Казанский государственный медицинский университет

Кафедра общей хирургии

**История болезни \*\*\*.**

Клинический диагноз: Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, II стадия. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность.

Выполнил студент

группы 1304 Ниязов Р.Р.

Казань, 2004

**История болезни.**

1. **Общие сведения (Анкетные данные)**
2. \*\*\*;
3. \*\*\*;
4. Не работает;
5. Пенсионер с 1984 года;
6. \*\*\*
7. 10 марта 2004
8. **Анамнез (Anamnesis)**
9. *Жалобы*

На боли в ногах, в области бёдер и голеней, после ходьбы более 200 м, которые проходят после адекватного отдыха. Онемение в области икроножных мышц. Боли появились в ноябре 2003 года, возникновение которых сам Пациент связывает с перенесённым реинфарктом.

1. *История настоящего заболевания (Anamnesis morbi)*

Клинически заболевание началось в ноябре 2003 года с появлением болей в нижних конечностях после нагрузки. Был госпитализирован в городскую клиническую больницу №13 10 марта 2004 в плановом порядке. Попыток самолечения Пациент не предпринимал.

1. *История жизни больного (Anamnesis vitae)*

Родился в 1923 году в Приморском крае, детство, по словам Пациента, было тяжёлым. В школу пошёл в 7 лет, в 17 лет (1941) закончил её. В 1941 году ушёл на войну, служил на заставе. Контузий и ранений не было. По окончании войны поступил в железнодорожный институт. Затем работал железнодорожником, вредностей не было. Женился в 30 лет, есть сын и два внука. В 60 лет ушёл на пенсию по возрасту. После второго перенесённого инфаркта, в октябре 2003 года получил инвалидность II группы.

До инфаркта курил по 20 сигарет в день марки «Союз Аполлон», стаж курения 62 года, сейчас выкуривает 5-6 сигарет в день той же марки. В день выпивает 100,0-150,0 водки (эквивалентно 40,0-65,0 96% этилового спирта).

В настоящий момент жилищно-бытовые условия удовлетворительны, питание адекватное и рациональное.

Гемотрансфузий не было.

В 1989 году перенёс операцию в области коленного сустава, после которой остался шрам длиной 7 см; в 1990 году была проведена аппендэктомия, после которой остался шрам длиной 6-7 см. 3 сентября 2003 года перенёс первый инфаркт миокарда, по поводу которого не был госпитализирован. 27 сентября 2003 года перенёс второй инфаркт миокарда, по поводу которого был в экстренном порядке госпитализирован в терапевтическое отделение городской клинической больницы №7.

Аллергические реакции на продукты, бытовую химию, пыльцу растений, парфюмерию и лекарственные средства не отмечаются.

Наследственность не отягощена.

1. **Данные объективного осмотра**
2. *Общий осмотр*
   * Общее состояние удовлетворительное.
   * Положение Больного в постели активное.
   * Сознание ясно.
   * Астеническое телосложение, рост 170 см, масса 68 кг.
   * Выражение лица не отражает каких-либо болезненных процессов.
   * Кожные покровы, за исключением нижних конечностей, и видимые слизистые чистые, физиологической окраски, влажность снижена, эластичность умеренно снижена. Толщина кожной складки у нижнего угла лопатки 1 см. Отёки не обнаруживаются.
   * Щитовидная железа не увеличена.
   * Общее развитие мышц удовлетворительное, болезненность при пальпации отсутствует, тонус одинаков с обеих сторон.
   * При обследовании костей болезненность и деформации не наблюдается.
   * Суставы правильной конфигурации; болезненности при движениях нет, функция не изменена.
   * Пальпируется единичные паховые, подмышечные, поднижнечелюстные, затылочные лимфатические узлы, размером 3-7 мм, эластичные, безболезненные, подвижные, неспаянные с окружающими тканями, плотной консистенции.
3. *Органы дыхания*

**Верхние дыхательные пути:**

Дыхание через нос свободное. Голос осиплый, приглушённый. Болей при разговоре и глотании не возникает. Гортань при пальпации безболезненна.

**Осмотр грудной клетки:**

Грудная клетка: астенического типа. Деформации грудной клетки не отмечается.

Грудная клетка симметрична: лопатки и ключицы расположены на одном уровне по отношению друг к другу. При дыхании движения грудной клетки синхронны, вспомогательные мышцы не участвуют в акте дыхания. Дыхание брюшного типа. ЧДД 18 в 1 мин. Одышка не отмечается. Ритм дыхания правильный.

**Пальпация:**

При пальпации болезненности не выявлено, голосовое дрожание одинаково с обеих сторон. Резистентность удовлетворительная.

**Перкуссия:**

**А) сравнительная:**

Ясный легочный звук над обоими лёгкими.

**В) топографическая:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | справа | | | | слева | | |
| Верхняя граница | | | | | | | | | |
| Спереди (над ключицей) | 3,5 см | | | | | | 3 см | | |
| Сзади | Уровень остистого отростка VII шейного позвонка | | | | | | Уровень остистого отростка VII шейного позвонка | | |
| Поля Кренига | 7 см | | | | | | 8 см | | |
| Нижняя граница | | | | | | | | | |
| Средне-ключичная линия | | 6 межреберье | | | | ---- | | | |
| Передняя подмышечная линия | | 7 межреберье | | | | 7 межреберье | | | |
| Средняя подмышечная линия | | 8 межреберье | | | | 8 межреберье | | | |
| Задняя подмышечная линия | | 9 ребро | | | | 9 межреберье | | | |
| Лопаточная линия | | 10 ребро | | | | 9 ребро | | | |
| Околопозвоночная линия | | Уровень остистого отростка 10 грудного позвонка | | | | Уровень остистого отростка 10 грудного позвонка | | | |
| Подвижность нижнего края | | | | | | | | | |
|  | | На вдохе | | На выдохе | Суммарная | На вдохе | | На выдохе | Суммарная |
| Средняя подмышечная линия | | 3 см | | 1,5 см | 4,5 см | 3 см | | 2,5 см | 5,5 см |

**Аускультация:**

Выслушивается везикулярное дыхание над обоими лёгкими.

1. *Сердечно-сосудистая система*

**Пальпация:**

Верхушечный толчок определяется в 5 межреберье по среднеключичной линии.

**Перкуссия:**

Границы относительной тупости сердца:

Справа: 4 межреберье, по грудинной линии, на 1 см кнаружи от грудины;

Слева: по среднеключичной линии, 5 межреберье;

Сверху: 2 межреберье.

Границы абсолютной тупости сердца:

Справа: по левому краю грудины;

Слева: на 2 см кнутри от среднеключичной линии в 5 межреберье;

Сверху: 3 межреберье.

**Аускультация:**

Ослабление обоих тонов во всех точках аускультации, в связи с перенесённым инфарктом миокарда.

Пульс ровный, одинаково прощупывается на сонных и лучевых артериях с обеих сторон, частота: 67, дефицит пульса отсутствует.

АД с двух сторон на плечевых артериях 130/90.

1. *Органы пищеварения и селезёнка*

Осмотр: язык не обложен, с жёлтым налётом; все зубы заменены на зубные протезы, миндалины не воспалены. Живот симметричный, подкожные сосудистые анастомозы не выражены. Участвует в акте дыхания.

При перкуссии живота отмечается тимпаничесий звук. Над печенью и селезенкой выслушивается тупой звук.

Аускультативно определяется перистальтика кишечника.

**Пальпация**:

При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, симптом Щёткина-Блюмберга отрицательный.

При глубокой пальпации:

            сигмовидная кишка пальпируется в виде цилиндра диаметром 2 см, безболезненная, смещаемая; поверхность ровная, гладкая; консистенция эластичная.

            слепая кишка пальпируется в виде тяжа диаметром 2,5 см, безболезненная, смещаемая; поверхность ровная, гладкая; консистенция эластичная.

            Нижний край **печени** закругленный, плотный, безболезненный, поверхность гладкая.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Перкуссия печени по Курлову | | | |
|  | I размер (прямой) | II размер (прямой) | III размер (косой) |
| Размеры | 10 см. | 6 см. | 6 см. |

**Селезёнка**

При перкуссии длинник селезёнки определяется на протяжении 10 см по X ребру, поперечник на протяжении 6 см между IX и XI рёбрами.

Не пальпируется.

1. *Органы мочевыделения*

При осмотре почек патологические изменения не выявлены, почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

1. **Status localis**

Пульсация на a. femoralis и a. poplitea ослаблена слева.

Пульсация на a. tibialis posterior, a. dorsalis pedis обеих конечностей не определяется.

Аускультативно определяется систолический шум бедренной артерии слева.

Пробы Мошковича, Самюэлса, симптом сдавления ногтевого ложа и симптом плантарной ишемии (Оппеля) положительны.

Кожа нижних конечностей бледная, цианотичная, с мраморным оттенком, прохладная. Волосяной покров на обеих конечностях отсутствует. Пальцы синюшные.

1. **Дневник наблюдений**

17.03.2004

Жалобы: на боли и онемение в ногах при ходьбе.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное, поведение адекватное. Кожа и слизистые чистые, отмечается пастозность голеней, акроцианоз. Над лёгкими дыхание везикулярное. Тоны приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., пульс 70 ударов в минуту, t0C 36,7.

