

Міністерство освіти і науки України
Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»

На правах рукопису

Куцин Олександр Олександрович

УДК 616.12-005.4(23.07)(477.87)

СТАН ВІНЦЕВОГО РУСЛА ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У МЕШКАНЦІВ
РІЗНИХ ВИСОТНИХ РЕГІОНІВ ЗАКАРПАТТЯ

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Рішко Микола Васильович
доктор медичних наук, професор

Ужгород – 2015

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень скорочень і термінів	5
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА СТАНУ ВІНЦЕВОГО РУСЛА У МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ВИСОТНИХ РЕГІОНІВ СВІТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	15
1.1.Серцево-судинна адаптація при постійному проживанні у гірських умовах та короткочасному підйомі на висоту	15
1.1.1.Генетичні пристосування організму до висоти	15
1.1.2.Зміни сатурації, дихання, опору легеневих судин, автономної регуляції та метаболізму в умовах висоти	18
1.1.3.Зміни хвилинного об'єму кровотоку, частоти серцевих скорочень та артеріального тиску в умовах висоти	19
1.1.4.Зміни ЕКГ та ЕхоКГ у висотних умовах	20
1.2.Вплив дозованого фізичного навантаження на пацієнтів з ішемічною хворобою серця у природних та штучно створених висотних умовах	24
1.3.Поширеність факторів ризику ішемічної хвороби серця в умовах висоти	26
1.3.1.Поширеність факторів ризику ішемічної хвороби серця серед мігрантів у гірську місцевість	26
1.3.2.Поширеність основних факторів ризику ішемічної хвороби серця серед корінних мешканців різних гірських регіонів світу	27
1.3.3.Ожиріння, цукровий діабет та метаболічний синдром як фактори ризику ішемічної хвороби серця серед гірських жителів	28
1.3.4.Зміни ліпідного профілю у корінних мешканців гір	29
1.4.Гострі коронарні синдроми у осіб, що проживають у гірській місцевості	31

1.5.Смертність від ішемічної хвороби серця серед гірських мешканців	35
РОЗДІЛ 2.МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1.Клінічна характеристика хворих	38
2.2.Методи дослідження	43
2.3.Методи лікування обстежених хворих та характеристика лікувальних комплексів	51
2.4.Статистичні методи аналізу	53
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СТАН ВІНЦЕВОГО РУСЛА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ МЕШКАНЦІВ ГІРСЬКИХ ТА РІВНИННИХ РЕГІОНІВ ЗАКАРПАТТЯ	54
3.1.Динаміка поширеності, захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця у Закарпатській області протягом 2011-2014 рр.	54
3.2.Порівняльний аналіз даних пацієнтів з ішемічною хворобою серця з гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття	60
3.3.Клінічні, ангіографічні та лабораторні особливості хворих на ішемічну хворобу серця мешканців гірських населених пунктів Закарпаття	69
3.4.Клінічні, ангіографічні та лабораторні особливості хворих на ішемічну хворобу серця мешканців населених пунктів Закарпаття, що не мають гірського статусу	79
3.5.Особливості коморбідного перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття	87
РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ ІНТАКТНИХ ТА УРАЖЕНИХ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ СЕРЕД МЕШКАНЦІВ ЗАКАРПАТТЯ, ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ	98
РОЗДІЛ 5. ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ АНГІОГРАФІЧНО ІНТАКТНИХ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ СЕРЕД МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ВИСОТНИХ РЕГІОНІВ ЗАКАРПАТТЯ	109

Аналіз отриманих результатів та їх обговорення _____	117
Висновки _____	135
Практичні рекомендації _____	137
Список використаних джерел _____	138

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АроВ/АроА₁ – співвідношення АроВ до АроА₁;

Нb – гемоглобін;

НbА1с – глікозильований гемоглобін;

Нt – гематокрит;

NOS₃ – NO синтетаза;

Sat_{O2} – насичення гемоглобіну киснем;

β-АБ – бета-адреноблокатор;

АГ – артеріальна гіпертензія;

АлАТ – аланінамінотрансфераза;

АПБГ – адаптація до періодичної барокамерної гіпоксії;

АсАТ – аспартатамінотрансфераза;

АСК – ацетилсаліцилова кислота;

АТ – артеріальний тиск;

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час;

ВА – вінцева артерія;

ВЕМ – велоергометрія;

ВНЛ – високогірний набряк легень;

ВХ – висотна хвороба;

ГГХ – гостра гірська хвороба;

ГКС – гострий коронарний синдром;

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу;

ГХ – гіпертонічна хвороба;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;

ДГ ЛВА – діагональна гілка лівої вінцевої артерії;

Е/А – співвідношення піку раннього та пізнього діастолічного наповнення;

ЕКГ – електрокардіограма;

ЕхоКГ – ехокардіографія;

ЗОККД – Закарпатський обласний клінічний кардіологічний диспансер;

ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка;
ЗХС – загальний холестерин;
ІГ – інтермітуюча гіпоксія;
ІА – індекс атерогенності;
ІМ – інфаркт міокарда;
іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту;
ІМАІВА – інфаркт міокарда при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях;
ІМТ – індекс маси тіла;
ІХС – ішемічна хвороба серця;
КАГ – коронароангіографія;
КВГ – коронаровентрикулографія;
КФК – креатинфосфокіназа;
КФК-МВ – креатинфосфокіназа ізоформа МВ;
ЛА – легенева артерія;
ЛКА – ліва коронарна артерія;
ЛП – ліве передсердя;
ЛШ – лівий шлуночок;
МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення;
МШП – міжшлуночкова перегородка;
ОГ ЛВА – огинаюча гілка лівої вінцевої артерії;
ОС ЛВА – основний стовбур лівої вінцевої артерії;
ОЦК – об'єм циркулюючої крові;
ПД – подвійний добуток;
ПЕТ – позитронно-емісійна томографія;
ПІ – протромбіновий індекс;
ПВА – права коронарна артерія;
ПМША – передня міжшлуночкова артерія;
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти;
ППГ – постпрандіальна глікемія;

ПЧ – протромбіновий час;
ПШ – правий шлуночок;
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система;
РМ – рівень моря;
САТ – систолічний артеріальний тиск;
СН – серцева недостатність;
ССЗ – серцево-судинні захворювання;
ССС – серцево-судинна система;
ТГ – тригліцериди;
ТДФН – тест з дозованим фізичним навантаженням;
УО – ударний об'єм;
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка;
ФК – функціональний клас;
ФП – фібриляція передсердь;
ХГХ – хронічна гірська хвороба;
ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування ЕКГ;
ХОК – хвилинний об'єм крові;
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності;
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності;
ХСК – хвороби системи кровообігу;
ЦД – цукровий діабет;
ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

ВСТУП

Актуальність теми. Сьогодні разом із глобальною поширеністю хвороб серця продовжує також зростати і популяція людей, які живуть у висотних умовах по всьому світу. Більше 140 млн. людей живуть на висотах вище 2500 м над рівнем моря. Завдяки розвитку транспортних сполучень зростає кількість людей, у тому числі з преморбідними станами, що відвідують гірські місцевості. Вплив високогір'я запускає серію фізіологічних відповідей, що направлені на підтримку організму в змінених умовах проживання. Сучасні наукові дані щодо системних та молекулярних механізмів, залучених до гострого, інтермітуючого та хронічного впливу висоти, є дискутабельними. Навіть у здорових осіб спостерігається велика різноманітність у реакціях на висотні умови, які можуть змінюватися під впливом таких зовнішніх факторів, як холодна температура, низька вологість, фізична активність, стрес. Ці пристосувальні механізми, хоча і допустимі для більшості здорових осіб, проте можуть викликати певні проблеми у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), у яких функціональні резерви уже є обмеженими.

В останні десятиліття у структурі захворюваності та смертності населення хвороби системи кровообігу (ХСК) займають одне з перших місць. Актуальність цієї проблеми для охорони здоров'я зумовлена її значною поширеністю, високою смертністю та інвалідністю, великими соціально-економічними втратами, що впливають на трудовий потенціал країни. У наш час ССЗ залишаються основною причиною смертності населення у всьому світі. За оцінками ВООЗ, щорічні втрати від ССЗ досягають більше 17 мільйонів осіб, що складає 30% усіх випадків смерті, з них 7,3 млн. помирають від ішемічної хвороби серця (ІХС) і 6,2 млн. від цереброваскулярної патології. Практично все доросле населення страждає атеросклерозом, найнебезпечнішим проявом якого ІХС. За статистичними даними різних країн її клінічні форми діагностують у 15–20% дорослого населення [9; 76].

У 2013 р. кількість дорослих, які мають ХСК склала 26,2 млн. жителів (57,9% усього населення), з яких осіб працездатного віку — 9,61 млн. (36,7% дорослого населення). При цьому кількість хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) становила 12,15 млн, з яких осіб працездатного віку — 5,28 млн; зареєстровано 9 014 275 випадків ІХС, 50 744 інфарктів міокарда і 111 953 випадків інсульту [18].

За період між 2009 і 2013 р. поширеність ХСК підвищилася на 624815 осіб (+3,5 %), захворюваність зменшилася на 161863 осіб на рік (-5,9%). За цей час найбільше зросла поширеність ІХС (+5,2%), АГ (+3,3%) та інсультів (+6,9%) [18].

У розвинених країнах показники смертності внаслідок ХСК постійно знижуються, в Україні ж вони з кінця 60-х років ХХ ст. (за винятком 1984–1990 рр.; 1996–1998 рр.) зростають. У структурі смертності населення внаслідок ХСК перше місце займає ІХС. Від ішемічної хвороби серця помирає 660,5 осіб на 100 тис. населення; серед сільських мешканців (обидві статі) – 880,5 (перевищує середній на 33,3%). При цьому сільські жінки помирають майже у 1,7 разу частіше міських (відповідно 978,7 і 574,0), а чоловіки у 1,4 разу (769,9 і 543,0). Дві області західного регіону Чернівецька та Закарпатська є «лідерами» за найвищими рівнями поширеності та захворюваності на ІХС: відповідно 17282,4 і 1381,2 та 14570,1 і 1149,5 на 100 тис. населення (середні: 9704,5 і 948,1), тобто спостерігається перевищення середньоукраїнських показників у 1,8 рази [18].

Значні коливання показника смертності: від 265,6 на 100 тис. населення у Закарпатській області, 451,6 – у Херсонській, 474,2 – у Хмельницькій областях та 371,5 у м.Севастополі до 1113,0 у Чернігівській області. [18].

Смертність від усіх ХСК в Україні набагато вища, ніж у сусідніх країнах. Стандартизований за віком та статтю показник смертності від ХСК на 100 тис. населення в Україні у 2011 році становив 682,8. Так, у Польщі цей

показник менший у 2 рази (335,8), у Німеччині – у 3,2 рази (196,6), у Швеції — у 3,7 рази (182,2), у Великобританії — в 4,2 рази (164,2), у Франції — у 5,7 разів (118,9) [18].

Несприятливі також прогностичні тенденції щодо смертності населення в Україні. Зокрема передбачається зростання смертності більше у міського населення порівняно із сільським [17].

Окрім класичних факторів ризику ІХС (куріння, дисліпідемія, ожиріння, гіподинамія, АГ, спадкова схильність, старший вік), існують і не класичні, до яких можна віднести і клімато-географічні фактори, зокрема, висоту проживання над рівнем моря. Народження та проживання у гірських умовах супроводжується генетичними та фізіологічними пристосувальними змінами, що можуть впливати на виникнення, перебіг та прогноз у хворих на ІХС. При огляді доступних джерел літератури були знайдені суперечливі дані щодо стану захворюваності та смертності від гострих та хронічних форм ІХС серед гірських мешканців порівняно з мешканцями низинних регіонів світу. Що стосується мешканців різних висотних регіонів Українських Карпат, то цих даних взагалі не вдалося знайти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної теми "Регіональні особливості розповсюдження, клінічних проявів та ефективність лікування захворювань внутрішніх органів у хворих з різних висотних зон Закарпаття", №0115U005285, яка виконується на кафедрі госпітальної терапії ДВНЗ "Ужгородський національний університет". Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження – покращити можливості діагностики ІХС на первинному рівні на підставі встановлення клінічних, вікових, гендерних, ангіографічних, ехокардіографічних та лабораторних особливостей перебігу цього захворювання у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття та розробити рекомендації щодо відбору окремих категорій

пацієнтів, які мають високу імовірність стенозуючого коронаросклерозу та потребують проведення коронароангіографії.

Задачі дослідження:

1. Дослідити стан вінцевих артерій (ступінь ураження, кількість уражених артерій) у хворих з ІХС, що мешкають в гірських населених пунктах Закарпаття;
2. Охарактеризувати стан вінцевих артерій (ступінь ураження, кількість уражених артерій) у хворих з ІХС, що мешкають в рівнинних населених пунктах Закарпаття;
3. З'ясувати поширеність факторів ризику ІХС у гірській та рівнинній популяціях хворих на ІХС;
4. Виявити особливості клінічного перебігу, лабораторних, електрокардіографічних та ехокардіоскопічних показників у досліджуваних групах пацієнтів;
5. Встановити предиктори інтактних коронарних артерій та стенозуючого ураження вінцевих артерій у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття, що хворіють на ІХС.

Об'єкт дослідження. Гострі та хронічні форми ІХС у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття.

Предмет дослідження. Стан вінцевого русла та клінічні, вікові, гендерні, ангіографічні, лабораторні, електрокардіографічні (ЕКГ) та ехокардіографічні (ЕхоКГ) особливості перебігу ІХС у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття.

Методи дослідження. Для виконання поставлених завдань використано клінічні методи дослідження, біохімічні лабораторні методи дослідження крові, ЕКГ, одно- та двомірне ЕхоКГ дослідження, велоергометрію, добове моніторування ЕКГ за Холтером, інвазивну (катетерну) коронароангіографію (КАГ) з вентрикулографією, аналіз первинної медичної документації та показників здоров'я населення, методи

описової статистики, кореляційного, одно- та багатофакторного регресійного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше в Україні показані особливості перебігу ІХС у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів. У мешканців Закарпаття, які проживають у гірських та низинних населених пунктах, виявлено гендерні та вікові особливості перебігу ІХС, відмінності щодо поширеності факторів ризику, ЕКГ, ЕхоКГ та лабораторні відмінності.

Вперше проведена оцінка стану коронарного русла з визначенням кількості та ступеня ураження ВА у мешканців гірських та рівнинних регіонів.

Вперше доповнено наукові дані щодо визначення претестової імовірності ІХС, зважаючи на висоту проживання. Встановлено предиктори інтактних коронарних артерій та стенозуючого коронарного атеросклерозу у жителів різних висотних регіонів Закарпаття.

Практичне значення отриманих результатів. Встановлено предиктори інтактних вінцевих артерій, серед яких: жіноча стать, вік молодше 50 років, збережена скоротлива здатність ЛШ та передньо-задній розмір ЛП, відсутність ІМ в анамнезі. З іншого боку, з'ясовано, що чоловіча стать, вік старше 50 років та ІМ в анамнезі асоціюються зі стенозуючим коронаросклерозом хоча б 1 вінцевої артерії; якщо у таких пацієнтів додатково спостерігається дилатація ЛП, гіпертрофія ЛШ, знижена систолічна та/або діастолічна функції ЛШ, значно зростає вірогідність виявлення багатосудинного ураження чи ураження стовбура лівої вінцевої артерії.

Отримано пріоритетні дані щодо можливості прогнозування стану вінцевого русла у пацієнтів з ІХС, що підтверджено патентом України на корисну модель № 97325 "Спосіб визначення стану вінцевого русла у жінок віком до 50 років зі стенокардитичним синдромом".

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджені у лікувально-діагностичний процес загальнокардіологічного, інфарктного та рентген-хірургічного відділень Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м. Ужгород), відділень Чернівецького обласного клінічного кардіологічного диспансеру (м. Чернівці), терапевтичного та кардіологічного відділень медичних закладів Закарпатської області (Тячівська районна лікарня, Рахівська районна лікарня, Хустська районна лікарня, Воловецька центральна районна лікарні). Результати дослідження впроваджені у педагогічний процес на кафедрі госпітальної терапії, кафедрі факультетської терапії, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ "Ужгородський національний університет", ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет".

Особистий внесок здобувача. Усі наведені в дисертації наукові матеріали та фактичні дані складають особистий внесок здобувача у розробку даної теми. Дисертант самостійно проводив відбір та клініко-інструментальне обстеження хворих, у т.ч. велоергометричне дослідження та холтерівське моніторування ЕКГ. Автор особисто провів літературний та патентний пошук, набір та статистичну обробку фактичного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовку статей до друку. Предмет, об'єкт, мета і завдання дослідження визначені автором самостійно. Дисертант самостійно створив електронну базу даних та виконав статистичний аналіз отриманих даних. Весь аналіз та узагальнення результатів виконаних досліджень, виконані особисто автором. Текст дисертаційної роботи написаний особисто дисертантом. Разом з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їхнє впровадження у наукових роботах.

Апробація результатів дисертації. Апробація дисертації проводилася на розширеному міжкафедральному засіданні кафедри госпітальної терапії, кафедри факультетської терапії, кафедри нормальної та патологічної

фізіології, кафедри анатомії людини та гістології, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з курсом валеології та основ медичних знань, кафедри госпітальної хірургії медичного факультету ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (протокол №10 від 18 червня 2014 року).

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на XIII (Київ, 26-28 вересня 2012 року) та XIV (Київ, 18-20 вересня 2013 року) Національних конгресах кардіологів України, на 2-ох засіданнях Закарпатського обласного товариства терапевтів (19.11.2013, Ужгород; 17.02.2015 р., Ужгород), 66-ій, 67-ій, 68-ій, 69-ій підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького складу УжНУ (Ужгород, 2012-2015), VIII, IX, X, XI наукових конференціях "Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього" (Ужгород, 2010-2013). "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" (м. Тернопіль, 18 червня 2013 р.), "Інноваційні технології профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці" (м. Київ 29-30 листопада 2012 р.).

Публікації. Основні положення дисертації викладені в 18 наукових працях, із яких 9 статей, у тому числі 6 – у наукових фахових виданнях України, 3 – за кордоном (Словаччина, Білорусія, Казахстан), 8 тез – у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій, один патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ
ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА СТАНУ ВІНЦЕВОГО РУСЛА У
МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ВИСОТНИХ РЕГІОНІВ СВІТУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. СЕРЦЕВО-СУДИННА АДАПТАЦІЯ ПРИ ПОСТІЙНОМУ
ПРОЖИВАННІ У ГІРСЬКИХ УМОВАХ ТА КОРОТКОЧАСНОМУ
ПІДЙОМІ НА ВИСОТУ

1.1.1. ГЕНЕТИЧНІ ПРИСТОСУВАННЯ ОРГАНІЗМУ ДО ВИСОТИ

У деяких регіонах світу, як, наприклад, на високогір'ї Перу, Східної Африки та Центральної Азії окремі групи населення живуть на висотах понад 4000 м, де рівень доступного кисню в навколишньому середовищі низький і складає 60% від доступного на рівні моря [98]. Однак, ці 3 популяції не однаково адаптовані до гірського життя [170]. Теорія міграції намагається вирішити цю нерівність через ступінь адаптованості популяції до висоти, яка залежить від того, як довго популяція є корінним населенням даної місцевості. Результати дослідження серед високогірних перуанців, тибетців та ефіопців показують коливання спектру гіпоксичної адаптації між перуанцями, які є найменш адаптованими та ефіопцями, які є найбільш адаптованими до висоти [198]. На основі теорії людської міграції висунута гіпотеза, що ефіопці є найбільш пристосованими завдяки їх тривалішому проживанню на такій висоті; як-не-як, *Homo sapiens* вперше з'явилися саме в Кенії та Ефіопії.

Не дивлячись на проживання на висоті протягом всього життя, у деяких мешканців, особливо жителів Анд, може розвиватися синдром поганого пристосування, відомий також як хронічна гірська хвороба (ХГХ) [98]. Найбільш визначальна характеристика цього стану – надмірна

поліцитемія, причина якої пов'язується з дисфункцією периферичних хеморецепторів. Надмірна в'язкість крові призводить до легеневої гіпертензії, симптомів церебральної гіперперфузії і правошлуночкової серцевої недостатності.

Менша поширеність ХГХ серед тибетців імовірно пов'язана і з тим, що вони є корінними жителями цієї зони і генетичні особливості є більш сформованими, в той час як жителі Анд у переважній більшості переселилися з Європи у XVI-XVII ст., відповідно і адаптація їх до висоти є не настільки ефективною [56]. Порівняно з жителями Анд чи Скелястих гір тибетці демонструють меншу затримку внутрішньоутробного розвитку, більшу стійкість до перерозподілу кровотоку, коли під час вагітності зростають потреби у забезпеченні організму киснем, вищі рівні вентиляції у спокої, меншу легеневу вазоконстрикцію у відповідь на гіпоксію. Населення, що тривалий час проживає в Андах або Гімалаях, при порівнянні з акліматизованими новими переселенцями має меншу затримку внутрішньоутробного розвитку, кращу неонатальну оксигенацію та вищу здатність переносити максимальне фізичне навантаження [141].

Спадковість відіграє важливу роль у виникненні висотних хвороб (ВХ). Генетичні варіанти 17 з 58 протестованих генів, асоціювалися з одним чи кількома тригерами розвитку ВХ. Не має жодного варіанту ВХ, виникнення якого б визначалося лише одним геном, навпаки, ці стани є полігенними, залежать від кількох генів та їх взаємодії. [129]

Wang et colleagues [189] повідомили, що аллель гену NOS₃ (ген кодує ендотеліальну NO синтетазу), яка асоціюється з гострою гірською хворобою (ГГХ), була менш поширена серед кечуа (плем'я у Андах), ніж серед низинних америндів (американських індіанців) та жителів Непалу, у яких ГГХ виникає частіше.

Роль NO у пошкодженні та захисті ССС залишається суперечливою. І донори NO, і інгібітори NOS були відзначені як такі, що захищають від міокардіального ішемічного пошкодження [51, 53, 94, 126, 159]. NO може

захищати міокард через зростання коронарного кровотоку [133], зниження накопичення нейтрофілів [156], підтримання функції ендотелію [192], збереження чутливості до кальцію та скоротливої функції без збільшення потреби в енергії [104], зменшення споживання кисню міокардом [179]. В Азії алель 5160A у гені CYP11B2, що кодує синтез альдостерону, поширена серед низинних індійців та асоціюється з високогірним набряком легень (ВНЛ); ця ж алель значно менш поширена серед корінних жителів Гімалаїв [164].

Нещодавні генетичні дослідження серед тибетців відкрили кілька високоселективних генів, які відіграють роль у підтриманні гематокриту і мають значення у їх стійкості до ХГХ, зокрема EGLN₁ та EPAS₁, які кодують HIF (фактор, що індукується гіпоксією) [50]; FANCA та PKLR беруть участь у продукції та підтриманні рівня еритроцитів [200].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє ключову роль у підтриманні об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та регуляції артеріального тиску (АТ).

Серед генів, що кодують компоненти системи РААС найважливішими є: AGT, ACE, AGTR1, and CYP11B2. Останні 3 гени асоціюються з виникненням високогірного набряку легень (ВНЛ). Charu et al. виявили що є 3 генотипи людей з геном ACE: люди з генотипами ACE I/D та ACE D/D є чутливими до виникнення ВНЛ; особи з генотипом ACE I/I при умові сполучення з геном EDN1, навпаки, резистентні до ВНЛ [62].

Постулат про те, що вплив ЛПНЩ на АТ та стан судин може відігравати роль у висотних хворобах був перевірений Buroker and colleagues серед китайців з та без ГГХ та тибетців з та без ХГХ; однак, ніякого зв'язку для жодної когорти не було знайдено [58].

Гостра інтермітуюча гіпоксія (ІГ) може виявляти кардіопротекцію подібно до феномену прекодиціювання, частково через активацію транскрипції генів bcl-xL та gata4 [28]. Це було виявлено експериментально при клонуванні мишачого gata4 промотера, при цьому визначили ділянку, що

реагує на ІГ. Мишу піддали впливу тривалої ІГ і в результаті отримали зниження рівня чутливості до ішемічно-реперфузійного пошкодження.

1.1.2. ЗМІНИ САТУРАЦІЇ, ДИХАННЯ, ОПОРУ ЛЕГЕНЕВИХ СУДИН, АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЗМУ В УМОВАХ ВИСОТИ

Насичення гемоглобіну киснем (Sat_{O_2}) на рівні моря складає від 98% to 100%. Під час швидкого підйому на висоту 4300 м у неакліматизованої особи Sat_{O_2} падає до рівня близько 80%, а парціальний тиск кисню в артеріальній крові складає близько 40 мм.рт.ст. Це означає, що вміст кисню у крові є нижчим, ніж на рівні моря, і менша кількість кисню переноситься кров'ю [\[135\]](#).

Початкова відповідь на висоту – спроба отримати більше кисню через зростання хвилинного об'єму дихання шляхом зростання частоти дихальних рухів чи об'єму вдихуваного повітря [\[105\]](#). Опір легеневиx судин протягом 5 хвилин з моменту впливу висоти зростає з 50 до 300 %. Цей процес запускається пригніченням оксиген чутливих K^+ каналів та активацією Ca^{2+} каналів L-типу, наслідком чого є вхід іонів Ca^{2+} у клітину та вазоконстрикція. Цей каскад реакцій називається гіпоксичною легеневою вазоконстрикцією чи генералізованим рефлексом Ейлера-Лільєстранда [\[148\]](#).

Після швидкого підйому на висоту парасимпатичний відділ нервової системи є пригніченим, і спостерігається суттєве переважання симпатичної відповіді як на системному, так і на регіональному рівнях [\[59,98\]](#). Чим вища висота, тим нижча сатурація киснем і тим вища концентрація адреналіну в крові [\[138\]](#). Цей підйом рівня адреналіну збільшує хвилинний об'єм кровотоку (ХОК) [\[30\]](#). Разом ці ефекти направлені на покращення периферичного транспорту та доставки кисню. Щодо норадреналіну, то більшість вчених знаходять незначні зміни його концентрації на висоті в умовах спокою [\[138\]](#).

Зміни метаболізму на висоті відбуваються у вигляді підвищення глікогенолізу, стимульованого адреналіном, що приводить до підвищення рівня глюкози та до підвищення її споживання у спокої та при фізичному навантаженні. При цьому в умовах гіпоксії продуктом утилізації стає молочна кислота, рівень якої на висоті суттєво вищий, ніж на низині, і приводить до розвитку молочнокислого парадоксу [52]. В той же час збільшене використання глюкози для максимального добування енергії на одиницю кисню приводить до більш швидкого вичерпування обмежених запасів вуглеводів [54].

1.1.3. ЗМІНИ ХВИЛИННОГО ОБ'ЄМУ КРОВОТОКУ, ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ТА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В УМОВАХ ВИСОТИ

Зважаючи на те, що доставка кисню залежить від ХОК та вмісту кисню в артеріальній крові, ХОК повинен бути збільшений для підтримання доставки кисню на необхідному рівні. Тому на будь-яке субмаксимальне навантаження на висоті ХОК, зазвичай, є вищим, ніж на таке саме навантаження на рівні моря [151].

ХОК залежить від ударного об'єму (УО) та частоти серцевих скорочень (ЧСС). У межах 1 години перебування на висоті спостерігається швидке зменшення об'єму плазми через зростання втрат рідини при диханні, з сечею та через шкіру [173,186]. Наслідком є зростання гематокриту та приріст кількості кисню на одиницю об'єму крові [173]. Внаслідок зниження об'єму плазми УО не змінюється чи дещо зменшується [51]. Через незначні зміни в УО, ХОК зростає переважно за рахунок збільшення ЧСС. При гострому впливі висоти ЧСС у спокої зростає, і на висоті 4300 м спостерігається приріст ЧСС від 10 до 30 % [98]. У той же час спостерігається недостатній приріст ЧСС у відповідь на максимальне фізичне навантаження та, відповідно, зменшення максимального ХОК порівняно з показника на рівні моря (РМ). Причина зниження ЧСС у відповідь на максимальне фізичне

навантаження при тривалому гіпоксичному ефекті – зниження чутливості до β -адренергічного впливу та підвищення чутливості до мускарин-чутливого впливу, що знижує потребу в кисні при максимальному фізичному навантаженні [82]. Немає суттєвої різниці між систолічним, діастолічним чи середнім АТ на плечовій артерії на рівні моря та на висоті [147,149].

Коли жителі низовини підіймаються на висоту та проходять акліматизацію від кількох днів до тижнів, максимальна здатність переносити фізичне навантаження та максимальний ХОК зменшуються порівняно з рівнем моря [188]. Аеробна витривалість знижується внаслідок зміни складу артеріальної крові, зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі та зниження ХОК по причині зниження максимальної ЧСС [56].

Ключовим елементом акліматизації до умов висоти є намагання забезпечити доставку кисню до органів та тканин організму з оптимальним напруженням кисню в артеріальній крові [47]. Більшість цих пристосувань спостерігаються, починаючи з досить низької висоти (близько 500 м над рівнем моря), і стають помітними на висоті понад 1000 м.

Hanspeter Brunner підсумував, що на сьогодні немає даних про те, що кардіальна дисфункція обмежує виконання фізичних вправ на висоті [138]. Обмеження максимального серцевого викиду є наслідком зменшення максимального споживання кисню, а не навпаки.

1.1.4. ЗМІНИ ЕКГ та ЕхоКГ У ВИСОТНИХ УМОВАХ

Зміни частоти, ритму та морфології ЕКГ при підйомі на висоту є відображенням падіння парціального тиску кисню, що вдихається та пристосовною відповіддю людського організму [184]. Гіпоксична легенева вазоконстрикція приводить до підвищення тиску у легеневій артерії (ЛА) та до морфологічних змін на ЕКГ. Anand et al. повідомили про інверсію Т у відведеннях V_1 - V_6 у 21 пацієнта через легеневу АГ [39]. Відхилення електричної осі вправо, блокада правої ніжки пучка Гіса та зміни амплітуди зубців Р і Т є звичайними знахідками при підйомі на висоту і правильно

інтерпретуються лише при поверненні на звичну висоту [39,138,194]. Хоча передсердна та шлуночкові ектопічні активності також є звичайними, тахіаритмії у здорових осіб зустрічаються рідше. Проте, у осіб з органічною серцевою патологією гіпоксичне середовище може викликати ішемію та підвищувати ризик раптової кардіальної смерті [194].

У італійському дослідженні [138] немає даних про те, що висота є фактором ризику для виникнення коронарної оклюзії. Відхилення від норми на ЕКГ в умовах висоти є звичайними, але довготривалі спостереження після завершення досліджень вказують на відсутність кореляції змін на ЕКГ з кардіальними проблемами.

Дослідження, що проводилося у Скарду з вересня 2003 по вересень 2004 [133], мало на меті визначити роль ІХС, як причини інверсії зубця Т на ЕКГ у попередньо здорових солдат. 54 досліджуваних пацієнта евакуювали з висоти понад 4000 м з симптомами болей в грудях та ЕКГ змінами у вигляді інверсії зубців. 66,7% хворих мали від'ємний ТДФН, іншим 33,34% з непереконливими результатами ТДФН було виконано КАГ, лише у 2 військових (3,70%) КАГ підтвердила ІХС. Інверсія зубця Т у висотних умовах, що дає змогу запідозрити ІХС, насправді не є істинним показником захворювання коронарних артерій. Біль у грудях та інверсія Т є звичайними серед солдат, які служать у горах. Ці зміни переважно виникають як прояв легеневої гіпертензії та рідко викликані ІХС.

Хоча коронарний кровотік у гірських умовах знижується, вивільнення кисню з артеріальної крові зростає для забезпечення доставки необхідного для міокарду об'єму кисню [113]. Скоротливість міокарду не погіршується навіть під впливом вираженої гіпоксії [190]. На фоні альвеолярній гіпоксії спостерігається зниження системного АТ, в той час як легеневий АТ підвищується [154]. Гіпобарична гіпоксія викликає судинне звуження ЛА [146]. Поліцитемія [46], напружена фізична праця та судиннозвужуючий ефект холоду [193] ще сильніше погіршують легеневу гіпертензію. Тривале знаходження в умовах висоти викликає потовщення стінок ЛА [166].

Після швидкого підйому на висоту кілька досліджень щодо здорових чоловіків та жінок у стані спокою відмічають такі ЕхоКГ зміни: зростання середнього тиску в ЛА, зміна діастолічної функції правого шлуночка (ПШ) та лівого шлуночка (ЛШ) зі збільшенням часу ізовольомічного розслаблення, збереження систолічної функції ПШ та покращення систолічної функції ЛШ [34,147]. Подібні зміни спостерігалися у здорових осіб після фізичного навантаження [52].

Стан ССС вивчався у 500 корінних жителів високих та екстремальних висот у Гімалаях (3000-5500 м) [178]. ЕКГ 160 осіб (120 чоловіків та 40 жінок) старше 25 р. показали наявність гіпертрофії ПШ у 8 осіб (5%), 6 з яких жили на висоті вище 4800 м. ЕхоКГ виявила нормальну функцію ЛШ у всіх, в той час як 27 % корінних мешканців на висоті 4,5-5 тис. метрів мали дані про легеневу гіпертензію та зростання тривалості діастоли ПШ. Було відзначено суттєве підвищення як систолічного, так і діастолічного АТ з віком. Ліпідний профіль, який оцінювався у 148 пацієнтів, показав, що з збільшенням висоти підвищується рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), в той час як холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) знижується.

Протягом голандської «серцевої експедиції» у 2007 році на Аконкагуа (6960 м) оцінювали вплив високогір'я на структуру і функцію серця у 8 пацієнтів з захворюванням коронарних судин (інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі, вік 53 ± 8 років, фракція викиду (ФВ) ЛШ $54 \pm 6\%$) у порівнянні з групою контролю (7 здорових) [70]. ТДФН та ЕхоКГ з метою порівняння були виконані на рівні моря та у базовому таборі на висоті 4200 м. Не спостерігалось жодної значимої різниці щодо загальної функції ЛШ та рухливості стінок на високогір'ї порівняно з рівнем моря серед пацієнтів обох груп. Значиме збільшення діаметру ПШ спостерігалось у групі хворих на висоті 4200 м порівняно з діаметром ПШ на рівні моря. Крім того спостерігалось зниження систолічної екскурсії трикуспідального кільця, та зниження E' , як ранню ознаку діастолічної дисфункції ПШ. Ніяких

симптомів чи ЕхоКГ ознак ішемії міокарду не було виявлено у пацієнтів з ІХС у анамнезі ні під час виконання фізнавантаження на висоті 4200 м, ні після його завершення.

Метою болівійського дослідження було дослідити функцію ПШ та ЛШ у акліматизованих “білих” жителів низовини та порівняти їх з корінними горцями [108]. Стандартна ЕхоКГ та тканинний доплер були проведені у 15 здорових жителів низовини на рівні моря, далі у межах 24 годин з моменту підйому в Ла Пас на висоту 3750 м та через 10 діб після акліматизації та підйому у Гайяна Потосі на висоту 4850 м. Результати порівняли з тими, які було отримано від 15 підібраних по віку та габаритам корінних мешканців Оруро, на висоті 4000 м. Різкий підйом на висоту у жителів низовини викликав підвищення середнього тиску у ЛА з 20 до 25 мм.рт.ст. та зміну діастолічної функції ЛШ та ПШ з подовженням часу ізовольомічного розслаблення, підвищення ПШ індексу Тея. Серцева адаптація до високогір'я була якісно подібна у акліматизованих жителів низовини та корінних жителів високогір'я.

