**Чернишов Володимир Анатолійович. Клініко-генетичні аспекти дисліпопротеїдемії та ішемічної хвороби серця : дис... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України. — Х., 2006. — 382арк. : рис., табл. — Бібліогр.: арк. 341-382**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Чернишов В.А. Клініко-генетичні аспекти дисліпопротеїдемії та ішемічної хвороби серця. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2006.  В роботі наведено результати дослідження клініко-генетичних аспектів дисліпопротеїдемії у 358 хворих на ІХС і 187 пацієнтів без клініко-інструментальних ознак ІХС але з її факторами ризику, в тому числі 56 дорослих дітей, батьки яких мали передчасну ІХС. Встановлено генетичні, метаболічні і зовнішньосередові чинники, що визначають наявність, ступінь вираженості порушень ліпідного обміну як натще, так і після їжі, тяжкість клінічних проявів та віддалений прогноз при коронарному атеросклерозі і впливають на ефективність гіполіпідемічної терапії, які необхідно ураховувати при корекції ДЛП. На підставі порівняльної оцінки ефективності застосування гіполіпідемічних препаратів в корекції ДЛП натще і запобіганні післяхарчової ліпемії та визначення факторів, що впливають на ефективність гіполіпідемічної терапії запропоновано диференційовані підходи до лікування. Обгрунтовано доцільність поєднаного застосування інгібіторів АПФ з гіполіпідемічними засобами (статинами чи фібратами) з метою покращення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих з АГ, яка поєднується з метаболічними розладами. | |
| |  | | --- | | 1. В дисертації представлено нове рішення науково-практичної проблеми кардіології – розроблено диференційовані підходи до корекції дисліпопротеїдемії на підставі ідентифікації факторів, що визначають наявність, ступінь вираженості порушень ліпідного обміну, тяжкість клінічних проявів та віддалений прогноз при коронарному атеросклерозі і впливають на ефективність гіполіпідемічної терапії, а також оцінки ефективності застосування гіполіпідемічних препаратів у хворих з різними факторами ризику атеросклерозу.  2. Провідними показниками в реалізації спадкової схильності до ІХС через дисліпопротеїдемію можна вважати рівні ХС ЛПВЩ, АпоЕ в сироватці крові, коефіцієнт атерогенності, співвідношення АпоВ/АпоА-І та ХС ЛПНЩ/АпоВ. Наявність і ступінь вираженості гіперхолестеринемії у дорослих дітей пробандів з передчасною ІХС визначають: спадкова детермінація рівня АпоВ, перерозподіл АпоЕ в ЛПВЩ і ЛПНЩ та якісні зміни у складі ЛПНЩ. Наявність постінфарктного кардіосклерозу в анамнезі у батьків асоціюється з підвищенням вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ і АпоЕ у дітей.  3. На вираженість гіперхолестеринемії у хворих на ІХС та клінічний перебіг захворювання впливають обтяжена щодо ІХС спадковість і поліморфізм в 3’-гіперваріабельній ділянці гена апоВ з кількістю повторів, що перебільшує 34 незалежно від наявності XbaI сайту. Поліморфні алелі генів апоА-І/С-ІІІ за рестриктазами PstI та SstI і гаплотипи з наявністю вказаних сайтів пов’язані з тими або іншими порушеннями ліпідного обміну (підвищенням рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і зниженням рівня ХС ЛПВЩ), і в меншій мірі з клінічним перебігом ІХС.  4. Поряд з віком, статтю, генетичними факторами (обтяженою по відношенню до ІХС спадковістю за обидвома батьками) в розвитку порушень ліпідного обміну важливе значення мають фактори довкілля – складові способу життя пацієнта (гіперкалорійне харчування, гіподинамія, тютюнопаління, споживання алкоголю) і метаболічні розлади з генетичною детермінацією (ожиріння, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет). Найбільш часто перелічені фактори асоціюються з ІІа типом ДЛП, а тютюнопаління, споживання алкоголю, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет також проявляються комбінованою дисліпопротеїдемією, при якій гіперхолестеринемія поєднується з гіпертригліцеридемією і/або гіпоальфахолестеринемією.  