24.03.2004

Жалобы: на незначительные боли в ногах при ходьбе.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное, поведение адекватное. Кожные покровы и слизистые чистые, отёков нет, слабо выраженный акроцианоз. Дыхание везикулярное. Тоны приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 130/85 мм рт. ст., пульс 72 удара в минуту, t0C 36,5.

1. **Предварительный диагноз (на основании жалоб, истории настоящего заболевания, истории жизни и данных объективного исследования).**

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. II стадия. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность.

1. **План обследования.**

* Опрос и общий и местный осмотр
* Общие анализы крови и мочи;
* Рентгенография органов грудной клетки;
* ЭКГ;
* Реовазография сосудов нижних конечностей;
* Ангиография сосудов нижних конечностей.

**Данные лабораторных и дополнительных методов обследования.**

**АНАЛИЗ КРОВИ**

"11" марта 2004 г.

(дата взятия биоматериала)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | |  | Норма | | | |
|  | | |  | Единицы СИ | | Единицы, подлежащие замене | |
| Гемоглобин | | Ж  М | 170 | 130,0—160,0 120,0—140,0 | г/л | 13,0-16,0  12,0-14,0 | г.% |
| Эритроциты | | М  Ж | 4,5 | 4,0—5,0  3,9—4,7 | \* 1012/л | 4,0—5,0  3,9—4,7 | млн.  в 1мм3 (мкл) |
| Цветовой  показатель | | | – | 0,85-1,05 |  | 0,85—1,05 |  |
| Среднее содержание ге­моглобина в 1 эритро­ците | | | – | 30-35 | пг | 30—35 | пг |
| Ретикулоциты | | | – | 2—10 | 0/00 | 2—10 | 0/00 |
| Тромбоциты | | | – | l80,0— 320,0 | \* 109/л | 180,0—320,0 | тыс. в 1 мм3 (мкл) |
| Лейкоциты | | | 8,2 | 4,0—9,0 | \* 109/л | 4,0—9,0 | тыс. в 1 мм3 (мкл) |
|  | | |  |  |  |  |  |
|  | | |  |  |  |  |  |
|  | Миелоциты | | – |  | %\*109/л | — | % в 1 мм3 (мкл) |
|  | Метамиелоциты | | – |  | %\*109/л | — | % в 1 мм3 (мкл) |
|  | Палочкоядерные | | 7 | 1—6  0,040—0,300 | %\*109/л | 1—6  40-300 | % в 1 мм3 (мкл) |
|  | Сегментоядерные | | 59 | 47—72 2,000—5 500 | %\*109/л | 47—72  2000-5500 | % в 1 мм3 (мкл) |
|  | | |  |  |  |  |  |
| Эозинофилы | | | 3 | 0,5—5 0,020—0,300 | %\*109/л | 0,5—5  20—300 | % в 1 мм3 (мкл) |
| Базофилы | | | 0 | 0—1  0—0,065 | %\*109/л | 0—1  0—65 | % в 1 мм3 (мкл) |
| Лимфоциты | | | 30 | 19—37 1,200—3.000 | %\*109/л | 19—37  1200—3000 | % в 1 мм3 (мкл) |
| Моноциты | | | 9 | 3-11  0,090—0,600 | %\*109/л | 3-11  90—600 | % в 1 мм3 (мкл) |
| Плазматические клетки | | | – |  | %\*109/л |  | % в 1 мм3 (мкл) |
| Скорость (реакция) оседания эритроцитов | | М  Ж | 7 | 2—10  2—15 | мм/ч | 2—10  2-15 | мм/час |

**АНАЛИЗ МОЧИ.**

«11» марта 2004 г.

дата взятия биоматериала

**Физико-химические свойства**

Количество – 215 мл

Цвет – соломенно-жёлтый

Прозрачность – прозрачная

Относительная плотность – 1,023

Реакция – нейтральная

Белок – 0 г/л

Глюкоза – 0,012 ммоль/л

Кетоновые тела – 0

Реакция на кровь – 0

Эпителий:

плоский 1-3

Лейкоциты 1-2

**Анализ ЭКГ:**

Ритм синусовый, ЧСС 68 ударов в минуту, нормосистолия; отмечается патологический зубец Q в V1 – V4, I, II отведениях, уширение комплекса QRS, блокада левой ножки пучка Гиса.

**Рентгенография органов грудной полости:**

На обзорной рентгенограмме грудной клетки в двух проекциях от 11.03.2004 патологических изменений легочной ткани, сердца, сосудистого пучка и других органов средостения не отмечается.

**Ангиография сосудов нижних конечностей:**

Отмечаются краевые дефекты наполнения, изъеденность контуров стенок артерии, окклюзия левой общей подвздошной артерии. Дистальные отделы заполняются через сеть коллатералей.

**Консультация терапевта (15.03.2004):**

Диагноз: Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность.

1. **Клинический диагноз (на основании данных анамнеза, жалоб больного и данных лабораторный исследований).**

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. II стадия. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность.

**Обоснование диагноза**

Диагноз облитерирующий атеросклероз нижних конечностей был поставлен на основании:

1. Жалоб на боли в ногах, в области бёдер и голеней, после ходьбы более 200 м, которые проходят после адекватного отдыха. Онемение в области икроножных мышц.
2. Истории жизни, где упоминается курение Пациента в течение 62 лет по 20 сигарет в день.
3. Местного обследования нижних конечностей. Пульсация на a. femoralis и a. poplitea ослаблена слева. Пульсация на a. tibialis posterior, a. dorsalis pedis обеих конечностей не определяется. Аускультативно определяется систолический шум бедренной артерии слева. Пробы Мошковича, Самюэлса, симптом сдавления ногтевого ложа и симптом плантарной ишемии (Оппеля) положительны. Кожа нижних конечностей бледная, цианотичная, с мраморным оттенком, прохладная. Волосяной покров на обеих конечностях отсутствует. Пальцы синюшные.

Диагноз ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность был поставлен на основании:

1. Перенесённых заболеваний: инфаркт и реинфаркт в сентябре 2003 года.
2. Данных объективного осмотра: перкуторно уменьшение границ абсолютной и относительной тупости сердца, аускультативно приглушение обоих тонов во всех точках аускультации.
3. Анализа ЭКГ: отмечается патологический зубец Q в V1 – V4, I, II отведениях, уширение комплекса QRS, блокада левой ножки пучка Гиса.

**Этиология и патогенез.**

**АТЕРОСКЛЕРОЗ.**

**Этиология, патогенез, принципы коррекции**

Атеросклероз – поражение крупных артерий эластического и мышечно-эластического типов, характеризующееся инфильтрированием в их интиму атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с последующей реакцией соединительной ткани, образованием атероматозных бляшек, с клиническими проявлениями органных и общих расстройств кровообращения, чаще всего – это различные формы ИБС, геморрагический и ишемический инсульты. Сущность заболевания состоит в том, что склеротически измененные сосуды обладают повышенной плотностью, хрупкостью, мало эластичны; они не могут изменять свой просвет соответственно потребностям в кровоснабжении. В начале такая неполноценность наблюдается лишь при нагрузке, а затем и в покое. Выраженный атеросклеротический процесс может вести к облитерации сосудов. Если это происходит медленно, то постепенно наступает атрофия органа с размножением клеток соединительной ткани. Прогрессирование заболевания и быстрое сужение просвета сосудов приводят к ишемии и развитию инфаркта. Атеросклероз и артериосклероз – понятия неидентичные. Под артериосклерозом понимают уплотнение всех слоев стенки артерий вследствие разрастания соединительной ткани и отложения солей кальция, что связано со старением организма или воздействием болезнетворных агентов (например, сифилитический артериосклероз).

Классификация А. по течению: медленно прогрессирующий А., быстро прогрессирующий А. волнообразное течение с периодами обострения и относительной ремиссии. На пике обострения возникают осложнения – стенокардия, ИМ, ОНМК, ТЭС.

Классификация А. по этиологии: мультифакториальный наследственно обусловленный – в 10-ой и 12-ой паре хромосом имеется ген, ответственный за синтез ЛПНП. Например, при семейной эссенциальной гиперхолестеринемии имеет место дефект рецептора к ЛПНП (отсутствие или дефицит), что приводит к нарушению захвата ЛПНП печенью. Это приводит к накоплению ЛПНП в крови, повышению уровня Х, и, как следствие, развитию атеросклероза уже в раннем возрасте. Кроме того, при ряде наследственных нарушений липидного обмена (первичной гипертриглицеридемии, синдроме “рыбьих глаз”, недостаточности лецитинхолестерин-ацилтрансферазы ) наблюдается низкий уровень в крови холестерина ЛПВП.

Экзогенные факторы развития А.

А. Независящие от пациента: Геометеоклиматические условия, экология, радиоволны, магнитные факторы, высокие частоты, вирусы и риккетсии.

Б. Зависящие от пациента: гиподинамия, нарушения диеты, социальные факторы, стрессы (бытовые, семейные, интимные, акклиматизационные). Выделяющиеся большие количества адреналина активируют липолиз в жировой ткани, увеличивают содержание в крови НЭЖК, т.е. способствуют гиперлипопротеинемии. Вредные привычки (алкоголь, курение). Обнаружено, что никотин повышает проницаемость стенки сосудов для липопротеинов. Кроме того, поступающее при курении небольшое количество окиси углерода способствует повышению в крови уровня Х. Малая жесткость воды (при этом нередко имеет место недостаток в питьевой воде ионов магния, марганца, ванадия, хрома, что способствует развитию А.).

Эндогенные факторы развития А.