Чилійське одномоментне поглиблене дослідження проводилося з метою оцінки стану здоров'я осіб, які щотижнево мігрували між рівнем моря та висотою у 3550 м протягом 12 років [55]. Було обстежено 50 здорових вояків (чоловіків) віком $48,7 \pm 2,0$ роки, що 4 дні працювали в Путре на висоті у 3550 м, а потім 3 дні відпочивали на рівні моря в Аріці. АТ, ЧСС, SatO₂ та висотні симптоми визначалися в умовах висоти (дні 1, 2, та 4) та на рівні моря (дні 1, 2 та 3). Гематологічні показники, ліпідний профіль, ниркова функція та ЕхоКГ визначалися на рівні моря у день 1. Результати показали ознаки гострого впливу гіпоксії (тахікардія, високий АТ, низька сатурація), симптоми ГГХ та порушення сну на день 1, які швидко зменшувалися на день 2. На додаток, ЕхоКГ знахідки виявили легеневу гіпертензію (тиск у ЛА > 25 мм.рт.ст., розширені праве передсердя (ПП) та ПШ) у 2 осіб (4%), а тиск у ЛА > 20 мм.рт.ст у 14%, розширення ПШ > 40 мм у 12%. Під впливом хронічної інтермітуючої гіпоксії навіть протягом тривалого періоду (12

років) у більшості осіб переважно з'являлися симптоми ГГХ, тоді як ознак ішемії не виникло у жодного з досліджуваних.

17 здоровим особам, що були залучені до датського дослідження, виконували трансторакальну ЕхоКГ до та після 18-годинного нічного перебування в камері з моделюванням умов висоти (парціальний тиск кисню 12%, модельована висота близько 4000 м) [117]. У модельованих висотних умовах показник співвідношення Е/А зріс на 22% ($p < 0,001$), а індекс роботи міокарда зріс на 30% ($p < 0,01$) завдяки зростанню на 58% часу ізоволюмічного розслаблення ($p < 0,001$). Зростання тиску наповнення ЛШ та часу ізоволюмічного розслаблення при незмінній систолічній функції вказує на те, що гіпоксія викликає помірну діастолічну дисфункцію у молодих здорових осіб. Навіть пацієнти з серцевою недостатністю не мали зміни ФВ на висоті 2874 м, у них було виявлено хорошу кореляцію між виконанням навантажень на рівні моря та на висоті [138].

Оцінка ефектів низької висоти на фізичну працездатність та ішемію міокарду проводилася шляхом порівняння 12 пацієнтів з ІХС та 6 здорових (група контролю), яким після велоергометрії (або тредмілу) проводили ЕхоКГ дослідження у Хайфі (402 м над рівнем моря) та біля Мертвого моря (130 м). [26] Біля Мертвого моря тривалість навантаження зросла на 15% ($p < 0,05$) і у групі пацієнтів, і у контрольній групі, та індекс руху стінок покращувався у стані спокою та після навантаження. Це вказує на те, що спуск до рівня Мертвого моря для пацієнтів з ІХС є безпечним, покращує фізичну працездатність і зменшує прояви ішемії.

1.2. ВПЛИВ ДОЗОВАНОГО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ПРИРОДНИХ ТА ШТУЧНО СТВОРЕНИХ ВИСОТНИХ УМОВАХ

Швидкий підйом на висоту призводить до суттєвих змін з боку ССС. Це може бути важливим у пацієнтів з ССЗ, які не здатні компенсувати подібні фізіологічні зміни. На ступінь змін впливає рівень гіпоксії, висота підйому, рівень акліматизації, інтенсивність фізичних навантажень,

спадковість та вік [32]. У таких осіб розвивається гостра гіпоксія, зростає викид адреналіну та тиск у легеневій артерії [106]. Подібні зміни відбуваються при активації симпатичної нервової системи і вони супроводжуються зменшенням ОЦК, УО та ХОК [31]. Дослідження короточасного впливу висотних умов чи модельованої висоти на пацієнтів з очікуваною чи доведеною ІХС відображено у табл. 1.2 (див. стор. 160-162).

Протягом перших 2-3 діб на висоті, пацієнти з ІХС мають найбільший ризик несприятливих подій. Поступовий, а не різкий підйом [32], помірний рівень фізичної тренуваності [160], раннє обмеження активності (у перші 2-3 дні) до рівня, допустимого на низькій висоті (чи дещо меншого рівня) [77, 174], уважне ставлення до контролю АТ, – усі ці дії мають захисний ефект.

В загальному, фізіологічні зміни, які виникають при швидкому та короточасному підйомі на висоту, приводять до швидшого (коротша тривалість навантаження) початку симптомів стенокардії та збільшення їх частоти, а також до появи ішемічних змін сегменту ST у пацієнтів з ІХС та до подібного чи дещо меншого подвійного добутку, ніж на рівні моря [77,122,142,155,167,197]. Це частково пов'язано як з прямим ефектом (погіршення резерву коронарного кровотоку), так і непрямим ефектом (нижча сатурація кисню приводить до підвищення ЧСС для збереження доставки кисню). Незважаючи на ці зміни, ризик кардіальної смерті для більшості пацієнтів зі стабільною ІХС є низьким [110].

У той же час існують дані, які вказують на те, що кількість позитивних ТДФН на рівні моря та у горах статистично не відрізнялися як серед пацієнтів з ІХС [116, 199], так і серед здорових лижників [95].

Гірські умови (природні чи штучно створені за допомогою барокамер) можуть успішно використовуватися для лікування порушень ліпідного спектру у хворих на ІХС [187]. Показано, що під впливом гірського тренування відбувається достовірне ($p < 0,05$) зниження у сироватці крові середніх рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та апо А, які зберігаються навіть через 6 місяців після високогірної адаптації [12].

Інтермітуюча гіпоксія (ІГ), проведена з 7 по 27 добу з моменту ІМ, покращувала відновлення гемодинамічної роботи серця та толерантності до фізнавантаження порівняно з нелікованими пацієнтами [132,21]. Переконливо показана можливість корекції атерогенних дисліпідемій у осіб з факторами ризику ІХС за допомогою гірського кліматичного лікування [3,6,13] та адаптацією до періодичної барокамерної гіпоксії (АПБГ) [4] і інтервальним нормобаричним гіпоксичним тренуванням [22]. Доведений антиатерогенний ефект санаторно-курортного лікування та АПБГ в низькогір'ї та курсового впливу середньогір'я у хворих на ІХС [13,23,25,184]. Стимульований ІГ ангіогенез може мати захисний вплив. ІГ модифікує водно-сольовий метаболізм [137], змінює міогенний тонус судин [45] та підвищує синтез судинно-розширюючих факторів [131]. Ці впливи, поєднуючись, створюють антигіпертензивний ефект. І дійсно, програми ІГ уже довели ефективність щодо лікування АГ [24], включаючи прееклампсію у вагітних [5].

1.3. ПОШИРЕНІСТЬ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В УМОВАХ ВИСОТИ

1.3.1. ПОШИРЕНІСТЬ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ СЕРЕД МІГРАНТІВ У ГІРСЬКУ МІСЦЕВІСТЬ

Щодо факторів ризику серед постійних жителів та тимчасових (лижники, альпіністи, туристи) мігрантів, то найбільш значимими є 2 дослідження. Дослідження народу йї проводилося у районі П'юч, провінції Сичуань, Китайська Народна Республіка [102]. Перші 2 групи (8241 особа) склалися з йї фермерів, що жили в гірській місцевості у глухих селах на висоті вище 2750 м чи в області гірського схилу на висоті 1800 м. Третя група (2575 людей) – йї фермери, що мігрували в районний центр Хан (висота 550 м) протягом 1950-их років. 4-а група (3689 осіб) складалася з місцевих представників районного центру – жителів Хана. Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) та ЧСС були вищими серед мігрантів. Щодо чоловіків, і систолічний артеріальний тиск (САТ), і діастолічний

артеріальний тиск (ДАТ) вищими були також серед мігрантів, ця тенденція зберігалася після стандартизації за віком та ІМТ; у жінок після такої ж стандартизації, тенденція збереглася лише для ДАТ, рівень САТ був вищим у корінних жителів гір.

Було проведено статистичну обробку даних, отриманих при опитування 1431 альпініста та 1043 лижників, що відпочивали у австрійських Альпах[81]. Відносно всієї популяції, 12,7% (від 11,0 до 14,4) альпіністів та 11,2% (від 9,3 до 13,1) лижників мали щонайменше 1 ССЗ. Частота ССЗ мала пряму кореляцію з віком та була більш явною серед чоловіків.

1.3.2. ПОШИРЕНІСТЬ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ РИЗИКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ СЕРЕД КОРИННИХ МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ГІРСЬКИХ РЕГІОНІВ СВІТУ

Дані щодо поширеності факторів ризику ІХС серед корінних мешканців гір є спірними та неоднозначними. Перуанські дослідники повідомили, що поширеність АГ у гірській місцевості була меншою, ніж серед низинної популяції [195]. Дослідження у Центральній Азії завершилося з подібними результатами [83]. Російське дослідження [140] з цієї ж проблеми мало подібний висновок. З іншого боку, існують і протилежні результати: дослідження у США [112], Італії [157] показали, що САТ та ДАТ є вищими серед гірських мешканців. Дослідники зі США зробили висновок, що висота може збільшувати ризик атеросклеротичних ССЗ [182]. Протилежні дані дає індійське дослідження [177]: рівень ЗХС знижується, а рівень ХС ЛПВЩ підвищується зі зростанням висоти.

Згадане дослідження у Центральній Азії [83] говорить, що рівні ліпідів сироватки не відрізняються серед низинних та гірських жителів. Дослідження серед тибетців продемонструвало нижчі рівні ЗХС та нижчу частоту ІХС на висоті [85]. Іспанські дослідники повідомили, що рівні ХС ЛПВЩ лінійно та суттєво зростають зі зростанням висоти [74]. Дані венесуельського дослідження [67]: чоловіки та жінки, які жили на вищих висотах, мали суттєво нижчі рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ та дещо нижчі рівні ХС

ЛПВЩ, ніж низинні жителі. Даних щодо впливу висоти на близькосхідні популяції недостатньо. Дослідження у Саудівській Аравії продемонструвало, що популяції, які проживають вище, мають більшу поширеність АГ, ІХС, ЦД та куріння, ніж популяції на нижчих висотах [29]. Інше аравійське дослідження показало, що рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, гематокриту, АГ та поширеність ожиріння є вищими серед високогірних популяцій [130]. Ще одне аравійське дослідження має такі висновки: чоловіки та жінки старше 45 років, що живуть на висоті, мають суттєво вищий ризик розвитку АГ, ніж ті, що живуть на рівні моря [99].

1.3.3. ОЖИРІННЯ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ЯК ФАКТОРИ РИЗИКУ ІХС СЕРЕД ГІРСЬКИХ ЖИТЕЛІВ

Переважає більшість дослідників схиляється до думки, що збільшення висоти проживання супроводжується зниженням вагових показників та резистентності до інсуліну.

Три перехресні дослідження включали чоловіків та жінок, що жили на різних висотах: 1200, 2900 та 3700 м над рівнем моря у Тибеті та Непалі; оцінювали вплив висоти на ІМТ, окружність живота та співвідношення окружності живота до зросту [62]. Усі 3 показники знижувалися з підвищенням висоти. Вірогідно, що фізичні кондиції, зокрема, низька температура та низький рівень кисню, мають прямий катаболічний ефект. На 1 км підйому ІМТ знижувався на $1,43 \text{ кг/м}^2$, а окружність живота – на 1,12 см після стандартизації за всіма показниками.

Дослідження серед корінних жителів гір та жителів низовини, акліматизованих до високогір'я, інформують про зниження апетиту та втрату ваги під впливом гіпоксичних умов [96, 185, 191]. На противагу цим даним, Santos et al. [172] повідомили, що поширеність ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) серед племені аймара склала 23,5% (в дослідженні брали участь 196 людей з цього племені, що живуть на висоті понад 2000 м), що свідчить, що ожиріння є суспільною проблемою навіть у бідних високогірних популяціях. У австрійських Альпах аналізувалися зміни ССС: АГ у спокої та ЧСС виміряні

за допомогою 24 годинного моніторингу АТ та ХМ ЕКГ, глікемічні параметри та ліпідний спектр осіб, що мають метаболічний синдром, протягом 3-ох тижневого перебування на висоті у 1700 м [175]. Після 3 тижневого впливу помірної висоти на пацієнтів з метаболічним синдромом виявилось, що:

- 1) перебування на таких висотах не викликало жодних фізичних проблем;
- 2) розвинулися короткотермінові сприятливі ефекти з боку ССС;
- 3) відбулося суттєве покращення глікемічних параметрів та паралельно суттєве підвищення ХС ЛПВЩ.

1.3.4. ЗМІНИ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У КОРІННИХ МЕШКАНЦІВ ГІР

Дані щодо впливу висотних умов на ліпідний спектр крові є досить спірними та неоднозначними. Є кілька досліджень, що свідчать про широку розповсюдженість гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та зниженого рівня ХС ЛПВЩ серед горян [171, 172, 180, 183]. В той же час, нижчий рівень смертності у гірських популяціях є незаперечним фактом і частина дослідників головною причиною цього явища вважає високий рівень ХС ЛПВЩ та низький рівень ЗХС серед гірських мешканців [62, 49, 64, 68]. Корінні гірські жителі та переселенці у гори відчують на собі корисний ефект висоти, яка впливає на весь ліпідний спектр та зменшує рівень серцево-судинних подій [55, 60, 108, 117].

У жителів тибетського високогір'я (Лхаза, висота 3660 м) поширеність гіперхолестеринемії виявилася високою серед осіб обох статей (31,0% серед чоловіків та 32,3% серед жінок) [180]. Поширеність зниженого рівня ХС ЛПВЩ була на рівні 24,3%, причому серед жінок поширеність була вищою. Середні значення ЗХС та ХС ЛПВЩ значно зростало при збільшенні віку, тоді як середні значення тригліцеридів (ТГ) було вищим серед чоловіків (18,8%) порівняно з жінками (8,3%) та зростало у тих, хто мав вищий рівень Нв. Високі середні значення ТГ та ЗХС з підйомом рівня Нв у цьому дослідженні може бути пояснене вищою концентрацією заліза сироватки, що розглядається як фактор ризику розвитку ІМ [144, 172]. Результати двох

інших досліджень серед гірських популяцій підтримують думку щодо високої розповсюдженості гіперхолестеринемії та низького рівня ХС ЛПВЩ.

Перше дослідження було проведено у дорослій популяції після 30 років, у м. Сан Педро де Кахас (Перу) на висоті 4100 м над рівнем моря, у якій спостерігалася висока поширеність гіперхолестеринемії (34,3%) та гіпертригліцеридемії (53,9%) серед осіб обох статей [171]. Інше дослідження у Північному Чілі [172] (на висотах від 2000 до 4500 м) інформує, що поширеність гіперхолестеринемії серед чоловіків складає 36,8%, а серед жінок – 37,4%, а поширеність низького рівня ХС ЛПВЩ – 26,3% серед чоловіків та 24,4% серед жінок. Нещодавно була описана значима позитивна кореляція між Ht та ЗХС [183]. Акліматизація до висоти та активація в результаті цього еритропоезу можуть підвищувати рівень ЗХС сироватки і, відповідно, підвищувати ризик ІХС. Зв'язок між Ht та ЗХС був оцінений у низинній та високогірній клініках: у Медісоні, штат Вісконсін (264 м) та Ледвілі, штат Колорадо (3105 м) серед пацієнтів, яким ЗХС та Ht визначали в один і той же день [183]. Середній рівень Ht був помітно вищим на висоті (47,5% проти 41,3%; $p < 0,0005$), так само, як і середній рівень ЗХС (190 мг/дл проти 177 мг/дл; $p < 0,002$), співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ було значимо вищим на висоті (на 23%, $p = 0,04$). Якщо виходити зі зменшення ризику під впливом ліпідзнижуючих факторів [128], можна сказати, що для пацієнтів, які живуть на висоті 3105 м, порівняно з пацієнтами, які живуть на висоті 264 м, ризик ССЗ зростає на 15-16%. З іншого боку, проживання на високогір'ї може супроводжуватися повільним зниженням ризику гіпертензії [109, 169], і це може нівелювати ефекти підвищеного рівня ліпідів. Нижчий рівень смертності від ІХС у популяціях, які живуть в умовах висоти, пов'язують з підвищенням рівня ХС ЛПВЩ на висоті [49]. Вищі рівні ХС ЛПВЩ визначають у тих, хто живе у горах; у популяцій, які мігрували з низинних регіонів у гірські рівні ХС ЛПВЩ також підвищуються [64]. Концентрація ХС ЛПВЩ та його відношення до ЗХС серед осіб чоловічої статі віком 40-59 років, корінного населення гір

Киргизії, було помітно вищими, якщо порівнювати зі зразками крові жителів підніжжя гір [2]. В той же час показники ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, ТГ та коефіцієнт атерогенності (КА) серед жителів гір порівняно з мешканцями підніжжя були суттєво нижчими.

Венесуельські метиси, що жили на висоті 3500 м, мали значно нижчий рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ та дещо нижчий рівень ХС ЛПВЩ, ніж метиси, що мешкали на висоті у 1000 м [68]. Фактори ризику ІХС у 35 тибетських горців досліджувалися та порівнювалися з групою контролю – 30 чоловіками (здорові японці), підібраними за віком та статтю [86]. Хоча тибетці мали незвично великий рівень гематокриту та знижений рівень ейкозопентаєнової кислоти, поширеність ІХС серед них була дуже низькою. Можливі “фактори захисту”: серед тибетців рідко спостерігається систолічна АГ, вони мають нижчі рівні ЗХС апо В та співвідношення апо В/апо А.

Одномоментне поглиблене дослідження було проведено серед дорослої популяції віком 30-64 роки острова Ель Гієрро (Канарські острови, Іспанія) [64]. Горбиста топографія Ель Гієрро (максимальна висота – 1501 м та площа 287 км²) робить його островом з 2-им найвищим градієнтом висот у світі; такі умови були ідеальними для цього дослідження. Особи були поділені на 3 висотні групи: прибережна група (висота проживання до 350 м над рівнем моря), проміжна група (351–799 м), гірська група (800–1050 м). Рівень ХС ЛПВЩ лінійно та суттєво підвищувався, коли висота проживання зростала. Рівень ХС ЛПВЩ був значимо нижчим у прибережній групі, ніж у інших двох групах ($p < 0,01$). Курці мали нижчий рівень ХС ЛПВЩ, ніж не курці ($p < 0,05$). Чоловіки, які помірно вживали алкоголь, мали вищий рівень ХС ЛПВЩ, ніж ті, які вживали алкоголь надмірно, рідко чи не вживали взагалі ($p < 0,01$). Було повідомлено, що рівні ХС ЛПВЩ мають тенденцію до зниження у жінок клімактеричного віку [134].

1.4. ГОСТРІ КОРОНАРНІ СИНДРОМИ У ГІРСЬКИХ МЕШКАНЦІВ

Лише одне дослідження у Саудівській Аравії визначає гірські умови як фактор захисту щодо виникнення гострих коронарних синдромів (ГКС), тоді

як, згідно з результатами 3 досліджень, проведених в Ємені, гірські умови проживання розглядаються як фактор ризику щодо ГКС.

У дослідженні, що проводилося на півдні Саудівської Аравії [43], ретроспективно вивчали дані 124 пацієнтів, що лікувалися в Азірському центральному госпіталі з доведеним ГІМ. 116 з них були чоловіками (94%) і 98 пацієнтів були саудівцями (79%). Середній вік хворих склав 57 ± 13 років. ЦД, куріння та гіперхолестеринемія були найбільш поширеними факторами ризику. Більшість пацієнтів мали передній ІМ, а рівень ускладнень і рівень смертності були нижчими за ті, про які повідомлялося з інших частини Саудівської Аравії та західних країн. Імовірним поясненням цієї тенденції, серед інших, може бути тривале проживання на високогір'ї, що може відігравати роль захисного фактора для міокарда.

Населення Ємену має переважно одну етнічну приналежність, що дало можливість встановити незалежний (чистий) вплив висоти на поширеність факторів ризику ІХС. Більшість попередніх досліджень відносно поширеності ІХС у гірських популяціях досліджували 1 чи 2 фактори ризику ІХС у популяціях етнічно гетерогенних [29, 67, 74, 83, 85, 112, 140, 157, 177, 182, 195]. Було проведено 3 окремі порівняльні дослідження [33] для оцінки поширеності, прогнозу та особливостей ураження коронарних артерій у жителів низинних та гірських регіонів Ємену віком 30-69 років зі встановленим діагнозом ГКС. Спосіб життя був майже однаковий у двох популяціях, за виключенням особливостей харчування: люди з низинних регіонів вживали переважно морську їжу та рис; горяни вживали злаки, домашню птицю та червоне м'ясо.

ДОСЛІДЖЕННЯ 1 [33]: ретроспективний огляд записів, спрямований на оцінку поширеності факторів ризику у пацієнтів з ГКС, що живуть у низинних та гірських регіонах. Іншою метою було вивчення особливостей клінічних проявів та ускладнень у цих пацієнтів. Досліджувалося 768 пацієнтів з ГКС із гірських та низинних районів Ємену. Результати цього дослідження показують, що гірські пацієнти з ГКС були значимо

молодшими, ЧСС, САТ та ДАТ були суттєво вищими на висоті. Було помічено, що високогірні пацієнти мали значимо вищі рівні Нб, Нт, лейкоцитів, загальної креатинфосфокінази КФК та її ізоформи КФК-МВ, ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ. Поширеність в анамнезі гіперліпідемії та ІХС були суттєво вищими серед горян. Поширеність ЦД та куріння в анамнезі були вищими у горців та знаходилися біля значимої межі ($p \sim 0,05$). Порушення руху стінок серця (гіпо-, а-, дискінезія), виявлене за допомогою ЕхоКГ, було значимо вищим серед гірських мешканців, вони мали суттєво нижчі показники ФВ ЛШ.

Загальна поширеність ЦД серед усіх пацієнтів з ГКС склала 28%. Такі цифри значно перевищують поширеність ЦД як серед дорослого населення Ємену (9,75%) [97], так і серед європейців з ГКС (23%) [168] та серед жителів країн, що розвиваються, таких як Бахрейн (22%) [37]. Частота АГ в анамнезі серед єменських пацієнтів із ГКС була майже однакова на обох висотах (близько 47,1 %), що збігається з частотою АГ у розвинутих країнах, зокрема у європейських хворих з ГКС (48%) [168] та у країнах, що розвиваються (44% у Бахреїні) [37]. Наявність АГ серед пацієнтів є суворим незалежним фактором ризику щодо розвитку ССЗ та предиктором смертності у популяції [124]. Поширеність куріння на обох висотах була подібна (середня частота – 61%). Куріння прискорює прогресування атеросклерозу [107], погіршує ендотелій-залежну вазодилатацію коронарних артерій, має множинні несприятливі гемостатичні ефекти [136], тому відмова від нього призводить до попередження передчасного виникнення коронарних подій [93]. Зростання концентрації Нб з висотою призводить до прогресування атеросклеротичного процесу [196]. Нт має суттєвий зв'язок з випадками ССЗ, включаючи ІМ, стенокардію та інсульт [88]. Зростання ЧСС може бути незалежним фактором ризику щодо виникнення раптової коронарної смерті [75]. Прості маркери, такі як пікова ЧСС при фізнавантаженні та варіабельність ЧСС, є вагомими предикторами СС смертності, тому що вони свідчать про діяльність автономної нервової системи, що порушується під

впливом напруженої, хронічної та надмірної симпатичної активності [66]. Рівень лейкоцитів був значимо вищий серед горян, а серед хворих з ГКС початковий рівень лейкоцитів є незалежним предиктором госпітальної смертності та розвитку СН [87].

ДОСЛІДЖЕННЯ 2 [33] було когортним, спрямованим на оцінку прогнозу ГКС серед пацієнтів на висоті та низині. 157 пацієнтів з ГКС з низини та гір спостерігалися з моменту поступлення у відділення кардіореанімації та впродовж 12 місяців. Результати цього дослідження показали, що середній вік гірських пацієнтів з ГКС був молодшим. ЧСС, САТ та ДАТ були вищими серед горян. Горяни мали вищі рівні КФК-МВ, лейкоцитів, ЗХС, ЛПНЩ та випадково визначеної глюкози. Через 6 місяців спостереження ЧСС, САТ, ДАТ та частота СН продовжували залишатися вищими серед гірських пацієнтів. Наприкінці 1-го року спостереження, було відзначено, що гірські пацієнти мали вищі рівні ЧСС, САТ, ДАТ та їм було виконано більше діагностичних КАГ.

ДОСЛІДЖЕННЯ 3 [33] було ретроспективним оглядом записів з метою дослідження ЕхоКГ характеристик та важкості оклюзій вінцевих артерій серед гірських та рівнинних пацієнтів з ГКС. Були розглянуті дані 602 пацієнтів з ГКС із висотних та низинних регіонів, яким була проведена діагностична КАГ. Результати цього дослідження показали, що середній вік горян, яким була виконана КАГ, був молодшим. Поширеність у анамнезі гіперліпідемії та ІХС були значимо вищими серед гірських пацієнтів. Обтяжений сімейний анамнез ІХС значно частіше спостерігався серед низинних пацієнтів. Поширеність ЦД та куріння в анамнезі були вищими у горців та знаходилися біля межі достовірності ($p \sim 0,05$). ФВ ЛШ була нижчою серед горян. Трьохсудинна оклюзія значимо частіше зустрічалася серед горян, тоді як односудинне ураження – серед жителів низьких висот. Було виявлено, що гірські пацієнти мали більше оклюзій огиноючої гілки лівої коронарної артерії та передньої міжшлуночкової артерії.

1.5. СМЕРТНІСТЬ ВІД ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ СЕРЕД ГІРСЬКИХ МЕШКАНЦІВ

Мало кому відомо про вплив окремих факторів довкілля на смертність від ХСК. Одним із таких факторів є висота. Пристосувальні зміни серця і судин у корінних жителів гір є, як правило, корисними, тоді як у не акліматизованих осіб можливий прискорений розвиток коронарного атеросклерозу [100, 114].

Розміри серця корінних жителів Анд виявилися більшими, ніж у підібраних за антропометричними даними жителів низовини [114]. Адаптація серцевої діяльності може пояснити, чому у більшості досліджень вплив висоти був більш явним саме для інфаркту, а не для інсульту. Щодо посмертного стану коронарних артерій у неадаптованих пацієнтів, то дослідження, виконане у інституті патології ВПС США та лабораторіях медичного коледжа армії у Равалпінді (Пакистан) з 2002 по 2004 [100], виявило, що у 53 з 58 осіб, що померли раптово, смерть була пов'язана з коронарним атеросклерозом. У більшості випадків особи були молодшими за 40 років. Коронарний атеросклероз трьох артерій був виявлений у 67% випадків, при чому передня міжшлуночкова артерія (ПМША) була залучена майже у 100 % випадків. Прискорення коронарного атеросклерозу з розвитком трисудинного ураження є незрозумілим щодо пацієнтів без попереднього анамнезу ІХС.

У переважній більшості досліджень щодо смертності від ССЗ загалом та від ІХС зокрема відмічається сприятливий вплив гірських умов на зниження цих показників. Одним з них є проспективне дослідження 2 низинних та 1 гірського (висота – 950м) села у аграрній частині Греції [44]. За період дослідження сталося 150 смертей серед чоловіків та 140 смертей серед жінок (серед них коронарних смертей 34 та 33 відповідно). У багатофакторному аналізі загальна та коронарна смертність виявилися нижчими серед жителів гірських сіл порівняно з жителями низинних. Жителі гірської місцевості імовірно мають «захисний ефект» щодо загальної та коронарної смертності. Гіпоксія, спосіб харчування та рівень фізичної активності розглядаються як

фактори, що мають сприятливий вплив на фактори ризику серед гірських жителів. Вивчивши статистику причин смерті у різних штатах США за чотири роки, дослідники зі Школи медицини Університету Колорадо підтвердили думку, що проживання на значній висоті продовжує життя та зменшує ризик смерті від ІХС [7]. Дані щодо смертності від ССЗ у США у кожному штаті і навіть округові [78] продовжують показувати значні відмінності у рівні смертності серед американських чоловіків залежно від раси та географії. Із двадцяти штатів найбільша тривалість життя спостерігалася у населення Колорадо та Юти, де райони проживання, в середньому, знаходилися на рівні 1800 метрів над рівнем моря.

У Нью Мексико, де зона проживання варіює від 914 до 2433 м над рівнем моря, порівнювали стандартизовані за віком рівні смертності від ІХС серед чоловіків та жінок білої раси у 1957-1970 роках у 5 групах, об'єднавши їх за висотою у 305 м ($914+305; 1219+305; 1524+305 \dots$) [145]. Рівні смертності серед чоловіків, що мешкали на групах висот вище за 1220 м у порядку зростання висоти становили 98, 90, 86 та 72 % від того рівня смертності, який був у групі осіб на висоті 914-1220 м.

Швейцарська Національна когорта [79] – тривале загальнонаціональне дослідження, що базується на аналізі даних, зібраних Швейцарським Національним Статистичним офісом. Кінцева кількість осіб, включених у дослідження склала 1 641 144 людини, відносно яких і визначався рівень смертності. У дослідження увійшли дорослі чоловіки та жінки віком 40-84 роки, які мешкали на висотах від 259 до 1960 м. Період спостереження складав 10 років (до наступного перепису у 2000 році). Місце народження та проживання були зареєстровані під час перепису 1990 року. Згідно результатів цього дослідження, смертність від ІХС зменшувалася на 22% на кожні 1000 м висоти, а смертність від інсульту – на 12% на кожні 1000 м. Рівень смертності від ІХС серед чоловіків та жінок та рівень смертності від інсультів серед чоловіків мають тенденцію до зниження зі збільшенням висоти. У осіб, у яких на момент перепису 1990 року місце проживання

відрізнялося за рангом висоти від місця народження, вище за рангом висоти місце народження мало захисний ефект, тоді як нижче місце народження мало зворотний ефект на рівень смертності.

В Англії різницю щодо СС смертності пов'язують з кліматом [143]. У регіонах Швейцарії висотою понад 1000 м спостерігається менше туманів, ніж у більшості низинних регіонів, а тому вони сухіші та сонячніші, особливо протягом зими. Ще один захисний механізм висоти полягає у інтенсивному виробленні вітаміну D в горах під впливом більш високих доз ультрафіолетового випромінення, що має сприятливий вплив на серце [201]. У шведок венозні тромбоемболічні явища зросли на 50 % протягом зими та мали кореляцію з низьким рівнем впливу сонячного світла [127]. У людей, які проживають на високогір'ї, нестача кисню викликає активацію генів, що відповідають за ріст нових судин [31].

Вживання гірських продуктів харчування теж має корисний ефект, тому що їжа, яка виробляється в горах, може бути більш багата на компоненти, що захищають від ССЗ. Для прикладу, коров'ячий сир та молоко у альпійському регіоні (від 1130 до 1890 м) має вищий вміст ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) та вітаміну E, ніж у продуктах від низинних корів [101,121]. Як було вже відзначено іншими дослідниками, захисний ефект висоти був більш явним серед чоловіків, ніж серед жінок, як щодо ризику ССЗ [44,78, 145], так і відносно інсультів [145]. Можливо, умови до та протягом короткого часу після народження мають позитивний та незалежний вплив на СС смертність [80]. Якщо порівняти осіб, які «піднялися вгору», з корінними горцями, то корисний ефект висоти для переселенців буде слабшим.

На сьогодні залишаються ще недостатньо вивченими особливості стану ССС (поширеність факторів ризику, ліпідний профіль, стан в'язового русла) жителів різних гірських регіонів світу. Стан в'язового русла та особливості перебігу ІХС у мешканців різних висотних зон Закарпаття взагалі раніше не вивчалось і потребує детального аналізу, що і є метою нашого дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.

Обстежено 331 пацієнта з ішемічною хворобою серця (ІХС), що лікувалися в Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері (ЗОККД, м. Ужгород; надалі “клініка”) з березня 2008 року по березень 2013 року. Джерелом інформації слугували «Медичні карти амбулаторного хворого» (Ф. 025/о) та «Медичні карти стаціонарного хворого» (Ф.003/о), журнал коронароангіографій.

У всіх хворих оцінювали наступні показники: стать, вік, наявність стенокардії, час її виникнення (з'явилася до інфаркта міокарда (ІМ), у післяінфарктний період), її тривалість та функціональний клас стенокардії (ФК); наявність гострого коронарного синдрому (ГКС) на момент поступлення у стаціонар чи ІМ у анамнезі; період, що минув з моменту ІМ до поступлення у клініку (тривалість післяінфарктного періоду); присутність артеріальної гіпертензії (АГ) та фібриляції передсердь (ФП) у анамнезі та їх тривалість; стадія та ФК серцевої недостатності; наявність супутніх захворювань некардіологічного профілю: цукровий діабет (ЦД), порушення мозкового кровообігу (ПМК), ожиріння та ін.; куріння; обтяжена спадковість. Усім хворим була проведена коронароангіографія (КАГ) чи коронаровентрикулографія (КВГ). Згідно її результатів оцінювали тип кровопостачання міокарду у кожного пацієнта, наявність інтактних вінцевих артерій (ВА), гемодинамічно незначимих стенозів чи стенозуючого ураження ВА. При виявленні стенозуючого ураження ВА оцінювали кількість уражених ВА, кількість уражених сегментів ВА. Крім того, аналізували дані електрокардіограми (ЕКГ): наявність патологічних зубців Q, ішемічних змін сегменту ST, інверсії зубця T, ознак повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, тривалість інтервалів (RR, QT, QT_c); оцінювали ехокардіографічні (ЕхоКГ) показники – фракцію викиду (ФВ), товщину міжшлуночкової перетинки

(МШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), співвідношення Е/А; результати тесту з дозованим фізичним навантаженням (ТДФН) чи холтерівського моніторування ЕКГ; показники загального аналізу крові (рівень еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)), біохімічного аналізу крові (рівень трансаміназ, загального холестерину (ЗХС), креатиніну та сечовини), показники коагулограми (протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПІ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ), а також рівень біомаркерів некрозу (креатинфосфокіназу (КФК) та її МВ фракцію).

Обстеження і лікування хворих проводилося на базі рентгенхірургічного (проведення коронарографії та стентування при потребі), реанімаційного (ведення гострого коронарного синдрому до стабілізації стану), інфарктного та загальнокардіологічного (лікування хворих з інфарктом міокарду після стабілізації стану, обстеження та лікування нестабільної стенокардії та хронічних форм ІХС) відділень Закарпатського обласного кардіологічного диспансера (ЗОККД). Збір матеріалу та клінічне обстеження хворих виконувалося під керівництвом наукового керівника, завідувача кафедри госпітальної терапії Ужгородського національного університету професора Рішка М.В.

Критеріями включення хворих в дослідження були наступні: вік від 18 до 75 років, наявність ішемічної хвороби серця (гострої чи хронічної форми), підтвердженої на основі клінічного обстеження, даних анамнезу, ЕКГ, ЕхоКГ, проби з дозованим фізичним навантаженням (VELOERGOМЕТРІЇ), ХМ ЕКГ та визначення рівня серцевих маркерів (при потребі); проведення пацієнту коронаровентрикулографічного обстеження (проводилась обов'язково кожному пацієнту) та стентування (при потребі). У дослідження не включали пацієнтів з непідтвердженим діагнозом ІХС, з

відсутністю даних ЕКГ, ЕхоКГ та тих, яким не виконували КВГ, пацієнтів з підтвердженими пухлинними процесами будь-якої локалізації, важкими декомпенсованими захворюваннями, а також ментальними порушеннями, що могли перешкоджати проведенню даного дослідження.

