**Погорєлов Віктор Миколайович. Особливості патогенезу, перебігу захворювання та лікування хворих з поєднаною патологією: ішемічною хворобою серця і хронічним легеневим серцем (клініко-експериментальне дослідження): дисертація д-ра мед. наук: 14.01.11 / Харківський держ. медичний ун-т. - Х., 2003.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Погорєлов В.М. Особливості патогенезу, перебігу захворювання та лікування хворих з поєднаною патологією: ішемічною хворобою серця і хронічним легеневим серцем (клініко-експериментальне дослідження). - Рукопис.**Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичний наук за спеціальністю 14.01.11- кардіологія. - Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2003.Дисертація присвячена вивченню клінічних особливостей і патогенетичних механізмів розвитку ІХС на фоні ХЛС. На підставі комплексного експериментального, клініко-біохімічного і біофізичного методів дослідження створена концептуальна, метаболічно обґрунтована модель формування атерогенезу. Доведено, що провідним механізмом є вільно-радикальний процес, який веде до цілої низки патологічних порушень: окислювально-відновлюючих процесів, окислювального фосфорилірування, біоенергетики, пошкодження структури і функцій ендотелію судин, розвитку ендотоксикозу, а також порушень білкового, жирового, вуглеводного обміну і ферментів з наступним розвитком атеросклеротичних та дистрофічно-деструктивних змін міокарду з формуванням серцевої недостатності і аритмій. Виявлені маркерні ознаки дисметаболізму і обґрунтоване патогенетичне лікування, спрямоване на антирадикальний захист організму, стабілізацію ендотелію судин МКК коронарних артерій, відновлення біоенергетичного гомеостазу, коагуляційних та репаративних процесів. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. В дисертаційній роботі вперше вивчені клінічні, клініко-параклінічні особливості ІХС на фоні ХЛС в період загострення хронічного запального процесу в залежності від тяжкості стану хворих, виразності структурно-функціональних змін та ускладнень з використанням системного аналізу. Показано, що накопичення токсичних продуктів: перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів стимулює ВРОЛ через респіраторний стрес і веде до розвитку ВРП.
2. Тривалий з частими загостреннями активний запальний процес в легенях на фоні гіпоксії формує цілу низку біохімічних перетворень з накопиченням АФК, токсичних продуктів ПОЛ, що викликає респіраторний стрес. Цей патологічний процес розгалужує різні зміни в ендотелії судин МКК з пригніченням судинної релаксації, важливим фактором якої є NO, що творить каскад умов розвитку атеросклерозу, у тому числі і коронарного з клінічними проявами переважно НІМ. В зв‘язку з формуванням синдрома “взаємного обтяження” у цих хворих, зниження скорочувальної здібності міокарда лівого шлуночка, відбувається в умовах компенсованого ХЛС, що сприяє більш ранньому розвитку недостатності кровообігу і формуванню аритмій.
3. В основі патогенетичних і патологічних змін організму тварин з експериментальним атеросклерозом і хворих ІХС на фоні ХЛС лежить ВРП, яка призводить до стимуляції ліпідів, накопиченню токсичних продуктів ПОЛ, виснаженню АОС органів, структурно-функціонального пошкодження клітинних мембран, порушенню ОВП, тканинного дихання, ОФ, біоенергетичного гомеостазу і розвитку ендотоксикозу. Ці зміни стали причиною полісистемних порушень, що призводить до зміни білкового, жирового, вуглеводного обміну, макро-мікроелементів і імунного стану з наступним розвитком поліорганних дистрофічно-деструктивних змін.
4. Формування в експерименті і клініці ВРП призводить до підвищення в крові загальних ліпідів, ХС, ХС ЛПНЩ, КА, зменшення ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, підвищення ЛЛ, зміни структурного розподілу фракцій фосфоліпідів мембран еритроцитів й гепатоцитів з підвищенням їхніх лізоформ. Доказом цього є підвищення показників оксидантної системи (ДК, МДА, БХЛ), та виснаження АОС (зниження SH-груп, глутатіону, ГЦ, гаптоглобіну). Напруга ліпідного обміну й підвищення в крові -ГТ, цистеїну, глутатіону спрямована на детоксикацію і носить захисний характер організму тварин і у хворих ІХС на фоні ХЛС.
5. Визначена провідна роль печінки в дезинтоксикації організму тварин і цих хворих і АОС у розвитку ВРП. Це проявилось в посиленні МОС, що приймає участь в детоксикації атерогенних продуктів, утворенних токсинів, які діють за типом ліпотропних отрут. Доказом цього є підвищення активності усіх ланок мікросомального окислення. Визначено, що важливими реакціями знешкодження організму при атеросклерозі є також глюкоронідна, глутатіонова кон‘югація і метилірування.