А. Обменно – генетические факторы: нарушение белкового, углеводного и жирового обменов, нарушения минерального обмена – потеря калия, кальция, магния и повышение уровня натрия, нарушение гемокоагуляции. Единовременно в крови содержится 5 –6 тыс. ед. гепарина. Через каждые 6 часов он обновляется. Гепарин разрушает ЛПНП через увеличение синтеза липопротеиновой липазы. При атеросклерозе содержание циркулирующего гепарина снижается до 3 тыс. ед. Это ведет к тромбозу, инфаркту миокарда. Гидродинамический удар, нарушение МЦ в системе vasa vasorum, генетические сосудистые аномалии

Б. Морбидные факторы – факторы риска: артериальная гипертензия, ожирение, эндокринные – сахарный диабет, климакс, болезни щитовидной железы, недостаточность надпочечников, болезни печени, болезни почек, болезни кишечника (запоры – холестерин не выводится, и вновь поступает в организм ).

А. Особенности обмена холестерина

С27Н46О – холестерин; в молекуле мало кислорода и он трудно метаболизируется. Холестерин составляет 0,2% веса тела, 2/3 – это эндогенный Х., 1/3 – экзогенный Х Всего в организме примерно 140 гр. Х. Ежедневно синтезируется 2 –4 гр., экзогенно поступает 0,5 – 1 гр. Субстратом образования Х является универсальный промежуточный продукт обмена углеводов и жиров – ацетил коэнзим А. Синтез Х осуществляется в печени, где Х комплексируется с белками, ФЛ, ТГ и образуются α- и β- липопротеины (α -ЛП, β - ЛП) и лишь в составе липопротеинов Х приобретает водорастворимые свойства и поступает в кровоток. Однако, в составе β- липопротеинов он менее растворим и легко осаждается. α ЛП = 30 – 50% белок + 40 – 45% фосфолипиды + 10 – 15% триглицериды + мало Х. β - ЛП = 10-20% белок + 20-30% ФЛ + 20-40% ТГ + 40% Х. К сожалению, у взрослого человека β - ЛП образуется значительно больше (60%), чем α - ЛП (40%). У детей до 50% составляют α - ЛП. Таким образом, старение само по себе повышает вероятность отложения Х. β - ЛП циркулируют в крови; теряя ТГ, проходят через сосудистую стенку (за счет липопротеиновой липазы, активируемой гепарином), и Х. потребляется на нужды организма:

а) из Х образуются гормоны коры надпочечников, половые гормоны, витамин Д, клеточные мембраны; б) Х – диэлектрик, т.е изолятор в нервных волокнах (есть данные, что в патогенезе некоторых психических заболеваний играет роль недостаточное содержание Х в миелиновой оболочке нервных стволов). В организме, несмотря на потребления, всегда остается избыток Х Часть его распадается в печени с образованием жирных кислот, часть выводится с желчью, часть непосредственно экскретируется в толстом кишечнике.

**Когда может происходить отложение Холестерина в стенке кровеносных сосудов?**

При гиперхолестеринемии: переедание животными жирами, избыточное потребление углеводов (избыток ацетата дают легкоусвояемые и быстро метаболизирующиеся углеводы – тростниковый и свекловичный сахар), при эмиоциональных перенапряжениях: возбуждение симпатической нервной системы → мобилизация жира из депо → поступление жирных кислот в печень → синтез холестерина; при гипофункции щитовидной железы; при гипоксии (для распада Х в печени важно состояние окислительных процессов; при гипоксии ацетат больше превращается в холестерин и мало его поступает в цикл Кребса); при сахарном диабете (уменьшается ресинтез высокомолекулярных жирных кислот из ацетатоуксусной кислоты, много Х образуется путем восстановительного синтеза); при дискинезиях желчевыводящих путей (ДЖВП), запорах, снижении перистальтики кишечника – мало холестерина выводится; при снижении мышечной активности (обмен может остановиться на стадии образования ацетата). По мере старения все вышеперечисленные факторы имеют место.

**В 40% случаев атеросклероз встречается без гиперхолестеринемии:** изменение соотношения между α - и β - ЛП в сторону преобладания последних (сахарный диабет, увеличение уровня β - глобулинов крови – вакцинация, инфекции); снижение липолитической активности стенки сосудов: а) гипоксия, б) избыток поваренной соли тормозит влияние гепарина на липопротеиновую липазу, в) сахарный диабет и гипотиреоз, г) стресс – избыток катехоламинов тормозит активность липопротеиновой липазы; увеличение в субэндотелии сосудов уровня кислых мукополисахаридов и адсорбция на них β - ЛП и фибриногена: а) фибриноидное набухание при аллергии; б) гипертоническая болезнь, сахарный диабет; в) старение; г) активация эластаз, коллагеназ, протеаз → дезорганизация коллагена. Гиподинамия, увеличение проницаемости сосудов (в единицу времени в стенку больше проходит β - ЛП →адсорбция холестерина): а) аллергия (гистамин активирует гиалуронидазу); б) вегето – сосудистая дистония (развивается дистония сосудистой системы за счет быстрой смены возбуждения симпатической и парасимпатической нервной систем)

**1. Концепции патогенеза атеросклероза**

Условно все теории можно объединить в две концепции:

Плазменная (обменно-регулирующих нарушений), включающая в себя теории, в которых основную роль отводят изменениям, происходящим непосредственно в крови. Сосудистая (ангиогенная), включающая в себя теории, в которых основное внимание уделяют первичным дегенеративным изменениям в сосудистой стенке.

Плазменная концепция патогенеза атеросклероза

Среди многих входящих в эту концепцию теорий остановимся на следующих:

Инфильтративная теория, впервые предложенная Н.Н.Аничковым и его учениками. В основе ее лежит представление о том, что липиды постепенно инфильтрируют сосудистую стенку. Теория базируется на положении, согласно которому большая часть энергетических потребностей сосудистой стенки, особенно интимы и внутренней ее трети, восполняется за счет липидов крови, проникающих в стенку сосудов. В норме их избыток удаляется по лимфатическим сосудам. Но если липидов поступает очень много, то они накапливаются, возникает липидоз. После того, как было выяснено, что все липиды крови находятся в составе высокомолекулярных липопротеидных комплексов ( ЛП ), возникли новые представления. Теория, базирующаяся на проникновении через стенку сосудов и отложении в ней большого количества интактных ЛП. Было доказано, что ЛП в норме выходят в субэндотелиальное пространство через межэндотелиальные щели. Важно, что этот процесс может резко усиливаться при повышении величины артериального кровяного давления, при гиперхолестеринемии, при повышенном выделении катехоламинов в случае многочисленных стрессорных воздействий. Более того, оказалось, что гладкомышечные клетки артерий, лимфоциты, эндотелиоциты имеют на своей поверхности рецепторы, способные связывать молекулы ЛПНП. Причем, важную роль в этом процессе играют белковые части комплекса – апопротеины - β (апо-β) молекул ЛПНП. После связывания ЛПНП происходит их эндоцитозный захват, они поступают внутрь клетки, где подвергаются дальнейшим превращениям под влиянием лизосомальных ферментов. Глицерин, жирные кислоты используются для энергетических нужд, а высвободившийся холестерин практически не подвергается здесь превращениям и, в основном, идет на построение или восстановление клеточных мембран. Показано также, что он способен угнетать образование рецепторов и, тем самым, снижать уровень захвата клеткой новых молекул ЛПНП. Так осуществляется так называемый «регулируемый, рецептор – опосредованный» захват ЛПНП клетками. Однако в настоящее время большинство авторов считают, что этот путь в силу его регулируемости вряд ли способен приводить к избыточному накоплению ЛП и холестерина в клетках.

Макрофагальная теория

Эта теория базируется на том факте, что возможен и не регулируемый захват клетками ЛП и, в первую очередь, речь идет о ЛП с измененной химической структурой. Такой захват получил название « нерецепторный транспорт», «неспецифический эндоцитозный захват ЛПНП», « скевенджер-захват» (scavenger pathway). Он осуществляется клетками макрофагального типа, а так как он не регулируем, то может приводить к накоплению ЛП и холестерина в клетке. Показано, что эндотелиальные клетки сосудов обладают активностью, напоминающей таковую у макрофагов. Они способны по типу пиноцитоза - захватывать модифицированные по структуре ЛП. Причем часть ЛП подвергается различным биохимическим превращениям, а часть – выходит в субэндотелиальное пространство, давая начало образованию атероматозной бляшки. Важно, что каким бы образом молекулы ЛП не попадали в субэндотелиальное пространство (интиму артерий), они вступают в контакт с гладкомышечными клетками, захватываются макрофагами. Характерно, что наиболее активно захватываются именно ЛП с изменённой структурой (за счет, например, ацетилирования, гликозилирования, что встречается при диабете и пр.). Аналогично, как оказалось, захватываются макрофагами из крови и ЛПОНП. В макрофагах резко (в 20-200 раз) нарастает концентрация эфиров холестерина и они по своей морфологии становятся подобными так наз. «пенистым клеткам», образование которых в интиме сосудов является обязательным условием развития атеросклеротического процесса. Кстати, способность макрофагов захватывать модифицированные ЛП, можно рассматривать как проявление их защитной функции, направленной на поддержание гомеостаза во внеклеточной среде, на удаление всего чужеродного. Поскольку макрофаги могут практически «ненасытно» поглощать модифицированные ЛП, расщеплять их, аккумулировать значительные количества холестерина и его эфиров, то, превратившись в пенистые клетки и в конце концов погибая, они тем самым способствуют накоплению в интиме холестерина, что ведет к началу атеросклеротического процесса.