У дослідження залучили 331 хворого на ішемічну хворобу серця. Пацієнти були поділені на наступні групи: основна група – 162 хворих на ІХС, мешканців гірських населених пунктів (група 1); група порівняння – 169 пацієнтів з ІХС, що мешкають у населених пунктах, які не мають статусу гірських (група 2). Більш детальний поділ хворих на окремі групи відображений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Розподіл обстежених хворих на групи

Назва вибірки	Загальна кількість пацієнтів у вибірці	Групи пацієнтів у вибірці
Загальна кількість обстежених пацієнтів	331 пацієнт	138 мешканців гірських населених пунктів з тематичної групи + 145 мешканців населених пунктів, що не мають гірського статусу з тематичної групи + 17 мешканців гірських населених пунктів з ІМАІВА+ 31 мешканець населених пунктів, що не мають гірського статусу з ІМАІКА
Тематична група (мешканці гірських та рівнинних населених пунктів з ІХС)	283 пацієнти	Мешканці гірських населених пунктів – 138 пацієнтів Мешканці населених пунктів, що не мають гірського статусу – 145 пацієнтів
Вибірка пацієнтів з коморбідним поєднанням ІХС та ЦД	111 пацієнтів (всі пацієнти відібрані з тематичної групи)	І група – хворі без ЦД в анамнезі – 59 осіб (53,2%); ІІ група – хворі з ЦД в анамнезі – 52 пацієнта (46,8%).

Продовження табл. 2.1.

Назва вибірки	Загальна кількість пацієнтів у вибірці	Групи пацієнтів у вибірці
Вибірка пацієнтів з інтактними та ураженими вінцевими артеріями*	196 пацієнтів (всі пацієнти відібрані з тематичної групи)	• з інтактними артеріями – підгрупа 1 (41 чол. – 21,0%), • з гемодинамічно незначимим стенозом – підгрупа 2 (24 чол.-12,2 %), • з ураженням 1 ВА – підгрупа 3 (31 чол. – 15,8%), • з ураженням основного стовбуру лівої коронарної артерії (ОС ЛВА) – підгрупа 4 (27 чол – 13,8%) • з ураженням 2 та більше ВА – підгрупа 5 (73 чол. – 37,2%)
Вибірка пацієнтів з інфарктом міокарда на фоні інтактних коронарних артерій	48 пацієнтів (не входили до тематичної групи)	Хворі з гірських населених пунктів 17 хворих – 35,4%, Хворі з населених пунктів, що не мають гірського статусу, – 31 хворих – 64,6%

ІХС – ішемічна хвороба серця, ВА – коронарні артерії, ОС ЛВА – основний стовбур лівої коронарної артерії, ЦД – цукровий діабет, ІМАІВА – інфаркт міокарда на фоні ангіографічно інтактних коронарних артерій

Примітка: * - ІХС розцінювалася як обструктивна, якщо було виявлено щонайменше 50% стеноз хоча б 1 ВА за даними КАГ; стеноз ВА від 95 до 99% вважали субоклюзією, 100% стеноз ВА – оклюзією. Якщо ступінь стенозу не перевищував 50%, такий стеноз розцінювався як гемодинамічно незначимий; винятком був стеноз основного стовбуру лівої коронарної артерії, який вважали гемодинамічно значимим при звуженні просвіту не менше 30%. ВА розцінювалися як інтактні, якщо не було знайдено жодних ознак атеросклеротичного ураження ВА під час КАГ.

Населені пункти, що мають статус гірських, виділено згідно Закону України "Про статус гірських населених пунктів в Україні" та постанови Кабінету Міністрів України № 647 від 11.08.1995 з відповідними змінами, внесеними протягом періоду з 1995 по 2013 роки [8,15].

Серед обстежених хворих переважну частку складали особи від 40 до 69 років - 89,1% осіб серед мешканців гірських населених пунктів (**група 1**), 86,8% осіб серед мешканців рівнинних населених пунктів (**група 2**); у той же час серед пацієнтів з ІМ при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях (ІМАІВА) переважали особи віком від 30 до 59 років – 91,6% (див. табл. 2.2.). Частка жінок серед усіх хворих у групі 1 становила 17,4%, у групі 2 – 20%, серед осіб з ІМАІВА – 43,8%.

Таблиця 2.2.

Розподіл обстежених хворих за віком і статтю (n=331)

Вікові групи		Мешканці гірських населених пунктів			Мешканці рівнинних населених пунктів			Пацієнти з ІМ на фоні ангіографічно інтактних ВА		
		Ч	Ж	Всього	Ч	Ж	Всього	Ч	Ж	Всього
30-39	n	8	0	8	12	0	12	13	0	13
	%	5,8%	0%	5,8%	8,3%	0%	8,3%	27,0%	0%	27,0%
40-49	n	24	5	29	29	5	34	8	6	14
	%	17,4%	3,6%	21,0%	20,0%	3,4%	23,4%	16,7%	12,5%	29,2%
50-59	n	43	11	54	43	12	55	4	13	17
	%	31,2%	8,0%	39,1%	29,7%	8,3%	37,9%	8,3%	27,1%	35,4%
60-69	n	35	5	40	26	11	37	2	2	4
	%	25,4%	3,6%	29,0%	17,9%	7,6%	25,5%	4,2%	4,2%	8,4%
Старше 70 р.	n	4	3	7	6	1	7	0	0	0
	%	2,9%	2,2%	5,1%	4,1%	0,7%	4,8%	0%	0%	0%

Примітки: п – кількість осіб, Ч – чоловіки, Ж – жінки, ІМ – інфаркт міокарду, ВА – вінцеві артерії

2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстеження хворих включало загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи.

2.1.1. Діагноз стенокардії напруження встановлювався на основі наявності у пацієнта типової стенокардії, яка відповідала 3 ознакам: 1) дискомфорт або характерний біль за грудиною тривалістю до 5 хвилин; 2) біль провокується фізичним або емоційним стресом; 3) біль купірується відпочинком чи прийомом нітрогліцерину [14 (с. 620-621), 1, 20]. Діагноз вазоспастичної стенокардії встановлювався при наявності у пацієнта нападів стенокардії з такою характеристикою: 1) дискомфорт або характерний біль за грудиною тривалістю від 3-10 до 20-30 хвилин; 2) напади болю виникають у спокої, часто вночі під час сну або у ранкові години (4–6 годин ранку), больовим нападам, як правило, не передують будь-які провокуючі фактори, що підвищують потребу міокарда в кисні; 3) напад погано купірується нітрогліцерином, хворі реагують переважно на антагоністи кальцію [14, с. 646-647]. Коронарний синдром Х має три характерні ознаки: 1) стенокардія чи схожий на неї біль у ділянці грудної клітки; 2) депресія сегмента ST на ЕКГ під час навантажувального тесту; 3) інтактні КА за даними КАГ з відсутністю порушень систолічної функції ЛШ [14, с.649].

Діагноз гострого коронарного синдрому (ГКС) з елевацією сегменту ST встановлювався пацієнтам з тривалим дискомфортом у грудній клітці та персистуючою елевацією сегмента ST (або блокадою лівої ніжки пучка Гіса, яка вперше виникла). Діагноз ГКС без елевації сегменту ST встановлювався пацієнтам з наявністю за грудинок болей та стійкою або короткостроковою депресією сегмента ST або інверсією зубця Т, сплюсненням зубця Т, псевдонормалізацією зубців Т або неспецифічними змінами ЕКГ; при

госпіталізації у хворого може зберігатися нормальна картина ЕКГ [14 (с.573, 579-580), 19 (с.6-7), 16 (с.1, 3)].

Діагноз гострого інфаркту міокарда (ІМ) з зубцем Q встановлювали при наявності больового синдрому (біль за грудиною, що може іррадіювати у ліву руку, під ліву лопатку, в нижню щелепу, шию, спину, триває понад 20 хв, не купірується нітрогліцерином), підвищення сегмента ST (у точці J) $>0,2$ мВ у ≥ 2 суміжних прекордіальних відведеннях і $>0,1$ мВ в ≥ 1 дистантних відведеннях. Також до ознак гострого ІМ можна віднести блокаду лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ, якщо є дані, що свідчать, що вона виникла вперше і напередодні обстеження. Діагноз ІМ без зубця Q встановлювали при наявності больового синдрому (біль за грудиною, що може іррадіювати у ліву руку, під ліву лопатку, в нижню щелепу, шию, спину, триває понад 20 хв, не купірується нітрогліцерином), появи косонизхідної чи горизонтальної депресії сегменту ST $>0,1$ мВ та чи інверсії зубця T у ≥ 2 суміжних прекордіальних відведеннях. Діагноз Q-ІМ та не-Q-ІМ обов'язково підтверджувався за допомогою маркерної діагностики (визначення рівня КФК, КФК МВ та якісний тропоніновий тест). [14, с.510-511].

2.1.2. З метою підтвердження діагнозу ІХС виконували наступні дослідження:

- стандартна ЕКГ у 12 відведеннях при поступленні та у динаміці
- визначення біомаркерів некрозу (рівні креатинфосфокінази (КФК) та її фракції МВ, якісний аналіз на тропоніні) при ГКС.
- ЕхоКГ обстеження
- тест з дозованим фізичним навантаженням – велоергометрія (ВЕМ)
- холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ)

Загальноклінічні методи дослідження. У дослідженні використовували традиційні загальноклінічні методи: збір анамнезу ішемічної хвороби серця, анамнезу життя (виявлення наявного в анамнезі порушення мозкового кровообігу, цукрового діабету (ЦД), ожиріння, наявності іншої супутньої патології), вивчення алергологічного та сімейного

анамнезу, детальне вивчення скарг та об'єктивних даних, фізикальне обстеження, загальні аналізи крові та сечі

ЕКГ. Реєстрацію ЕКГ проводили у 12 загальноприйнятих відведеннях зі швидкістю 25 мм/с у горизонтальному положенні хворого на електрокардіографі Юкард (Україна). За показниками ЕКГ верифікували постінфарктні зміни за Мінесотським кодом – наявність шраму (Q, QS), критерії механічної дисфункції (поздовжні та AV-порушення провідності, інверсія зубця Т, девіація сегмента ST, порушення серцевого ритму, біоелектричної активності, ширина комплексу QRS, інтервали QT та QT_c).

ЕхоКГ. Для оцінки внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда проводили ехокардіографічне тп доплер-ехокардіографічне обстеження за допомогою апарата "Philips HD 11" ("Biomedice", Італія), використовуючи 2,5 МГц датчик. Використовували М- та В-режими сканування. Визначали товщину міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ), передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). ДоплерЕхоКГ здійснювали в імпульсному та постійному режимах. Враховували максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А). Показник Е зумовлений максимальною швидкістю трансмітрального потоку у фазу раннього діастолічного наповнення ЛШ і залежить від діастолічного розслаблення міокарда та резистентності стінок ЛШ. У фазу пізнього діастолічного наповнення (систола передсердь) швидкість трансмітрального потоку залежить від скоротливої здатності передсердь, що відображається піком А.

Для оцінки локалізації і вираженості коронарного атеросклерозу проводили селективну коронарографію на ангіографічній установці "ALLURA XPER FD 10" фірми "Philips" (Нідерланди) за методикою Judkins (1967). Після проведення премедикації (сибазон 1% - 1,0 мл, димедрол 1% – 2,0 мл, атропіна сульфат 0,1% – 1,0 мл) під місцевою анестезією 0,5%

новокаїном 50,0 мл або 2% лідокаїном 20,0 мл проводили надріз шкіри у місці пункції артерії, після чого виконували пункцію стегнової артерії на 2-3 см нижче пахової зв'язки, на границі між внутрішньою та середньою її третинами. У просвіт артерії по голці вводився металевий провідник, після чого голка витягувалася, а провідник залишався у просвіті артерії. Потім по провіднику у просвіт артерії вводили систему "перфоратор-інтродюсер"; перфоратор і провідник видаляли з артерії. Внутрішньоартеріально (через просвіт інтродюсера) вводили 5000 ОД гепарину. Для катетеризації лівої коронарної артерії (ЛКА) використовували коронарний катетер 6F Judkins – L3.5, L4, L5. Використовували контрастну речовину "Ультравіст – мономерна неіонна контрастна речовина" (АО "Schering", Німеччина). Басейн ЛКА контрастували ультравістом-370 у кількості 8,0 мл зі швидкістю 2,0 мл/сек. Серійний кінозапис проводили у 6 проекціях: передньо-задній проекції (0^0), першій косій (30^0), боковій (90^0), правій передній косій проекції ($30-45^0$) з каудальною або краніальною ангуляцією ($20-30^0$), лівій передній косій проекції ($45-60^0$) з каудальною або краніальною ангуляцією ($20-30^0$). Документацію рентгенівського зображення для усіх проекцій робили за допомогою швидкісної кіноангіографії 64-80 кадрів за секунду. Катетеризацію устя правої коронарної артерії (ПКА) виконували за допомогою катетера 6F Judkins – R3.5, R4, R5. ПКА контрастували ультравістом-370 у кількості 7,0 мл зі швидкістю 2,0 мл/сек. Для об'єктивної оцінки короароангіографічної картини коронарного русла виконувалося, як мінімум дві ортогональні проекції для кожної КА.

При аналізі коронарограм вивчалися рентген-морфологічні характеристики стенозів коронарних артерій. За гемодинамічно значимий стеноз приймали звуження просвіту магістральних артерій не менше, ніж 50% (за виключенням стовбуру ЛКА, де гемодинамічно значимим вважали звуження просвіту не менше, ніж 30%). Результати КАГ оцінювали по ступені звуження просвіту вінцевої артерії, локалізації стенозу, кількості уражених ВА та кількості уражених сегментів ВА. Сумарне ураження артерій

серця розраховували по методиці Ю.С.Петросяна та Д.Г. Іоселіані та кількісне ураження коронарного русла за G.G. Gensini (1983).

Аналіз даних коронаровентрикулографії: тип кровопостачання серця, наявність аневризми однієї з стінок ЛШ, визначення локалізації ураження (яка коронарна артерія та який її сегмент), кількості уражених судин (1,2 чи 3) та ступеня ураження (інтактні вінцеві артерії, гемодинамічно незначимий стеноз, гемодинамічно значимий стеноз, субоклюзія чи оклюзія).

Для проведення вентрикулографії здійснювали катетеризацію порожнини ЛШ. Поступальною ходом катетер Judkins-Pigtail просувалися через просвіт стулок аортального клапана. Після катетеризації ЛШ проводили контрастування ЛШ ультравістом-370 у кількості 45,0 мл зі швидкістю введення 12,0 мл/сек. у правій передній косій проекції (30°). Кількісну оцінку регіонарної скоротливості стінок ЛШ проводили по відсотковому скороченню у систолі по відношенню до діастолі радіусів шести сегментів: верхньобазального (R1), верхньомедіального (R2), верхньоапікального (R3), нижньоапікального (R4), нижньомедіального (R5), нижньобазального (R6) по довгій осі ЛШ (L). З цією метою довгу вісь ЛШ ділили на 4 рівних відрізка трьома перпендикулярними їй діаметрами. Для визначення вираженості асинергій використовували відсоткове вкорочення радіусів сегментів: скорочення радіуса у систолу від 25 до 10% оцінювали як гіпокінезію, від 10% до 0% - як акінезію, парадоксальний рух стінки – як дискінезію. Збільшення радіусів 6 сегментів по довгій осі ЛШ вище верхньої границі нормальних величин на 20% оцінювали як гіперкінезію.

Після видалення катетерних систем проводили гемостаз місця пункції пальцевим притисненням і накладенням пов'язки.

Велоергометрія проводилася для діагностики ІХС та встановлення функціонального класу у всіх пацієнтів, крім осіб з нестабільною стенокардією, після перенесеного ІМ у перші 4 міс., клінічними ознаками серцевої недостатності, вираженими порушеннями серцевого ритму (фібриляцією чи тріпотінням передсердь, пароксизмальною тахікардією,

частою політопною шлуночковою екстрасистолією, АВ-блокадою II-III ст. чи повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса). Проби з дозованим фізичним навантаженням проводили на велоергометрі "Corival" з комп'ютерною приставкою. Навантаження виконували у першій половині дня, натщесерце, у положенні сидячи. Дослідження починали з навантаження потужністю 25 Вт протягом 3 хвилин під постійним клініко-електрокардіографічним контролем. Кожне подальше навантаження перевищувало попереднє на 25 Вт. У спокої, наприкінці кожної ступені навантаження, на пороговому навантаженні, на 5-ій та 10-ій хвилинах навантаження вимірювали артеріальний тиск. ЕКГ контроль здійснювали постійно під час проведення навантаження та протягом періоду реституції у 12 відведеннях. У період відновлення Критеріями припинення проби з фізичним навантаженням були клінічні та ЕКГ-ознаки згідно рекомендаціям ВОЗ (1971 р.)

ЕКГ-критеріями позитивної проби вважали:

1. Поява "ішемічної" горизонтальної чи косонизхідної депресії сегменту ST на 1 мм і більше тривалістю не менше 0,08 сек від точки j.
2. Поява косовисхідної елевації сегменту ST більше 2 мм тривалістю не менше 0,08 сек від точки j.

Клінічним критерієм позитивної проби вважали виникнення типового нападу стенокардії вираженістю не менше 2-ох балів по 4-ох бальній суб'єктивній шкалі оцінки, згідно якої: одному балу відповідає поява слабого болю або відчуття дискомфорту за грудиною; двом балам – поява типового болю середньої інтенсивності; трьом балам – біль вимагає прийому нітрогліцерину; чотирьом балам – біль дуже сильний.

При аналізі результатів ВЕМ враховували порогову потужність навантаження (W) та її загальну тривалість (T), частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ), а також обраховували "подвійний добуток", як маркер рівня потреби міокарда у кисні за формулою:

$$ПД = \frac{САТ \times ЧСС}{100}$$

Середня потужність навантаження серед обстежених становила $76,7 \pm 5,0$ Вт, загальний об'єм роботи $35,11 \pm 2,18$ кДж, загальна тривалість навантаження – $7,2 \pm 0,8$ хв., тривалість навантаження на пороговій ступені – $1,9 \pm 0,4$ хв. Середні показники отримані для осіб з гірських та рівнинних населених пунктів відображені у таблиці 2.3. Як видно з таблиці, достовірної різниці щодо обстежуваних параметрів у порівнюваних групах виявлено не було.

Таблиця 2.3.

Порогова потужність навантаження у обстежених хворих ($M \pm m$)

Показники	Мешканці гірських населених пунктів	Мешканці рівнинних населених пунктів
	n=78	n=86
Потужність у ваттах (Вт)	$75,2 \pm 5,1$	$78,1 \pm 4,9$
Загальний об'єм роботи у джоулях (Дж)	34104 ± 2113	36124 ± 2248
Загальна тривалість навантаження (хв.)	$7,1 \pm 0,6$	$7,3 \pm 0,9$
Тривалість навантаження на пороговій ступені (хв.)	$1,8 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$

Добове моніторування ЕКГ виконувалося на апараті "Medilog Darwin" за допомогою рекордера з наступним аналізом на дешифраторі у автоматичному, напівавтоматичному та візуальному режимах. Використовували модифіковані біполярні відведення V_1, V_5 та V_6 . Протягом періоду моніторування пацієнти вели детальний щоденник, у який вносили інформацію про суб'єктивні відчуття та виконувані навантаження, а також про прийом нітрогліцерину. Виникнення приступу стенокардії хворі реєстрували за допомогою спеціального приладу на рекордері.

У подальшому запис ЕКГ аналізували за допомогою дешифратора (апарата фірми "Shiller", Швейцарія).

При аналізі даних ХМ ЕКГ враховували епізоди ішемії міокарда, що проявлялися на ЕКГ зміщенням сегменту ST нижче ізолінії не менше 1мм, горизонтального чи косонизхідного типу тривалістю не менше 1 хв. Визначали наступні показники: кількість епізодів ішемії міокарду протягом доби, середню амплітуду депресії ST (у мм), тривалість одного максимального зміщення сегмента ST ЧСС, наявність шлуночкових та надшлуночкових порушень ритму, середню тривалість інтервалу QTc (див. табл. 2.4.)

Таблиця 2.4.

Результати холтерівського моніторування ЕКГ

Зміни під час холтерівського моніторування ЕКГ	Мешканці гірських населених пунктів	Мешканці рівнинних населених пунктів
	n=42	n=37
Глибина одного максимального зміщення сегменту ST, мм	3,1±0,21	2,9±0,24
Тривалість одного максимального зміщення сегменту ST, сек	9,9±0,7	9,5±0,7
Кількість епізодів депресії сегменту ST	7,4±1,2	8,0±1,4
Шлуночкові порушення ритму,%	29,4%	32,1%
Надшлуночкові порушення ритму, %	9,4%	8,5%
Інтервал QTc, с	0,41±0,06	0,43±0,08

Загальноновживані лабораторні дослідження проводилися за загальноприйнятими методиками. Зокрема, до лабораторних досліджень входили загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів), біохімічний аналіз крові (рівні АлАТ та АсАТ,

креатиніну, сечовини та ЗХС), рівень глюкози крові натще, показники коагулограми (протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС)).

Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення біомаркерів некрозу міокарда та глюкози натще проводилися у лабораторії ЗОККД.

Велоергометрія, холтерівське моніторування електрокардіограми, стандартна ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКС проводилася на базі поліклінічного відділення ЗОККД.

КВГ та стентування (при потребі) виконувалося у рентгенхірургічному відділенні ЗОККД.

2.3. МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКУВАЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ

Кожному пацієнту була проведена стандартна терапія ІХС. При гострому інфаркті міокарда без зубця Q та нестабільній стенокардії: ацетилсаліцилова кислота у початковій дозі 325 мг з наступним переходом на 75 мг; клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг з наступним переходом на 75 мг або тікагрелор у навантажувальній дозі 180 мг одноразово з наступним переходом на дворазовий прийом по 90 мг; еноксапарин у дозі 100 анти-Ха МО/кг, яка вводиться підшкірно 2 рази на день через кожні 12 годин або фондапаринукс 2,5 мг 1 раз на добу у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 5-7 діб; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл 2,5-20 мг/добу, раміприл 1,25-10 мг/добу, лізиноприл 2,5-20 мг/добу, зофеноприл 15-60 мг/добу) починаючи з мінімальних доз чи вальсартан починаючи з дози 40-80 мг; β_1 -адреноблокатори (небіволол 1,25-5 мг/добу, бісопролол 1,25-5 мг/добу, метопрололу тартрат 50-100 мг/добу) починаючи з мінімальних доз; статини (симвастатин у дозі 40-80 мг 1 раз на

добу, аторвастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу, розувастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу); корвітин за схемою: 1-е введення – 0,5 г після госпіталізації, 2-е введення – 0,5 г через 2 години, 3-е введення – 0,5 г через 12 годин після останнього введення, друга та третя доба - по 0,5 г два рази на добу з інтервалом 12 годин, 4 та 5 доба – 0,5 г один раз на добу; триметазидин 35 мг 2 рази на добу [16].

При гострому інфаркті міокарду із зубцем Q використовувалася така ж схема лікування, окрім того до госпіталізації в клініку хворому міг бути проведений тромболізис за допомогою стрептокінази чи альтеплази, якщо пацієнт не міг бути доставлений у катетеризаційну лабораторію протягом 6 годин з моменту початку симптомів [19].

У пацієнтів з хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруження, вазоспастична стенокардія, коронарний синдром Х, післяінфарктний кардіосклероз) призначалася базисна терапія: β_1 -адrenoблокатори (крім пацієнтів з вазоспастичною стенокардією) – небіволол 2,5-5 мг/добу, бісопролол 2,5-10 мг/добу, метопрололу тартрат 50-200 мг/добу, антагоністи кальцію – верапаміл 80-320 мг/добу, дилтіазем 90-360 мг/добу, дигідропіридинові антагоністи кальцію пролонгованої дії (ніфедипін 40-80 мг/добу, амлодипін 5-10 мг/добу, фелодипін 5-20 мг/добу), пролонговані нітрати (ізосорбїду мононітрат 40 мг/добу, ізосорбїду динітрат 20-40 мг/добу), івабрадин у дозі 5-7,5 мг 2 рази на добу [1,20]

У пацієнтів, що перенесли ІМ більше 1 місяця тому, застосовували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту – еналаприл 2,5-20 мг/добу, раміприл 1,25-10 мг/добу, лізиноприл 2,5-20 мг/добу, зофеноприл 15-60 мг/добу; β_1 -адrenoблокатори – небіволол 2,5-5 мг/добу, бісопролол 2,5-10 мг/добу, метопрололу тартрат 50-200 мг/добу; ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг; клопїдогрель у дозі 75 мг протягом 6-12 місяців з моменту стентування або тікагрелор 90 мг 2 рази на добу протягом 6-12 місяців з моменту стентування; статини: симвастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу, аторвастатин у дозі 10-40 мг 1 раз на добу, розувастатин у дозі 5-20 мг 1 раз

на добу; триметазидин 35 мг 2 рази на добу; спіронолактон чи еплеринон у дозі 25-50 мг 1 раз на добу при зниженні ФВ ЛШ $\leq 40\%$; симптоматичний прийом нітрогліцерину [16,19].

2.4. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ

Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу, який здійснено за допомогою персонального комп'ютера Intel ® Celeron ® CPU 2.60 GHz та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2007 у середовищі Windows XP Professional (США, 2006).

Статистичне опрацювання показників проводили методом варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (M), середньоквадратичного відхилення (q), похибки середньоарифметичного (m). Середні величини представлені як $M \pm m$. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували непарний t -тест Стюдента, для оцінки змін показників в динаміці – парний t -тест Стюдента; обидва методи входять до складу додаткового пакету аналізу даних програми Microsoft Office Excel 2007. При цьому застосовувалась формула для апроксимації числа ступенів свободи. Результати вважали достовірними, при p меншому від 0,05. Зв'язок між ознаками оцінювали за коефіцієнтом кореляції (r) та критерієм його вірогідності (параметричний кореляційний критерій Пірсона, непараметричний метод рангової кореляції Спірмена). Оцінку коефіцієнта кореляції проводили за загальноприйнятими в статистиці критеріями: $r < 0,3$ – слабкий зв'язок; $r = 0,3-0,5$ – помірний; $r = 0,5-0,7$ – значний; $r = 0,7-0,9$ – сильний; $r > 0,9$ – дуже сильний, близький до функціонального зв'язку

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
ТА СТАН ВІНЦЕВОГО РУСЛА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ
ХВОРОБУ СЕРЦЯ МЕШКАНЦІВ ГІРСЬКИХ ТА РІВНИННИХ
РЕГІОНІВ ЗАКАРПАТТЯ

3.1. ДИНАМІКА ПОШИРЕНOSTІ, ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА
СМЕРТНОСТІ ВІД ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У
ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ ПРОТЯГОМ 2011-2014 рр.

В розвинутих країнах світу питома вага смертності від ІХС складає близько 30%. В країнах Західної Європи, США, Канаді, Австралії протягом останніх десятиліть намітилась стійка тенденція до зниження смертності, що різко відрізняється від ситуації в Україні, де абсолютні величини найвищі в Європі. Летальність у 5-8 разів вища, ніж у Франції та Італії, перевищивши показники від онкологічних причин. Ризик розвитку коронарного атеросклерозу та ІХС суттєво збільшується при наявності таких факторів, як чоловіча стать, похилий вік, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, куріння, цукровий діабет, низька фізична активність, зловживання алкоголем. До трійки найагресивніших із них входять тютюнопаління, гіперхолестеринемія та артеріальна гіпертензія [18].

Аналіз серед дорослих показав значні коливання навіть в межах одного регіону. Так, у 2013 р. показник поширеності ССЗ досягнув у Закарпатській області – 27072,8, в той час як у Львівській – 15445,5 (на 36,0% менше середнього); Луганській – 28281,4, а в Запорізькій – 19904,5; Київській – 32605,2 (на 35,2% вище середнього), а в Сумській – 20992,2 (Україна – 24113,8 на 100 тис. населення). Ще більші розбіжності у показниках захворюваності: найвищі в Миколаївській – 2358,3, Харківській – 2076,1, Одеській – 1962,8 і Закарпатській – 1855,2, а найнижчі у Запорізькій – 818,9 (менше у 2 рази), Житомирській (1023,6). Поширеність ІХС зростає, починаючи з 1985 р. по теперішній час [18].

Дві області західного регіону Чернівецька та Закарпатська є «лідерами» за найвищими рівнями поширеності та захворюваності на ІХС: відповідно 17282,4 і 1381,2 та 14570,1 і 1149,5 на 100 тис. населення (середні: 9704,5 і 948,1), тобто перевищення у 1,8 рази. У Житомирській та Запорізькій протягом значного часу фіксуються найнижчі показники поширеності та захворюваності ІХС, відповідно 3656,9 і 409,9 та 5897,0 і 414,9. Високі рівні поширеності, захворюваності і диспансерного нагляду при меншому від середнього показнику смертності свідчить про своєчасне виявлення і адекватне лікування – Закарпатська область. Значні коливання показника смертності: від 265,6 у Закарпатській; 451,6 – Херсонській; 474,2 – Хмельницькій областях та 371,5 у м.Севастополі до 1113,0 у Чернігівській і 1035,0 – Вінницькій (середній – 660,5), а в працевдатних розмах показника у 2013 р. досягає 2,6 рази (від 46,6 – Закарпатській, 47,0 – у Тернопільській, 51,5 – Житомирській до 122,2 – Донецькій) [18].

Протягом 2011-2014 рр. показник захворюваності на ССЗ у Закарпатській області (див. табл. 3.1.) неухильно знижувався з 74,6‰ до 54,6‰ (на 26,8‰); у гірській зоні Закарпаття показник коливався від 73,1‰ у 2012 р. до 52,0‰ у 2014 р., і, порівняно з показником рівнинної зони (від 75,7‰ у 2011 р. до 59,3‰ у 2014 р.), був незмінно нижчим, за винятком 2012 року ($p < 0,05$ для 2014 рр.).

Табл. 3.1.

Показник захворюваності на серцево-судинні захворювання у
Закарпатській області у період з 2011 по 2014 рр.

Роки	Загальний по області	Рівнинні райони	Гірські райони	Передгірні райони	Р _{рівнинні райони / гірські райони}
2011	74,6	75,7	72,7	75,7	0,124
2012	69,7	69,7	73,1	64,3	0,091
2013	61,7	63,3	62,6	62,9	0,566

Продовження табл. 3.1.

Роки	Загальний по області	Рівнинні райони	Гірські райони	Передгірні райони	Р _{рівнинні райони / гірські райони}
2014	56,4	59,3	52,0	65,7	0,022

Показник поширеності ССЗ за 4 роки (2011-2014) також стабільно знижувався, як загалом по області (з 710,5 до 656,4 на 100 тис. населення – на 7,6%), так і у гірських (на 12,9%) та рівнинних районах (на 4,4%) зокрема, проте статистично достовірними ці відмінності були лише у 2014 році (див. табл. 3.2.).

Табл. 3.2.

Показник поширеності серцево-судинних захворювань у Закарпатській області у період з 2011 по 2014 рр.

Роки	Загальний по області	Рівнинні райони	Гірські райони	Передгірні райони	Р _{рівнинні райони/гірські райони}
2011	710,5	694,9	703,8	752,8	0,602
2012	701,6	685,8	710,8	717,7	0,356
2013	681,2	656,0	672,9	745,3	0,514
2014	656,4	664,0	613,2	733,5	0,052

Що стосується показників захворюваності на ІХС, то вони у 2011 та 2012 рр. були вищими серед мешканців гірських районів, у 2013 та 2014 рр. – серед мешканців рівнинних районів (див. рис. 3.1), достовірна відмінність спостерігається лише у 2014 р., коли захворюваність у гірських районах становила 14,1, а у рівнинних 17,3 ‰ ($p=0,044$). У загальному по області за вказані 4 роки спостерігається тенденція зниження показника захворюваності з 23,0 до 16,2‰ (на 29,7%).

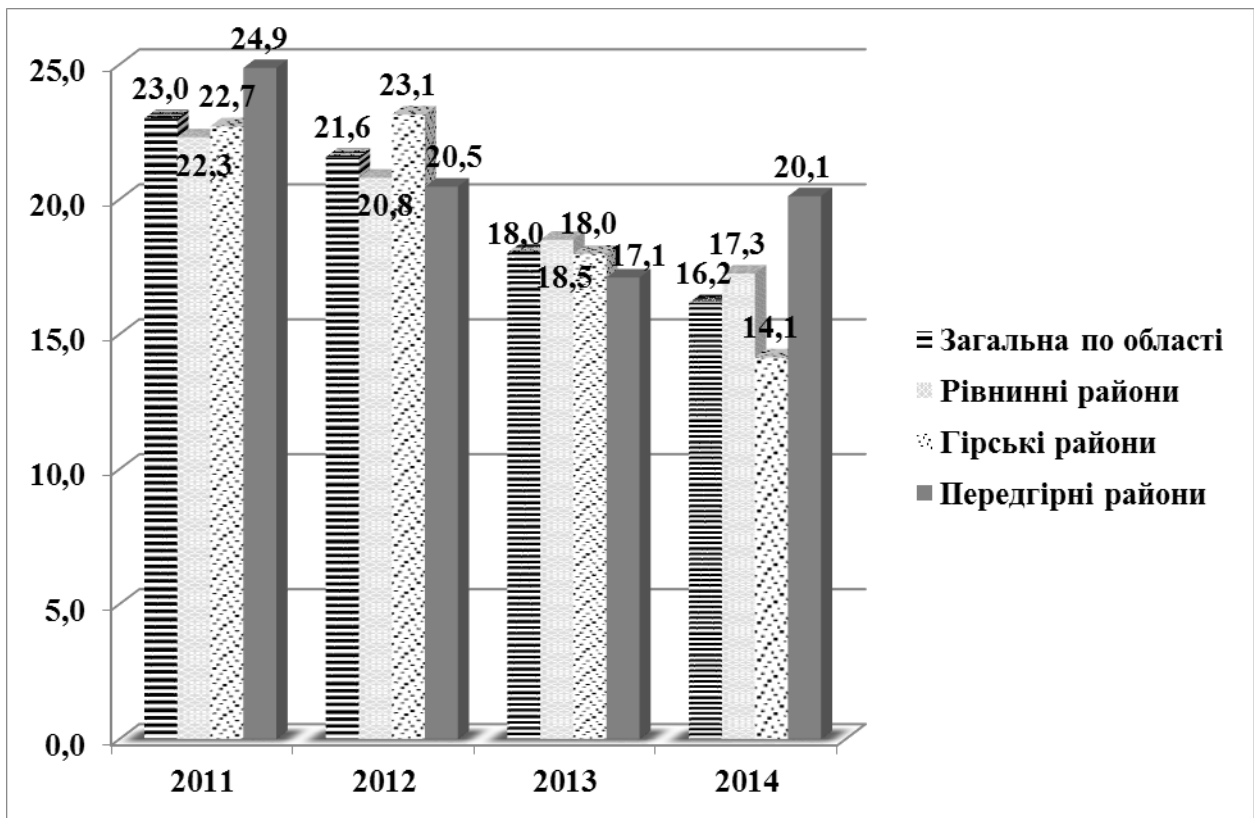


Рис.3.1. Динаміка рівнів захворюваності на ІХС
у період 2011-2014 рр. у Закарпатській області (на 1000 населення)

Протягом останніх 4 років знизилися не лише показники захворюваності, а й показники поширеності ІХС в Закарпатській області (див. рис. 3.2.) з 271,8 до 251,6‰ (на 7,4%); поширеність ІХС серед горян та жителів рівнинних районів у 2011-2013 рр. була майже на однаковому рівні, лише у 2014 р. суттєво знизилася поширеність ІХС серед мешканці гірських районів (230,3‰ порівняно з 255,8‰ серед рівнинних мешканців ($p=0,048$)).

