.
25. **Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J. et al.** Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 1767–1772.
26. **Ridker P.M.** High-sensitive C-reactive protein // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 1837–1818.
27. **Ruggeri Z.M.** Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1 (7). P. 1335–1342.
28. **Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф.** Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // *Патол. кровообр. и кардиохирургия.* 2002. № 1. С. 65–71.
29. **Seghatshan M.G., Samama M.M., Hecker S.P., eds.** Hypercoagulable states. Fundamental aspects, acquired disorders and congenital Thrombophilia. Boca Raton e. a.: CRC Press, 1996. 462 p.
30. **Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Костюченко Л.А.** Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных коронарной болезнью сердца // *Тромбоз, гемостаз, реология.* 2003. № 3. С. 33–36.
31. **Рудницкая Т.А.** Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа: Автореф. дис... канд. мед. наук. Барнаул, 2003. 22 с.
32. **Сидоренко Г.И., Мойсенко А.Г., Колядко М.Г. и др.** Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции // *Кардиология.* 2001. № 3. С. 56–61.

33. **Шмелева В.М.** Гипергомоцистеинемия и тромбоз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. № 4. С. 26–29.
34. **Carais P., Alberto M.F., Gennari L.C. et al.** Antiphospholipid antibodies and hyperhomocysteinemia response to therapy with folic acid // J. Thromb. Haemost. 2003. Abstr. PO 421 (Poster).
35. **Clarke R., Stansbie D.** Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice // Am. Clin. Biochem. 2001. Vol. 38. P. 624–632.
36. **Malinov M.R., Rang S.S., Taylor L.M. et al.** Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral occlusive disease // Circulation. 1989. Vol. 79. P. 1180–1188.
37. **Костюченко Г.И.** Гипергомоцистеинемия при коронарной болезни сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2004. 139 с.
38. **Albert M.A., Danielson E., Rifai N. et al.** Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation (CRP evaluation (RPINCE)): a randomized trial and cohort study // JAMA. 2001. Vol. 286. P. 4–70.
39. **Fuster V., Corti R., Fayad Z.A. et al.** Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombotic and acute coronary syndromes // J. Thromb. Haemost. 2003. Vol. 1 (7). P. 1410–1421.
40. **Hermader-Perera O., Perez-Sala D., Navarro-Antolin J. et al.** 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 // J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. P. 2711–2719.
41. **Koh K.K.** Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability // Cardiovasc. Res. 2000. Vol. 47. P. 648–657.
42. **Lancer P., Topol E.J., eds.** PanVascular Medicine. Integrated Clinical Management. Berlin c. a: Springer Verlag, 2002. 1941 p.
43. **Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 365–372.
44. **Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al.** 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 // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1959–1965.
45. **Rosenon R.S., Tangey E.C., Casecy L.C.** Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 983–984.
46. **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease // Lancet. 1994. Vol. 344. P. 1383–1389.
47. **Seeger H., Mueck A.D., Lippert T.H.** Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells // Int. J. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 38. P. 270–272.
48. **Shah P.K.** New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes // Amer. J. Cardiol. 1997. Vol. 79. P. 17–23.
49. **Undas A., Celinska-Lirwenhoff M., Kaczor M., Musial J.** New nonlipid effects of statin and their clinical relevance in cardiovascular disease // Thromb. Haemost. 2004. Vol. 91 (6). P. 1065–1077.
50. **Wassmann S., Laufs U., Mueller K. et al.** Cellular antioxidant effects of atorvastatin *in vitro* and *in vivo* // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. Vol. 105. P. 933–938.
51. **Ross R.** Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 115–126.
52. **Сулодексид.** Механизмы действия и опыт клинического применения / Под ред. А.М. Светухина, З.С. Баркагана. М., 2000. 118 с.
53. **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.
54. **Condorelli M., Ogiariello M., Dagianati A. et al.** IPO-V2: A prospective, multicenter, randomized, comparative, clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents after acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. 1994. Vol. 23 (1). P. 27–34.
55. **Crowder J.E., Cohn J.B., Savitsky J.P. et al.** Efficacy and safety of pentoxifyllin in geriatric patients with intermittent claudication // Angiology. 1989. Vol. 40. P. 795–802.
56. **Jialal I., Stein D., Balis D. et al.** Effect of hydroxymethyl glutaric coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels // Circulation. 2001. Vol. 103. P. 1933–1935.
57. **Parodi F.A., Cataldi L.** Sulodexide activity in peripheral vascular diseases of diabetic patients // Gerontol. 1985. Vol. 33. P. 237–242.
58. **Utratova J., Mayer J., Elbi L. et al.** Experience with the preparation Sulodexide (VesselDue F) in diabetics with ischemic affection of the lower extremities // Vnitr. Lek. 1993. Vol. 39 (6). P. 575–580.
59. **Berkowitz S.D., Marder V.J., Kosutic Y., Bauman R.A.** Oral heparin administration with a novel drug delivery agent (SNAC) // J. Thromb. Haemost. 2003. Vol. 1 (9). P. 1914–1919.
60. **Uchiba M., Okajama K.** Antithrombin III prevents LPS-induced vascular injury: novel biological activity of AT III. Thromb // Haemost. 1997. Vol. 23. P. 583–590.
61. **Korthuis R.J., Gute D.C.** Adhesion molecule expression in microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction // J. Vasc. Res. 1999. Vol. 36. (Suppl. 1). P. 15–23.
62. **Shoab S.S., Porter J., Scurr Y.H. et al.** Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease — a prospective study // Europ. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1999. Vol. 17 (4). P. 313–318.
63. **Shoab S.S., Porter J.B., Scurr J.H. et al.** Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease — a pilot study // J. Vasc. Surg. 2000. Vol. 31 (3). P. 456–461.
64. **Galley P., Thiollet M.** A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction in the treatment of symptomatic capillary fragility // Int. Angiol. 1993. Vol. 12 (1). P. 69–72.

**ATHEROTHROMBOSIS: ROLE OF CHRONIC VASCULAR INFLAMMATION**

**G.I. Kostyuchenko, Yu.P. Nikitin, D.D. Arzamastsev, D.A. Ananiev,  
A.D. Tsalikhin, L.A. Kostyuchenko**

The results of our studies and the data of scientific literature indicate on the significant role of vascular inflammation. The authors suggest considering of the structural and functional damage of endothelium and signs of vascular inflammation observed in atherothrombosis in the context of common pathologic process – vascular inflammatory reaction (response). The modern approaches for pharmacological prophylaxis of any variants of complications of atherothrombosis are discussed.

**Keywords:** atherothrombosis, vascular inflammation, prophylaxis.

---

*Статья поступила 9 сентября 2011 г.*