Аутоиммунная теория.

Она возникла после того, как в крови больных атеросклерозом были обнаружены аутоиммунные комплексы ЛП – антитело. Кстати, такие комплексы обнаруживаются у 70% больных ИБС. В качестве антигена эти комплексы обычно содержат ЛПНП или ЛПОНП. Предполагают примерно такую цепь событий. Против перегруженных жиром ЛПНП в организме могут образовываться аутоантитела, что приводит к формированию и циркуляции в крови комплексов ЛП – антитело при избытке антигена. Эти комплексы могут оседать на мембранах тромбоцитов, в результате возрастает адгезивная способность тромбоцитов к эндотелию сосудов; из тромбоцитов выделяются медиаторы, в частности серотонин, который повышает проницаемость стенки сосудов как для таких комплексов, так и вообще для ЛПНП, что и ведет к инициации атеросклероза. Говоря о причинах образования антител к ЛП, обычно имеют в виду два случая. а) Появление измененных (модифицированных) ЛП, имеющих аутоантигенные свойства. б) Первичный синтез клетками иммунной системы в силу каких-то причин аутоантител к нативным ЛП. Это может быть, например, при недостаточности Т-супрессорной активности в условиях гиперлипопротеинемии.

Тромболипидная теория.

Впервые свыше 100 лет тому назад К.Ракитянский высказал мысль, что в основе развития атеросклероза лежит образование фибрина и его накопление в стенке сосуда. В дальнейшем были получены данные, свидетельствующие, что фибрин действительно входит в состав атеросклеротической бляшки как обязательный компонент, и больше того, как правило, атеросклероз характеризуется активацией процессов свертывания крови. Выяснение роли тромбоцитов показало, что они не только принимают непосредственное участие в процессах свертывания крови в первую очередь за счет адгезии и агрегации при повреждении эндотелиельной выстилки сосудов, но и выделяют, например, митогенный фактор, запускающий процессы пролиферации клеток сосудистой стенки, а также тромбоксан, ускоряющий агрегацию новых порций тромбоцитов. Поскольку повреждение эндотелия способствует также усилению проникновения в артериальную стенку ЛП, то и возникла тромболипидная теория, объединяющая два одновременно протекающих процесса – образование тромба и липопротеидную инфильтрацию сосудистой стенки в единый, с помощью которого и объясняют патогенез начала развития атеросклероза. Однако, в настоящее время трудно сказать, является ли действительно тромбообразование обязательным условием развития атеросклероза, или оно просто ему сопутствует.

Таким образом, названные теории, входящие в плазменную концепцию, не столько противоречат, сколько дополняют друг друга.

Сосудистая концепция патогенеза атеросклероза

Плазменные теории, несмотря на их серьёзную научную обоснованность, всё же много не объясняют. Например, почему атеросклероз поражает преимущественно артерии? Почему атеросклеротические бляшки локализуются в «излюбленных» местах, а не тотально по ходу сосудов? Вот почему большой интерес вызывают теории, в которых основное внимание уделяется изменениям стенки сосудов. Прежде всего, было выяснено, что интима и внутренняя 1/3 медии стенки крупных и средних артерии не содержат капилляров и тем самым нет прямого обмена между кровью и этими тканями. Их питание осуществляется за счет просачивания, диффузии различных веществ, в том числе ЛП, через стенку. При этом, естественно, часть поступивших веществ утилизируется, а часть – удаляется через систему ваза – вазорум. Характерно, что сами по себе ЛП не повреждают стенку сосудов, не приводят к развитию атеросклеротического процесса пока они не распадутся на составные компоненты и не выделится холестерин, который, как оказалось, не подвергается дальнейшим превращениям в сосудистой стенке. В норме обычный путь избавления от холестерина – это включение его вновь в состав ЛП и удаление по дренажной системе, которая, однако, в этих сосудах развита хуже, чем в венах. Вместе с тем, более высокое артериальное давление в артериях способствует большему проникновению ЛП в стенку. Накоплению ЛП способствует и то, что интима артерий содержит большое количество гликозаминогликанов, обладающих высоким сродством к апопротеину-β ЛПНП. В результате она может их удерживать в количестве равном или даже превышающем таковое в плазме крови. Приведенные факты во многом отвечают на вопрос, почему именно артерии поражаются при атеросклерозе.

Теория первичного повреждения клеток артерий.

Она исходит из того, что проникновение ЛП в артериальную стенку в значительных количествах возможно только через участки поврежденного эндотелия. Что вызывает такое повреждение? В первую очередь, полагают, имеют значение гемодинамические факторы – турбулентное движение крови в области дуги аорты, в местах ответвлений, перегибов артерий. Свой вклад могут вносить и вещества, непосредственно повреждающие эндотелий: никотин, большие дозы витамина Д, даже некоторые лекарственные препараты. Бесспорно, повреждение эндотелиоцитов облегчает поступление ЛП в интиму артерий, способствует адгезии тромбоцитов и т.д., но вряд ли это является обязательным и единственным условием развития атеросклероза. Один из крупных патологов нашей страны И.В. Давыдовский много внимания уделял возрастному фактору, имея в виду и «старение» стенок артерий. Его взгляды перекликаются с теорией капиллярных геморрагий. Она исходит из того, что, как правило, среди компонентов атеросклеротической бляшки обнаруживаются эритроциты, что позволяет говорить об имеющих место небольших, точечных кровоизлияниях. Почему? Полагают, что вследствие постоянных пульсаций снижается эластичность стенки артерий (значение возраста!), а это приводит к разрыву мелких капилляров в стенке сосудов, появлению точечных геморрагий, что в свою очередь сопровождается отложением липидов. Однако возникает закономерный вопрос: не являются ли геморрагии следствием уже начавшегося атеросклероза, характеризующегося уплотнением, повышенной ломкостью стенки сосуда?

Перекисная теория.

Эта теория исходит из того факта, что перекиси липидов легко образуются при окислении ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав триглицеридов и фосфолипидов, при окислении холестерина. Полагают, что именно они могут вызвать первичное повреждение интимы артерий с последующим развитием атеросклеротического процесса.

Моноклональная теория

Эта теория базируется на том факте, что для атеросклеротического процесса характерна пролиферация гладкомышечных клеток и постоянный рост самой бляшки в целом. E. Benditt и J. Benditt (1973) на основании своих работ пришли к выводу, что все пролиферирующие мышечные клетки стенки сосуда произошли из одной мутированной клетки, как это происходит при доброкачественных опухолях. Таким образом, атеросклероз по этой теории рассматривается как своеобразная доброкачественная опухоль, растущая из одной трансформированной мышечной клетки. Авторы допускают, что под влиянием мутагенов (углеводороды табачного дыма, вирусы и пр.) часть ГМК сосудов подвергается мутационному изменению, которое характеризуется ими как «подпороговое неопластическое состояние», в котором клетки могут находиться многие годы. Затем под влиянием промоторных факторов, к которым авторы относят гипертензию и гиперхолестеринемию, такие клетки начинают пролиферировать с большой скоростью, что является начальным этапом формирования атеросклеротической бляшки. Однако многие исследователи сомневаются в правомочности аналогии атеросклероза с доброкачественной опухолью. Тем более, что пролиферации, как оказалось, могут подвергаться, наряду с мышечными клетками и макрофагами, фибробласты, эндотелиальные клетки. Представители этой теории считают важным признание возможности быстрой пролиферации чувствительных клеток при накоплении в них холестерина. Две следующие теории по иному объясняют причину и механизм названной клеточной пролиферации. А). R.Ross и J.A.Glomest (1976) выдвинули предположение, что причиной пролиферации ГМК при атеросклерозе является митогенный фактор тромбоцитов, который освобождается при их адгезии к поврежденному эндотелию, и митогенный фактор, выделяемый самими эндотелиоцитами. В связи с этим отметим, что хотя сам факт возможного выделения митогенного фактора тромбоцитами не вызывает сомнения, но вот выделяется ли он при отсутствии повреждения эндотелия, это ещё требует доказательств. Б). Мембранная теория. Иначе объясняют пролиферацию мышечных клеток R.L.Jacкson и A.M.Gotto (1976). В основе их теории лежит тот факт, что неэстерифицированный холестерин играет важную роль в поддержании жидкостности мембраны клеток, в том числе и ГМК артерий. Если в клетку поступил избыток холестерина, то понижается жидкостность мембран, изменяется метаболическая активность клетки. Для поддержания нормального жидкостного состояния мембраны клетка увеличивает синтез жирных кислот, которые эстерифицируют избыток холестерина, а эфиры холестерина не входят в состав клеточных мембран. Однако если способность к эстерификации холестерина клеткой исчерпана или относительно недостаточна, то происходит пролиферация ГМК, в результате чего холестерин утилизируется на построение новых клеточных мембран. Эта теория достаточно хорошо согласует многие биохимические и морфологические факты, наблюдаемые в процессах клеточной пролиферации при атеросклерозе. Важно, что она вновь обращает внимание на роль холестерина. Правда, с совершенно иных позиций.