Смертність від ССЗ була стабільно вищою у гірських районах, причому у 2013 р. ця різниця сягала 22,0% (92,3 проти 72,0‰, $p=0,017$; див. рис.3.3.). Смертність від ІХС, натомість, була стабільно нижчою у гірських районах, у 2012 р. ця різниця становила 17,6% (31,8 проти 38,2‰, $p=0,028$), проте у 2013-2014 рр. достовірної відмінності за даними показниками не спостерігалось.

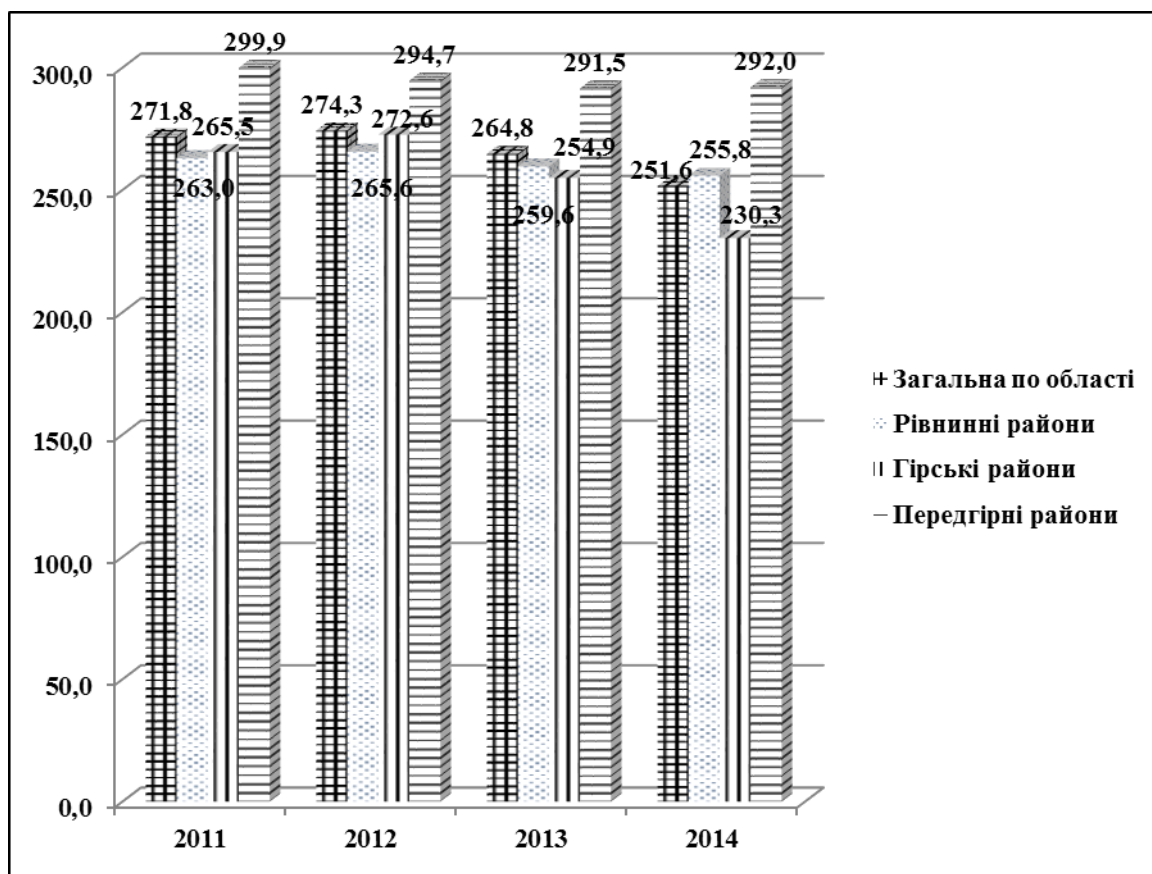


Рис.3.2. Динаміка поширеності ІХС у період 2011-2014 рр.
у Закарпатській області (на 100 тис. населення)

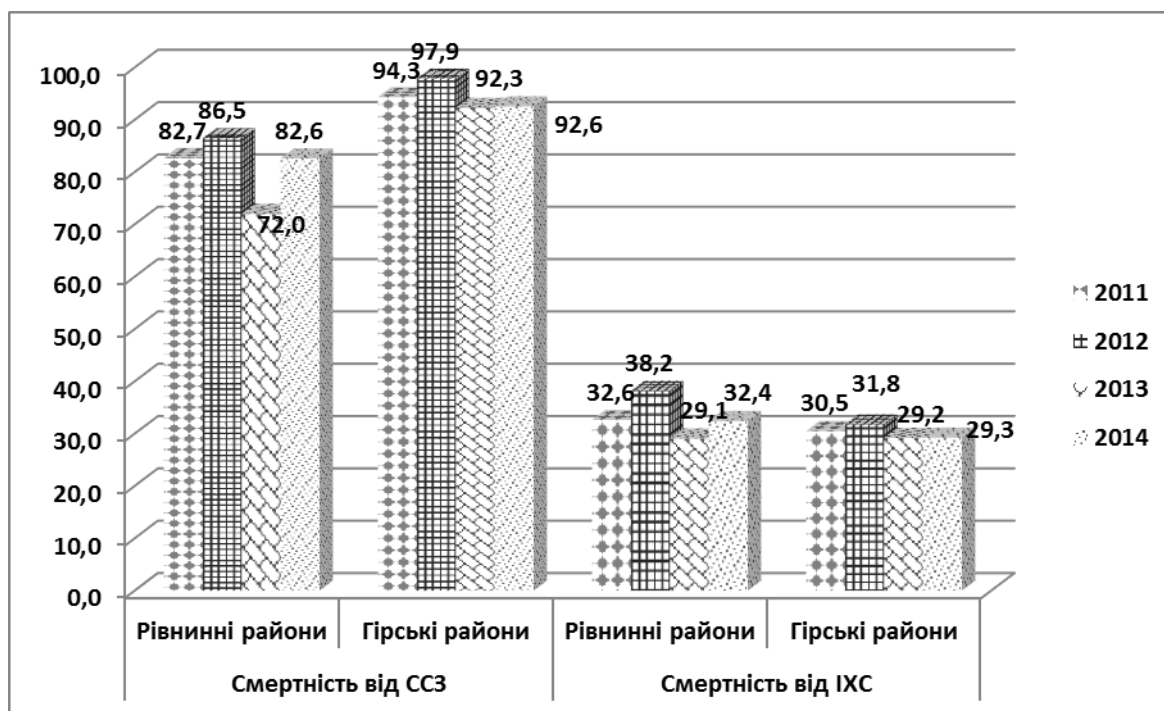


Рис. 3.3. Динаміка смертності від ССЗ та ІХС у Закарпатській області протягом 2011-2014 рр.

Захворюваність на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), була досить низькою як загалом по області, так і по окремим клімато-ландшафтним зонам (див. табл. 3.3).; цей показник був стало нижчим у гірських районах і коливався від 64,0 у 2013 р. до 79,0 у 2014 р., тоді як у рівнинних районах становив 92,8 у 2013р. та 113,2 у 2012 р. Відносно показника смертності, то помітна чітка тенденція до значного зниження його рівня у 2013 р. порівняно з 2012 р., що найбільш імовірно обумовлено запровадженням у Закарпатській області на базі ЗОККД ургентного ЧКВ в режимі 24 години/7 діб на тиждень з 1.01.2013 р. А найбільш яскраві зміни відбулися саме у рівнинних районах у зв'язку з наближеністю цих районів до м. Ужгород та наявністю кращого транспортного сполучення: смертність у рівнинних районах зменшилася на 63,2% у 2013 (з 42,1 до 15,5 ‰), у гірських – на 26% у 2013 р. (з 34,6 до 25,6 ‰).

Таблиця 3.3.

Показники захворюваності та смертності від гострого інфаркту міокарда у Закарпатській області у 2011-2014 рр.

Захворюваність на гострий інфаркт міокарда (на 100 тис. всього населення)			
Роки	Загальна по області	Рівнинні райони	Гірські райони
2011	79,9	94,8	70,6
2012	91,9	113,2	77,2
2013	75,9	92,8	64,0
2014	83,4	95,7	79,0
Смертність від гострого інфаркту міокарда (на 100 тис. дорослого населення)			
Роки	Загальна по області	Рівнинні райони	Гірські райони
2011	26,9	31,2	29,4
2012	34,8	42,1	34,6
2013	19,2	15,5	25,6
2014	24,3	25,7	25,6

3.2. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З ГІРСЬКИХ ТА РІВНИННИХ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ ЗАКАРПАТТЯ

З метою виявлення вікових, гендерних, клінічних, ангіографічних та лабораторних відмінностей серед осіб, що проживають у гірських населених пунктах, та серед жителів рівнини був проведений порівняльний аналіз показників цих груп пацієнтів.

Кількість хворих з гірських населених пунктів (перша група – 1 гр.) становила 138 осіб, а мешканців населених пунктів, що не мали гірського статусу (друга група – 2 гр.), було 145 осіб. Середній вік хворих на момент поступлення у стаціонар складав $55,22 \pm 0,62$ р., вік на момент ІМ – $53,34 \pm 0,23$ р., час, що пройшов з моменту ІМ – $1,88 \pm 0,23$ р., тривалість стенокардитичних проявів $2,90 \pm 0,26$ р., тривалість АГ – $7,07 \pm 0,31$ р. Достовірних відмінностей між групами не було виявлено: по віку (1 гр. – $55,92 \pm 0,88$ р.; 2 гр. – $54,56 \pm 0,88$ р.); по гендерним особливостям (в 1 гр. співвідношення чоловіки/жінки складало 82,6%/17,4%, у 2 гр. – 80,2%/19,8%); по тривалості стенокардії ($2,88 \pm 0,34$ р. у мешканців гір, $2,92 \pm 0,38$ р. у рівнинних жителів); по тривалості АГ ($7,12 \pm 0,46$ р. у горян та $7,03 \pm 0,41$ р. у мешканців рівнини); по частоті ФП (8% проти 9,7% відповідно).

Хоча середня тривалість ІХС серед обстежених пацієнтів становила $2,90 \pm 0,26$ р., переважну частку пацієнтів (45,5%) як серед гірських, так і серед рівнинних мешканців становили хворі, у яких діагноз ІХС було встановлено у межах 1 року до моменту проведення КВГ (див. табл. 3.4.)

Найчастіше серед супутніх захворювань у обстежених пацієнтів виявляли АГ (у понад 80% осіб), ЦД (більше 18% хворих), дисциркуляторну гіпертензивну енцефалопатію (майже у 13% пацієнтів) та ФП (майже у 9% осіб; див. табл. 3.5.). Згадані супутні патології серед гірських та рівнинних мешканців траплялися однаково часто. Що стосується такого ускладнення ІХС, як хронічна післяінфарктна аневризма ЛШ, то серед мешканців

рівнинних населених пунктів вона виявлялася у 1,5 рази частіше (15,1 проти 9,4%), хоча ця відмінність не була статистично достовірною ($p=0,104$).

Таблиця 3.4.

Розподіл хворих за тривалістю ішемічної хвороби серця

Тривалість захворювання, роки	Мешканці гірських населених пунктів (n=138)		Мешканці рівнинних населених пунктів (n=145)		Загальний показник (n=283)	
	n	%	n	%	N	%
≤ 1 року	61	44,2%	68	46,9%	129	45,5%
1- 5 років	42	30,4%	40	27,6%	82	29,0%
5-10 років	22	15,9%	24	16,5%	46	16,3%
> 10 років	13	9,5%	13	9,0%	26	9,2%

Таблиця 3.5.

Частота супутніх захворювань та ускладнень у обстежених хворих

Супутні захворювання	У загальному серед обстежених (n=283)		Мешканці гірських населених пунктів (n=138)		Мешканці рівнинних населених пунктів (n=145)	
	n	%	n	%	n	%
АГ	230	81,3%	112	81,2%	118	81,4%
ФП	25	8,8%	11	8%	14	9,7%
ЦД II типу	52	18,4%	23	16,7%	29	20%
Дисциркуляторна гіперензивна енцефалопатія	36	12,7%	17	12,3%	19	13,1%
Аневризма ЛШ	35	12,4%	13	9,4%	22	15,1%

Примітки: n – кількість осіб у групах, АГ – артеріальна гіпертензія, ФП – фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, ЛШ – лівий шлуночок

Інфаркт міокарду в анамнезі чи на момент поступлення у стаціонар траплявся у 67,5% обстежених. ІМ нижньої стінки ЛШ було виявлено у 30,7% осіб, ІМ передньої та передньо-перетинково-верхівкової локалізацій – у 30,1% осіб. Якщо серед горян дещо частіше виявлявся нижній ІМ, то серед мешканців рівнинних населених пунктів – ІМ передньо-перетинково-верхівкової локалізації, проте достовірної різниці за жодною з ділянок локалізації ІМ між цими групами виявлено не було (див. табл. 3.6.)

Таблиця 3.6.

**Характеристика обстежених хворих у залежності від локалізації
перенесеного інфаркту міокарда**

Локалізація перенесеного ІМ	Мешканці гірських населених пунктів (n=138)		Мешканці рівнинних населених пунктів (n=145)		Загальний показник (n=283)	
	n	%	n	%	n	%
ІМ передньої стінки ЛШ	18	13,0%	17	11,7%	35	12,4%
Інфаркт міокарду нижньої стінки ЛШ	47	34,1%	40	27,6%	87	30,7%
Інфаркт міокарду задньої та бокової стінок ЛШ	7	5,1%	13	9,0%	20	7,1%
ІМ передньо-перетинково- верхівкової локалізації	20	14,5%	29	20,0%	49	17,7%

Примітки: n – кількість осіб у групах, ІМ – інфаркт міокарду, ЛШ – лівий шлуночок

Хоча 2 тематичні групи були однорідними, проте були знайдені відмінності при порівнянні окремих підгруп мешканців гірських та не-гірських населених пунктів.

1. Вік хворих. Середній вік горян з Q-ІМ на момент поступлення у клініку був на 5 років старшим, ніж у жителів рівнини – $55,84 \pm 1,77$ проти

$50,82 \pm 1,64$ р. ($p=0,04$), а на момент виникнення інфаркту – майже на 7 років старшим – $54,82 \pm 1,77$ та $47,96 \pm 1,64$ р. відповідно ($p=0,01$); ішемічні чи інфарктні змін на ЕКГ у обстежених з 1-ої групи виявлялися пізніше на 3 роки – $56,46 \pm 1,46$ проти $53,05 \pm 1,13$ р. ($p=0,045$). Серед пацієнтів, що мали супутню патологію некардіологічного профілю (зокрема, порушення мозкового кровообігу, ЦД, хронічне обструктивне захворювання легень) горяни також були старшими – $58,34 \pm 1,27$ р. порівняно з рівнинними мешканцями ($54,49 \pm 1,29$ р., $p=0,035$).

2. Нестабільна та стабільна стенокардія. Нестабільна стенокардія серед жінок 1-ої групи зустрічалася майже у 4 рази частіше – у 30% проти 8,3% у 2-ій групі ($p=0,044$). Якщо говорити про клінічні форми нестабільної стенокардії, то серед гірських мешканців переважали вперше виникла та рання післяінфарктна стенокардії (81,3%), тоді як прогресуюча стенокардія зустрічалася у 18,7% хворих; у 2 групі найчастіше траплялася прогресуюча стенокардія – у 46,2% хворих ($p=0,048$). Типові стенокардитичні болі до моменту ІМ зустрічались у 34,8 % хворих 1 гр. та у 12 % пацієнтів 2 гр. ($p=0,042$). У той же час, ангінозні болі при фізичних навантаженнях зберігалися у 65,2% горян та у 88% рівнинних мешканців, що перенесли ІМ у минулому ($p=0,051$).

3. Дані ЕхоКГ. Достовірні відмінності по ЕхоКГ показникам у порівнюваних групах гірських та рівнинних мешканців відображені у табл. 3.7. (див. нижче). Як видно з таблиці, в усіх групах, де була знайдена статистично достовірна різниця, у горян спостерігалися кращі показники систолічної функції ЛШ та менші розміри ЛП, в той же час вони мали нижчі показники діастолічної функції ЛШ та меншу товщину ЗС ЛШ. При односудинному ураженні у мешканців гір спостерігалася збережена систолічна функція, пограничні розміри ЛП, гіпертрофія МШП та знижена діастолічна функція; у жителів рівнини при цьому, навпаки, спостерігалася збережена діастолічна функція та нормальна товщина МШП, у той же час

були зниженими показники ФВ та дилатоване ЛП. У той же час статистично значимих відмінностей по ЕхоКГ показникам при багатосудинному ураженні вінцевих артерій між порівнюваними групами виявлено не було. Гірські мешканці з не-Q-ІМ в анамнезі та ті, яким була виконана процедура реваскуляризації міокарда (стентування ВА) мали достовірно кращі показники ФВ порівняно з мешканцями з рівнинних населених пунктів. Для порівняння, гірські мешканці з ІХС на Близькому Сході мали суттєво нижчі показники ФВ, тоді як показники діастолічної функції, товщина стінок ЛШ та розміри ЛП достовірно не відрізнялись від мешканців рівнини [33,111].

Таблиця 3.7.

Дані ЕхоКГ у обстежених хворих з ІХС

Група порівняння	ФВ, %		МШП, см		ЗС ЛШ, см		ЛП, см		Е/А	
	Горяни	Мешканці рівнини	Горяни	Мешканці рівнини	Горяни	Мешканці рівнини	Горяни	Мешканці рівнини	Горяни	Мешканці рівнини
Ураження 1 судини	55,8±1,2	50,9±1,1*	1,19±0,04	1,10±0,03*			3,97±0,08	4,24±0,08*	0,84±0,03	1,03±0,04*
Правий тип кровопостачання	54,2±1,3	51,3±1,0*			1,06±0,03	1,11±0,04*	4,06±0,07	4,22±0,08*		
Лівий тип кровопостачання									0,73±0,03	1,04±0,04**
Q-ІМ					1,01±0,03	1,08±0,04*				
Не-Q-ІМ	55,5±1,1	51,5±1,1*								
З реваскуляризацією	56,4±1,3	52,9±1,0*								
З позитивним ТДФН									0,71±0,03	0,95±0,04*
З ФВ < 50%					1,0±0,04	1,1±0,04**	4,2±0,07	4,52±0,09**		
Е/А ≥ 1	55,9±1,3	51,1±1,0*								
Жінки									0,75±0,03	0,95±0,04*
Стенокардія до ІМ					1,04±0,03	1,13±0,03**				
СН II Б стд.							4,35±0,08	4,99±0,1**		
З ураженням ОГЛКА					1,08±0,03	1,15±0,04*				

Примітки. ФВ – фракція викиду, МШП – міжшлуночкова перегородка, ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка, ЛП – ліве передсердя, Е/А – співвідношення піків раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

4. Стан кінетики ЛШ. У 84,2 % осіб 1 гр. з Q-ІМ (включаючи гострий Q-ІМ та перенесений у анамнезі Q-ІМ) спостерігався гіпо- чи акінез хоча б одного сегменту ЛШ, тоді як серед хворих 2 гр. з Q-ІМ таке порушення кінетики спостерігали лише у 52,5% ($p<0,01$). Гіпо- чи акінез верхівки серед мешканців рівнинних населених пунктів спостерігали у 25% хворих з порушенням мозкового кровотоку та у 22,2% пацієнтів з супутнім ЦД, в той же час, як серед горян з ПМК чи з ЦД подібних хворих з порушенням кінетики не було ($p=0,049$ та $p=0,041$ відповідно). В той же час серед гірських пацієнтів з супутнім ЦД у 7 разів частіше спостерігався гіпокінез задньо-базальних сегментів ЛШ, ніж в аналогічній групі рівнинних мешканців – 77,7% проти 11,1% відповідно ($p<0,01$). Серед хворих віком до 50 років дифузний гіпокінез спостерігався у 10,5% рівнинних мешканців та не спостерігався серед горян з аналогічної групи ($p=0,051$).

5. Не-Q-ІМ та стан ВА. У хворих з дрібновогнищевим ІМ знайдено суттєві відмінності щодо типу коронарного кровообігу залежно від висоти проживання: серед рівнинних жителів переважав правий тип, який траплявся у 75% хворих (серед гірських – у 48,7%), у той же час збалансований тип у 2,5 рази частіше зустрічався серед горян – 35,1% проти 13,6% ($p=0,012$). Гемодинамічно значимий стеноз ПМША у рівнинних мешканців з не-Q-ІМ зустрічався у 66 % хворих проти 46% серед гірських жителів ($p=0,047$), у той час, як оклюзія ПМША серед рівнинних мешканців зустрічалася у 4 рази частіше (11,4% проти 2,7, $p=0,048$), це стало причиною більш високої частоти гіпокінезу передньо-перегородкових сегментів ЛШ серед рівнинних хворих з не-Q-ІМ – 25% проти 5,4% ($p=0,04$); ОГ ЛВА у мешканців гірських населених пунктів з дрібновогнищевим ІМ, навпаки уражалася частіше (49 % у порівнянні з 32 %, $p=0,042$). Серед осіб з не-Q-ІМ ФП траплялась у 18,2% хворих 2 гр. та лише у 5,4% пацієнтів 1 гр. ($p=0,05$).

6. Наявність аневризми ЛШ. У горян з післяінфарктною аневризмою ЛШ спостерігалися суттєво гірша коронарографічна картина порівняно з пацієнтами з рівнинних населених пунктів (див. рис. 3.4.): у 3 рази частіше виявляли трьохсудинне ураження ВА (54,6 проти 16,7%, $p<0,01$), у 3 рази рідше спостерігали ураження 1 ВА (9,1% проти 27,8%, $p<0,01$); одно- і двосегментне ураження спостерігали в 3 рази рідше (18,2% проти 55,6%, $p<0,01$), тоді як ураження трьох і більше сегментів ВА – в 3,5 рази частіше (81,8% проти 22,3%, $p<0,01$). Щодо топографії ураження ВА у пацієнтів з аневризмою, то серед мешканців гірських населених пунктів у 3 рази частіше уражалася ПВА (72,3% та 27,3%, $p=0,028$), у 5 разів частіше спостерігалась її окклюзія (27,3 проти 5,7%, $p=0,047$) та у 2 рази частіше спостерігали стеноз ОГ ЛВА – 63,6 проти 27,8% серед мешканців населених пунктів без гірського статусу ($p=0,05$); у той же час статистично достовірних відмінностей щодо частоти ураження ПМША у цих групах знайдено не було.

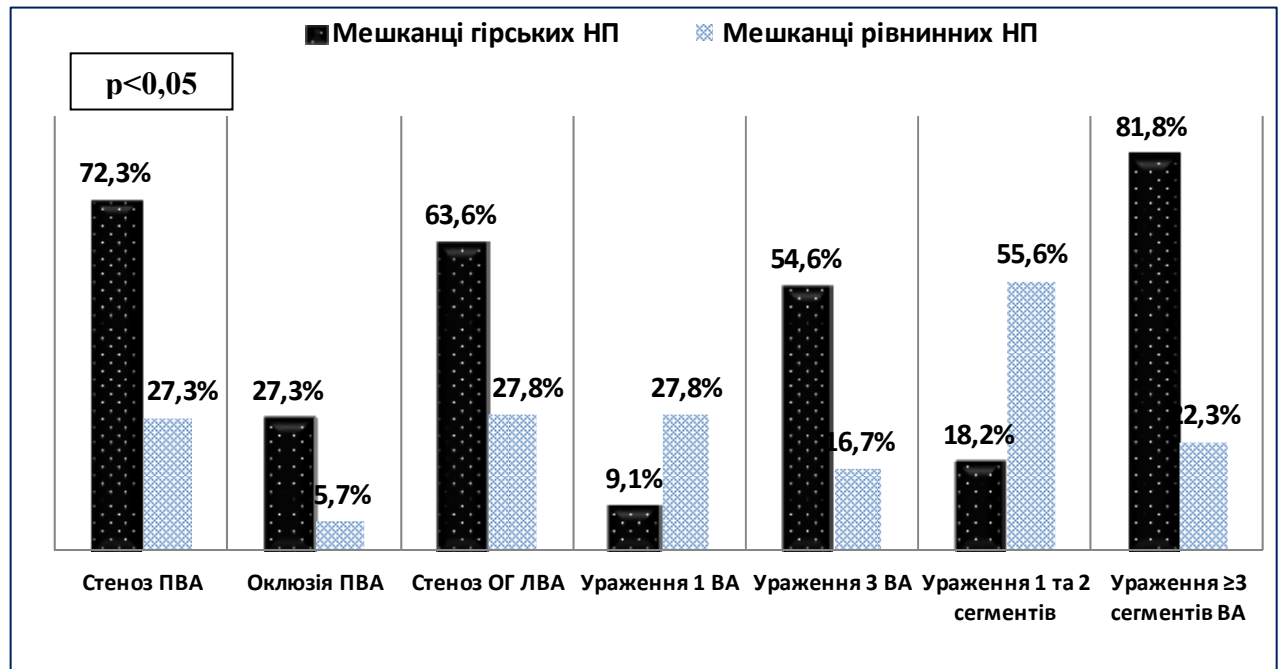


Рис. 3.4. Стан вінцевого русла у осіб з післяінфарктною аневризмою ЛШ, мешканців гірських та рівнинних населених пунктів

Примітки. НП – населений пункт, ВА – вінцева артерія, ПВА – права вінцева артерія, ОГ ЛВА – огинаяча гілка лівої вінцевої артерії

7. Тип кровопостачання і стан КА. Достовірно частіше правий тип коронарного кровообігу зустрічався серед таких рівнинних категорій: хворі старше 50 років (75,9 проти 57,1% серед горян, $p < 0,01$), хворі зі стабільною стенокардією, що виникла після ІМ (75,5 проти 55,6%, $p = 0,029$), пацієнти з АГ (74,5 проти 59,1%, $p = 0,037$). При наявності у хворих лише стабільної стенокардії без ІМ серед рівнинних жителів майже удвічі частіше зустрічалось ураження ПКА – 32,4 проти 17,9% серед горян ($p = 0,03$). Серед хворих 1-ої групи з стенокардією, що виникла після перенесеного ІМ, удвічі частіше зустрічалось ураження ОГ ЛКА – 40% в порівнянні з 20,75% хворих в 2 гр. ($p = 0,048$). У гірських мешканців з ураженням ПКА супутня оклюзія ПМША зустрічалася у 3,5 рази рідше у порівнянні з мешканцями рівнинних регіонів – 6,4% та 21,6 % відповідно ($p = 0,041$). У обстежених хворих з 1 групи з правим типом кровопостачання, у порівнянні з 2 групою були кращі показники ФВ, був меншим діаметр ЛП та товщина ЗС ЛШ (див. табл. 3.7., стор. 64).

8. Обтяжений сімейний анамнез зустрічався у 22,2% пацієнтів з анеризмою ЛШ, що мешкають у рівнинних населених пунктах, у той же час серед усіх гірських мешканців з анеризмою ЛШ сімейний анамнез не був обтяженим ($p = 0,042$). З іншого боку, 24,3% гірських мешканців з нормальною ЕКГ спокою мали обтяжену спадковість, серед рівнинних жителів з нормальною ЕКГ таких було лише 3% ($p < 0,01$). Таким чином, чіткого зв'язку між обтяженим сімейним анамнезом та особливістю перебігу ІХС у мешканців гір та рівнини встановлено не було.

9. Дані лабораторних досліджень. У таблиці 3.8. відмічені статистично значимі відмінності лабораторних показників, отримані при порівнянні даних у гірських та рівнинних мешканців з ІХС. Слід підкреслити, що відносно таких показників, як ШОЕ, Нб, рівні КФК, КФК МВ, ЗХС, МНС та ПІ не було знайдено достовірних відмінностей між двома групами.

Таблиця 3.8.

Порівняння лабораторних показників мешканців гірських та рівнинних населених пунктів, хворих на ІХС

Група порівняння	Лейкоцити, Г/л		Цукор крові, ммоль/л		АлАТ, мккат/л		АсАТ, мккат/л	
	Мешканці гірських НП	Мешканці рівнинних НП	Мешканці гірських НП	Мешканці рівнинних НП	Мешканці гірських НП	Мешканці рівнинних НП	Мешканці гірських НП	Мешканці рівнинних НП
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Інтакні КА					0,82± 0,03	1,17± 0,05 **		
3-ох судинне ураження			6,43± 0,24	4,82± 0,19*				
Q-ІМ	6,13± 0,17	7,17± 0,19 **			0,84± 0,03	1,07± 0,04*	0,69± 0,03	0,90± 0,04*
Без реваскуляризації	6,08± 0,15	6,62± 0,17*						
З реваскуляризацією	7,01± 0,18	6,07± 0,17**						
З ФВ < 50%					0,83± 0,03	1,09± 0,04**		
СН ІІ Б стд.							0,56± 0,03	0,82± 0,04*
З ЦД			10,69± 0,27	7,19± 0,24**				

Примітка. КФК – креатинфосфокіназа, АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, КА – коронарні артерії, ФВ – фракція викиду, СН – серцева недостатність, ЦД – цукровий діабет, НП – населений пункт

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

ВИСНОВКИ.

1. Q-ІМ серед гірських пацієнтів виникав майже на 7 років пізніше, ніж у мешканців рівнинних населених пунктів. При наявності крупновогнищевого ІМ у обстежених з 1-ої групи у 1,5 рази частіше спостерігалися порушення кінетики хоча б одного сегмента ЛШ. Пацієнти 1-ої групи, які перенесли Q-ІМ, мали більш низький рівень лейкоцитів та трансаміназ у порівнянні з хворими протилежної групи. У горян з

дрібновогнищевим ІМ переважав збалансований та лівий типи кровопостачання міокарду, у половини хворих спостерігали ураження ОГ ЛВА та у 3 рази рідше зустрічалася супутня ФП; у рівнинних мешканців з не-Q-ІМ спостерігалися переважно правий тип кровопостачання, 2/3 з них мали стеноз ПМША.

2. Нестабільна стенокардія серед жінок, що мешкають у гірських населених пунктах, траплялася у 4 рази частіше, ніж у тих, які жили на рівнині. Серед клінічних форм нестабільної стенокардії у горян переважали вперше виникла та рання постінфарктна стенокардія, у рівнинних хворих – прогресуюча стенокардія. Появу типових ангінозних болей до моменту інфаркту у 3 рази частіше відмічали особи 1 групи, у той же час напади стенокардії після ІМ у 1,5 рази частіше траплялися серед хворих 2 групи.

3. Наявність післяінфарктної аневризми ЛШ у гірських мешканців з ІХС асоціювалися з переважно трьохсудинним, багатосегментним ураженням, достовірно частішим ураженням ПВА, ОГ ЛВА та більш високим рівнем глікемії порівнянні з рівнинними мешканцями.

4. У горян зі стабільною ІХС при односудинному ураженні вінцевих артерій виявлені кращі показники систолічної функції ЛШ, менші розміри ЛП, у той же час спостерігалися гірші показники діастолічної функції ЛШ та менша товщина ЗС ЛШ.

3.3. КЛІНІЧНІ, АНГІОГРАФІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ МЕШКАНЦІВ ГІРСЬКИХ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ ЗАКАРПАТТЯ

Дані, що стосуються поширеності факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) в гірських регіонах, та інформація щодо впливу висотних умов на рівень захворюваності на ІХС є спірними та неоднозначними; в той же час, зниження показників смертності у гірських жителів доведено в багатьох дослідженнях і не викликають сумнівів.

Дослідники США зробили висновок, що висота може збільшувати ризик атеросклеротичних ССЗ [182]. Протилежні дані представляє індійське дослідження [178]: рівень загального холестерину (ЗХС) знижується, а рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) підвищується зі збільшенням висоти. Дослідження в Центральній Азії [83] говорить, що рівні ліпідів сироватки не відрізняються у рівнинних та гірських жителів. В той же час, аналіз даних серед тибетців демонструє більш низькі рівні ЗХС та більш низьку частоту ІХС зі збільшенням висоти [85]. Іспанські вчені повідомили, що рівні ХС ЛПВЩ лінійно та суттєво збільшуються з висотою [74]. Дані венесуельського дослідження [68] : чоловіки та жінки, які жили в горах, мали суттєво менші рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ, ніж жителі низинних регіонів. Дослідження на Близькому Сході продемонструвало, що популяції, які проживають на висоті, мають більшу поширеність АГ, ІХС, ЦД та куріння, ніж популяції на рівнинних територіях [29]. Інше дослідження показало, що рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, гематокриту, АТ та частота ожиріння більш високі серед гірських жителів [130].

Переважає більшість досліджень щодо смертності від ССЗ загалом та від ІХС зокрема відмічають позитивний вплив гірських умов на зниження даних показників. Вивчивши статистику причин смерті в різних штатах США за 4 роки, дослідники підтвердили, що проживання в гірських умовах продовжує життя та зменшує ризик смерті від ІХС [7]. Рівень смертності від ІХС серед чоловіків та жінок та рівень смертності від інсультів серед чоловіків мають тенденцію до зниження із збільшенням висоти, згідно даних швейцарського національного когортного дослідження, де було проаналізовано статистичні дані за 15 років [79].

У ході виконання дисертаційної роботи було обстежено 138 хворих на ІХС, мешканців гірських населених пунктів Закарпаття, які знаходилися на лікуванні в ЗОККД протягом 2008-2013 років та проведено статистичну

обробку даних для виявлення закономірностей перебігу ІХС всередині гірської популяції.

Отримано наступні середні значення у досліджуваній групі: вік на момент госпіталізації – $55,92 \pm 0,88$ р., вік на момент ІМ – $54,48 \pm 0,2$ р., середня тривалість стенокардитичних проявів $2,88 \pm 0,34$ р., тривалість АГ – $7,12 \pm 0,45$ р. Співвідношення чоловіки/жінки становило 82,6%/17,4%, ГКС зустрічався у 11,3%, а ФП – у 7,8%.

При порівнянні даних **чоловіків** та **жінок** були виявлені достовірні відмінності в частоті виникнення та в структурі нестабільної стенокардії (НС): вона спостерігалася у 25% жінок (у 5% була вперше виникша стенокардія, у 10% - прогресуюча та ще у 10% - рання післяінфарктна), тоді як серед чоловіків НС зустрічалася удвічі рідше – у 11,6% (за рахунок малої частки прогресуючої (1,1%) та ранньої післяінфарктної стенокардії (3,1%); частота стенокардії *de novo* (7,4%) була співставимою з жінками; $p=0,047$).

Гіпо- чи акінез хоча б однієї зі стінок ЛШ спостерігався у 30% жінок та у 51% чоловіків ($p=0,04$), причому серед чоловіків значно частіше зустрічався гіпокінез верхівки (15,8% в порівнянні з 5% серед жінок; $p=0,026$) та нижньої стінки ЛШ (11,6%; серед жінок не зустрічався; $p<0,01$). Говорячи про стан ВА (див. рис 3.5.), важливо відмітити, що у половини жінок не було ознак стенозу ВА (у 45% жінок при КАГ були виявлені інтактні ВА, ще у 5% спостерігались гемодинамічно не значимі стенози), тоді як серед чоловіків ця частка становила лише 15,8% (7,4 % інтактні та 8,4% гемодинамічно не значимі стенози; $p=0,048$). Гемодинамічно значимим ураження ВА спостерігали у 84,2% чоловіків: 1 ВА була уражена у 35,8% (серед жінок у 20%; $p=0,023$), 3 судини – у 20% (серед жінок – у 10%; $p=0,023$), тоді як щодо двохсудинного ураження статистично достовірної відмінності виявлено не було (28,4% серед чоловіків проти 20% серед жінок ($p=0,13$)). Стеноз ПМША був виявлений у 61% чоловіків та тільки у 25%

жінок ($p=0,018$), причому у чоловіків у 4,5 рази частіше траплялася субокклюдія та окклюдія цієї артерії (23% та 5% відповідно; $p<0,01$). Чоловікам у 1,5 рази частіше виконували стентування КА у порівнянні з жінками (30,5% та 20%, $p=0,052$, різниця близька до достовірної). У жінок з ГКС значення загальної КФК ($2,52\pm 0,18$ мккат/л) та КФК МВ ($0,07\pm 0,01$ мккат/л) були суттєво нижчі цих же показників серед чоловіків (загальна КФК – $5,38\pm 0,5$ мккат/л ($p=0,05$); КФК МВ – $0,39\pm 0,04$ мккат/л, $p=0,048$).