6. Накопичення токсичних продуктів ПОЛ викликають мембранну патологію, яка призводить до змін активності ліпідзалежних ферментів і вмісту вільних амінокислот, що виявляється в переважній гіперферментелії й зменшенні в крові пулу більшості вільних амінокислот. Це свідчить про глибокі порушення ОВП, ОФ, синтезу білка, метаболізму жирів, вуглеводів, зниження енергозабезпечення тканин, порушення пластичності білоксинтетичної функції. Завдяки БХЛ визначено порушення біоенергетичного гомеостазу, викликаного стимуляцією токсичними продуктами ПОЛ. Показники БХЛ у порівнянні з іншими клініко-біохімічними тестами мають більш тісний кореляційний зв‘язок зі ступенем тяжкості, перебігом і прогнозом ІХС на фоні ХЛС.
7. При експериментальному атеросклерозі і у хворих на ІХС на фоні ХЛС енергетичний дефіцит викликає зміну всіх ланок внутріклітинної медіаторної системи: різний вміст в органах і тканинах цАМФ, цГМФ, збільшення активності ФДЕ, ГЦ, ступеня поглинання іонів Са2+ кардіоміоцитами і гепатоцитами. Структурно-метаболічні зміни сприяють подальшому порушенню обміну, розподілу макро- і мікроелементів в органах і тканинах і їхній комплексоутворюючій здатності.
8. Комплексне експериментально-клінічне дослідження дозволило створити концептуальну метаболічно обґрунтовану модель формування атерогенезу й патогенетичних механізмів ІХС на фоні ХЛС й стверджувати, що провідною патогенетичною ланкою є ВРП, яка призвела до порушення структури мембран, розвитку ендотоксикозу, порушення білкового, жирового, вуглеводного обміну з наступним розвитком тканинної гіпоксії й дистрофічно-деструктивних змін у серці. На підставі клініко-біохімічних і біофізичних показників створена ефективна діагностично-прогностична система визначення ступеня тяжкості, перебігу й наслідків ІХС на фоні ХЛС, а також запропоновані найбільш істотні маркерні ознаки дисметаболічних порушень.
9. Патогенетично обґрунтоване й метаболічно адаптоване лікування хворих ІХС на фоні ХЛС полягає у своєчасному призначенні біоенергетичних, мембраностабілізуючих, антирадикальних, антигипертензивних, антиангінальних, антиаритмічних засобів у комплексній терапії при даному захворюванні, що дозволяє повніше відновити функції всіх органів і систем організму і поліпшити наслідок ІХС на фоні ХЛС. Виявлені порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів у хворих ІХС на фоні ХЛС з ЛГ перед усім кардіогемодинаміки супроводжуються систолічною дисфункцією, обумовлені зниженням скоротливої здатності міокарду правого шлуночка і тиском в легеневій артерії. Включення ділтеазему, реталзему чи їх комбінації з еналаприлом, ірбесартаном в комплексі лікувальних засобів цих хворих позитивно впливає на реологію крові та функцію скорочення і функцію розслаблення міокарда за рахунок зниження перед- та після навантаження що пов‘язано з артеріолодилатуючою і венодилатуючою дією.
10. При моделюванні ішемії міокарда у експерименті і у хворих ІХС на фоні ХЛС виявлені значні зміни у системі утворення і транспорту енергії, так і в системі її використання. Це пов‘язано з тим, що прогресування зони ішемії та некрозу веде до розщеплення окислення з фосфорілюванням і накопичення у мітохондріях кальцію, який посилює ці розшарування. Наслідком цього є метаболічна дистрофія, дисфункція і електрична нестабільність міокарду. Комбінована терапія антагоністів кальцію з креатинфосфатом або мілдронатом здержує розщеплення окислення з фосфорілюванням, тим самим зменшує прояви “німої” ішемії, що дозволяє уникнути розвитку аритмії серця і призначення антиаритмічних препаратів. Механізм позитивної дії креатинфосфату і мілдронату є гальмування процесів ПОЛ і енергозабезпечення зниженої скорочувальної функції міокарду.
11. Одним із механізмів гальмування АОС при ІХС на фоні ХЛС є недостатня активність утворення відновленого глутатіону, SH-груп, каталази, що пов‘язано із зменшенням активності глюкоза-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонредуктази. А також зменшення здатності еритроцитів до деформації, підвищенням в‘язкості крові. Включення в комплексну терапію цих хворих оптичних методів лікування та актовегину сприяє зниженню в крові рівня МДА, ДК, зростанню вмісту СОД, відновленого глутатіону, SH-груп, каталази та покращенню глутатіонзалежних ферментів, деформабельності еритроцитів, зменшенню в‘язкості циркулюючої крові.
 |

 |