Современные представления о патогенезе атеросклероза

Для понимания процессов, происходящих при развитии атеросклероза, вспомним строение стенки артерии по направлению снаружи внутрь: наружная оболочка, наружная эластическая мембрана, средний слой – мышечный. Это ГМК внутренняя эластическая мембрана, внутренняя оболочка, покрыта эндотелием. Просвет сосуда и происходящие в нем обменные процессы обеспечивают питание эндотелия, остальные слои сосудистой стенки питаются за счет vasa vasorum.

• Процесс атеросклероза запускается с момента повреждения эндотелия или нарушения его проницаемости под воздействием выше перечисленных этиологических факторов. В настоящее время появились новые данные о том, что в этиологии атеросклероза играет роль – бактериальное повреждение эндотелия (инфекционное повреждение) эндотелиотропными вирусами или риккетсиями. Так, вирус герпеса эндотелиотропен. В норме имеет место однородность эндотелия. При атеросклерозе возникает полиморфизм эндотелия. Полиморфизм наблюдается как морфологический (клетки разнородны по размерам, форме, появляются гигантские клетки), так и функциональный. Чаще атеросклероз локализуется в участках, которые повреждаются в силу гидродинамического стресса (удара) – грубые факторы кровотока.

• Зоны поврежденного эндотелия атакуются моноцитами крови. Моноциты адгезированные к артериальному эндотелию трансформируются в активированные мононуклеары и макрофаги. Они выделяют макрофагальные факторы и содержат рецепторы к ЛПоНП и ЛПНП. ЛПоНП и ЛПНП активно поглощаются мононуклеарами. Образуются пенистые клетки – это активированные мононуклеары, видоизмененные в результате интенсивного эндоцитоза липопротеинов. До сих пор общественное сознание связывает атеросклероз с пропитыванием холестерином сосудистой стенки, что верно лишь отчасти. Холестерин и триглицериды переносятся во внеклеточном пространстве липопротеинами. Не гиперхолестеринемия ведет к атеросклерозу, а аккумуляция в сосудистой стенке атерогенных липопротеинов. Таким образом, гиперхолестеринемия вызывает атеросклероз не через пропитывание стенки сосудов холестерином, а через повышение интенсивности образования печенью и высвобождения ею в кровь атерогенных липопротеинов. Холестерин, входящий в состав ЛПНП подвергается в Мф ускоренной эстерификации под действием фермента ацил-КоА-холестерин-О- ацилтрансферазы. В то же время, в Мф имеется высокоактивный фермент – холестерол-эстераза, вызывающий гидролиз внутриклеточных эфиров холестерина, и, тем самым, препятствующий накоплению Х в Мф. Таким образом, трансформации Мф в пенистую клетку будут способствовать: а) снижение активности холестерол-эстеразы в Мф; б) избыточный захват ЛПНП, благодаря которому в клетке оказывается много сырья для образования эстерифицированного холестерина; в) затруднение выхода Х из Мф во внеклеточную среду в составе ЛПВП. Поскольку моноцит инвазирует интиму, поэтому в своем начале атеросклероз не что иное, как особый вариант воспаления. Атеросклероз во многом представляет собой хроническое воспаление сосудистой стенки, протекающее с преобладанием пролиферативного компонента, основными клеточными эффекторами которого являются моноциты циркулирующей крови, мононуклеарные фагоциты субинтимального слоя, гладкомышечные сосудистые клетки, активированные атерогенными липопротеинами или в результате межклеточных взамодействий. Воспаление в очаге атеросклеротического поражения усиливает взаимосвязанное с ним локальное свертывание крови.

• При воздействии макрофагальных факторов возбуждаются ГМК стенки сосудов. Наступает дисбаланс функции ГМК: прекращается их сократительная активность, но синтезируется большое количество коллагена, что ведет к гипертрофии ГМК.

• При повреждении и последующей гибели эндотелиальной клетки в образовавшуюся брешь устремляются тромбоциты, которые выделяют фактор роста. Соседние неповрежденные эндотелиальные клетки начинают пролиферировать с краев. Если процесс пролиферации не может закрыть место поврежденного эндотелия, то сюда устремляются ГМК. Этот участок активно поглощает атерогенные липопротеины из плазмы. Таким образом, в начале процесса поглощение ЛПНП – это способ восстановления дефекта поврежденного эндотелия, т.е. защитная реакция. В участках сосудов, где имеются постоянные гемодинамические воздействия, эндотелий чаще повреждается и слущивается, участки повреждения замещаются не путем деления, а путем распластывания клеток. Таким образом, чем выше плотность эндотелия, тем меньше в него включается липопротеинов.

• Пенистые клетки высвобождают ряд цитокинов, чьё действие вызывает пролиферацию клеточных элементов, в особенности миоцитов ГМК. Кроме того, цитокины макрофагов активируют эндотелиоциты, что ведет к росту экспрессии их тромбогенного потенциала. Цитокины пенистых клеток активируют нейтрофилы крови. Они адгезируются к сосудистой стенке.

• К очагу повреждения устремляются фибробласты, разрастается соединительная ткань. Формируется атеросклеротическая бляшка. Её формируют липиды, лейкоциты, ГМК, межклеточное вещество интимы артерий, агрегаты активированных тромбоцитов, нити фибрина. Всё это характеризует атеросклеротическую бляшку как очаг воспаления и локус тромбоза.

• Бляшка продавливает ГМК → дегенерация ГМК → нарушение тонуса сосуда → условия для формирования аневризмы сосуда. Причем, у пожилых людей чаще формируются гладкие бляшки, которые располагаются во всей длине сосуда, а у молодых чаще бывают бляшки на ножке, которые могут при токе крови неожиданно перекрывать просвет сосуда. Отрыв бляшки ведет к эмболии или тромбоэмболии.

**Постинфарктный кардиосклероз**

Кардиосклероз - это разрастание соединительной ткани в миокарде. При ИБС различают очаговый и диффузный кардиосклероз. Решающее значение в его развитии имеет недостаточное кровоснабжение миокарда. Остро возникающая ишемия приводит к некробиотическим изменениям миокарда с последующим формированием соединителной ткани. Однако кардиосклероз развивается и у пациентов с коронарным атеросклерозом, не переносивших ИМ. В этих случаях он обусловлен хронической недостаточностью коронарного кровообращения, которая может носить как диффузный (при поражении всех коронарных артерий), так и локальный характер (недостаточность кровообращения в бассейне одной из ветвей коронарной артерии). Развитие соединительной ткани в миокарде в этих условиях обусловлено, как гибелью части кардиомиоцитов при хронической ишемии, так и непосредственно стимулирующим ее влиянием на активность элементов соединительной ткани (пролиферация фибробластов, усиление их способности к синтезу коллагена и других внеклеточных компонентов соединительной ткани). Практически всегда кардиосклероз сочетается с гипертрофией сохраненных отделов миокарда. Развивающаяся в этих условиях гипертрофия обусловлена перерастяжением и компенсаторным усилением сократительной активности сохранившихся кардиомиоцитов.

Клинически кардиосклероз проявляется сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости. Характерным для кардиосклероза при ИБС является нарушение как систолической, так и диастолической функции миокарда.

Нарушение систолической функции связано с уменьшением количества кардиомиоцитов и изменением их контрактильности в условиях хронической ишемии. Возникновению систолической дисфункции способствуют и локальные нарушения сократительной активности миокарда, такие как гипокинезия (уменьшение степени укорочения определенной зоны миокарда в систолу), акинезия (полная утрата сократительной активности) и дискинезия (парадоксальное «выбухание» в систолу участка миокарда). Участки а- и дискинезии морфологически представляют собой поля соединительной ткани (рубцы).

Ухудшение диастолической функции желудочка при кардиосклерозе обусловлено уменьшением его расслабления из-за развития фиброзной ткани. Кроме того, любая ишемия сопровождается нарушениями кальциевого баланса кардиомиоцитов - отсутствием адекватного уменьшения концентрации кальция в их цитоплазме в диастолу. Цитоплазматическая гиперкальциемия препятствует свойственной интактным кардиомиоцитам диссоциации актомиозинового комплекса.

Нарушения возбудимости и проводимости миокарда при кардиосклерозе могут быть обусловлены как наличием участков соединительной ткани,изменяющих скорость проведения импульсов, так и появлением участков эктопической активности в миокарде из-за локальных нарушений метаболизма.

**Сердечная недостаточность**

Сердечная недостаточность – это типовая форма патологии, при которой нагрузка на сердце превышает его способность совершать адекватную этой нагрузке работу, проявляющаяся ослаблением сократительной (насосной) способности миокарда, нарушением оттока артериальной крови и доставки питательных веществ и кислорода к тканям, циркуляторной гипоксией и нарушением водно-солевого обмена.

Таким образом, СН–это состояние, при котором насосная функция сердца не обеспечивает метаболические потребности тканей организма. В узком смысле, СН–состояние, когда сердце не может переместить в артериальное русло всю кровь, притекающую к нему по венам.

**Этиология сердечной недостаточности**

I. Факторы, оказывающие прямое повреждающее действие на миокард:

1. физические факторы (травма, сдавление экссудатом, опухолью, электротравма);
2. химические (в том числе и биохимические) факторы (высокие концентрации биологически активных веществ-адреналина, тироксина; лекарственные и неле-карственные препараты – разобщители окислительного фосфорилирования, ингибиторы ферментов или транспорта Ca++ через мембраны клеток миокарда, симпатомиметики, блокаторы переноса электронов в цепи дыхательных энзимов митохондрий);
3. биологические факторы (микроорганизмы и их токсины, паразиты).