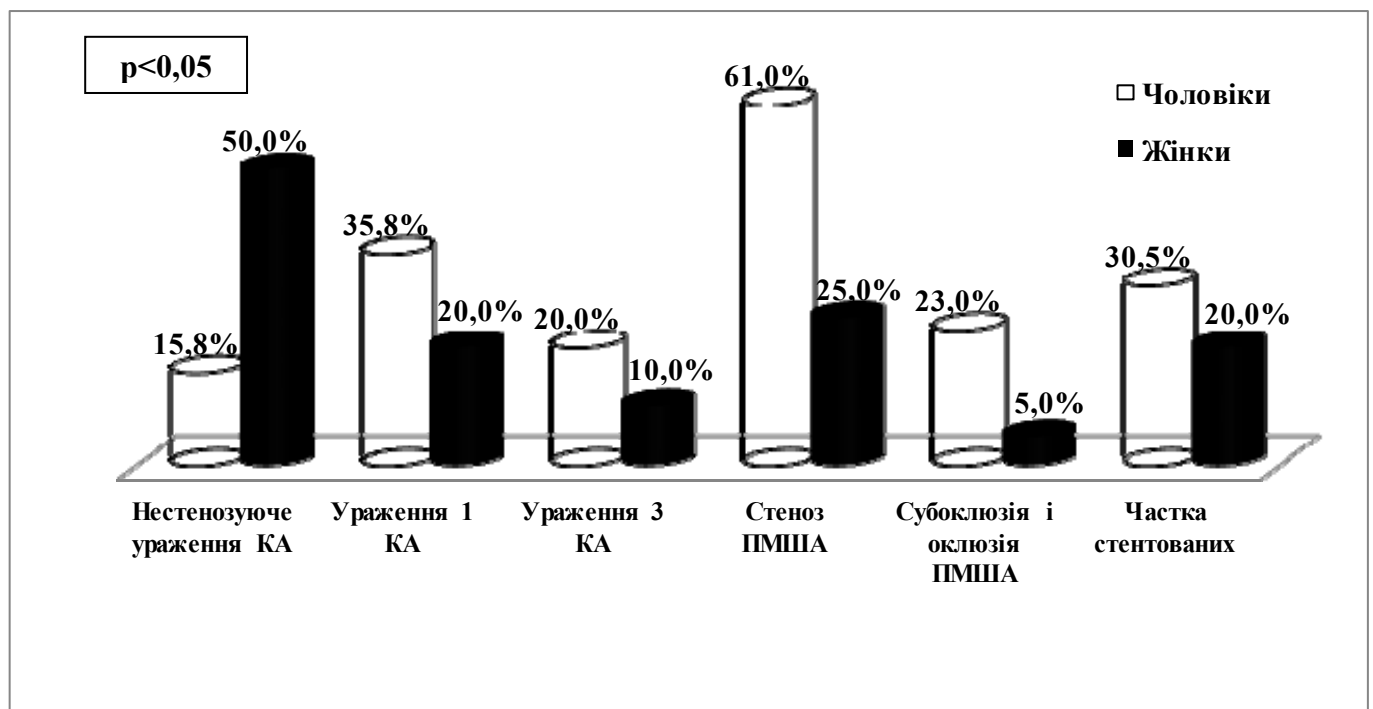


Рис.3.5. Гендерні особливості стану вінцевого русла у мешканців гірських населених пунктів Закарпаття

Достовірні відмінності при порівнянні даних пацієнтів з ІХС **віком до 50 років та старше 50 років** були виявлені за наступними показниками. Серед старших за віком пацієнтів тривалість АГ була майже в 1,5 рази довшою, ніж серед молодших пацієнтів ($7,66\pm 0,54$ р. та $5,36\pm 0,83$ р. відповідно, $p=0,048$). При порівнянні даних ЕхоКГ у хворих старше 50 років спостерігалась гіпертрофія МШП ($1,19\pm 0,02$ см проти $1,1\pm 0,03$ см у хворих молодше 50 років; $p=0,011$) та ЗС ЛШ ($1,12\pm 0,01$ проти $1,04\pm 0,03$; $p=0,034$),

дилатація ЛП ($4,12 \pm 0,05$ см проти $3,92 \pm 0,06$ см в гр. 3; $p < 0,01$) і діастолічна дисфункція ЛШ ($E/A - 0,84 \pm 0,04$, в групі порівняння – $0,99 \pm 0,06$; $p = 0,05$). Знайдені ЕхоКГ відмінності найбільш імовірно є наслідком тривалішої АГ у осіб старшої за віком групи. У хворих віком до 50 років відмічали вищі показники гемоглобіну (Hb) та гематокриту (Ht) – $154,9 \pm 2,39$ г/л та $52,2 \pm 0,01\%$ у порівнянні з хворими віком старше 50 років (Hb – $144,7 \pm 2,14$ г/л ($p < 0,01$), а Ht – $48,4 \pm 0,01\%$; $p < 0,01$) та більш низькі показники ШОЕ ($9,2 \pm 1,5$ мм/год в порівнянні з $14,8 \pm 1,25$ мм/год у хворих старше 50 років; $p < 0,01$). У осіб молодше 50 років переважав правий тип коронарного кровотоку (у 77,4% проти 57,1%, $p = 0,14$, статистично не достовірна різниця), тоді як лівий та збалансований типи траплялися лише у 22,6% порівняно з 42,8% у старших пацієнтів ($p = 0,021$); ураження ОГ ЛВА серед осіб молодше 50 років траплялося майже у 2 рази рідше порівняно з особами старше 50 років (22,0 проти 42,9%, $p = 0,022$), ураження ПВА виявлялося майже у 2,5 рази рідше (19,3%, проти 48,8%, $p = 0,11$), оклюзія чи субоклюзія ПВА у 8 разів рідше (3,2% проти 26,2%), тоді як частота ураження ПМША в обох групах статистично не відрізнялася (35,1% проти 38,4%). Якщо серед молодших за віком осіб з ІХС превалювало ураження односудинне (48,4% проти 28,6% у групі порівняння, $p = 0,028$) та односегментне ураження (45,2 проти 23,8%, $p = 0,017$), то серед старших за віком осіб удвічі частіше спостерігалось трохсудинне ураження (21,4 проти 9,7%, $p = 0,11$), у 2,5 рази частіше двохсудинне ураження (32,1% проти 12,9%, $p < 0,01$) та у 4 рази частіше виявлялося ураження трьох та більше сегментів ВА (41,6% проти 9,7%, $p < 0,01$) порівняно з особами молодше 50 років

Якщо серед хворих з **Q-ІМ** переважав правий тип кровопостачання (у 73,7%), то у пацієнтів з **не Q-ІМ** в 3,5 рази частіше зустрічався лівий та збалансований типи (51,3% проти 26,3% при Q-ІМ; $p < 0,01$). Гіпокінез стінок ЛШ серед хворих з великовогнищевим ІМ зустрічався удвічі частіше – 84,2% проти 40,5% у пацієнтів з дрібновогнищевим ІМ ($p < 0,01$), причому гіпокінез

передньо-перегородкових сегментів спостерігався у 26,3 та 5,4% ($p=0,03$), гіпокінез нижньої стінки – у 23,7 та 5,4% ($p=0,025$), гіпокінез задньо-базальних сегментів – у 39,5 та 18,9% відповідно ($p=0,042$). Більше чвертини хворих з Q-ІМ мали аневризму ЛШ (26,3%, із них у 21,1% була аневризма верхівки), в групі з дрібновогнищевим інфарктом таких було всього 2,7% ($p<0,01$). Ураження ПМША в 1,5 рази частіше спостерігалось при Q-ІМ (65,8% проти 45,9% при не Q-ІМ; $p=0,048$), причому якщо частота стенозів була співставима, то субокклюдія та окклюдія цієї артерії майже в 4 рази частіше спостерігалася саме у хворих з Q-ІМ (31,6% проти 8,1% відповідно; $p<0,01$); подібне співвідношення спостерігалось і відносно ураження ПВА: субокклюдія та окклюдія зустрічалась у 47,4% пацієнтів з великовогнищевим та у 13,5% хворих з дрібновогнищевим ІМ ($p<0,01$). Обстежені з не Q-ІМ мали суттєво кращі ЕхоКГ показники: ФВ становила $55,5\pm 0,87$ % проти $46,6\pm 1,5$ % при Q-ІМ ($p<0,01$), товщина МШП – $1,20\pm 0,03$ та $1,12\pm 0,03$ см ($p=0,05$); товщина ЗС ЛШ – $1,13\pm 0,03$ та $1,01\pm 0,02$ см відповідно ($p<0,01$); в той же час передньо-задній розмір ЛП та показники діастолічної функції у цих групах статистично не відрізнялись. У хворих з не-Q-ІМ був виявлений нижчий рівень глікемії – $4,47\pm 0,18$ проти $5,5\pm 0,52$ ммоль/л у групі порівняння ($p=0,051$).

Хворі без АГ були суттєво молодшими за пацієнтів з АГ – $50,5\pm 2,34$ та $57,2\pm 0,89$ р. відповідно ($p=0,011$). Серед хворих з гіпертензією було в 4,5 рази більше жінок, ніж серед пацієнтів, що не мали гіпертензії – 20,4% проти 4,5% серед досліджуваних без АГ ($p=0,013$), тоді як частка чоловіків у цих двох групах статистично не відрізнялася. Очікуваною виявилася і різниця в показниках ЕхоКГ, зокрема те, що у хворих з АГ спостерігалась гіпертрофія стінок ЛШ та дилатація ЛП: товщина МШП – $1,18\pm 0,02$ см ($1,09\pm 0,03$ см у хворих без АГ; $p=0,020$), товщина ЗС ЛШ – $1,1\pm 0,02$ см проти $1,04\pm 0,03$ см ($p=0,06$), діаметр ЛП – $4,11\pm 0,04$ см (у порівнюваній групі – $3,89\pm 0,12$ см; $p=0,047$). У 9,7% гіпертоніків був виявлений ЦД, в той час як в протилежній

групі ЦД не зустрічався ($p < 0,01$). Внаслідок більш високої частоти ЦД, хворі з АГ мали вищий рівень цукру в крові – $4,9 \pm 0,24$ ммоль/л проти $4,2 \pm 0,17$ ммоль/л ($p = 0,02$) у групі без АГ. Частота виникнення нестабільної стенокардії серед обстежених хворих, що не мали гіпертензії, становила 9,1% (усі випадки за рахунок вперше виниклої стенокардії), що у 2 рази рідше, ніж у осіб з гіпертензією – 17,2% (6,5% вперше виникла, 5,3 % прогресуюча, 5,4% рання післяінфарктна стенокардія; $p = 0,016$).

Достовірні відмінності, виявлені при порівнянні даних **хворих, у яких стенокардія з'явилася після ІМ**, та у пацієнтів з наявністю стенокардії до ІМ відображені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9.

Показники мешканців гірських населених пунктів, у яких стабільна стенокардія з'явилася до ІМ та у післяінфарктний період

Критерій	Стенокардія з'явилася до ІМ (n= 31)	Стенокардія з'явилася після ІМ (n= 54)	p
Середній вік, р.	59,5±1,47	53,3±1,34	<0,01
Тривалість стенокардії, р.	5,48±0,98	1,5±0,35	<0,01
Обтяжений анамнез	19,2%	11,1%	0,051
ПВА: частота стенозування	65,4%	44,4%	0,047
З них оклюзії	34,6%	15,6%	0,045
ОГ ЛВА: частота стенозування	57,7%	40%	0,049
ПМША: частота стенозування	55,6%	57,7%	0,48
Гіпокінез задньо-базальних сегментів	46,2%	20%	0,021

Продовження табл. 3.9.

Критерій	Стенокардія з'явилася до ІМ (n= 31)	Стенокардія з'явилася після ІМ (n= 54)	p
Ураження 1 ВА	35,6%	15,4%	0,041
Багатосегментне ураження ВА (≥ 3 сегменти)	11,1%	27%	0,041
Нб, г/л	142,4±3,4	151,1±2,21	0,038
Нт, %	47,6±0,8	51,2±0,6	<0,01
ШОЕ, мм/год	17,9±2,55	11,3±1,23	0,025
ПІ, %	96,1±1,64	90,4±1,36	0,019
МНВ	1,04±0,03	1,12±0,03	0,05

Примітки. ІМ – інфаркт міокарда, ВА – вінцева артерія, ПВА – права вінцева артерія, ОГ ЛВА – огинаюча гілка лівої вінцевої артерії, Нб – гемоглобін, Нт – гематокрит, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, ПІ – протромбіновий індекс, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

Аналізуючи таблицю 3.9., слід зазначити, що особи, які мали стенокардію до моменту ІМ були в середньому на 6 років старшими, симптоми стенокардії на момент КВГ відмічали протягом 5,5 років, у них у 1,5 рази частіше виявлялося ураження ПВА та ОГ ЛВА, а оклюзія ПВА – у 2 рази частіше, наслідком чого стала у 2,5 рази вища частота гіпокінезу задньо-базальних сегментів. З іншого боку, серед осіб, у яких стенокардія з'явилася лише після ІМ, у 2,5 рази частіше спостерігалось багатосегментне ураження ВА, у 2 рази рідше – ураження 1 вінцевої артерії, в той же час частота ураження ПМША, частота 2-ох та 3-охсудинного уражень статистично не відрізнялася. Пацієнтам з **нестабільною стенокардією** (НС) удвічі частіше проводили стентування, ніж пацієнтам зі **стабільною стенокардією** – 56,3% проти 29,2% (p=0,07). У осіб з НС спостерігалась дилатація ЛП – 4,1±0,04 см,

тоді як в порівнюваній групі розміри ЛП були збережені – $3,86 \pm 0,1 \text{ см}$ ($p=0,037$).

Порівняння показників хворих зі стабільною стенокардією напруження без ІМ та пацієнтів зі стенокардією напруження та післяінфарктним кардіосклерозом дало такі результати (див. табл. 3.10.). У пацієнтів, які мали в анамнезі перенесений ІМ, порівняно з особами, що мали лише стенокардію, утричі частіше виявляли ураження ПВА переважно за рахунок її субоклюзії та оклюзії та у 6 разів частіше спостерігалось ураження кількох сегментів ПВА; у 2,5 рази частіше відмічали ураження ОГ ЛВА та у 3 рази частіше стеноз одного її сегмента; у той же час значимих відмінностей щодо частоти ураження ПМША, ступеня її стенозування та кількості уражених сегментів виявлено не було. Загалом у осіб з післяінфарктним кардіосклерозом односудинне ураження ВА траплялося у 1,5 рази рідше, 2-охсудинне – утричі частіше, а 3-охсудинне – удвічі частіше порівняно з особами, які мали лише стабільну стенокардію. Наслідком гіршого стану вінцевого русла була вища частота виявлення гіпокінезії задньо-базального і нижнього сегментів лівого шлуночка та серцевої недостатності II А стадії у осіб, що перенесли ІМ.

Таблиця 3.10.

Показники пацієнтів, мешканців гірських населених пунктів, зі стабільною стенокардією без інфаркта міокарда та з післяінфарктним кардіосклерозом

Критерій	Післяінфарктний кардіосклероз (n=85)	Стенокардія напруження без ІМ (n=39)	p
Частота СН II А стадії	84,5%	59%	<0,01
Частота ЦД	11,3%	2,6%	0,051
Цукор крові, ммоль/л	5,07	4,33	0,039

Продовження табл. 3.10.

ПВА: частота ураження	52,1%	18%	<0,01
окклюзія+субокклюзія/стеноз	29,6/22,5 %	0/18 %	<0,01
ураження 1 сегм. / ≥ 2 сегм.	36,6/ 15,5%	15,4/2,6 %	<0,01
ОГ ЛВА: частота ураження	46,5%	18%	0,023
окклюзія+субокклюзія/стеноз	17/29,5 %	7,7/10,3 %	0,023
ураження 1 сегм./ ≥ 2 сегм.	38/8,5 %	10,3/7,7 %	0,019
Ураження 1 ВА/ 2 ВА/ 3 ВА	29,6/ 35,2/ 21,1 %	43,6/ 12,8/ 10,3	<0,01
ГНС	2,8%	18,0 %	0,015
Ураження 2 сегментів ВА	18,3%	10,3%	<0,01
Ураження ≥ 3 сегментів ВА	39,5%	18,0%	<0,01
Гіпокінез (загальна частота):	62,0%	20,5%	<0,01
Передньо-перегородковий	16,9%	7,7%	0,052
Верхівковий сегмент	18,3%	7,7%	0,037
Задньо-базальний сегмент	29,6%	7,7%	<0,01
Нижній сегмент	14,1%	0%	<0,01

ПРИМІТКИ: ІМ – інфаркт міокарда, СН – серцева недостатність, ЦД – цукровий діабет, ВА – вінцева артерія, ПВА – права вінцева артерія, ОГ ЛВА – огиначаюча гілка лівої вінцевої артерії, ГНС – гемодинамічно незначимий стеноз.

ВИСНОВКИ.

1. Гемодинамічно значимі стенози траплялися тільки у половини жінок та у 85% чоловіків, що мешкають у гірських населених пунктах. Серед чоловіків удвічі частіше спостерігалось ураження 1 та 3 ВА, а частота ураження ПМША серед них у 2,5 рази перевищувала цей же показник серед жінок, причому оклюзія і субокклюзія ПМША виявлялася у 4,5 рази частіше; показники КФК та КФК МВ при ГКС були значно вищими серед чоловіків. У жінок удвічі частіше траплялась нестабільна стенокардія, а частка жінок з ІХС серед хворих з АГ майже у 5 разів перевищувала їх відсоток серед хворих з ІХС без АГ.

2. Серед горян з ІХС віком до 50 років переважали односудинне та односегментне ураження, вони мали пограничні розміри стінок ЛШ та ЛП. Половина гірських мешканців з ІХС старше 50 років мала 2-ох та 3-ох судинне ураження ВА, частота ураження ПВА та ОГ ЛВА була удвічі вищою за осіб молодше 50 років.
3. Частота ураження ПВА і ПМША була у 1,5 рази вищою серед хворих з великовогнищевим ІМ, причому частота окклюзії та субоклюзії цих артерій серед пацієнтів з Q-ІМ була вищою у 4 рази порівняно з особами з не Q-ІМ; у той же час частота ураження основного стовбура ЛВА та ОГ ЛВА була співставима. Особи, які мали стенокардію до моменту ІМ були в середньому на 6 років старшими, у них в 1,5 рази частіше виявлялося ураження ПВА та ОГ ЛВА, а оклюзія ПВА – у 2 рази частіше порівняно з особами, у яких симптоми стенокардії з'явилися лише після ІМ.

3.4. КЛІНІЧНІ, АНГІОГРАФІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ МЕШКАНЦІВ НАСЕЛЕНИХ ПУНКТІВ ЗАКАРПАТТЯ, ЩО НЕ МАЮТЬ ГІРСЬКОГО СТАТУСУ.

Для виявлення закономірностей перебігу ІХС всередині "не гірської" популяції було обстежено 145 хворих на ІХС, мешканців населених пунктів Закарпатської області, що не мають гірського статусу (надалі "рівнинні мешканці"), які знаходилися на лікуванні в ЗОККД м. Ужгород (далі "клініка") з березня 2008 по березень 2013 року, яким була проведена КАГ.

У групі пацієнтів з рівнинних населених пунктів отримали наступні середні значення: вік на момент госпіталізації – $54,56 \pm 0,87$ р., вік на момент ІМ – $52,29 \pm 0,44$ р., середня тривалість стенокардитичних проявів $2,92 \pm 0,38$ р., тривалість АГ – $7,03 \pm 0,41$ р. Співвідношення чоловіки/жінки становило

80,2%/19,8%, нестабільна стенокардія зустрічалася у 10,7%, гострий ІМ – 6,7%, а ФП – у 9,1%.

При порівнянні даних **чоловіків** та **жінок** були виявлені достовірні відмінності щодо віку пацієнтів – $53,62 \pm 1,02$ р. проти $58,29 \pm 1,42$ р. ($p=0,01$), товщини МШП – $1,18 \pm 0,02$ проти $1,08 \pm 0,04$ см ($p=0,049$), частки осіб з Q-ІМ та осіб без ІМ – 37,1% та 26,8% серед чоловіків та 16,7% та 45,8% серед жінок ($p=0,029$), тоді як частка осіб з не-Q-ІМ статистично не відрізнялася – 36,1 та 37,5% відповідно (див. рис 3.6.). Акінез передньо-перетинкової ділянки спостерігався у 18,6% чоловіків та лише у 2,1% жінок ($p=0,013$), акінез нижньої ділянки ЛШ – у 15,5 та 4,2% відповідно ($p=0,042$), аневризма ЛШ – у 17,5% проти 4,2% ($p=0,022$).

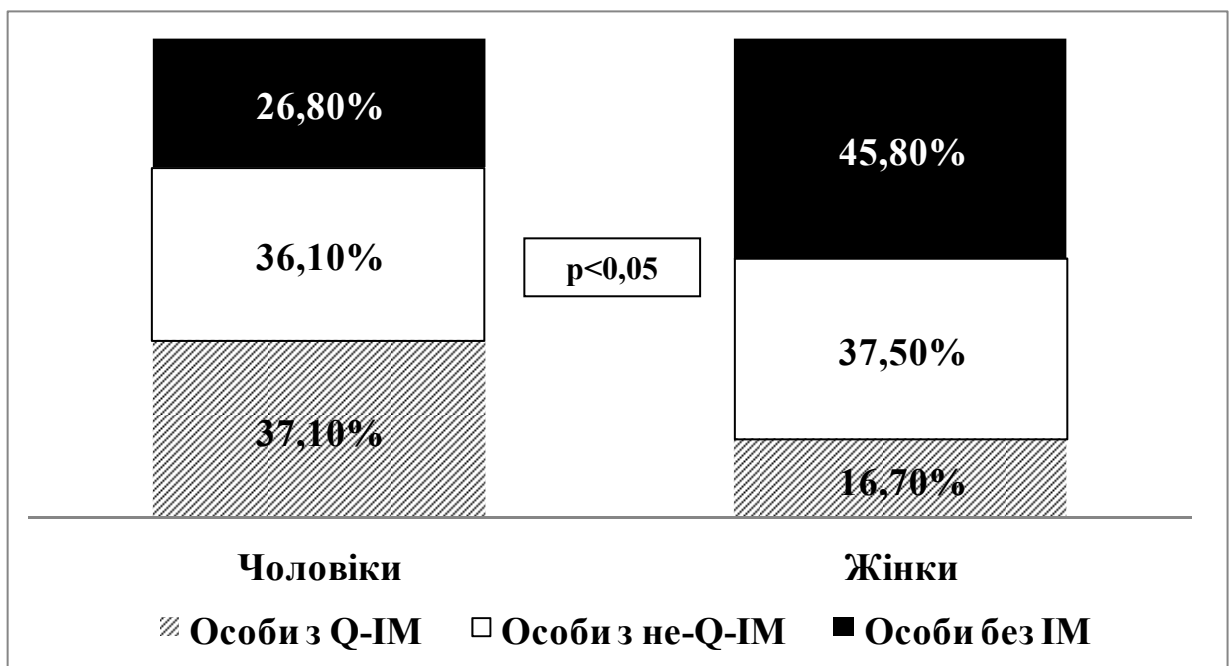
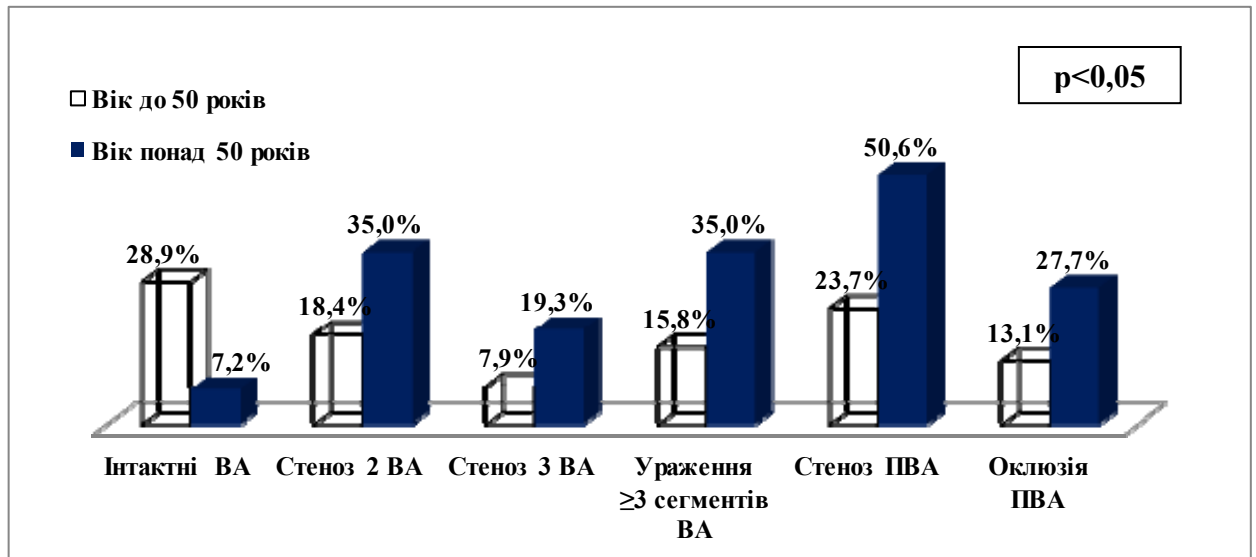


Рис 3.6. Гендерні розбіжності у залежності від інфаркту міокарда в анамнезі

Достовірні відмінності при порівнянні пацієнтів **віком до 50 років** та **віком понад 50 років** були виявлені за наступними показниками. Тривалість АГ у осіб старше 50 років була майже в 1,5 рази довшою, ніж у осіб молодших за 50 років ($7,78 \pm 0,51$ р. та $4,73 \pm 0,51$ р. відповідно, $p<0,01$); тривалість симптомів стенокардії у пацієнтів старших 50 років становила

3,6±0,51 р., тоді як у порівнюваній групі 1,41±0,43 р. ($p<0,01$). Частка жінок серед осіб старших 50 років становила 24,1%, а серед пацієнтів до 50 років – 10,5% ($p=0,05$). У 13,3% осіб старших 50 років спостерігалася ФП, тоді як у порівнюваній групі ФП не траплялася ($p<0,01$); ЦД мали 20,5% осіб старших 50 років та тільки 2,6% осіб молодших 50 років ($p<0,01$).

Щодо стану вінцевого русла (див. рис. 3.7), то серед осіб старшої за віком групи лише у 7,2% було виявлено інтактні ВА, тоді як у порівнюваній групі таких пацієнтів було 28,9% ($p<0,01$), в той же час відсоток осіб з гемодинамічно незначимим стенозом та стенозуючим ураженням однієї ВА статистично не відрізнялися.



Примітки. ВА – вінцеві артерії, ПВА – права вінцева артерія

Рис.3.7. Вікові особливості стану вінцевого русла у мешканців рівнинних населених пунктів Закарпаття

Щодо анатомії ураження ВА, то серед старших пацієнтів ураження ПВА спостерігалася у 50,6% осіб, серед яких 27,7% мали субоклюзію та оклюзію цієї артерії, тоді як у молодшій віковій групі ПВА була уражена лише у 23,7% осіб ($p=0,0047$), а субоклюзія та оклюзія спостерігалася у

13,1% ($p=0,002$). У осіб старше 50 років частіше спостерігалось ураження 2 ВА (у 35%) та 3 ВА (у 19,3%), у осіб молодше 50 років ці цифри були вдвічі меншими і становили відповідно 18,4% та 7,9% ($p<0,01$); крім того у хворих віком 50 та більше років удвічі частіше спостерігалось багатосегментне (3 і більше сегментів) ураження ВА – 35,0% проти 15,8%.

При порівнянні даних ЕхоКГ у хворих старше 50 років спостерігалась гіпертрофія МШП ($1,19\pm0,02$ см проти $1,09\pm0,03$ см у хворих молодше 50 років; $p<0,01$) та дилатація ЛП ($4,25\pm0,07$ см проти $3,97\pm0,07$ см; $p<0,01$). У хворих віком старше 50 років відмічали нижчий рівень лейкоцитів – $6,2\pm0,2$ Г/л проти $6,95\pm0,3$ Г/л ($p=0,04$) та вищий рівень цукру крові – $4,9\pm0,2$ проти $4,1\pm0,1$ ммоль/л ($p<0,01$).

Пацієнти з **Q-ІМ** були на 5,4 років молодшими за осіб з **не-Q-ІМ** – $50,8\pm1,6$ р. проти $56,2\pm1,3$ р; $p=0,01$, у них значно рідше траплялася супутня ФП (у 2,3% проти 15,9% серед осіб з дрібновогнищевим ІМ; $p=0,02$), майже утричі частіше виявлялася аневризма ЛШ (у 32,5% проти 11,4% серед осіб з дрібновогнищевим ІМ, $p=0,02$). Особи з не-Q-ІМ мали кращі показники систолічної функції ЛШ: ФВ у цій групі становила $51,5\%\pm1,5\%$, тоді як у групі порівняння – $47,7\%\pm1,3\%$ ($p=0,048$); інфарктні зміни нижньої стінки ЛШ на ЕКГ у осіб з не-Q-ІМ виявлялися у 2 рази рідше – 18,2% проти 37,2% ($p=0,02$), хоча жодних відмінностей щодо анатомії ураження КА у порівнюваних групах знайдено не було. Хворі, які перенесли великовогнищевий ІМ, мали вищий рівень лейкоцитів ($7,2\pm0,3$ Г/л проти $5,8\pm0,3$ Г/л, $p<0,01$) та нижчий рівень ЗХС ($4,4\pm0,2$ ммоль/л та $5,0\pm0,2$ ммоль/л, $p=0,05$).

Достовірні відмінності, виявлені при порівнянні даних осіб, у яких **стенокардія з'явилася після ІМ**, та у пацієнтів з наявністю **стенокардії до ІМ** відображені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11.

Показники мешканців рівнинних населених пунктів, у яких стабільна стенокардія з'явилася до ІМ та у післяінфарктний період

Критерій	Стенокардія з'явилася до ІМ (n= 17)	Стенокардія з'явилася після ІМ (n=70)	p
Середній вік, р.	58,3±1,6	51,0±1,5	<0,01
Тривалість стенокардії, р.	4,68±1,2	1,9±0,4	0,038
Вік на момент ІМ, р.	57,6±0,2	48,2±0,6	<0,01
Стеноз ВА/Інтактні ВА	96,3/3,7%	71,7/21,7%	<0,01
ОГ ЛВА: частота ураження	55,6%	19,6%	<0,01
ОГ ЛВА: частота стенозів	37,0%	13,0%	<0,01
Гіпокінез задньо-базальних сегментів	29,6%	10,9%	0,051
Ураження 3 ВА	29,6%	10,9%	<0,01
Ураження ≥ 3 сегментів ВА	48,1%	23,9%	0,012
Товщина МШП, см	1,24±0,03	1,10±0,03	<0,01
ШОЕ, мм/год	17,5±1,8	11,0±1,2	<0,01
АлАТ, мккат/л*год	0,73±0,05	1,09±0,07	<0,01

ПРИМІТКИ: ІМ – інфаркт міокарда, ВА – вінцеві артерії, ОГ ЛВА – огинаюча гілка лівої вінцевої артерії, МШП – міжшлуночкова перегородка, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, АлАТ – аланінамінотрансфераза

Згідно результатів таблиці 3.11. пацієнти, у яких симптоми стенокардії з'явилися лише після ІМ, на момент КВГ були на 7 років молодшими, а на момент ІМ були молодшими майже на 9 років. У той же час серед осіб, у яких симптоми стенокардії були до ІМ, майже втричі частіше виявлялися стенозуюче ураження ОГ ЛВА та як наслідок гіпокінез задньо-базальних сегментів ЛШ; частота трохсудинного ураження у цих пацієнтів була втричі

вищою, а частота багатосегментного ураження – удвічі вищою за частоту порівнюваної групи.

Порівняння показників хворих з **стабільною стенокардією без ІМ** та пацієнтів з **стабільною стенокардією та післяінфарктним кардіосклерозом** дало такі результати (див. табл. 3.12). Виявилося, що у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом майже удвічі частіше траплялося ураження 2 та 3 ВА, удвічі частіше спостерігалися субоклюзія і оклюзія ПВА, у кілька разів частіше діагностували гіпокінез різних стінок ЛШ порівняно з особами, які мали лише стенокардію напруження. Наслідком гіршого стану вінцевого русла у осіб з ІМ в анамнезі була вища частота виявлення СН II А стадії за класифікацією Василенко-Стражеско.

Таблиця 3.12.

Показники пацієнтів, мешканців рівнинних населених пунктів, зі стабільною стенокардією без інфаркта міокарда та з інфарктом міокарда в анамнезі

Критерій	Стенокардія напруження та післяінфарктний кардіосклероз (n=87)	Стенокардія напруження без інфаркту міокарду (n=40)	p
Частота СН II А стадії	83,5%	47%	<0,01
ПВА: окклюдія+субокклюдія	28,4%	14,8%	0,05
Ураження 1 ВА/ 2 ВА/ 3 ВА	30,1/ 32,9 / 17,8 %	34,4/ 18,8 / 9,4%	0,02
Гіпокінез:			
Передньо-перегородковий	21,9%	3,1%	<0,01
Верхівковий сегмент	19,2%	3,1%	0,01
Нижній сегмент	19,2%	6,3%	0,04
Обтяжена спадковість	24,7%	3,1%	<0,01

Хворі **без АГ** були суттєво молодшими за пацієнтів з **АГ** – $46,9 \pm 2,1$ р. та $56,3 \pm 0,9$ р. відповідно ($p < 0,01$); серед них не зустрічалася ФП, тоді як серед пацієнтів з гіпертензією ФП виявлялася у 11,2% осіб ($p < 0,01$); не траплялися серед пацієнтів без гіпертензії і випадки ЦД та ГПМК, тоді як 18,4% гіпертоніків мали ЦД ($p < 0,01$), а 6,1% – інсульт в анамнезі ($p = 0,01$). Очікуваною виявилася і різниця в показниках ЕхоКГ: у хворих з АГ спостерігалась гіпертрофія стінок ЛШ та дилатація ЛП: товщина МШП – $1,18 \pm 0,02$ см ($1,05 \pm 0,03$ см у хворих без АГ; $p < 0,01$), товщина ЗС ЛШ – $1,14 \pm 0,02$ см проти $1,0 \pm 0,02$ см ($p < 0,01$), передньо-задній розмір ЛП – $4,23 \pm 0,06$ см (у порівнюваній групі – $3,9 \pm 0,07$ см; $p < 0,01$); співвідношення Е/А у групі осіб з АГ становило $0,91 \pm 0,05$ та $1,12 \pm 0,1$ у осіб без гіпертензії. Щодо анатомії ураження ВА, то частота стенозів ПМША серед гіпертоніків була удвічі частішою, ніж у осіб з нормальним АГ – 44,9% проти 21,7% ($p = 0,022$), тоді як частота субоклюзій та оклюзій ПМША не відрізнялася; багатосегментне ураження ПМША було виявлено у 14,2% осіб з АГ та не траплялося серед осіб без АГ ($p = 0,01$), частота одnosegmentного ураження статистично не відрізнялася. Стан інших вінцевих артерій статистично не відрізнявся у порівнюваних групах.