5. Визначено детермінанти вираженості післяхарчової ліпемії, до яких належать: фенотип ДЛП натще; наявність в анамнезі пацієнта паління, споживання алкоголю; присутність у хворого таких метаболічних розладів, як ожиріння, порушення толерантності до глюкози, наявність в генеалогічному анамнезі обтяженої щодо ІХС спадковості за матір’ю і обидвома батьками; присутність в генотипі хворого сайту рестрикції XbaI в гетеро- і гомозиготному стані. Відповідь ліпідного спектра крові на СМФН, яке проводиться на тлі ПХЛ, залежить від вихідних метаболічних розладів у пацієнта.  6. Підвищений рівень ЛП(а) в сироватці крові хворих на ІХС визначається наявністю у пацієнта обтяженої відносно ІХС спадковості за лінією матері, дисліпопротеїдемії, порушення толерантності до глюкози при відсутності ожиріння. Найбільш суттєвий вплив на рівень ЛП(а) чинить дисліпопротеїдемія, про що свідчить позитивна кореляція показника з вмістом в сироватці крові ЗХС (r=+0,53; р<0,05), ХС ЛПНЩ (r=+0,61; р<0,01), ТГ (r=+0,49; р<0,05) і зворотна залежність рівня ЛП(а) від концентрації ХС ЛПВЩ (r=-0,51; р<0,05).  7. Визначено фактори, які погіршують або негативно впливають на віддалений прогноз у хворих на ІХС, а саме: обтяжена за лінією матері та обидвома батьками спадковість; посилення гіперхолестеринемії поєднано зі зниженням рівня ХС ЛПВЩ, зменшення величин співвідношень ТГ/ХС ЛПНЩ, ТГ/ЗХС переважно за рахунок підвищення ХС ЛПНЩ і ЗХС, збільшення показника співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ за рахунок підвищення ХС ЛПНЩ і зниження ХС ЛПВЩ та підвищений вихідний рівень ЛП(а); дестабілізація клінічного перебігу ІХС; тривалість і вираженість артеріальної гіпертензії; значна щодобова кількість цигарок, наявність у пацієнта цукрового діабету; збільшення індексу маси тіла; сумарна тривалість “німої” ішемії міокарда, яка перебільшує 18 хв; наявність у пацієнта аритмії, внутрішньошлуночкової блокади особливо в поєднанні з клінічними ознаками застійної серцевої недостатності, наявність мітральної регургітації і ознак дисфункції лівого шлуночка; підвищення концентрації фібриногена в сироватці крові; зміни в лікуванні пацієнта (переважне призначення нітратів та антагоністів кальцію замість інгібіторів АПФ, b-адреноблокаторів, низька популярність гіполіпідемічних засобів).  8. Статини і фібрати є безпечними і ефективними гіполіпідемічними засобами в корекції ДЛП натще і запобіганні післяхарчової ліпемії. Найбільш виражений нормалізуючий вплив на ліпідній обмін чинить симвастатин (20 мг/добу), найменш виражений – флувастатин (40 мг/добу), проміжну позицію між ними займає ловастатин (20 мг/добу). Гіпотригліцеридемічна активність більш виражена у ципрофібрата (100 мг/добу), а гіпохолестеринемічна – у фенофібрата (300 мг/добу). В запобіганні післяхарчової ГХС ефективним є симвастатин (20 мг/добу), а змішаної післяхарчової ДЛП, яка супроводжується зниженням ХС ЛПВЩ – ципрофібрат (100 мг/добу).  9. Знайдено фактори, які впливають на ефективність гіполіпідемічної терапії. До факторів, що знижують ефективність дії гіполіпідемічних препаратів належать генетичні (обтяжена спадковість за обидвома батьками, наявність мутацій в генах аполіпопротеїдів апоВ, апоА-І, апоС-ІІІ), ураження печінки в анамнезі у пацієнта, паління, молодий (до 40 років) вік хворого. Надлишкова маса тіла або ожиріння знижують лише гіпотригліцеридемічну активність статинів і здатність цих препаратів підвищувати рівень ХС ЛПВЩ при тривалості терапії протягом місяця.  10. Дисліпопротеїдемія у хворих з артеріальною гіпертензією послаблює гіпотензивні ефекти інгібіторів АПФ, а додавання до схеми лікування гіполіпідемічних засобів (статинів чи фібратів) сприяє зменшенню добової дози інгібітора АПФ, більш суттєвому зниженню АТ та скороченню термінів досягнення цільового рівня останнього. Одним із можливих механізмів потенціюючого впливу статинів на гіпотензивні ефекти інгібіторів АПФ є гіпохолестеринемічна дія цих препаратів, про що свідчить наявність кореляції між ступенем зниження САТ і рівня ЗХС (r=+0,541; р<0,05) та ступенем зниження ДАТ і сироваткової концентрації ХС ЛПНЩ (r=+0,533; р<0,05). | |