II. Факторы, обусловливающие функциональную перегрузку миокарда:

1. Перегрузка объемом (увеличение объема притекающей к сердцу крови) – возрастание преднагрузки (например, недостаточность митрального и аортального клапанов, гиперволемия);
2. Перегрузка давлением (увеличение сопротивления оттоку крови из сердца в аорту и легочную артерию) – рост постнагрузки (артериальная гипертензия, аортальный стеноз, коарктация аорты);
3. Снижение сократимости миокарда (ИБС, миокардит, кардиомиопатии; нарушения сердечного ритма – мерцательная аритмия, суправентрикулярная синусовая тахикардия, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада).

**Лечение данного заболевания.**

**I Режим щадяще-тренирующий и ЛФК**

**II Диета – 10 «золотых правил»**

1. Уменьшить на 10% норму употребления жиров.
2. Резко снизить дозу насыщенных жирных кислот (животные жиры, сливочное масло, сливки, сметана, сыр, яйца, “мраморное” мясо)
3. Увеличить употребление продуктов, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами (жидкие растительные масла, рыба, морские продукты)
4. Увеличить потребление “растительных волокон” – клетчатки и сложных, полимерных углеводов (овощи, фрукты, крупы)
5. Заменить в домашнем приготовлении пищи животное масло, сало, маргарин растительными маслами
6. Резко уменьшить потребление продуктов, богатых холестерином.
7. Резко снизить употребление поваренной соли в пище до суточной нормы.
8. Употреблять экологически чистые и безнитратные пищевые продукты
9. Исключить возможность переедания, избыточной калорийности и одностороннего питания
10. Придерживаться правил индивидуальной физиологической диеты

Диета, снижающая уровень липидов. “Рекомендуемые продукты” обычно содержат небольшое количество жиров и/или большое количество волокон. Их следует употреблять регулярно как часть диеты. “Продукты для умеренного употребления” содержат ненасыщенные жиры или меньшее количество насыщенных жиров. Так как содержание жиров в диете должно быть небольшим, данные продукты следует употреблять умеренно. Например, мясо – не более 3 раз в неделю; сыры с умеренным содержанием жиров и мясные или рыбные паштеты – 1 раз в неделю; домашние торты, бисквиты и печенье, приготовленные на подходящих полиненасыщенных маслах или маргарине, - 2 раза в неделю; жареный картофель, приготовленный на подходящем масле, - 1 раз в неделю. “Продукты, употребления которых следует избегать” содержат большое количество насыщенных жиров и/или холестерина, следовательно, по мере возможности следует избегать их употребления. Обычно лечение гиперлипопротеинемии начинают с диеты; она может быть менее (I ступень) и более строгой (II ступень).

**1.I ступень.** Общее содержание жиров в рационе не должно превышать 30% калорийности, насыщенных жирных кислот – 10% калорийности; суточное поступление холестерина не должно превышать 300 мг.

**А. Насыщенные жирные кислоты.** Суточное потребление мяса ограничивают до 180 г (не более 90 г в один приём). С мяса тщательно срезают жир, с птицы снимают кожу. Исключают сливочное масло и твердые сорта маргарина; молоко, сыр и другие молочные продукты допускаются только обезжиренные.

**Б. Полиненасыщенные жирные кислоты** содержатся в растительном масле. На их долю должно приходиться не более 10% калорийности рациона: при более высоком содержании они способствуют снижению уровня холестерина ЛПВП.

**В. Мононенасыщенные жирные кислоты** (10-15% калорийности рациона) содержатся в растительном масле, особенно оливковом и рапсовом.

**Г. Холестерин.** Исключают яичный желток и субпродукты (печень, почки, мозги), ограничивают мясо.

**Д. Углеводы** должны составлять 55-60% калорийности рациона. Предпочтение отдают продуктам, богатым клетчаткой (фрукты, овощи, хлеб, каши и другие продукты из цельного зерна).

**2. II ступень.** Если после 6-12 нед. Соблюдения диеты I ступени уровень холестерина ЛПНП не снижается до желаемого, переходят к диете II ступени. Общее содержание жиров остается прежним, содержание насыщенных жирных кислот снижается до 7% калорийности рациона, холестерина – до 200 мг/сут. К диете II ступени следует переходить постепенно, желательно под наблюдением диетолога.

**Оценка эффективности терапии** проводится каждые 6-8 нед. Полное исследование липидного профиля довольно дорого, его можно заменить определением общего холестерина; желаемый уровень составляет: в отсутствии ИБС и факторов риска ИБС – 240 мг%, при двух и более факторах риска – 200 мг%, при ИБС – 160 мг%.

**Продолжительность диетотерапии.** Если диета II ступени не позволяет достичь желаемого уровня холестерина ЛПНП в течение 6 мес, назначают медикаментозное лечение. При ИБС и при выраженной гиперлипопротеинемии (холестерин ЛПНП > 220мг%) медикаментозное лечение начинают раньше – одновременно с переходом к диете II ступени.

**Моральная поддержка** важна как для больного, так и для его семьи, хорошую помощь тут может оказать опытный диетолог. Перед больным следует ставить только достижимые цели, иначе он быстро разочаруется в лечении и перестанет соблюдать диету.

**Калорийность рациона.** Похудание при избыточном весе способствует повышению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня триглицеридов и холестерина ЛПНП. Диеты с резким ограничением калорийности редко себя оправдывают. Снижение веса должно быть постепенным; как правило, калорийность рациона достаточно уменьшить примерно на 550ккал/сут.

**III Медикаментозная терапия (приложение 4)**

Ингибиторы всасывания пищевого холестерина – «секвестранты желчи», «ловушки желчных кислот»: анионные водорастворимые смолы (квестран, холестирамин, колестид); а/б (неомицин); ситостерины, билигнин; ингибиторы ацетил – КоА–холестерин–ацил трансферазы (цианамид, мелинамид); стимуляторы синтеза желчных кислот; фитожелчегонные, алисат, фанго; лиобил, никодин, дриол, циквалон; аспирин; холензим, фестал, холагол. Ингибиторы синтеза эндогенного Х.: ловастатин, симвастатин, правастатин. «Ловушки» кислородных радикалов, антиоксиданты (предупреждают синтез ЛПНП): пробукол, липомал, дибунол, вит.Е. Аналоги фиброевой кислоты – «фибраты» (регулируют обмен ТГ): липанор, атромид, гемфиброзил, безафибрат. Стимуляторы обратного транспорта Х и синтеза ЛПВП: никотиновая кислота, гепарин, липостабил. Ангиопротекторы эндотелия и роста атеросклеротических бляшек: ксимедон; ксимедон + янтарная кислота; ангинин (пармидин, продектин). Синдромные препараты (антикоагулянты, дезагреганты, активаторы плазминогена, гипотензивные, противодиабетические, антагонисты ионов кальция). Гемосорбция, иммуносорбция. «Традиционные» методы: витаминотерапия:

* Вит С (активирует распад Х.)
* Вит РР (уменьшает сосудистую проницаемость)
* Вит В6 (стимулирует выделение холестерина с желчью; превращение холестерина в желчные кислоты, ускоряет окисление жирных кислот)
* Вит В15 имеет липотропное свойство, стимулирует окислительные процессы

*Нельзя! Избыточно вит В1, т.к. способствует образованию ацетата.* Новокаинотерапия; йод (per os или накожно); морская капуста; фитотерапия; микроэлементы (марганец, селен, серебро и др.); минеральные воды (разжижение желчи и усиление перистальтики кишечника).

##### Поэтапное лечение гиперхолестеринемии

##### Этап 1: главный критерий – наличие или отсутствие ИБС

|  |  |
| --- | --- |
| ИБС есть | Общий Х и Х ЛПВП определяют всем лицам старше 20 лет. Анализы проводят в отсутствии острых заболеваний и при стабильном весе.Показания к дальнейшему обследованию:• уровень Х ЛПВП < 35 мг%• пограничное повышение уровня общего Х (200-239 мг%) в сочетании с двумя и более факторами риска ИБС;• высокий уровень общего Х (> 240 мг%)В этих случаях производят анализ липидного профиля и в зависимости от Х ЛПНП относят больного к той или иной группе риска |
| ИБС нет | Определяют липидный профиль. Дальнейшая тактика – в зависимости от уровня Х ЛПНП. |

**Этап 2: дальнейшее обследование после определения типа дислипопротеинемии**

• Исключить вторичную дислипопротеинемию. Возможные причины: приём лекарственных средств, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, нефротический синдром, механическая желтуха

• Тщательно собрать семейный анамнез. Исследовать липиды крови у родственников больного.

• Попытаться выявить как прямые (ксантомы, ксантелазмы, гепатоспленомегалия), так и косвенные признаки дислипопротеинемии (стенокардия, перемежающаяся хромота, панкреатит).

• Оценить риск ИБС.