Середній вік хворих, у яких було **виявлено післяінфарктну аневризму** ЛШ становив $49,3 \pm 2,3$ р., вони були на 6 років молодшими за осіб **що не мали аневризму**, вік яких становив $55,5 \pm 0,9$ р. ($p = 0,022$). Частка жінок серед осіб без аневризми ЛШ становила 19,4%, що майже в 4 рази перевищувало частку жінок у групі порівняння (5,6%; $p = 0,02$). Серед пацієнтів з аневризмою ЛШ не траплялося ФП та ГПМК в анамнезі, тоді як у 10,7% осіб без аневризми ЛШ зустрічалася ФП ($p < 0,01$), а ГПМК в анамнезі було виявлено у 4,9% осіб без аневризми ЛШ ($p = 0,013$). У осіб з аневризмою стентування ВА проводилося у 2 рази рідше ніж у осіб без аневризми – 16,7% проти 36,9% ($p = 0,05$).

У обстежених осіб, яким **проводилося стентування ВА** давність ІМ у середньому становила $0,82 \pm 0,16$ р., тоді як у пацієнтів, яким **стентування не проводилося (інтактні ВА, гемодинамічно незначимі стенози, ураження основного стовбуру ЛКА, технічна неможливість встановлення стента, наявність хронічної післяінфарктної аневризми)**, давність ІМ становила $2,96 \pm 0,56$ р. Частота виявлення хронічних післяінфарктних аневризм у стентованих пацієнтів була у 2,5 рази меншою, ніж у нестентованих пацієнтів – 7,3% проти 18,8% відповідно ($p=0,048$). У пацієнтів, яким проведено стентування ВА, у 2 рази частіше спостерігалось ураження однієї ВА (46,3% проти 22,5%; $p=0,01$) та удвічі частіше спостерігалось двохсудинне ураження (41,5% проти 23,8% серед осіб без стентування, $p=0,01$), тоді як частота трьохсудинного ураження серед порівнюваних груп статистично не відрізнялася. Серед стентованих осіб лише 19,5% не мали ураження ПМША, тоді як серед нестентованих таких осіб було 46,2% ($p=0,014$)

ВИСНОВКИ.

1. Чоловіки з рівнинних населених пунктів на момент госпіталізації були майже на 5 років молодшими за жінок, у них спостерігалася гіпертрофія ЛШ, серед них у 2,5 рази частіше відмічався Q-ІМ, було у 2 рази менше осіб без ІМ у анамнезі, у чоловіків у 4 рази частіше виявляли післяінфарктну аневризму ЛШ порівняно з жінками з рівнинних населених пунктів.

2. Пацієнти старше 50 років з ІХС мали у 2,5 рази довшу тривалість АГ, наслідком чого була наявність гіпертрофії МШП та дилатація ЛП; 13,3% осіб старше 50 років мали ФП, а 20,5% – ЦД, серед них удвічі частіше виявлялося двох- та трьохсудинне ураження ВА, багатосегментне ураження ВА та ураження ПВА.

3. Q-ІМ у мешканців рівнинних населених пунктів виникав на 5,4 років раніше за не-Q-ІМ, утричі частіше супроводжувався аневризмою ЛШ,

серед пацієнтів з великовогнищевим ІМ у 2 рази частіше виявлялися інфарктні зміни нижньої стінки ЛШ.

4. Наявність АГ у рівнинних пацієнтів з ІХС асоціювалася з старшим віком, гіпертрофією ЛШ, дилатацією ЛП, діастолічною дисфункцією, 11,2 % мали супутню ФП, 18,4% – ЦД, а 6,1% осіб з АГ – інсульт у анамнезі, удвічі частіше серед них виявляли стеноз ПМША порівняно з особами з ІХС без АГ.

5. Пацієнти, які не мали симптомів стенокардії до ІМ, на момент самого ІМ були на 9 років молодшими за осіб, що мали стенокардію до ІМ (48,3 р. проти 57,6 р.), серед них утричі рідше виявляли стенозуюче ураження ОГЛВА, трьохсудинне ураження виявлялося утричі рідше, а багатосегментне удвічі рідше.

5. Стентування ВА пацієнтам з рівнинних населених пунктів виконувалося у межах до 0,8 року з моменту ІМ. При 1 та 2 судинному ураженні у нашій когорті пацієнтів відношення шансів на реперфузію через стентування або АКШ становило 2:1, а при трьохсудинному 1:1.

3.5. ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ СЕРЕД МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ВИСОТНИХ РЕГІОНІВ ЗАКАРПАТТЯ

Фактором особливого ризику у хворих на ІХС є цукровий діабет (ЦД). На даний момент по темпам збільшення частоти ЦД можна говорити про його епідемію. Хворі, які мають поєднання ІХС та ЦД, є більш вразливою групою пацієнтів і мають певні відмінності у клініко-лабораторних показниках. Переважна більшість дослідників схиляється до думки, що збільшення висоти проживання супроводжується зниженням вагових показників та резистентності до інсуліну [62,96,185,191].

Не дивлячися на високу поширеність ЦД, ожиріння та АГ у популяціях, що живуть на помірних висотах, смертність у цих популяціях нижча, ніж у низинних. Для вивчення питання, чи існують метаболічні та гемодинамічні відмінності, які можуть пояснити цей явний парадокс, провели одномоментне поглиблене дослідження загальної популяції, відібраної на Канарських островах в Іспанії, чисельністю 6729 осіб [59]. Фіксували висоту проживання, вік, ЧСС, АТ, індекс маси тіла (ІМТ), соціальну групу, фізичну активність, енергетичні витрати, вживання алкоголю, куріння, поширеність ЦД II типу та АГ. У підгрупі з 903 осіб визначили концентрацію загального холестерину (ЗХС) сироватки, глюкози, С-пептиду, лептину, резистину, розчинних лептинових рецепторів, розчинних CD40 лігандів (pCD40л) і оцінили інсулінорезистентність та індекс вільного лептину. Було знайдено зворотній зв'язок між висотою та ЧСС ($p < 0,001$), рівнем лептину ($p < 0,001$), індексом вільного лептину ($p < 0,001$), рівнем резистину ($p < 0,001$), та pCD40л ($p < 0,05$) та прямий зв'язок між висотою та АГ ($p < 0,01$), глікемією ($p < 0,05$), С-пептидом ($p < 0,001$), інсулінорезистентністю ($p < 0,001$), розчинними лептиновими рецепторами ($p < 0,05$). Зв'язок між сироватковим рівнем лептину, висотою, ожирінням та іншими факторами серцево-судинного ризику був проаналізований за допомогою біваріативних та мультіваріативних тестів [163]. Рівні лептину показали зворотню кореляцію з висотою, вираженою в метрах. Сироватковий рівень лептину знижується при зростанні висоти і ця асоціація може допомогти пояснити нижчий рівень серцево-судинної смертності на висоті. Зважаючи на те, що у осіб з ожирінням є прямий зв'язок між лептином і ЛПВЩ та зворотній з атерогенними ліпідними фракціями, було запропоновано гіпотезу про різні ролі зв'язаного і вільного лептину, причому вільний лептин є фактором серцево-судинного захисту у осіб з ожирінням.

Дослідження у Гангтоку (Індія) проводилося, щоб побачити ефект поліцилемії на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та визначити ступінь кореляції між Hb, HbA1c, глюкозою крові та ліпідним профілем у

хворих з ЦД II типу, що живуть на висоті 1768 м над рівнем моря [60]. HbA1c використовувався, як предиктор ризику довгострокових ускладнень ЦД, зокрема ІХС. Досліджувана когорта складалася з групи I (чоловіки з ЦД II типу з постпрандіальним рівнем глікемії (ППГ) < 200 мг/дл), групи II (чоловіки з ЦД II типу з ППГ > 200 мг/дл) та контрольної групи (здорові чоловіки, підібрані за віком). У групі I рівень HbA1c мав позитивну кореляцію з індексом атерогенності плазми, проте не мав зв'язку з рівнем співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ. У групі II ППГ та HbA1c мали позитивну кореляцію з ЗХС, ХС ЛПНЩ та співвідношенням ЗХС/ХС ЛПВЩ. Це показує, що вищий рівень ППГ асоціюється з більш атерогенним ліпідним профілем. Дослідження також виявило вищий рівень HbA1c у групі контролю у 7,61% та позитивну його кореляцію з ППГ ($r = 0,92$). Для передбачення ризику розвитку у майбутньому ІХС, рівні ППГ та індексу атерогенності можуть бути використані, як додаткові параметри.

Для того, щоб визначити стан вінцевого русла та особливості перебігу ІХС при наявності супутнього ЦД 2 типу у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття, ми проаналізували дані 111 пацієнтів з ІХС, що перебували на лікуванні у ЗОККД протягом 2008-2013 років, яким була виконана КАГ.

Середній вік хворих склав $58,9 \pm 1,01$ років; цукор крові – $6,3 \pm 0,26$ ммоль/л; розміри ЛП – $4,12 \pm 0,05$ см; товщина МШП – $1,19 \pm 0,02$ см; товщина ЗСЛШ – $1,12 \pm 0,05$ см; ФВ – $53,6 \pm 1,12\%$; Е/А – $0,92 \pm 0,05$. До складу загальної групи увійшло 24 жінки (21,6%) та 87 чоловіків (78,4%), осіб старше 50 років було 89 (80,2%), а молодших за 50 років – 22 (19,8%). У 41 пацієнта (36,9 %) тривалість АГ складала менше 5 років, у 59 хворих (53,1%) – більше 5 років, ще 11 пацієнтів (10,0%) взагалі не мали АГ.

Усіх пацієнтів ми розділили на 2 групи: **I група** – хворі без ЦД в анамнезі – 59 осіб (53,2%); **II група** – хворі з ЦД в анамнезі – 52 пацієнта (46,8%).

При порівнянні цих груп виявили, що пацієнти II групи були на 6 років старшими ($61,4 \pm 1,54$ р.) порівняно з пацієнтами без ЦД ($55,64 \pm 1,72$ р., $p < 0,01$). Тривалість АГ у I групі складала $6,3 \pm 0,72$ років, а у II групі – $8,96 \pm 0,76$ років ($p = 0,01$). У осіб з групи II частіше зустрічалася аневризма ЛШ – 17% та 5% відповідно ($p = 0,046$). Згідно даних ЕхоКГ у осіб без ЦД було виявлено пограничні розміри ЛП – $3,98 \pm 0,07$ см, у пацієнтів з ЦД – дилатація ЛП до $4,25 \pm 0,07$ см ($p < 0,01$).

Як свідчать дані табл. 3.13., серед пацієнтів з ЦД у 2 рази частіше спостерігалось ураження 3 вінцевих артерій та майже утричі рідше виявляли інтактні та малозмінені ВА порівняно з особами без ЦД, тоді як достовірних відмінностей по частоті одно- та двохсудинного ураження між порівнюваними групами виявлено не було.

Таблиця 3.13.

Структура груп пацієнтів з та без цукрового діабету
за кількістю уражених коронарних артерій

Кількість уражених ВА	Група I (пацієнти без ЦД) n=59	Група II (пацієнти з ЦД) n=52	P
Інтактні ВА та нестенозуюче ураження	32,2%	11,5%	0,041
Ураження 1 ВА	22,0%	13,5%	0,233
Ураження 2 ВА	22,0%	25,0%	0,482
Ураження 3 ВА	23,8%	50,0%	0,05

Примітки. ЦД – цукровий діабет, КА – коронарні артерії

Середній вік мешканців гірських населених пунктів, що мали ЦД становив $61,2 \pm 2,2$ року, тоді як у пацієнтів без діабету – $52,9 \pm 2,38$ року ($p = 0,01$). У 26,3 % горян, що мали ЦД, спостерігалось хронічне порушення мозкового кровообігу (ПМК) та була виявлена аневризма ЛШ, тоді як серед горян без ЦД ні хронічного ПМК ($p = 0,02$), ні аневризму не зустрічалось

($p=0,02$). У горян з ЦД спостерігалася дилатація ЛП – $4,33\pm 0,09$ проти $3,81\pm 0,1$ см при відсутності ЦД ($p<0,01$). Гірські мешканці з ЦД мали вищі рівні ШОЕ ($22,7\pm 2,6$ проти $13,6\pm 2,5$ мм/год, $p=0,017$), лейкоцитів крові ($6,5\pm 0,37$ та $5,4\pm 0,35$ Г/л, $p=0,044$) та у них частіше виявлялася мікроальбумінурія (у 47,4% проти 6,7%, $p<0,01$) порівняно з горянами без ЦД.

Середній вік мешканців населених пунктів без гірського статусу, що мали ЦД, склав $63,5\pm 1,66$ року, тоді як у пацієнтів без діабету – $56,6\pm 1,78$ року ($p<0,01$).

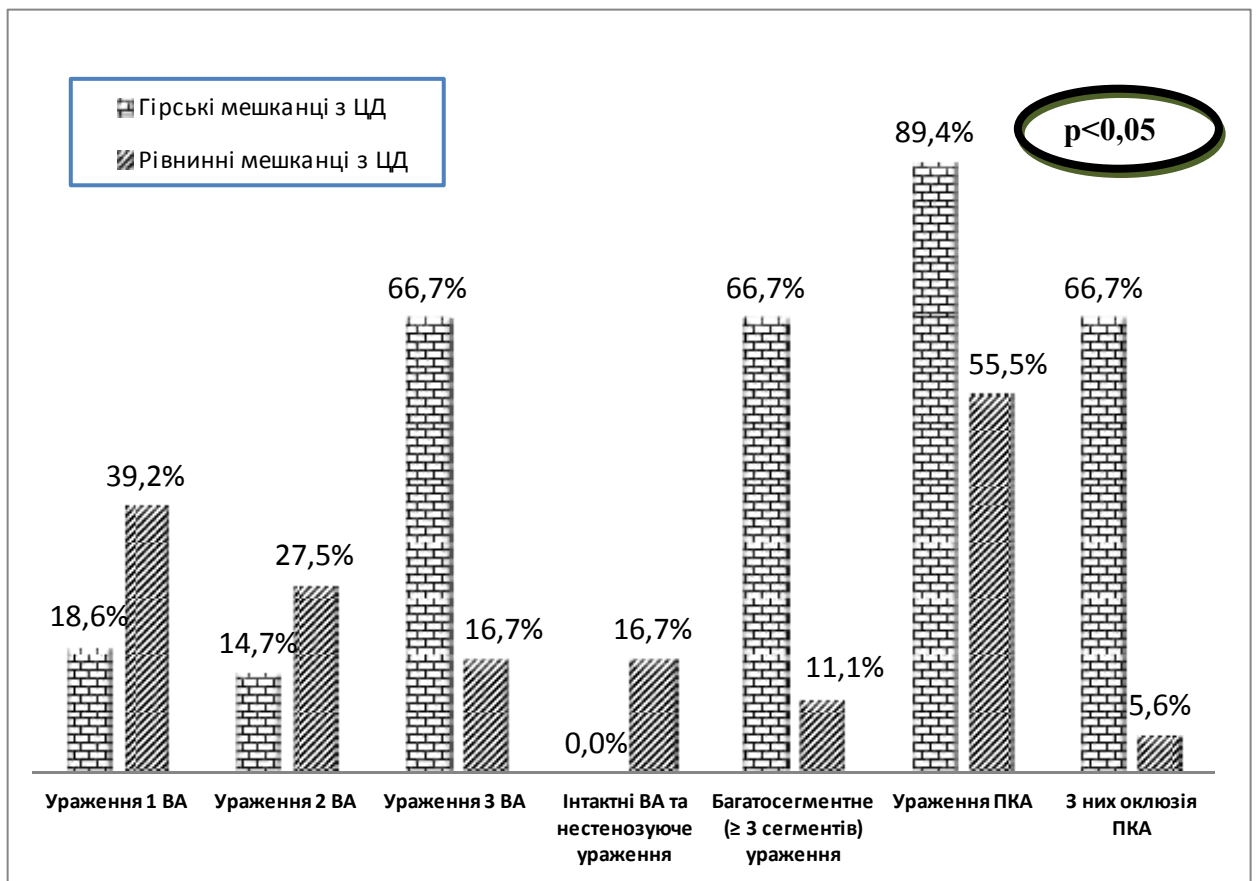


Рис. 3.8. Стан вінцевого русла у гірських та рівнинних мешканців з ЦД

Примітки: ЦД – цукровий діабет, ВА – вінцеві артерії, ПКА – права вінцева артерія

У 66,7% обстежених з ЦД з гірських регіонів було виявлено трохсудинне ураження ВА, односудинне – лише у 18,6%, а двохсудинне – у 14,7 % (див рис. 3.8.); серед мешканців рівнинних регіонів, навпаки ураження 3 ВА відмічали лише у 16,7% ($p<0,01$), тоді як переважав стеноз однієї ВА

(39,2% осіб, $p=0,022$) чи 2 ВА (у 27,5%, $p=0,041$); серед горян у 6 разів частіше відмічали ураження 3 та більше сегментів вінцевих артерій – 66,7% проти 11,1% серед рівнинних мешканців ($p=0,018$). Майже в усіх горян з ЦД (89,4%) спостерігалось ураження ПВА (33,3% мали стенози, 56,1% – оклюзію), а у рівнинних жителів ПВА була ушкоджена лише у 55,5% (оклюзія траплялась у 10 разів рідше – у 5,6%, $p<0,01$), тоді як достовірної різниці щодо ураження ПМША та ОГ ЛВА серед вказаних груп пацієнтів виявлено не було.

У **чоловіків** з ЦД тривалість АГ була на 3 роки довшою порівняно з чоловіками без діабету – $8,6\pm0,78$ та $5,6\pm0,62$ років відповідно ($p<0,01$). У 25% чоловіків з II групи виявлено гіпокінез верхівкового сегменту ЛШ, тоді як у I групі гіпокінез мали лише у 9% чоловіків ($p=0,048$). У групі чоловіків з ЦД було виявлено дилатацію ЛП – $4,33\pm0,08$ см, тоді як у порівнювальній групі спостерігалися пограничні розміри ЛП – $4,0\pm0,07$ см ($p<0,01$). Статеві відмінності щодо кількості уражених КА відображені на мал. 3.9.

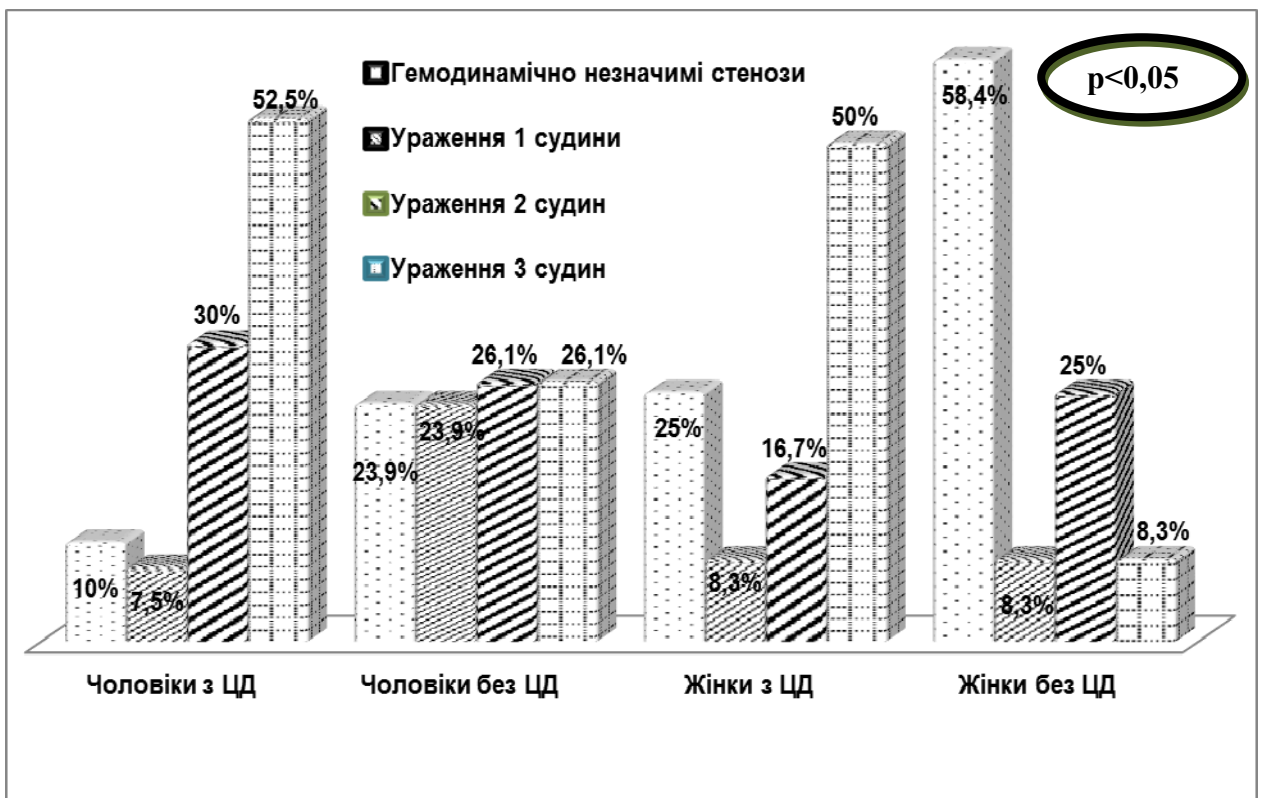


Рис. 3.9. Гендерні особливості щодо кількості уражених вінцевих артерій у осіб з та без цукрового діабету

Серед пацієнтів II групи **старше 50 років** тривалість АГ була довшою майже на 3 роки – $9,04 \pm 0,78$ р. проти $6,20 \pm 0,76$ р. у осіб старше 50-ти без діабету ($p=0,01$). Аневризма ЛШ у цій віковій групі виявлялася у 18,4% осіб з ЦД та лише у 2,5% хворих без діабету ($p=0,01$). Трьохсудинне ураження спостерігалось серед 53,1% осіб з ЦД і лише 12,5% пацієнтів без ЦД ($p=0,02$). Щодо одно- та двохсудинного ураження значимих відмінностей між порівнюваними групами виявлено не було.

Хворі з **Q-ІМ** з ЦД виявилися значно старшими за осіб, у яких ЦД не було ($60,9 \pm 1,76$ р. та $52,9 \pm 1,6$ р.; $p<0,01$). У 79% діабетиків з Q-ІМ в анамнезі відмічалася стенокардія до моменту інфаркту, тоді як у протилежній групі стенокардія до ІМ зустрічалася лише у 12 % пацієнтів ($p=0,04$).

Щодо пацієнтів з **не-Q-ІМ** та ЦД, то у них переважало трьохсудинне ураження (у 83,3%), тоді як у протилежній групі таких було лише 20% ($p=0,01$); у той же час серед пацієнтів з не-Q-ІМ без ЦД стеноз 1 ВА мали 40% хворих, а у групі II – лише 16,7% ($p=0,047$); частки хворих з ураженням 2 ВА в цих двох групах статистично не відрізнялися.

Для пацієнтів зі збереженою ФВ (**ФВ $\geq 55\%$**) та ЦД були характерні наступні особливості: більша тривалість АГ – $9,45 \pm 1,45$ р. порівняно з $5,92 \pm 1,13$ р. у пацієнтів без діабету ($p=0,038$); дилатоване ЛП – $4,1 \pm 0,13$ см проти $3,8 \pm 0,08$ см у групі порівняння ($p=0,05$); у хворих II групи 45% мали ураження 3 ВА (для порівняння у групі I лише 11,1% мали трьохсудинне ураження, $p=0,041$), у той же час лише 10,2% діабетиків мали гемодинамічно незначиме ураження ВА (серед пацієнтів без ЦД таких було 44,4%, $p=0,036$).

Щодо осіб з помірно зниженою ФВ ЛШ (**ФВ від 40 до 55%**), то гіпокінез нижнього відділу ЛШ мали 14,8% пацієнтів з II групи та 47,4% хворих I групи ($p<0,01$); у 25,9 % осіб II групи виявлено аневризму ЛШ, тоді як серед пацієнтів I групи аневризми ЛШ виявляли лише у 6,2% ($p=0,22$).

Усі особи з ЦД та **ФВ<40%** мали гіпокінез передньо-перетинкової ділянки ЛШ, натомість у групі без ЦД гіпокінез цієї ділянки спостерігався

лише у 40% пацієнтів. Тривалість АГ була довшою у пацієнтів з ЦД – $9,75 \pm 0,29$ проти $6,6 \pm 1,25$ р. у осіб без ЦД ($p=0,047$).

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ЦД порівняно з особами без ЦД були на 6 років старшими, мали на 2,5 роки довшу тривалість АГ, дилатоване ЛП, серед них удвічі частіше спостерігалось трохсудинне ураження ВА (50,0 проти 23,8), утричі рідше траплялися інтактні ВА (11,5 проти 32,2%), частіше траплялися анеризми ЛШ (17% проти 5%).
2. Не менше половини чоловіків, жінок, пацієнтів старше 50 років та хворих з не-Q-ІМ з ЦД мали трохсудинне ураження ВА незалежно від висоти проживання над рівнем моря.
3. У мешканців гірських населених пунктів з ЦД порівняно з рівнинними мешканцями з ЦД у чотири рази частіше спостерігалось ураження 3 ВА (66,7 проти 16,7%), у 6 разів частіше виявлялося ураження 3 і більше сегментів ВА, проте удвічі рідше траплялося ураження 1 та 2 ВА. Якщо частота ураження ПМША та ОГ ЛВА статистично не відрізнялися, то стенозуючий коронаросклероз ПВА значно частіше виявлявся серед горян (89,4% проти 55,5%).

Основні положення цього розділу висвітлені у публікаціях:

1. Куцин О.О. Коморбідний перебіг ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття /О.О.Куцин// Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 6. – с. 32-37. *(робота виконана одноосібно)*.
2. Куцин О.О. Клінічні та ангіографічні особливості перебігу ішемічної хвороби серця серед мешканців населених пунктів Закарпаття, що не мають гірського статусу. / О.О. Куцин, О.В. Устич // Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія медицина. – 2015. –

- № 1 (51). – С. 57-62. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*
3. Рішко М.В. Особливості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому у жителів різних висотних зон Закарпатської області. / М.В. Рішко, О.В. Устич, О.О. Куцин, Я.Г.Раточка, В.В. Матій // Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія медицина. – 2012. – № 3 (48). – С.77-83. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку)*
 4. Куцин А.А. Состояние коронарного русла и особенности течения ишемической болезни сердца у жителей горных регионов Закарпатья / А.А. Куцин, Н.В. Ришко, А.В. Ришко, С.В. Сарсенова, А.В. Кирзо, Д.А. Саденова // Вестник Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан. – 2013. – № 2 (49). – С. 37-44. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*
 5. Ришко Н.В. Клинические, ангиографические и лабораторные особенности ишемической болезни сердца у жителей различных высотных регионов Закарпатья /Н.В. Ришко, А.А. Куцин// Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 3 (07). – С.78-87. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*

6. Рішко М.В. Вплив висоти проживання на перебіг ішемічної хвороби серця у мешканців Закарпаття / М.В. Рішко, О.О. Куцин, М.В. Бичко, О.В. Устич// Український кардіологічний журнал. – 2013. – №4 додатковий. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України", м. Київ, 18-20 вересня – С. 286. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*
7. Куцин О.О. Особливості коморбідного поєднання ішемічної хвороби серця та цукрового діабету у жителів різних висотних регіонів Закарпаття /О.О.Куцин, М.М. Дьолог, С.В. Пацкун, І.Ю. Цапулич// Матеріали XI науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених "Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього", м. Ужгород, 16-18 квітня – 2013. – с. 158-159. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*
8. Куцин О.О. Аналіз клінічних та лабораторних даних при гострому інфаркті міокарду у мешканців різних висотних регіонів Закарпаття / О.О. Куцин, А.В. Кедик, А.І. Філіп // Матеріали XI науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених "Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього", м. Ужгород, 16-18 квітня – 2013. – с. 203-204. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, статистичну обробку та підготовку до друку).*
9. Рішко М.В. Ознаки несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у мешканців гірських регіонів Закарпаття / М.В. Рішко, О.О. Куцин, М.В. Бичко, Т.В. Чендей, О.В. Устич, В.В. Матій // Український кардіологічний журнал. – 2014. – №4 додатковий. Матеріали XV

Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 23-25 вересня – с. 85. (здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).

РОЗДІЛ 4

ПРЕДИКТОРИ ІНТАКТНИХ ТА УРАЖЕНИХ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ СЕРЕД МЕШКАНЦІВ ЗАКАРПАТТЯ, ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

У США, понад 10,2 млн. осіб звертаються зі скаргами на болі у грудній клітці щороку [103] та понад 1,1 млн. діагностичних процедур чи катетерних КАГ виконуються щороку таким пацієнтам [71]. Поряд зі швидкою еволюцією неінвазивної діагностики ІХС, відмова від інвазивної КАГ не можлива через потребу у реваскуляризації ВА [181]. У нещодавніх звітах, заснованих на даних національного реєстру Американської колегії кардіологів [158], лише у 41% пацієнтів, які відібрані для процедури катетерної КАГ, діагностується обструктивне ураження ВА. Автори цих доповідей наводять на думку про необхідність кращої стратифікації ризику і про те, що потреба у подальшій діагностиці болей у грудній клітці повинна базуватися на визначенні претестової імовірності ІХС [89,119,139, 123].

Відсутність традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань, жіноча стать, нетипічна стенокардія асоціюються з більшою імовірністю нормальних ВА при черезшкірному коронарному втручанні (ЧКВ).

Американська колегія кардіологів/Американська асоціація серця [91,92], Європейська асоціація кардіологів [84] та Асоціація кардіологів Об'єднаного Королівства [65] на сьогоднішній день рекомендують використовувати модель Даймонда та Форестера [73] чи клінічну шкалу Д'юка [161,162] для визначення претестової імовірності ІХС у пацієнтів з за груди́нними болями. Модель Даймонда та Форестера мала тенденцію до гіпердіагностики імовірності ІХС (часто включала осіб зі стенозом менше 50%), тому нещодавно була опублікована переглянута версія цієї моделі [90]. Клінічна шкала Д'юка [161, 162] дозволяє виявити осіб зі значним стенозом

(не менше, ніж 75%) і не може застосовуватися за межами популяції США. Хоча Американська колегія кардіологів/Американська асоціація серця та Європейська асоціація кардіологів рекомендують тест з дозованим фізичним навантаженням (ТДФН) для відбору пацієнтів для подальшої діагностики ІХС, Асоціація кардіологів Великобританії радить використовувати комп'ютерну томографію з визначенням коронарного кальцинозу у пацієнтів з претестовою імовірністю від 10-29% [65].

Канадські вчені взяли за розробку клінічних предикторів для виявлення обструктивної ІХС (стеноз не менше за 50%). Початкова когорта включала 24637 пацієнтів з діагнозом "стабільна стенокардія" чи "гострий коронарний синдром" які були вперше направлені на катетеризаційну КАГ у провінції Британська Колумбія, Канада. Сім факторів (жіноча стать, вік <50 років, атипічна стенокардія, відсутність змін сегменту ST на ЕКГ, тривалий період без паління, відсутність діабету та гіперліпідемії) асоціювалися з ангіографічно нормальними ВА чи необструктивним стенозом ВА. [181]

Географічними особливостями Закарпаття є те, що 80% його території зайняті горами. 37% населення Закарпатської області живуть у гірській місцевості (вище 350 метрів над рівнем моря).

Розуміючи потребу у оцінці стану ВА у пацієнтів з болями у грудній клітці серед мешканців різних висотних регіонів Закарпатської області, нами були знайдені предиктори інтактних вінцевих артерій та стенозуючого коронароангіосклерозу, базуючись на клінічних, лабораторних даних, показниках ЕКГ та ЕхоКГ.

Досліджувану групу склали 196 пацієнтів, що перебували на лікуванні у Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері з березня 2008 до березня 2013 року, яким проводилася КАГ.

Середній вік пацієнтів становив $54,01 \pm 1,45$ р, ФВ ЛШ – $53,2 \pm 1,41\%$, товщина міжшлуночкової перегородки – $1,18 \pm 0,04$ см, товщина задньої

стілки лівого шлуночка – $1,1 \pm 0,03$ см, передньо-задній розмір лівого передсердя – $4,11 \pm 0,08$ см, передньо-задній розмір правого шлуночка – $2,74 \pm 0,31$ см, співвідношення Е/А – $0,92 \pm 0,05$.

З метою порівняння даних виділили наступні групи пацієнтів: з інтактними вінцевими артеріями – група 1 (41 чол. – 21,1%), з гемодинамічно незначимим стенозом – група 2 (24 чол. – 12,2%), з ураженням 1 ВА – група 3 (31 чол. – 15,7%), з ураженням основного стовбуру лівої вінцевої артерії (ОС ЛВА) – група 4 (27 чол. – 13,6%) та групу з ураженням 2 та більше ВА – група 5 (73 чол. – 37,4%).

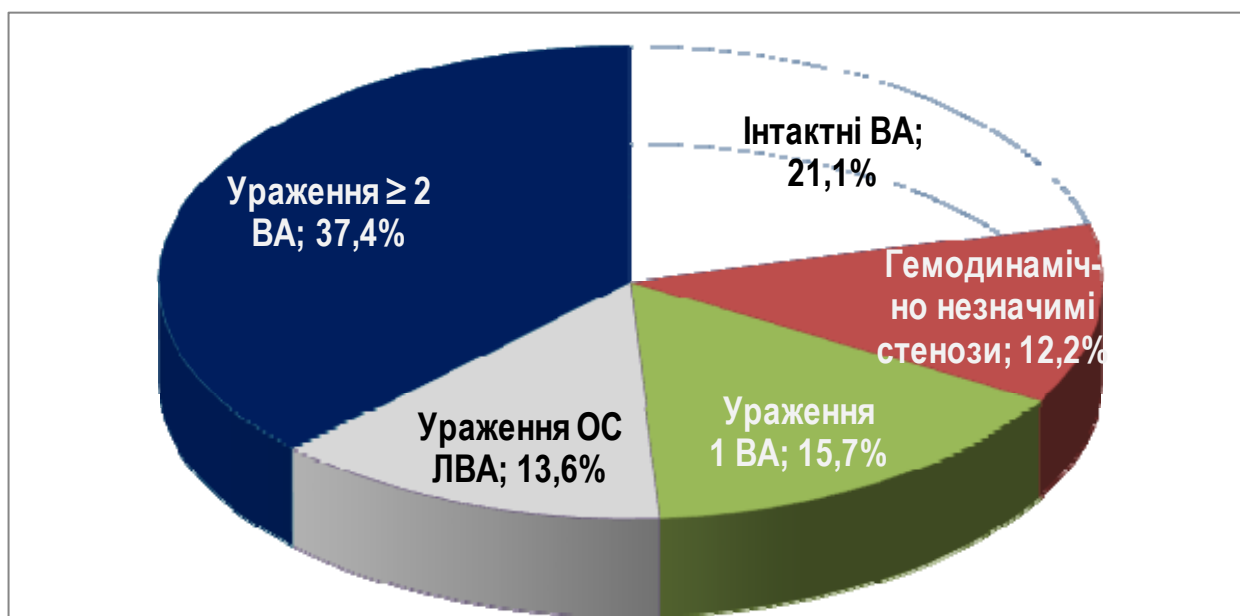


Рис. 4.1. Частка різних груп пацієнтів у загальній когорті в залежності від кількості та ступеня ураження вінцевих артерій

Примітки. ВА – вінцеві артерії, ОС ЛВА – основний стовбур лівої вінцевої артерії.

При ураженні 1 ВА порогова потужність навантаження становила $97,7 \pm 4,2$ Вт, при ураженні 2 ВА – $74,2 \pm 3,8$ Вт, при ураженні 3 ВА – $66,7 \pm 3,2$ Вт, у пацієнтів з інтактними ВА та з гемодинамічно незначимими стенозами – $106,2 \pm 5,0$ Вт. Порогова потужність навантаження в залежності від кількості уражених вінцевих артерій серед мешканців гірських та рівнинних населених пунктів відображена у табл. 4.1.

Таблиця 4.1.

**Порогова потужність навантаження в залежності
від кількості уражених вінцевих артерій ($M \pm m$)**

Кількість уражених ВА	Мешканці гірських населених пунктів		Мешканці рівнинних населених пунктів	
	n	Вт	n	Вт
Одна ВА	31	96,2 $\pm$ 3,9	35	99,2 $\pm$ 4,4
Дві ВА	18	73,4 $\pm$ 4,1	20	75,1 $\pm$ 3,6
Три ВА	20	66,1 $\pm$ 3,2	16	67,3 $\pm$ 3,3
Інтактні та малозмінені ВА	9	107,2 $\pm$ 5,1	15	105,3 $\pm$ 5,0

Як серед мешканців гірських населених пунктів, так і серед мешканців рівнинних населених пунктів зі збільшенням ступеня стенозу та збільшенням кількості уражених ВА зростає відсоток випадків припинення ТДФН через появу змін на ЕКГ та зростає питома вага за грудинного болю як однієї з клінічних причин припинення ТДФН (див. табл. 4.2.)

Таблиця 4.2.

Причини припинення ТДФН залежно від числа уражених ВА (%)

Кількість уражених ВА	Причини припинення проби	Мешканці гірських населених пунктів (n=78)	Мешканці рівнинних населених пунктів (n=86)
		%	%
1	2	3	4
Інтактні та малозмінені ВА	Клінічні	72,6	73,5
	З них через болі	19,4	20,1
	ЕКГ зміни	27,4	26,5

Продовження табл. 4.2.

1	2	3	4
Одна ВА	Клінічні	65,4	68,6
	З них через болі	21,8	25,4
	ЕКГ зміни	34,6	31,4
Дві ВА	Клінічні	48,1	52,1
	З них через болі	29,4	30,4
	ЕКГ зміни	51,9	47,9
Три ВА	Клінічні	36,4	33,9
	З них через болі	28,2	27,6
	ЕКГ зміни	63,6	66,1

Статевий розподіл у різних групах відображений у табл. 4.3. Помітна яскрава тенденція щодо зменшення частки жінок при зростанні ступеня стенозу та кількості уражених вінцевих артерій: якщо серед осіб з інтактними ВА відсоток жінок та чоловіків був майже однаковим, то при наявності стенозуючого ураження однієї, двох та більше ВА чи ОС ЛВА частка жінок становила менше 10%.

Таблиця 4.3.

Статевий розподіл у досліджуваних групах

Досліджувані групи	Чоловіки, %	Жінки, %
З інтактними ВА (n=41)	51,61	48,39
З гемодинамічно незначимим стенозом (n=24)	77,78	22,22
З ураженням 1 ВА (n=31)	95,65	4,35
З ураженням ОС ЛВА (n=27)	95,00	5,00
З ураженням 2 чи більше ВА (n=73)	90,57	9,43

Примітка: ВА – вінцеві артерії, ОС ЛВА – основний стовбур лівої вінцевої артерії

Порівнюючи групи пацієнтів за віком, статистично значимі відмінності були знайдені між пацієнтами з інтактними ВА (середній вік $50,16 \pm 1,14$ р.), пацієнтами з ураженням 2 чи більше ВА (середній вік $57,3 \pm 0,78$ р., $p < 0,01$) та пацієнтами з ураженням основного стовбуру ЛВА (середній вік $57,4 \pm 1,22$ р., $p < 0,01$). Достовірні відмінності були знайдені і щодо показників скоротливої здатності міокарда: у групі 1 ФВ становила $57,3 \pm 1,5\%$, тоді як у групі 4 – $52,8 \pm 2,05\%$ ($p=0,045$), а у групі 5 – $51,4 \pm 1,23\%$ ($p < 0,01$). У той час як пацієнти з інтактними вінцевими артеріями мали пограничні розміри МШП ($1,1 \pm 0,04$ см), у осіб з ураженням 2 і більше ВА спостерігалася гіпертрофія МШП ($1,25 \pm 0,03$ см, $p < 0,01$), подібна картина була і у хворих з ураженням основного стовбура ЛВА ($1,22 \pm 0,03$ см, $p=0,02$). Особи з 1-ої групи мали збережені розміри ЛП ($3,9 \pm 0,08$ см), тоді як у осіб з 4-ої групи спостерігалася дилатація ЛП ($4,32 \pm 0,09$ см, $p < 0,01$), дилатація ЛП була також виявлена у пацієнтів 5-ої групи ($4,21 \pm 0,07$ см, $p < 0,01$). Достовірні відмінності між показниками діастолічної функції ЛШ пацієнтів з інтактними ВА та іншими групами хворих відображені у табл. 4.4.; якщо діастолічна функція є збереженою у пацієнтів з інтактними вінцевими артеріями, то при стенозуючому ангіосклерозі ВА спостерігаються діастолічні розлади І типу.

Таблиця 4.4.

Показники діастолічної функції ЛШ у різних групах пацієнтів

Досліджувані групи	Співвідношення Е/А	Р
1. З інтактними ВА (n=41)	$1,06 \pm 0,05$	
2. З гемодинамічно незначимим стенозом (n=24)	$0,91 \pm 0,06$	$P_{2/1}=0,23$
3. З ураженням 1 ВА (n=31)	$0,82 \pm 0,06$	$P_{3/1}=0,01$
4. З ураженням ОС ЛВА (n=27)	$0,84 \pm 0,07$	$P_{4/1}=0,042$
5. З ураженням 2 чи більше ВА (n=73)	$0,87 \pm 0,06$	$P_{5/1}=0,079$

Примітка: ВА – вінцеві артерії, ОС ЛВА – основний стовбур лівої вінцевої артерії

Дані щодо відсотка пацієнтів з попереднім ІМ у анамнезі відображені на рис. 4.2. Спостерігається прогресивне збільшення частки осіб з ІМ у анамнезі при зростанні ступеня стенозу та кількості уражених ВА: якщо серед осіб з 1 групи свідчення про перенесений ІМ траплялися у 19,3%, то при ураженні 2 і більше ВА – у 75%, а при ураженні ОС ЛВА – у 88,7%.

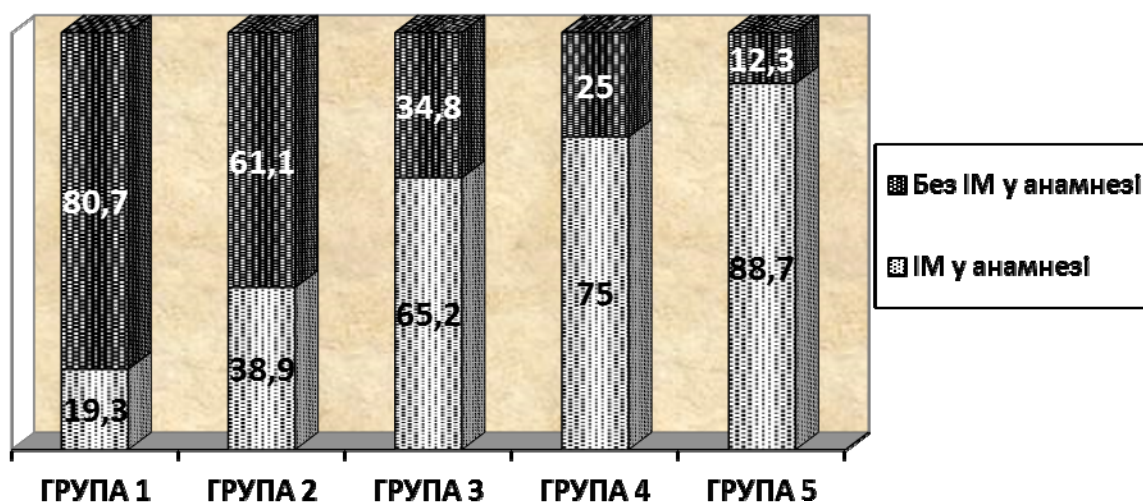


Рис. 4.2. Частка інфарктів міокарду у анамнезі у різних групах

Виявилося, що хворі перших трьох груп були достовірно молодшими за хворих 4 та 5 груп (різниця від 5 до 7 років); зі збільшенням ступеня стенозу та кількості уражених артерій спостерігалось збільшення частки чоловіків (у групах 3, 4, та 5 більше 90 % пацієнтів – чоловіки) та частки пацієнтів, що перенесли ІМ (група 3 – 65%, група 4 – 75%, група 5 – 89%). Лише у 1-ій групі систолічна та діастолічна функції ЛШ були збереженими, найгірші ж показники ФВ та співвідношення Е/А були у 4-ій та 5-ій групах, у цих же групах спостерігалася також гіпертрофія МШП. Нормальні розміри ЛП виявляли у пацієнтів 1-ої та 3-ої груп, у інших групах ЛП було дилатоване, найгірша ситуація була у пацієнтів з ураженням ОС ЛВА. Група 4 та група 5 мають статистично достовірні відмінності за одними і тими ж показниками при порівнянні з групами 1, 2 та 3, при порівнянні груп 4 та 5 між собою жодної достовірної різниці не виявлено, що підтверджує значимість ураження ОС ЛВА та дозволяє прирівняти його до багатосудинного ураження ВА.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу та виявлення кореляційних зв'язків між ознаками, було запропоновано алгоритм визначення пре-тестової (тобто перед КАГ) імовірності виявлення під час процедури КАГ інтактних вінцевих артерій. Зміст цього алгоритму відображено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5.

Пре-тестова імовірність виявлення ангіографічно інтактних вінцевих артерій у жінок віком до 50 років зі стенокардитичним синдромом

Комбінації показників	Пре-тестова імовірність виявлення ангіографічно інтактних вінцевих артерій
Без даних ЕхоКГ	83,3%
СЗ ФВ ≥ 55 %	84,6
Товщина МШП та ЗС ЛШ $< 1,1$ см	92,3
Діаметр ЛП < 4 см	76,9
Без ІМ в анамнезі	84,6
З ФВ < 55 %	23,1
Товщина МШП та/чи ЗС ЛШ $\geq 1,1$ см	38,5
Діаметр ЛП ≥ 4 см	30,8
З ІМ в анамнезі *	23,1
З ФВ ≥ 55 %, товщиною МШП та ЗС ЛШ $< 1,1$ см та діаметром ЛП < 4 см	92,3%
З ФВ ≥ 55 %, товщиною МШП та/чи ЗС ЛШ $\geq 1,1$ см та діаметром ЛП < 4 см	38,5%
ФВ ≥ 55 %, товщиною МШП та/чи ЗС ЛШ $\geq 1,1$ см та діаметром ЛП ≥ 4 см	30,8
З ФВ < 55 %, товщиною МШП та/чи ЗС ЛШ $\geq 1,1$ см та діаметром ЛП ≥ 4 см	23,1%

Примітка: ФВ - фракція викиду, МШП - міжшлуночкова перетинка, ЗС ЛШ - задня стінка лівого шлуночка, ЛП - ліве передсердя, ІМ - інфаркт міокарду

Рядки без забарвлення у таблиці відповідають найвищій пре-тестовій імовірності виявлення інтактних вінцевих артерій при коронароангіографії, хворі з такими показниками не потребують подальшого тестування на ІХС.

Блакитні рядки - відповідають середній пре-тестовій імовірності виявлення інтактних вінцевих артерій при коронароангіографії (від 30 до 70 %), у таких випадках для первинної діагностики може бути використаний тест з дозованим фізичним навантаженням. Проте більшу діагностичну інформативність мають неінвазивні тести для виявлення ішемії з візуалізацією міокарда, у тому числі радіологічні методи діагностики.

Червоні рядки - відповідають низькій пре-тестовій імовірності виявлення інтактних вінцевих артерій при коронароангіографії (<30 %) та, відповідно, високій імовірності обструктивного ураження вінцевих артерій; для підтвердження діагнозу ІХС рекомендовані неінвазивні функціональні тести з візуалізацією. При наявності даних про перенесений інфаркт міокарда пацієнтка обов'язково потребує проведення коронароангіографії.

Висновки. 1. Жіноча стать, вік молодше 50 років, збережені ФВ ЛШ та розміри ЛП, відсутність гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ, відсутність ІМ у анамнезі асоціюються з інтактними вінцевими артеріями за даними коронароангіографії. Відбір цієї категорії пацієнтів для проведення коронаро має проводитися особливо ретельно, з урахуванням симптомів, профілю серцево-судинного ризику та даних навантажувального тестування. Зважаючи, що коронароангіографія є інвазивною процедурою такої категорії пацієнтів слід було б виконувати мультиспіральну комп'ютерну томографію вінцевих артерій перед коронароангіографічним обстеженням.

2. Чоловіча стать, вік старше 50 років та ІМ у анамнезі асоціюються з стенозуючим ураженням хоча б 1 вінцевої артерії за даними коронароангіографії. Якщо у таких пацієнтів є гіпертрофія ЛШ, розширене ЛП і знижена систолічна та/або діастолічна функції ЛШ, значно зростає

вірогідність виявлення багатосудинного ураження чи ураження стовбура лівої вінцевої артерії під час коронароангіографії.

Основні положення цього розділу висвітлені у публікаціях:

1. Куцин О.О. Клінічні та ангіографічні особливості перебігу ішемічної хвороби серця серед мешканців населених пунктів Закарпаття, що не мають гірського статусу. / О.О. Куцин, О.В. Устич // Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія медицина. – 2015. – № 1 (51). – С. 57-62. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*
2. Kutsyn O.O. The predictors of intact coronary arteries in the inhabitants of mountaneous and flat areas of Transcarpathia. / O.O. Kutsyn, M.V. Rishko, O.V. Ustych, T.V. Chendey, V.V. Matiy// Inter Medical Journal. – 2014. –N1 (1). – P. 39-42. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*
3. Патент 97325 UA, МПК А61В 5/02 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01). Спосіб визначення стану вінцевого русла у жінок віком до 50 років зі стенокардитичним синдромом / О.О. Куцин, О.В. Устич, М.В. Рішко, М.В. Бичко; Заявник та патентовласник ДВНЗ «Ужгородський національний університет.- № у 201410012; заявл. 12.09.14; опубл. 10.03.15, Бюл. № 5, 10.03.2015. (Дисертант провів відбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, оформив заявку на патент)
4. Куцин О.О. Предиктори інтактних вінцевих артерій./О.О.Куцин, Д.В. Копинець// Матеріали VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених "Науковий

потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього", м. Ужгород, 13-15 квітня – 2010. – с. 70-71. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*

5. Куцин О.О. Предиктори кількості та ступеня ураження вінцевих артерій (за даними коронарної ангіографії) / О.О.Куцин, О.О. Тенкач// Матеріали ІХ науково-практичної конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених "Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього", м. Ужгород, 19-21 квітня – 2011. – с. 82-83. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку та підготовку до друку).*
6. Рішко М.В. Клінічні предиктори інтактних коронарних артерій (за даними коронарної ангіографії) / М.В. Рішко, О.О. Куцин, Т.В. Чендей, С.О. Лінчевська, Н.М. Демко // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток № 2. Матеріали ХІ Національного конгресу кардіологів України, м. Київ, 28-30 вересня. – с. 207. *(здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, велоергометрію, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку результатів та підготовку до друку).*

РОЗДІЛ 5

ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ АНГІОГРАФІЧНО ІНТАКТНИХ ВІНЦЕВИХ АРТЕРІЙ СЕРЕД МЕШКАНЦІВ РІЗНИХ ВИСОТНИХ РЕГІОНІВ ЗАКАРПАТТЯ

Різноманітність клінічних проявів та варіанти перебігу ІХС визначаються не тільки ступенем звуження ВА, тривалістю стенозів та кількістю залучених в атеросклеротичний процес судин, але і розміром ліпідного ядра бляшки, станом її покриття, а також агрегаційною здатністю тромбоцитів та коагуляційним потенціалом крові [10,11]. Разом з тим, частка пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з нормальними чи близькими до нормальних ВА за даними коронароангіографії (КАГ), згідно з різними джерелами, становить від 1 до 12% [38,57,61], залежно від визначення поняття «нормальний» (відсутність внутрішньо судинних відхилень чи гемодинамічно не значимі стенози (<30%).

ІМ при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях (ІМАІВА) зазвичай виникає у віці до 50 років. Як правило, йому не передують стенокардія чи попередні ІМ, а фактори ризику ІХС при цьому можуть бути відсутні [120]. Симптоми та електрокардіографічні (ЕКГ) знахідки як при ІМАВА, так і при ІМ на фоні атеросклеротично уражених судин є подібними, хоча, як правило, розміри ІМ при інтактних ВА є меншими. Рівень постінфарктних ускладнень при ІМАВА, таких як загрозливі аритмії, гостра серцева недостатність чи гіпотензія є меншим, а довгостроковий прогноз таких хворих є кращим [165]. У пацієнтів з інтактними вінцевими артеріями за даними КВГ часто вдається виявити позасудинні захворювання за допомогою внутрішньосудинної сонографії [165].

Можливі причини ІМАІВА включають коронарний вазоспазм, коронарний тромбоз *in situ* чи емболізацію зі спонтанним лізисом тромбу, вживання кокаїну, вірусний міокардит, розшарування аорти, стан

гіперкоагуляції, аутоімунний васкуліт, отруєння чадним газом [57, 61, 72, 162].

Було показано, що тромбоцитарна агрегація з періодом напівжиття тромбу у 10-15 хвилин може викликати трансмуральний ІМ. Ризик ІМАІВА є вищим за норму у людей з підвищеними рівнями плазмового фібриногену та інгібітора активатора плазміногену-1 [115]. Вважається, що підвищений рівень гомоцистеїну приводить до збільшення концентрації фактора VII та тромбіну та може сприяти розвитку ІМАІКА [36]. Кілька досліджень показали, що серед осіб молодого віку з Q-ІМ на фоні ангіографічно інтактних ВА домінували курці [176]. Коронарний вазоспазм може викликати ішемію міокарда, що відображається елевацією ST на ЕКГ, проте немає переконливих даних про те, що вазоспазм самостійно (без супутніх факторів) може викликати некроз міокарда [10]. Безсумнівним є те, що поліморфізм генів, що кодують синтез рецепторів 1-го типу до ангіотензину-II, асоціюється зі зростанням частоти вазоспазму у ангіографічно інтактних ВА і може супроводжуватися значною вазоконстрикцією [42]. ІМ може імітувати міокардит, і у такому випадку допомогти визначити діагноз мають ендоміокардіальна біопсія та імуногістохімічні аналізи [48].

З метою виявлення випадків ІМАІВА серед мешканців гірських та рівнинних регіонів Закарпаття було проаналізовано дані історій хвороб пацієнтів з ІМ в анамнезі, що знаходилися на лікуванні у ЗОККД у період з квітня 2008 по квітень 2012 року, у яких під час КАГ були виявлені інтактні ВА і знайдено 48 таких пацієнтів. Діагноз ІМ був підтверджений за допомогою маркерної діагностики ІМ, ЕКГ-змін та виявлення порушення руху стінок ЛШ на ЕхоКГ. Нами були виокремлені наступні групи з метою виявлення достовірної різниці між показниками (табл. 5.1).

У обстежених хворих з ІМАІКА отримали такі середні показники: вік на момент поступлення у стаціонар – $49,12 \pm 2,13$ р., вік на момент ІМ – $46,84 \pm 2,18$ р., час, що минув з моменту ІМ – $2,28 \pm 0,77$ р., тривалість стенокардитичних проявів $2,58 \pm 0,88$ р., тривалість АГ – $5,53 \pm 1,14$ р.

Таблиця 5.1.

**Розподіл хворих з інфарктом міокарда на фоні
ангіографічно інтактних коронарних артерій за групами**

Групи порівняння	Назва та склад порівнюваних груп	
За висотою проживання	 Хворі з гірської зони 17 хворих – 35,4%	 Хворі з рівнинної зони 31 пацієнт – 64,6%
За статусом населеного пункту	 Міські жителі 19 хворих – 39,6%	 Сільські жителі 29 хворих – 60,4%
За віком хворих на момент поступлення	 До 50 років 19 хворих – 40%	 Старше 50 років 29 хворих – 60%
За статтю	 27 чоловіків – 56,3%	 21 жінок – 43,6%
За періодом виникнення стенокардії	 Стенокардія виникла до ІМ у 12 осіб – 25%	 Стенокардія виникла після ІМ у 31 особи – 64,6%
За наявністю АГ в анамнезі	 36 пацієнтів – 75% мали АГ	 12 пацієнтів – 25% не мали АГ
За наявністю патологічного Q на ЕКГ	 31 хворих (64,6%) мали Q-ІМ	 17 пацієнтів(35,6%) мали не-Q-ІМ

Примітка. ІМ – інфаркт міокарда, АГ – артеріальна гіпертензія, ФВ – фракція викиду, ЕКГ – електрокардіограма. Числами позначені номери груп хворих.

При порівнянні даних пацієнтів із гірської (група 1) та рівнинної (група 2) зони була виявлена достовірна різниця за наступними показниками. Тільки половина (50%) гірських хворих мали хоча б одне супутнє захворювання не кардіологічного профілю (наприклад, варикозне розширення вен, хронічний гастродуоденіт, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень і т.д.), тоді як серед хворих порівнюваної групи цей показник становив 88,2% ($p=0,04$). Треба відзначити, що супутній ЦД траплявся лише серед пацієнтів із групи 2 (у 17,6%), відповідно і середній рівень цукру у крові у них був вищим – $4,62 \pm 0,28$ проти $3,83 \pm 0,2$ ммоль/л ($p=0,03$). Згідно з нашими даними, ізольоване порушення кінетики нижньої стінки ЛШ траплялося також лише серед хворих рівнинної зони (29,4%, $p=0,02$); підтвердженням цього є дані ЕКГ: рубцеві (патологічні зубці Q) та/або ішемічні зміни (зміни сегмента ST та/або інверсія зубця T) нижньої стінки ЛШ спостерігалися у 41,2% пацієнтів 2-ої групи і не відзначалися у жодного хворого з групи 1.

Показники хворих, котрі проживали у містах (група 3), порівняли з показниками сільських пацієнтів (група 4). На момент госпіталізації в ЗОККД тривалість ГХ серед хворих 4-ої групи була у 2 рази довшою за тривалість ГХ серед пацієнтів 3-ої групи – $7,07 \pm 1,62$ р. проти $3,21 \pm 1,71$ р. ($p=0,032$). Серед сільських хворих, на відміну від міських, була виявлена дилатація ЛП – $4,33 \pm 0,13$ см проти $3,84 \pm 0,14$ см відповідно ($p=0,024$). При аналізі ЕКГ виявилося, що у мешканців міста частота виявлення інфарктних змін передньо-перетинково-верхівкової області ЛШ (30%) у 2 рази нижча, ніж у жителів села (66,7%, $p=0,18$).

Вікові особливості ІМ у хворих з ангіографічно інтактними ВА були виявлені при порівнянні даних пацієнтів молодше 50-ти років (група 5) та старше 50-ти років (група 6). 90 % молодшої за віком групи склали чоловіки, тоді як у старшій за віком групі чоловіків було лише 33,3% ($p=0,002$). Середній вік чоловіків на момент ІМ склав $41,36 \pm 2,9$ р., що є значно нижчим за цей же показник серед жінок ($53,82 \pm 1,8$ р.; $p=0,001$). Щодо ЦД як

супутньої патології, то він був виявлений лише серед 20% пацієнтів з 6-ої та не траплявся у групі порівняння ($p=0,022$).

При порівнянні молодших та старших за віком груп була виявлена статистично значима різниця у кінетиці стінок міокарда: якщо гіпокінез нижньої та задньої стінок ЛШ був виявлений серед 40% хворих 5-ої групи, то серед хворих 6-ої групи таких було лише 6,7% ($p=0,03$); це відобразилося і при аналізі ЕКГ: інфарктні зміни нижньої стінки спостерігалися серед половини пацієнтів молодше 50 років, у порівнюваній групі таких було лише 13,4% ($p=0,05$). В той же час 72,7% хворих, що перенесли ІМ після 50-ти років, мали інфарктні зміни передньо-перетинково-верхівкової ділянки, хворих з протилежної групи було у 2 рази менше – 35,7% ($p=0,05$).

При порівнянні даних груп, які склалися з чоловіків (група 7) та жінок (група 8), виявили чіткі гендерні розбіжності. Окрім достовірної різниці за віком на момент виникнення ІМ, про що вказано вище, виявлено, що тривалість ГХ у жінок ($8,1 \pm 1,78$ р.) була у 2 рази довшою, порівняно з групою чоловіків ($3,51 \pm 1,28$ р.; $p=0,05$). Половина чоловіків мала ЕКГ-ознаки перенесеного ІМ нижньої стінки ЛШ, у 35,7% це відображалося у вигляді гіпокінезу нижньої стінки, у той же час серед жінок ознак нижнього ІМ не було виявлено ні на ЕКГ ($p=0,003$), ні на ЕхоКГ ($p=0,02$); передньо-перетинково-верхівковий ІМ спостерігався у 72,7% жінок, що у 2 рази перевищувало частоту інфаркта цієї локалізації у чоловіків (35,7%, $p=0,05$). Товщина МШП у чоловіків була достовірно більшою за цей показник у жінок – $1,18 \pm 0,07$ см проти $0,99 \pm 0,08$ см відповідно ($p<0,01$); пацієнти 7 групи мали збережену діастолічну функцію ЛШ ($E/A=1,28 \pm 0,18$), тоді як у хворих 10 групи спостерігалася діастолічна дисфункція ($E/A=0,74 \pm 0,07$; $p=0,02$).

Систолічна функція ЛШ у групі 9 (хворі, у яких стенокардія з'явилася до ІМ) була збереженою, а ФВ становила $55,5 \pm 2,84$ %, у групі 10 (пацієнти, у яких стенокардія з'явилася після ІМ) спостерігалася систолічна дисфункція – ФВ становила $46,7 \pm 2,86$ % ($p=0,022$). Була також виявлена достовірна

різниця щодо рівнів Нb: вони становили $125 \pm 3,51$ г/л та $144,1 \pm 3,78$ г/л у 9-й та 10-й групах відповідно ($p=0,002$).

Середній вік хворих з інтактними ВА, що перенесли ІМ та мали у анамнезі АГ (група 11), становив $53 \pm 1,71$ року, тоді як пацієнти без АГ (група 12) були суттєво молодшими – $36,8 \pm 4,21$ року ($p<0,01$). Ці порівнювані групи відрізнялися і за статевим складом: у групі 11 було 42,1% чоловіків та 57,9% жінок, у групі 12 всі 100% пацієнтів становили чоловіки ($p<0,001$). ЦД траплявся лише у групі хворих з АГ (у 16%) і не спостерігався серед пацієнтів без АГ ($p=0,046$).

Статистично достовірна різниця при порівнянні хворих з Q-ІМ (група 13) та не Q-ІМ (група 14) була виявлена у стані кінетики стінок та за топографією ІМ. Інфарктні зміни передньо-перетинково-верхівкової ділянки ЛШ спостерігалися у 75% хворих з Q-ІМ і лише у 1/3 хворих з не-Q-ІМ ($p=0,04$), відображенням чого стала менша товщина МШП у пацієнтів 15-ої групи ($1,01 \pm 0,06$ см) порівняно з пацієнтами 14-ої групи ($1,22 \pm 0,09$ см; $p<0,05$). Ізольований гіпокінез задньої стінки спостерігався у 25% хворих з Q-ІМ, у протилежній групі таких хворих не було взагалі ($p=0,04$). Пацієнти з Q-ІМ мали знижену скоротливу здатність ЛШ – ФВ становила $46,34 \pm 2,89$ % проти $54,94 \pm 1,77$ % у пацієнтів з не Q-ІМ ($p=0,02$). У хворих з великовогнищевим ІМ спостерігався вищий рівень Нb порівняно з пацієнтами з дрібновогнищевим ІМ ($148,7 \pm 4,25$ г/л проти $131,9 \pm 5,46$ г/л відповідно, $p=0,03$).

ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет як супутня патологія у хворих з ІМАІКА траплявся лише серед рівнинних мешканців, осіб старше 50 років та тих, що мали артеріальну гіпертензію в анамнезі.
2. Хворі з інфарктом міокарда при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях, які мали у анамнезі артеріальну гіпертензію, на момент інфаркту міокарда були на 16 років старшими за пацієнтів без гіпертензії.

Тривалість АГ серед селян, жінок та хворих з давністю ІМ більше 1 року становила у середньому 7 років і була у 2 рази довшою порівняно з жителями міста, чоловіками та хворими з давністю ІМ до 1 року відповідно.

3. Частка чоловіків серед хворих, у яких інфаркт міокарда при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях стався до 50 років, майже у 4 рази перевищує частку жінок (78,6% проти 21,4%), тоді як у групі хворих, що на момент інфаркту були старше 50 років ситуація діаметрально протилежна – відсоток жінок у 3 рази вище (72,7% проти 27,3%). Вік чоловіків на момент ІМ на 12,5 року молодший за вік жінок ($41,36 \pm 2,9$ проти $53,82 \pm 1,8$). Серед хворих з ІМ при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях, що мали в анамнезі АГ, було 57,9% жінок, у той час як серед хворих, що не мали гіпертензії, осіб жіночої статі не траплялося.
4. 41,2% пацієнтів рівнинної зони мали ЕКГ-ознаки ІМ нижньої стінки ЛШ, а у 29,4% це відображалось на ЕхоКГ у вигляді гіпокінезу нижньої стінки. Нижній ІМ на ЕКГ спостерігався серед 50% пацієнтів, у яких ІМ при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях стався до 50 років, а гіпокінез нижньої та задньої стінок ЛШ був виявлений у 35,7% цих хворих. Половина чоловіків мала ознаки ІМ нижньої стінки, у 35,7% це відображалось у вигляді гіпокінезу нижньої стінки. 25% хворих зі стенокардією, що з'явилася у післяінфарктний період, мали гіпокінез нижньої стінки. У той же час ознак ІМ нижньої стінки не було виявлено ні на ЕКГ, ні на ЕхоКГ у жодного пацієнта з гірської зони, у жодного хворого з ІМ після 50 років, у жодної жінки, у хворих з наявністю стенокардії до ІМ. Ізольований гіпокінез задньої стінки спостерігався у 25% хворих з Q-ІМ, у протилежній групі таких хворих не було взагалі.
5. Інфарктні зміни передньо-перетинково-верхівкової ділянки у 2 рази частіше виявлялися серед пацієнтів із села (66,7% проти 30% у жителів міста), серед жінок (72,7% проти 35,7% серед чоловіків), серед хворих, у яких ІМ стався після 50 років (72,7% проти 35,7% у хворих з ІМ до 50-

річного віку). Інфарктні зміни передньо-перетинкової ділянки ЛШ спостерігалися у 75% хворих з Q-ІМ і лише у 1/3 хворих з не-Q-ІМ.

Основні положення цього розділу висвітлені у публікаціях:

1. Рішко М.В. Особливості клінічного перебігу інфаркту міокарда у жителів Закарпаття з інтактними вінцевими артеріями / М.В. Рішко, О.О. Куцин // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 6. – С. 88-93 (*здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, аналіз результатів холтерівського моніторингу ЕКГ, статистичну обробку результатів*).
2. Рішко М.В. Перебіг інфаркту міокарда на фоні супутньої артеріальної гіпертензії у жителів Закарпаття з інтактними вінцевими артеріями /М.В. Рішко, О.О. Куцин, М.В. Бичко, С.О. Лінчевська, І.І. Когутич, Н.М. Демко// Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 2 (49). Матеріали науково-практичної конференції "Інноваційні технології профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторно-поліклінічній практиці", м. Київ 29-30 листопада 2012 р. – С.183-184. (*здобувач провів відбір пацієнтів, їх клінічне обстеження і аналіз результатів лабораторних досліджень, статистичну обробку результатів*).

АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В останні десятиліття у структурі захворюваності та смертності населення хвороби системи кровообігу (ХСК) займають одне з перших місць. Актуальність цієї проблеми для охорони здоров'я зумовлена її значною поширеністю, високою смертністю та інвалідністю, великими соціально-економічними втратами, що впливають на трудовий потенціал країни. У наш час ССЗ залишаються основною причиною смерті населення у всьому світі. За оцінками ВООЗ, щорічні втрати від ССЗ досягають більше 17 мільйона осіб, що складає 30% усіх випадків смерті, з них 7,3 млн. від ішемічної хвороби серця (ІХС) і 6,2 млн. від церебро-васкулярної патології. Практично все доросле населення страждає атеросклерозом, найнебезпечнішим проявом якого ІХС. За статистичними даними різних країн її клінічні форми діагностують у 15–20% дорослого населення [9; 76].

В Україні у 2013 р. кількість дорослих, які мають ХСК склала 26,2 млн. жителів (57,9% усього населення), з яких осіб працездатного віку — 9,61 млн. (36,7% дорослого населення). При цьому кількість хворих на АГ становила 12,15 млн, з яких осіб працездатного віку — 5,28 млн; зареєстровано 9 014 275 випадків ІХС, 50 744 інфарктів міокарда і 111 953 випадків інсульту [18].

В країнах Західної Європи, США, Канаді, Австралії протягом останніх десятиліть намітилась стійка тенденція до зниження смертності, що різко відрізняється від ситуації в Україні, де абсолютні величини найвищі в Європі. Летальність у 5-8 разів вища, ніж у Франції та Італії, перевищивши показники від онкологічних причин. [18].

В Україні смертність від ХСК становить близько 65,8%, при цьому внесок ІХС – 71,1%. Найвищий приріст частоти випадків ІХС припадає на розвиток її гострих форм – інфаркту міокарду та раптової смерті.

Дві області західного регіону Чернівецька та Закарпатська є «лідерами» за найвищими рівнями поширеності та захворюваності на ІХС: відповідно 17282,4 і 1381,2 та 14570,1 і 1149,5 на 100 тис. населення (середні: 9704,5 і 948,1), тобто спостерігається перевищення середніх рівнів у 1,8 рази. Високі рівні поширеності, захворюваності і диспансерного нагляду при меншому від середнього показнику смертності свідчить про своєчасне виявлення і адекватне лікування – Закарпатська область. В Україні частка смертності від хвороб системи кровообігу становить 66,5%, з яких від ішемічної хвороби серця – 68,1% (у Російській Федерації – 51,9%). Значні коливання показника смертності: від 265,6 у Закарпатській; 451,6 – Херсонській; 474,2 – Хмельницькій областях та 371,5 у м.Севастополі до 1113,0 у Чернігівській і 1035,0 – Вінницькій (середній – 660,5), а в працевдатних розмах показника у 2013 р. досягає 2,6 рази (від 46,6 – Закарпатській, 47,0 – у Тернопільській, 51,5 – Житомирській до 122,2 – Донецькій).