**Этап 3: начало лечения – диета и изменение образа жизни**

|  |  |
| --- | --- |
| Выбор цели (желаемый уровень Х ЛПНП)  и тактика лечения | **Первоочередная мера – изменение образа жизни** (диета, физические упражнения, достижение идеального веса, прекращение курения и т.д.).  Гиполипидемические препараты назначают только в том случае, если, несмотря на проводимую в течение 6 мес диетотерапию, уровень Х ЛПНП не снизился до нужного уровня. Исключения из правила:  • при ИБС гиполипидемические препараты обычно назначают раньше – одновременно с диетотерапией;  • при очень высоком уровне Х ЛПНП (>220 мг%) гиполипидемические препараты назначают одновременно с диетотерапией |
| Наблюдение | Через 4-6 нед и через 3 мес после начала лечения повторно измеряют уровень общего Х, проверяют, соблюдает ли больной диету, и дают рекомендации по более активному изменению образа жизни.  Для оценки эффективности лечения можно вместо Х ЛПНП определять уровень общего Х. Значение общего Х 240 мг% и 200 мг% соответствуют уровням Х ЛПНП 160 мг% и 130 мг% |

**Этап 4: медикаментозное лечение**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Выбор цели  (желаемый уровень Х ЛПНП) и тактика лечения | При исходно высоких значениях Х ЛПНП (>160 мг% при ИБС; либо > 190 мг% в сочетании с несколькими факторами риска ИБС) достижение нужного уровня Х ЛПНП (< 100 мг% и 130 мг% соотвественно) с помощью одной лишь диеты маловероятно, поэтому **одновременно** с ней назначают гиполипидемические препараты.  Некоторые категории больных требуют особого подхода при выборе лечения – молодые мужчины, женщины детородного возраста, пожилые, больные сахарным диабетом | |
| Начало лечения | Надо объяснить больному, что лекарства не всесильны и что без строгого соблюдения диеты успеха добиться невозможно.  Медикаментозное лечение продолжают без перерыва многие годы, иногда – всю жизнь | |
| Наблюдение | В начале лечения вместо Х ЛПНП можно определять общий Х: значения общего Х 240 мг%, 200 мг% и 160 мг% соответствуют значениям Х ЛПНП 160 мг%, 130 мг% и 100 мг%.  По достижении нужного уровня общего Х оценивают липидный профиль.  Уровень общего Х измеряют через 4-6 нед и через 3 мес после начала медикаментозного лечения. Иногда для исключения токсического действия препаратов анализы приходится повторять чаще.  После достижения нужного уровня Х ЛПНП общий Х определяют каждые 2-3 мес в течение первого года и каждые 4-6 мес в течение последующих лет. Липидный профиль определяют ежегодно | |
| Особые категории больных  Молодые мужчины, женщины детородного возраста  Женщины в период постменопаузы  Пожилые  Больные сахарным диабетом | Если у молодых мужчин (до 35 лет) и женщин детородного возраста уровень Х ЛПНП находится в пределах 160-220 мг%, то риск ИБС в ближайшей перспективе невысок. **Таким больным гиполипидемические препараты обычно не назначают** – если только нет иных факторов риска, особенно сахарного диабета и ранней ИБС в семейном анамнезе  В отсутствие противопоказаний (например рака молочной железы) проводят **заместительную терапию эстрогенами,** которая сножает риск ИБС и благоприятно влияет на уровни Х ЛПНП и Х ЛПВП. Эстрогены чаще назначают внутрь, что, однако, может усугубить гипертриглицеридемию; в подобных случаях предпочтительнее использовать чрезкожные формы эстрогенов  Возраст не является противопоказанием для назначения диеты и гиполипидемических препаратов  При сахарном диабете даже в отсутствие ИБС показания к лечению и его цели совпадают с таковыми при ИБС (терапию начинают при уровне Х ЛПНП > 100 мг%, добиваются его сниженя до 100 мг%) |

Этап 5: если диетотерапия и гиполипидемические препараты неэффективны

ЛПНП – аферез показан тем больным ИБС, у которых несмотря на строгую диету и активную гиполипидемическую терапию, уровень Х ЛПНП превышает 190 мг%. При тяжелой гипертриглицеридемии с целью уменьшения риска панкреатита проводят плазмафарез (плазмообмен), который позволяет на время снизить уровень ТГ.

**Характеристика основных гиполипидемических средств**

**Анионообменные смолы:** холестирамин и колестипол. Желчные кислоты образуются в печени из холестерина, выводятся с желчью в кишечник и почти полностью всасываются обратно. Холестирамин и колестипол представляют собой не всасывающиеся полимеры, которые связывают желчные кислоты, препятствуя их обратному всасыванию. Расход холестерина на синтез желчных кислот возрастает, в ответ повышается число рецепторов ЛПНП на гепатоцитах. В зависимости от дозы уровень холестерина ЛПНП снижается на 10-35%; одновременно повышается уровень холестерина ЛПВП, однако уровень триглицеридов также возрастает (анионообменные смолы противопоказаны при гипертриглицеридемии > 400мг%). Благодаря отсутствию системных побочных эффектов, эти препараты особенно хороши для лечения детей, беременных и больных с сопутствующим поражением печени.

**А. Применение.** Важную роль играет обучение и поддержка больного: успех лечения во многом определяется тем, сможет ли он принимать препарат, несмотря на неприятные (хотя и не опасные) побочные эффекты. Холестирамин и колестипол выпускаются в виде порошка, перед приёмом его смешивают с какой-нибудь жидкостью (больной должен сам найти напиток, который сделает вкус препарата наименее неприятным). Колестипол выпускается также в виде таблеток в оболочке по 1г. Больного нужно предупредить, что ломать их не следует: в противном случае он может поперхнуться разбухшей при глотании таблеткой. Препараты принимают во время еды. Начальная доза холестирамина – 4 г. (1 мерная ложка или пакетик) внутрь 2 раза в сутки, дозу постепенно повышает до 8-16 г. 2 раза в сутки. Начальная доза колестипола – 5 г. (1 мерная ложка или пакетик) внутрь 2 раза в сутки, дозу постепенно повышают до 15 г. 2 раза в сутки. Иногда начинают с ещё меньших доз (половина мерной ложки 1 раз в сутки во время ужина).

**Б. Побочное действие:** запор, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм, изжога, отрыжка. При длительном приёме эти явления обычно уменьшаются. Анионообменные смолы ухудшают всасывание многих лекарственных средств, в частности β - адреноблокаторов, тиазидных диуретиков, дигоксина, варфарина, левотироксина, циклоспорина. Эти и другие препараты следует принимать не меньше чем за 1 ч до или через 4 ч после приёма холестирамина и колестипола.

**Никотиновая кислота** (витамин РР, витамин В3) подавляет образование ЛПОНП в печени, в результате снижается уровень триглицеридов (максимум на 50%) и холестерина ЛПНП (на 10-25%); уровень холестерина ЛПВП повышается на 15-30%. Препарат недорог. Показано, что никотиновая кислота замедляет развитие атеросклероза и продлевает жизнь больных ИБС.

**А. Применение.** Начальная доза 0,1г. внутрь 1-3 раза в сутки во время еды. Дозу постепенно (на 0,3г/сут в неделю) повышают до 2-4г/сут. Максимальная доза – 9г/сут.

**Б. Побочное действие** наблюдается довольно часто, особенно при применении высоких доз. Характерно покраснение кожи и чувство жара вскоре после приёма препарата. Через несколько недель эти явления обычно проходят, кроме того, их можно уменьшить, принимая препарат во время еды; помогает также аспирин, 80 мг. внутрь за 30 мин до приёма никотиновой кислоты. Другие побочные эффекты: кожный зуд, сыпь, тошнота, боль в животе, головокружение, поражение сетчатки, артериальная гипотония, гиперурикемия; изменения активности печёночных ферментов (повышение или резкое снижение) и гипергликемия. Активность печёночных ферментов, уровень мочевой кислоты и глюкозы плазмы натощак определяют перед началом лечения, во время повышения дозы – ежемесячно, в дальнейшем – каждые 3-4 мес. Никотиновая кислота противопоказана при подагре, язвенной болезни и хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Никотиновую кислоту можно применять при сахарном диабете, особенно если больной получает инсулин, но это требует особо тщательного контроля уровня глюкозы. Препараты длительного действия гепатотоксичны, применять их не следует.

**Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы:** ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин и аторвастатин. Эти препараты блокируют синтез холестерина в гепатоцитах, в ответ повышается число рецепторов ЛПНП на гепатоцитах. В максимальной дозе наиболее активен аторвастатин, который способен снизить уровень холестерина ЛПВП на 60% и триглицеридов на 37%. В ряде клинических испытаний показано, что ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы замедляют прогрессирование атеросклероза, снижают смертность от ИБС и общую смертность, снижают вероятность повторного стеноза после коронарного шунтирования.

**А.** **Применение.** Начальная доза ловастатина – 10 мг/сут внутрь во время ужина. При необходимости дозу постепенно повышают: максимальная доза – 80 мг/сут (в два приёма, внутрь во время еды). Дозы для других препаратов (от начальной до максимальной): провастатин – 10-40 мг/сут, симвастатин – 5-40 мг/сут, флувастатин – 20-30 мг/сут, аторвастатин – 10-80 мг/сут. Эти препараты принимают на ночь, не обязательно во время еды.

**Б. Побочное действие** минимально. Возможны тошнота, диспепсия, метеоризм, понос, запор, головная боль, бессонница и умеренно преходящее повышение активности аминотрансфераз. Активность аминотрансфераз определяют в первые 3 мес лечения каждые 6 нед, затем до 1 года – каждые 2 мес, в дальнейшем 1 раз в 6 мес. Если активность превышает норму в 3 раза (что наблюдается в1,5% случаев), препарат отменяют. При поражении печени ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы противопоказаны. Ещё одно осложнение терапии – поражение мышц (миалгия, повышение активности креатинфосфокиназы, иногда даже рабдомиолиз). Встречается оно очень редко, однако при одновременном применении циклоспорина, эритромицина, производных фиброевой кислоты и никотиновой кислоты риск повышается. Такие комбинации следует использовать с осторожностью.

**Производные фиброевой кислоты:** гемфиброзил. Гемфиброзил снижает уровень триглицеридов на 20-50% и повышает уровень холестерина ЛПВП на 10-15%. Исходно повышенный уровень холестерина ЛПНП обычно снижается на 10-15%, однако при гипертриглицеридемии он может даже повыситься. Основное показание к применению гемфиброзила – гипертриглицеридемия. Показано также, что при гиперхолистеринемии препарат снижает риск ИБС, хотя не увеличивает продолжительность жизни.

**А.** **Применение.** Гемфиброзил принимают по 0,6 г внутрь 2 раза в сутки перед едой.

**Б.** **Побочное действие.** Гемфиброзил может вызывать тошноту, понос, боль в животе, метеоризм, сыпь, миалгию и головную боль.

**V.** **Эстрогены** – основное средство лечения гиперлипопротеинемии у женщин в постменопаузе. При приёме эстрогенов внутрь уровень холестерина ЛПНП снижается на 15%, холестерина ЛПВП повышается на 15%, однако это сопровождается небольшим повышением уровня триглицеридов. Пластыри с эстрогенами меньше влияют на уровень триглицеридов. Как правило (если не удалена матка), дополнительно назначают прогестагены (медроксипрогестерон или прогестерон). Прогестагены несколько снижают эффективность терапии (прогестерон – в меньшей степени).

1. **Методы лечения**

Sol. Trentali (Pentoxiphyllini) 5,0 N. 10 в вену. Для улучшения микроциркуляции.

Sol. Actovegini 4,0 N. 10 в вену. Для улучшения микроциркуляции.

Sol. acidi nicotinici 0,1% – 1,0 в вену. Гиполипидемическое действие.

Sol. Reopolyglukini 200,0 N. 3 в вену, 1 раз в 3 дня. Для улучшения реологических показателей крови.

Sol. vitamini B12, B6 1,0 N. 12 под кожу. Для общеукрепляющего действия.

Tab. acidi acetylsalicylici 0,25. По 1 таблетке 3 раза в день после еды. В качестве антиагрегантного средства.

Физиотерапия. Токи Бернара.

Стол № 15 (общий).

1. **Прогноз**

Прогноз дальнейшего течения и исхода заболевания неблагоприятный. Заболевания будут прогрессировать, возможно лишь замедлить этот процесс.

1. **Эпикриз**

\*\*\* 80 лет, пенсионер был планово госпитализирован в городскую клиническую больницу №13 г. Казани 10 марта 2004 года по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей.

Пациент поступил с жалобами на боли в ногах, в области бёдер и голеней, после ходьбы более 200 м, которые проходят после адекватного отдыха. Онемение в области икроножных мышц.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, астеническое телосложение, кожные покровы (за исключением нижних конечностей) и видимые слизистые физиологической окраски, влажность и эластичность снижена; ЧДД 18 в минуту, перкуторно обнаруживается ясный легочной звук, аускультативно везикулярное дыхание; тоны сердца ослаблены над всем точками аускультации, ЧСС 67 в минуту, ритм правильный, АД 130/90 мм рт. ст.; язык влажный, покрыт желтоватым налётом, все зубы заменены на зубные протезы, живот мягкий, безболезненный, не вздут, активно участвует в акте дыхания; желчный пузырь не пальпируется; симптома раздражения брюшины нет; печень, селезенка не увеличены; почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Status localis. Пульсация на a. femoralis и a. poplitea ослаблена слева. Пульсация на a. tibialis posterior, a. dorsalis pedis обеих конечностей не определяется. Аускультативно определяется систолический шум бедренной артерии слева. Пробы Мошковича, Самюэлса, симптом сдавления ногтевого ложа и симптом плантарной ишемии (Оппеля) положительны. Кожа нижних конечностей бледная, цианотичная, с мраморным оттенком, прохладная. Волосяной покров на обеих конечностях отсутствует. Пальцы синюшные.

Общий анализ крови: Гемоглобин – 170,0г/л; эритроциты – 4,5\*1012;лейкоциты – 8,2\*109/л; нейтрофилы: палочкоядерные – 7%, сегментоядерные – 59%, эозинофилы – 3%; лимфоциты – 30%; моноциты – 9%; СОЭ – 7 мм/ч. Отмечается компенсаторное повышение количества гемоглобина из-за циркуляторной гипоксии.

Общий анализ мочи: Цвет желтый, количество – 215 мл, относительная плотность – 1,023; реакция нейтральная; белок – нет; глюкоза – нет.; лейкоциты - 1-2 в поле зрения; эритроциты свежие – 0 в поле зрения; плоский эпителий – 1-3 в поле зрения. Патологических изменений в моче не обнаружено.

Анализ ЭКГ:ритм синусовый, ЧСС 68 ударов в минуту, нормосистолия; отмечается патологический зубец Q в V1 – V4, I, II отведениях, уширение комплекса QRS, блокада левой ножки пучка Гиса.

Рентгенография органов грудной полости: на обзорной рентгенограмме грудной клетки в двух проекциях от 11.03.2004 патологических изменений легочной ткани, сердца, сосудистого пучка и других органов средостения не отмечается.

Ангиография сосудов нижних конечностей: видны краевые дефекты наполнения, изъеденность контуров стенок артерии, окклюзия левой общей подвздошной артерии. Дистальные отделы заполняются через сеть коллатералей.

На основании жалоб, истории настоящего заболевания, анамнестических данных, общего и местного осмотра, консультации терапевта, лабораторно-инструментальных методов исследования был поставлен диагноз: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. II стадия. Ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность.

На основании поставленного диагноза было назначено соответствующее лечение. Фармакотерапия: Sol. Trentali (Pentoxiphyllini) 5,0 N. 10 в вену. Для улучшения микроциркуляции. Sol. Actovegini 4,0 N. 10 в вену. Для улучшения микроциркуляции. Sol. acidi nicotinici 0,1% – 1,0 в вену. Гиполипидемическое действие. Sol. Reopolyglukini 200,0 N. 3 в вену, 1 раз в 3 дня. Для улучшения реологических показателей крови. Sol. vitamini B12, B6 1,0 N. 12 под кожу. Для общеукрепляющего действия. Tab. acidi acetylsalicylici 0,25. По 1 таблетке 3 раза в день после еды. В качестве антиагрегантного средства. Физиотерапия: токи Бернара. Стол № 15 (общий).

Пациент был выписан 31 марта 2004 года с относительным улучшением его состояния, однако прогноз неблагоприятен, тенденция к прогрессированию заболеваний сохраняется. Были даны рекомендации проходить плановое лечение по поводу главного и сопутствующих заболеваний в стационаре.

# Литература

1. Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология.- М.: ВУМНЦ, 1999.-С.
2. Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей: В 4 томах / Под ред. Е.И.Чазова//Т.З. -Раздел: «Диагностика и лечение вторичных форм (симптоматических) артериальных гипертеизий.» - М.: Медицина, 1992. - с. 196-226.
3. Ганджа И.М., Фуркало Н.К. Атеросклероз. – Киев: Здоровья, 1997 – 269с.
4. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.- М.: Авиценна, КНИТИ, 1996.- 564 с.
5. Губачев Ю.М., Макиенко Ю.М. Заболевания сердечно-сосудистой системы. / Серия «Школа семейного врача», выпуск 2. - СПб.: Гиппократ, 1997. - 66 с.
6. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – Москва: РГМУ. – 1998.
7. Карпов Р.Р. Сочетание форм атеросклеротического поражения коронарных и магистральных артерий: особенности динамики и лечения: Обзор//Клин. медицина – 1991. – Т.69,№1. – С.8 – 12.
8. Лейтес С.М. Патофизиология атеросклероза. – М.: Медицина, 1967.
9. Литвицкий П.Ф. Патофизиология/ Учебник: В 2-х томах.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.- Т.2.
10. Мерта Дж. Справочник врача общей практики/ Пер.с англ.- М.: Практика, 1998.
11. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Медпрактика, 1996. – 784с.
12. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. - М. 1965.
13. Новое в изучении патогенеза и лечении атеросклероза: Обзор / Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Репин В.С., Ткачук В.А.//Клин. Мед. – 1991. – Т.69,№8. - С. 7 - 11.
14. 26. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов / Руководство.- Т.З., кн.1. Лечение болезней сердца и сосудов.- М.:Мед. Литература, 2000.- С.53-271.
15. 27. Патологическая физиология. Учебник / Под. Ред. А.Д. Адо и др.-М.: Триада-Х, 2000.-С.404-410.
16. 28. Патологическая физиология / Под ред. А.Д. Адо и В.В. Новицкого. - Томск, 1994.
17. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. 2-е русское издание / Под ред. Ч.Кэри, Х.Ли, К.Велтье. Пер с англ.- М., 2000.
18. Фалтер П.Ф. Сердечно-сосудистые заболевания. Руководство для врачей/ Под ред. Е.И.Чазова.- М.: Медицина, 2000.- 416 с.
19. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология: Учебник для медицинских вузов.- СПб.: Специальная литература, 1998.
20. Клиническая патофизиология сердца и сосудов. Учебное пособие/ Ф.И. Мухутдинова, М.М. Миннебаев, Г.В.Порядин, С.В.Бойчук, А.Ю.Теплов - Казань: КГМУ, 2004. – 308 с.