При огляді доступних джерел літератури були знайдені суперечливі дані щодо стану захворюваності та смертності від гострих та хронічних форм ІХС серед гірських мешканців порівняно з мешканцями низинних регіонів світу. Щодо мешканців різних висотних регіонів Українських Карпат цих даних взагалі не вдалося знайти.

Метою дисертаційної роботи є покращення можливостей діагностики ІХС на первинному рівні на підставі встановлення клінічних, вікових, гендерних, ангіографічних, ехокардіографічних та лабораторних особливостей перебігу цього захворювання у мешканців гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття та розробити рекомендації щодо відбору окремих категорій пацієнтів, які мають високу імовірність стенозуючого коронаросклерозу та потребують проведення коронароангіографії.

У дослідження залучили 331 пацієнта з ішемічною хворобою серця, що лікувалися в ЗОККД з березня 2008 по березень 2013 року і яким виконували коронароангіографічне обстеження. Пацієнти були поділені на 2 групи згідно статусу населеного пункту, у якому вони проживали: основна група – хворі на ішемічну хворобу серця, мешканці гірських населених пунктів; група порівняння – пацієнти з ішемічною хворобою серця, що мешкають у населених пунктах, які не мають статусу гірських (рівнинні населені пункти). Окрему групу становили особи, які мали інфаркт міокарда, а при КАГ у них були виявлені інтактні вінцеві артерії. Населені пункти, що мають статус гірських, виділено згідно Закону України "Про статус гірських населених пунктів в Україні" та постанови Кабінету Міністрів України № 647 від 11.08.1995 з відповідними змінами, внесеними протягом періоду з 1995 по 2013 роки [8,15].

Критеріями включення хворих в дослідження були наступні: вік від 18 до 75 років, наявність ішемічної хвороби серця (гострої чи хронічної форми), підтвердженої на основі клінічного обстеження, даних анамнезу, ЕКГ, ЕхоКГ та визначення рівня серцевих маркерів (у випадку ГКС); обов'язкове проведення пацієнту коронаровентрикулографічного обстеження та стентування (при потребі). У дослідженні не включали пацієнтів з непідтвердженим діагнозом ІХС, з відсутністю даних ЕКГ, ЕхоКГ та тих, яким не виконували КВГ, пацієнтів з підтвердженими пухлинними процесами будь-якої локалізації, важкими декомпенсованими захворюваннями, а також ментальними порушеннями, що могли перешкоджати проведенню даного дослідження.

За період 2011-2014 рр. показник серцево-судинної захворюваності у Закарпатській області неухильно знижувався з 74,6‰ до 54,6‰; ця тенденція спостерігалася як у гірських, так і в рівнинних районах, проте у гірських районах показник був незмінно нижчим, за винятком 2012 року. Поширеність ССЗ за 4 роки (2011-2014) також знижувалася, як загалом по

області (з 710,5 до 656,4 на 100 тис. населення), так і у рівнинних (на 4,4%) та особливо гірських районах (на 12,9%).

За вказані 4 роки у Закарпатській області спостерігається тенденція до зниження показника захворюваності на ІХС з 23,0 до 16,2‰ (на 29,7%), але статистичні відмінності між гірськими та рівнинними районами виявлені лише у 2014 р. на користь нижчої захворюваності у гірських районах. Знизився за цей період і показник поширеності ІХС на 7,4% загалом по області, проте лише у 2014 р. виявлена статистично достовірна відмінність за рахунок суттєвого зниження поширеності ІХС серед мешканців гірських районів (230,3‰ порівняно з 255,8‰ у рівнинних районах ($p=0,048$)).

Смертність від ССЗ була стабільно вищою у гірських районах, причому у 2013 р. ця різниця сягала 22,0% (92,3 проти 72,0‰). Смертність від ІХС, натомість, була стабільно нижчою у гірських районах, у 2012 р. ця різниця становила 17,6% (31,8 проти 38,2‰), проте у 2013-2014 рр. достовірної відмінності за даними показниками не спостерігалось.

Захворюваність на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), була досить низькою загалом по області, стало нижчою вона була у гірських районах і коливалася від 64,0 до 79,0, тоді як у рівнинних районах від 92,8 до 113,2‰. Помітна чітка тенденція до значного зниження смертності від ІМ у 2013 р. порівняно з 2012 р.: у рівнинних районах вона зменшилася на 63,2% (з 42,1 до 15,5 ‰), у гірських – на 26% (з 34,6 до 25,6 ‰).

Таким чином за період 2011-2014 рр. спостерігається позитивна динаміка щодо зменшення поширеності та захворюваності як від ССЗ загалом, так і від ІХС зокрема, більш яскраво ця динаміка прослідковується в гірських районах. Захворюваність та смертність від ІМ у Закарпатській області є досить низькою (найнижчою в Україні). Якщо захворюваність на ІМ у гірських районах є стабільно нижчою, то смертність від інфаркту має тенденцію до вирівнювання у гірських та рівнинних районах за рахунок, в першу чергу, швидкого зниження рівнів смертності у наближених до

катетеризаційної лабораторії рівнинних районах, що свідчить про ефективність ургентної ЧКВ при ГКС.

З метою виявлення вікових, гендерних, клінічних, ангіографічних та лабораторних відмінностей серед горян та жителів рівнини був проведений порівняльний аналіз показників цих груп пацієнтів. Кількість хворих з гірських населених пунктів (перша група – 1 гр.) становила 138 осіб, а мешканців населених пунктів, що не мали гірського статусу (друга група – 2 гр.), було 145 осіб.

Середній вік хворих на момент поступлення у стаціонар складав $55,22 \pm 0,62$ р., вік на момент ІМ – $53,34 \pm 0,23$ р., час, що пройшов з моменту ІМ – $1,88 \pm 0,23$ р., тривалість стенокардитичних проявів $2,90 \pm 0,26$ р., тривалість АГ – $7,07 \pm 0,31$ р. Не було виявлено достовірних відмінностей між групами по віку, гендерним особливостям, тривалості стенокардії, тривалості АГ, частоті супутньої ФП, що свідчить про однорідність порівнюваних груп.

Q-ІМ у гірських пацієнтів виникав майже на 7 років пізніше порівняно з мешканцями рівнини $54,82 \pm 1,77$ та $47,96 \pm 1,64$. У подібних дослідженнях на Близькому Сході [33,43] середній вік горян на момент ІМ суттєво не відрізнявся від отриманих нами даних, в той же час мешканці гір на момент ІМ згідно цих досліджень були достовірно молодшими за мешканців рівнини.

Серед клінічних форм нестабільної стенокардії (НС) у мешканців рівнинних населених пунктів переважала прогресуюча стенокардія (у 46,2% хворих з НС), серед горян з нестабільною стенокардією – вперше виникла та рання післяінфарктна (у 81,3% осіб з НС). Серед осіб 1-ої групи симптоми стенокардії до ІМ траплялися утричі частіше – у 34,8 % проти 12 %, а після інфаркту – у 1,5 рази рідше порівняно з пацієнтами 2-ої групи (65,2% проти 88%). Серед жінок, що мешкали у горах нестабільна стенокардія виявлялася майже у 4 рази частіше – 30% проти 8,3% у 2-ій групі.

Чіткого зв'язку між обтяженим сімейним анамнезом та особливістю перебігу ІХС у мешканців гір та рівнини встановлено не було. Подібний протирічний характер мають і літературні дані відносно обтяженої спадковості щодо ССЗ [33,43].

При односудинному ураженні у мешканців гірських населених пунктів спостерігалася збережена систолічна функція (ФВ – $55,8 \pm 1,3\%$), пограничні розміри ЛП ($3,97 \pm 0,07$ см), гіпертрофія МШП ($1,19 \pm 0,04$ см) та знижена діастолічна функція (Е/А – $0,84 \pm 0,03$); у жителів рівнини при цьому, навпаки, спостерігалася збережена діастолічна функція (Е/А – $1,03 \pm 0,03$) та нормальна товщина МШП ($1,1 \pm 0,03$ см), у той же час знижені показники ФВ ($50,9 \pm 1,0\%$) та дилатація ЛП ($4,24 \pm 0,08$ см). Для порівняння, гірські мешканці з ІХС на Близькому Сході мали суттєво більш низькі показники ФВ, тоді як показники діастолічної функції, товщина стінок ЛШ та розміри ЛП достовірно не відрізнялись від мешканців рівнини [33,111].

При наявності великовогнищевого ІМ у обстежених з 1 групи у 1,5 рази частіше спостерігалось порушення кінетики хоча б одного сегменту ЛШ – $84,2\%$ проти $52,5\%$. Ці результати співпадають з даними інших авторів [33], де частота гіпо-, а- чи дискінезів була значно вище серед гірських жителів. ЦД є обтяжуючим фактором щодо розвитку гіпокінезу ЛШ, причому у рівнинних пацієнтів він асоціюється з гіпокінезом верхівки (у $22,2\%$), а у гірських – з гіпокінезом задньо-базальних сегментів ЛШ (у $77,7\%$ осіб). Серед горян з дрібновогнищевим ІМ переважав збалансований та лівий тип кровопостачання ($51,3\%$), була високою частота ураження ОГ ЛКА (49%) та рідко зустрічалася ФП (у $5,4\%$); у рівнинних мешканців з не-Q-ІМ спостерігався переважно правий тип кровопостачання (75% осіб), висока частота ураження ПМША (66%), наслідком чого було виявлення гіпокінезу ЛШ у четвертини обстежених мешканців рівнини, супутня ФП серед них траплялася у $18,2\%$. У порівнюваних дослідженнях [33,43] у мешканців гір достовірно частіше спостерігалось ураження ОГ ЛКА та ПМША, порушення

кінетики передньо-перегородкових та верхівкових сегментів ЛШ, у той же час частота ФП була співставима з рівнинними жителями, а відмінностей у типах кровопостачання виявлено не було.

Наявність післяінфарктної аневризми у мешканців гірських населених пунктів асоціювалася з гіршими результатами КАГ: у таких хворих переважало трьохсудинне (54,6% обстежених) та багатосегментне (81,8%) ураження ВА, значно частіше уражались ПВА (72,7%) і ОГ ЛВА (63,6%) порівняно з рівнинними пацієнтами. Частота виникнення аневризми при ГКС в інших дослідженнях не відрізнялися у гірських та рівнинних жителів [111] або була меншою серед горян [43]; у жителів гір переважало трьохсудинне ураження, тоді як у жителів рівнини – односудинне [33]. У гірських мешканців з ураженням ПВА супутня оклюзія ПМША зустрічалася у 3,5 рази рідше у порівнянні з мешканцями рівнинних регіонів – 6,4% та 21,6 % відповідно.

Слід підкреслити, що відносно таких показників, як ШОЕ, НЬ, рівні КФК, КФК МВ, ЗХС, МНС та ПП не було знайдено достовірних відмінностей між двома групами. У той же час, у інших подібних дослідженнях серед гірських мешканців спостерігали достовірно більш високі показники НЬ, КФК, КФК МВ, ЗХС [33], хоча є численні дані про більш низький рівень ЗХС серед горян [2,64,68].

Пацієнти 1-ої групи, які перенесли Q-ІМ мали нижчий рівень лейкоцитів (6,13 проти 7,17 Г/л) та трансаміназ (АлАТ – 0,84 та 1,07; АсАТ – 0,69 та 0,90 мккат/л) у порівнянні з хворими 2 групи, що відрізняється від результатів інших досліджень [33,43]. Горяни з 3-ох судинним ураженням та наявністю ЦД мали більш виражену гіперглікемію у порівнянні з жителями рівнини (10,7 проти 7,2 ммоль/л), що співпадає з даними літератури [43,111].

Окрім порівняння даних осіб з ІХС, що є мешканцями гірських та рівнинних населених пунктів нами також було проаналізовано особливості перебігу ІХС всередині гірської популяції. Для цього проведено

статистичний аналіз даних 138 пацієнтів з ІХС, мешканців гірських населених пунктів Закарпаття.

Середній вік пацієнтів цієї когорти на момент госпіталізації становив $55,92 \pm 0,88$ р., на момент ІМ – $54,48 \pm 0,2$ р., середня тривалість стенокардитичних проявів $2,88 \pm 0,34$ р., тривалість АГ – $7,12 \pm 0,45$ р. Співвідношення чоловіки/жінки становило 82,6%/17,4%, ГКС виявляли у 11,3%, а ФП – у 7,8%.

Гендерні розбіжності були виявлені щодо частоти та структури нестабільної стенокардії (НС): вона спостерігалася у 25% жінок (за рахунок значної частки прогресуючої (10%) та ранньої післяінфарктної стенокардії (10%)) та у 11,6% чоловіків (7,4% з них – вперше виникла стенокардія). Гіпо- або акінез хоча б однієї із стінок ЛШ спостерігався у 30% жінок та у 51% чоловіків, причому серед чоловіків утричі частіше зустрічався гіпокінез верхівки та нижньої стінки ЛШ. Говорячи про стан ВА, важливо відмітити, що у половини жінок не було ознак гемодинамічно значимого стенозу, тоді як серед чоловіків ця частка становила лише 15,8%. Гемодинамічно значимим ураженням ВА спостерігали у 84,2% чоловіків: у 35,8% була уражена 1 ВА (у жінок – 20%), у 20% – 3 судини (у жінок – 10%). Стеноз ПМША був виявлений у 61% чоловіків та тільки у 25% жінок, причому у чоловіків у 4,5 рази частіше траплялася субокклюдія та окклюдія цієї артерії (23% та 5%). Стан вільного русла у чоловіків є гіршим, серед них рідко трапляються випадки з гемодинамічно незначимими стенозами, вони частіше потребують стентування ВА і його частіше виконували саме чоловікам (30,5% проти 20% у жінок).

Тривалість АГ у пацієнтів старше 50 років була майже у 1,5 рази довшою, ніж у хворих молодше 50 років – $7,66 \pm 0,54$ р. та $5,36 \pm 0,83$ р. відповідно). Зважаючи на більшу тривалість АГ у хворих старше 50 років спостерігалась гіпертрофія МШП – $1,2 \pm 0,02$ см проти $1,1 \pm 0,02$ см у хворих

молодше 50 років, гіпертрофія ЗС ЛШ – $1,12 \pm 0,02$ см проти $1,04 \pm 0,03$ см, дилатація ЛП – $4,12 \pm 0,05$ см проти $3,92 \pm 0,06$ см і діастолічна дисфункція ЛШ – $E/A = 0,84 \pm 0,02$ у групі порівняння – $0,99 \pm 0,03$.

У горян молодше 50 років під час КАГ переважно виявляли правий тип кровопостачання (у 77,4%), 2/3 (67,8%) мали стенозуюче ураження ВА, проте це було переважно односудинне ураження (45,2%) та односегментне ураження ВА (48,4%). У осіб старше 50 років 42,8% мали збалансований та лівий тип коронарного кровотоку, стенозуючий коронаросклероз мали 82,1% цих пацієнтів, двох та трьохсудинне ураження ВА спостерігалось у 52,5% осіб, більшість пацієнтів (41,6%) мали ураження 3 та більше сегментів ВА. Щодо топографічних особливостей ураження, то серед осіб старше 50 років удвічі частіше спостерігалось ураження ПВА (48,8% проти 19,3% у групі пацієнтів молодше 50 р.) та ОГ ЛВА (42,9% проти 22,0%) порівняно з пацієнтами віком до 50 років. Таким чином, майже у половини мешканців гірських населених пунктів з ІХС віком понад 50 років виявляли багатосудинне та багатосегментне ураження КА, кожний другий пацієнт мав коронаросклероз ПВА чи ОГ ЛВА.

Гіпокінез стінок ЛШ серед хворих з великовогнищевим ІМ зустрічався у 84,2% (майже однаково часто спостерігався гіпокінез як передньо-перегородкових сегментів, нижньої стінки, так і гіпокінез задньо-базальних сегментів) проти 40,5% у пацієнтів з не-Q-ІМ. Більше четвертини хворих з Q-ІМ мали анеризму ЛШ, у групі з дрібновогнищевим інфарктом таких було всього 2,7%. Субокклюдія чи окклюдія ПМША зустрічалася майже у 1/3, а субокклюдія чи окклюдія ПВА у половини пацієнтів з Q-ІМ, частота подібних уражень ПМША та ПВА серед осіб з не-Q-ІМ була у 4 рази меншою; статистичних відмінностей щодо ураження ОГ ЛВА та головного стовбуру ЛВА знайдено не було. Особи, що перенесли дрібновогнищевий ІМ мали суттєво кращі ЕхоКГ показники: мали збережену ФВ ЛШ – $55,5 \pm 1,4\%$ проти $46,6 \pm 0,9\%$ у групі з Q-ІМ, у них виявляли гіпертрофію МШП – $1,20 \pm 0,04$ та

ЗС ЛШ – $1,13 \pm 0,03$; у той же час діаметр ЛП та показники діастолічної функції в цих групах статистично не відрізнялись.

Горяни, у яких ІХС поєднувалася з АГ були майже на 7 років старшими за пацієнтів, у яких ІХС не супроводжувалася АГ – $57,2 \pm 0,89$ р. та $50,5 \pm 2,34$ р. відповідно. Частка жінок серед осіб з супутньою АГ становила 20,4% проти 4,5% серед горян без АГ. У 9,7% хворих з поєднанням ІХС та АГ був виявлений ЦД та вищий рівень цукру в крові ($4,9$ ммоль/л), в той час як в протилежній групі ЦД не траплявся, а рівень цукру становив $4,2$ ммоль/л. Частота виникнення ГКС при ІХС без АГ становила 9,1%, що в 2 рази менше, ніж при поєднанні ІХС та АГ.

Нами також було детально вивчено особливості перебігу ІХС всередині популяції мешканців населених пунктів Закарпатської області, що не мають гірського статусу, тобто серед "рівнинних" мешканців.

Загальна кількість хворих у цій когорті становила 145 осіб. У загальній групі пацієнтів отримали наступні середні значення: вік на момент госпіталізації – $54,56 \pm 0,87$ р., вік на момент ІМ – $52,29 \pm 0,44$ р., середня тривалість стенокардитичних проявів $2,92 \pm 0,38$ р., тривалість АГ – $7,03 \pm 0,41$ р. Співвідношення чоловіки/жінки становило 80,2%/19,8%, нестабільна стенокардія зустрічалася у 10,7%, гострий ІМ – 6,7%, а ФП – у 9,1%.

Було виявлено наступні гендерні відмінності: чоловіки на момент проведення КВГ були майже на 5 років молодше за жінок, у них спостерігалася гіпертрофія ЛШ, у 2,5 рази частіше відмічався Q-ІМ (37,1% проти 16,7%) та серед них було у 2 рази менше осіб без ІМ (26,8% проти 45,8% серед жінок). Зважаючи на більшу частку осіб з Q-ІМ серед чоловіків, серед них у 4 рази частіше виявляли післяінфарктну аневризму ЛШ, а акінез хоча б однієї зі стінок ЛШ траплявся у 4-7 разів частіше.

Пацієнти старше 50 років мали у 2,5 рази довшу тривалість АГ (7,8 років проти 4,8 років серед осіб молодше 50 років), наслідком чого була наявність гіпертрофії МШП та дилатація ЛП; 13,3% осіб старше 50 років мали ФП, а 20,5% – ЦД (у осіб молодше 50 років ФП не виявлялася, а ЦД мали лише 2,6% осіб). Інтактні КА виявляли у 29% осіб віком до 50 років, тоді як серед старших осіб інтактні КА траплялися лише у 7%; частота ураження ПКА у молодшій віковій групі була у 2 рази меншою (23,7% проти 50,6%), серед них удвічі рідше виявлялося двох- та трьохсудинне ураження КА (у 26,3% проти 54,3%) та багатосегментне ураження (15,8% та 35,0% у осіб віком понад 50 років).

Q-ІМ у мешканців рівнинних населених пунктів виникав на 5,4 років раніше за не-Q-ІМ ($50,8 \pm 1,6$ р. проти $56,2 \pm 1,3$ р.), утричі частіше супроводжувався аневризмою ЛШ (32,5% проти 11,4%), у 2 рази частіше серед пацієнтів з великовогнищевим ІМ виявлялися інфарктні зміни нижньої стінки ЛШ (37,2% проти 18,2%). У той же час, дрібновогнищевий ІМ в анамнезі частіше супроводжувався супутньою ФП – 15,9% проти 2,3% серед осіб з Q-ІМ.

Особи, які мали стенокардію напруження до ІМ на момент самого ІМ були на 9 років старшими за осіб, у яких стабільна стенокардія розвинулася лише у післяінфарктний період – $57,6 \pm 0,2$ проти $48,2 \pm 0,6$.; особи з доінфарктною стенокардією мали у два рази довшу тривалість симптомів стенокардії ($4,7 \pm 1,2$ р. проти $1,9 \pm 0,4$ р.); КАГ пацієнтам з доінфарктною стенокардією виконувалася через 0,7 р після перенесеного ІМ, що було на 2 роки швидше за осіб, у яких симптом стенокардії з'явилися лише після ІМ; при цьому серед осіб з симптомами стенокардії до ІМ утричі частіше виявлялося трьохсудинне ураження ВА (29,6% проти 10,9%), удвічі частіше багатосегментне ураження ВА (48,1% проти 23,9%), частіше уражалася ОГ ЛВА (55,6% проти 19,6%), наслідком чого була вища частота гіпокінезів задньо-базальних сегментів (29,6% проти 10,9%).

Наявність АГ у рівнинних пацієнтів з ІХС асоціювалася з старшим віком ($56,3 \pm 0,9$ р. проти $46,9 \pm 2,1$ р. у осіб без АГ), гіпертрофією ЛШ, дилатацією ЛП, діастолічною дисфункцією, наявністю супутньої ФП (у 11,2%), ЦД (у 18,4% осіб) та інсультом у анамнезі (6,1% пацієнтів з АГ).

Хворі з правим типом коронарного кровотоку мали на 2 роки довшу тривалість АГ ($7,52 \pm 0,5$ р. проти $5,5 \pm 0,7$ р.), гіршу ФВ ($51,3 \pm 1,0$ % та $55,8 \pm 2,0$ % у пацієнтів з лівим типом кровотоку), їм частіше виконували стентування ($37,9$ % та $16,7$ % при домінантній ЛВА).

Стентування ВА пацієнтам рівнинних населених пунктів виконувалося у межах до 0,8 року з моменту ІМ. Пацієнтам, яким проведено стентування ВА, у 2 рази частіше спостерігалось ураження однієї ВА (46,3% проти 22,5%) та удвічі частіше спостерігалось двохсудинне ураження (41,5% проти 23,8% серед осіб без стентування), тоді як частота трьохсудинного ураження серед порівнюваних груп статистично не відрізнялася. Це говорить про те, що у нашій когорті пацієнтів при 1 та 2 судинному ураженні відношення шансів на реперфузію шляхом стентування або аорто-коронарного шунтування становило 2:1, а при трьохсудинному 1:1.

Окремим підрозділом нашого дослідження були особливості перебігу ІХС у поєднанні з ЦД. Досліджувану групу складали 111 осіб мешканців гірських та рівнинних населених пунктів з ІХС, що перебували на лікуванні у ЗОККД, яким була виконана КАГ. Усіх пацієнтів ми розділили на 2 групи: **I група** – хворі без ЦД в анамнезі – 59 осіб (53,2%); **II група** – хворі з ЦД в анамнезі – 52 пацієнта (46,8%).

Середній вік хворих склав $58,9 \pm 1,01$ років; цукор крові – $6,3 \pm 0,26$ ммоль/л; розміри ЛП – $4,12 \pm 0,05$ см; товщина МШП – $1,19 \pm 0,02$ см; товщина ЗСЛШ – $1,12 \pm 0,05$ см; ФВ – $53,6 \pm 1,12$ %; Е/А – $0,92 \pm 0,05$. До складу загальної групи увійшло 24 жінки (21,6%) та 87 чоловіків (78,4%), осіб старше 50 років було 89 (80,2%), а молодших за 50 років – 22 (19,8%). У 41 пацієнта (36,9 %)

тривалість АГ складала менше 5 років, у 59 хворих (53,1%) – більше 5 років, ще 11 пацієнтів (10,0%) взагалі не мали АГ.

Хворі, у яких ІХС поєднувалася з ЦД були на 6 років старшими – 61,4 р. та 55,64 р, мали на 2,5 роки довшу тривалість АГ – 8,96 проти 6,3 р., у них частіше зустрічалася аневризма ЛШ – 17% проти 5% та спостерігалася дилатація ЛП – 4,25 см порівняно з 3,98 см у осіб без ЦД.

У пацієнтів без ЦД під час КАГ найчастіше виявляли інтактні ВА та гемодинамічно не значимі стенози ВА (у 32,2 % осіб), ураження 1, 2 чи 3 ВА зустрічалася майже однаково часто – у 22,0%, у 22,9% та у 23,8% відповідно; у пацієнтів з ЦД виявляли переважно 2-ох чи 3-ох судинне ураження – у 25,0% та у 50% відповідно.

Середній вік **мешканців гірських регіонів**, що мали ЦД склав 61,2 р., тоді як у пацієнтів без діабету – 52,9 р. У 26,3 % пацієнтів, що мешкали у гірських населених пунктах та мали ЦД спостерігалася ПМК та була виявлена аневризма ЛШ, тоді як серед горян без ЦД ні ПМК, ні аневризму не зустрічалася. У горян з ЦД спостерігалася дилатація ЛП 4,33 см проти 3,81 см при відсутності ЦД. Гірські мешканці з ЦД мали вищі рівні ШОЕ – 22,7 проти 13,6 мм/год та лейкоцитів крові 6,5 та 5,4 Г/л.

У 66,7% обстежених з ЦД з гірських регіонів було виявлено трьохсудинне ураження ВА, односудинне – лише у 18,6%, а двохсудинне – у 14,7 %; серед мешканців рівнинних регіонів, ураження 3 ВА відмічали лише у 16,7%, тоді як переважав стеноз однієї ВА (його мали 39,2% осіб) чи 2 ВА (27,5%); серед горян у 6 разів частіше відмічали ураження 4 та більше сегментів артерій – 66,7% проти 11,1% серед рівнинних мешканців. Майже в усіх горян з ЦД спостерігалася ураження ПВА (33,3% мали стенози, 56,1% – оклюзію), а у рівнинних жителів ПВА була ушкоджена лише у 55,5% (оклюзія траплялась у 12 разів рідше – у 5,6%).

Підводячи підсумки щодо коморбідного поєднання ІХС та ЦД слід відмітити, що ЦД серед обстежених горян зустрічався удвічі рідше, ніж серед жителів рівнини. У той же час серед горян з ЦД переважало трьохсудинне та

багатосегментне ураження КА, у цієї групи осіб удвічі частіше уражалася ПВА, причому окклюзія ПВА виникала у 10 разів частіше порівняно з рівнинними жителями.

Розуміючи потребу у оцінці стану ВА у пацієнтів з болями у грудній клітці серед мешканців різних висотних регіонів Закарпатської області, нами були знайдені предиктори інтактних вінцевих артерій та предиктори стенозуючого коронарного атеросклерозу, базуючись на клінічних, лабораторних даних, даних ЕКГ та ЕхоКГ.

Досліджувану групу склали 196 пацієнтів, що перебували на лікуванні у Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері, і яким проводилася КАГ.

З метою порівняння даних виділили наступні групи пацієнтів: з інтактними артеріями – група 1 (62 чол. - 21,1%), з гемодинамічно незначимим стенозом – група 2 (36 чол. – 12,2%), з ураженням 1 ВА – група 3 (46 чол. – 15,7%), з ураженням основного стовбуру лівої вінцевої артерії (ОС ЛВА) – група 4 (40 чол – 13,6%) та групу з ураженням 2 та більше ВА – група 5 (110 чол. – 37,4%).

Порівнюючи групи пацієнтів за віком, статистично значимі відмінності були знайдені між пацієнтами з інтактними ВА (середній вік $50,16 \pm 1,14$ р.), пацієнтами з ураженням 2 чи більше ВА (середній вік $57,3 \pm 0,78$ р.) та пацієнтами з ураженням основного стовбуру ЛВА (середній вік $57,4 \pm 1,22$ р.).

Проаналізувавши статевий склад різних груп виявили, що чим більше ВА уражено, тим вищий відсоток чоловіків у цій групі: від 51,6% серед осіб з інтактними ВА до 90,6 % при ураженні 2 та більше ВА та 95% при ураженні ОС ЛВА.

Показники скоротливої здатності міокарда прогресивно зменшуються при збільшенні кількості уражених ВА: у групі 1 ФВ становила $57,3 \pm 1,5\%$, тоді як у групі 4 – $52,8 \pm 2,05\%$, а у групі 5 – $51,4 \pm 1,23\%$. У той час як пацієнти

з інтактними вінцевими артеріями мали пограничні розміри МШП ($1,1 \pm 0,04$ см), у осіб з ураженням 2 і більше ВА спостерігалася гіпертрофія МШП ($1,25 \pm 0,03$ см, $p < 0,01$), подібна картина була і у хворих з ураженням основного стовбура ЛВА ($1,22 \pm 0,03$ см, $p=0,02$). Зі збільшенням кількості та ступеня ураження ВА збільшується діаметр ЛП: особи з 1-ої групи мали збережені розміри ЛП ($3,9 \pm 0,08$ см), тоді як серед осіб з 4-ої групи спостерігалася дилатація ЛП ($4,32 \pm 0,09$ см, $p < 0,01$), дилатація ЛП була також виявлена у пацієнтів 5-ої групи ($4,21 \pm 0,07$ см, $p < 0,01$). Показник діастолічної функції ЛШ (співвідношення Е/А) був збереженим у осіб з інтактними ВА ($1,06 \pm 0,05$), проте знижувався до $0,82 \pm 0,06$ при стенозуючому коронаросклерозі 1 ВА та до $0,84 \pm 0,07$ при ураженні ОС ЛВА.

Частка осіб з післяінфарктним кардіосклерозом послідовно зростала від 19,3% у групі 1 до 75% у групі 4 та 88,7% у групі 5

Ми не знайшли жодної статистично достовірної відмінності між лабораторними показниками у різних групах, включаючи у тому числі рівень загального холестерину.

Серед усіх осіб з інтактними ВА ми окремо порівняли дані мешканців гір (29 пацієнтів) та рівнинних регіонів Закарпаття (33 хворих). Гірські пацієнти з інтактними ВА були значно старшими за осіб з рівнини ($52,31 \pm 2,59$ року та $46,05 \pm 2,16$ року відповідно, $p = 0,05$). ФП була виявлена у 25% горян з інтактними ВА, тоді як серед рівнинних жителів вона не зустрічалася ($p=0,043$). Аневризма ЛШ не зустрічалася у мешканців гір з інтактними ВА, тоді як у 10 % пацієнтів з рівнини була знайдена аневризма верхівки ЛШ ($p = 0,042$). Таким чином, у горян навіть ФП не виключає наявності інтактних ВА, а у частини мешканців рівнини навіть на фоні ангіографічно інтактних вінцевих артерій виявлялася аневризма верхівки.

Виявилося, що хворі перших трьох груп були достовірно молодшими за хворих 4 та 5 груп (різниця від 5 до 7 років); зі збільшенням ступеня

стенозу та кількості уражених артерій спостерігалось прогресивне збільшення частки чоловіків (у групах 3, 4, та 5 більше 90 % пацієнтів – чоловіки) та частки пацієнтів, що перенесли ІМ (група 3 – 65%, група 4 – 75%, група 5 – 89%). Лише у 1-ій групі систолічна та діастолічна функції ЛШ були збереженими, найгірші ж показники ФВ та Е/А були у 4-ій та 5-ій групах, у цих же групах спостерігалась гіпертрофія МШП. Нормальні розміри ЛП спостерігалися у пацієнтів 1-ої та 3-ої груп, у інших групах ЛП було дилатоване, найгірша ситуація у пацієнтів з ураженням ОС ЛВА. При порівнянні груп 4 та 5 між собою жодної достовірної різниці не виявлено, що підтверджує значимість ураження основного стовбура ЛВА та дозволяє прирівняти його до багатосудинного.

Жіноча стать, вік молодше 50 років, збережені ФВ ЛШ та розміри ЛП, відсутність гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ, відсутність ІМ у анамнезі асоціюються з інтактними вінцевими артеріями за даними КАГ. Відбір цієї категорії пацієнтів для проведення КАГ має проводитися особливо ретельно, з урахуванням симптомів, профілю серцево-судинного ризику та даних навантажувального тестування. Зважаючи, що КАГ є інвазивною процедурою такої категорії пацієнтів слід було б виконувати КТ ангіографічне обстеження перед КАГ

Чоловіча стать, вік старше 50 років та ІМ у анамнезі асоціюються з стенозуючим ураженням хоча б 1 вінцевої артерії за даними КАГ. Якщо у таких пацієнтів є гіпертрофія ЛШ, розширене ЛП і знижена систолічна та/або діастолічна функції ЛШ, значно зростає вірогідність виявлення багатосудинного ураження чи ураження стовбура ЛКА під час КАГ.

З метою виявлення випадків інфаркту міокарду при ангіографічно інтактних вінцевих артеріях (ІМАІВА) серед мешканців гірських та рівнинних регіонів Закарпаття було проаналізовано дані історій хвороб пацієнтів з ІМ в анамнезі, що знаходилися на лікуванні у ЗОККД, у яких під час КАГ були виявлені інтактні ВА і проаналізовано показники 48 таких

пацієнтів. Діагноз ІМ був підтверджений за допомогою маркерної діагностики ІМ, ЕКГ-змін та виявлення порушення руху стінок ЛШ на ЕхоКГ.

Вік обстежених хворих з ІМАІВА на момент проведення КВГ становив $49,12 \pm 2,13$ р., вік на момент ІМ – $46,84 \pm 2,18$ р., час, що минув з моменту ІМ – $2,28 \pm 0,77$ р., тривалість АГ – $5,53 \pm 1,14$ р. ЦД, як супутня патологія, траплявся лише серед рівнинних хворих, осіб старше 50 років та тих, що мали АГ в анамнезі. Хворі з ІМАІВА, які мали у анамнезі АГ, на момент ІМ були на 16 років старшими за пацієнтів без АГ. Тривалість АГ серед селян, жінок та хворих з давністю ІМ більше 1 року становила у середньому 7 років і була у 2 рази довшою порівняно з жителями міста, чоловіками та хворими з давністю ІМ до 1 року відповідно.

Частка чоловіків серед хворих, у яких ІМАІВА стався до 50 років, майже у 4 рази перевищує частку жінок (78,6% проти 21,4%), тоді як у групі хворих, що на момент інфаркту були старше 50 років ситуація діаметрально протилежна – відсоток жінок є утричі вищим (72,7% проти 27,3%). Вік чоловіків на момент ІМ на 12,5 року молодший за вік жінок ($41,36 \pm 2,9$ проти $53,82 \pm 1,8$). Серед хворих з ІМАІВА, що мали в анамнезі АГ, було 57,9% жінок, у той час як серед хворих, що не мали АГ, осіб жіночої статі не траплялося. 41,2% пацієнтів рівнинної зони мали ЕКГ-ознаки ІМ нижньої стінки ЛШ, а у 29,4% це відображалось на ЕхоКГ у вигляді гіпокінезу нижньої стінки.

Нижній ІМ на ЕКГ спостерігався серед 50% пацієнтів, у яких ІМАІВА стався до 50 років, а гіпокінез нижньої та задньої стінок ЛШ був виявлений у 35,7% цих хворих. Половина чоловіків мала ознаки ІМ нижньої стінки, у 35,7% це відображалось у вигляді гіпокінезу нижньої стінки. 25% хворих зі стенокардією, що з'явилася у післяінфарктний період, мали гіпокінез нижньої стінки. У той же час ознак ІМ нижньої стінки не було виявлено ні на ЕКГ, ні на ЕхоКГ у жодного пацієнта з гірської зони, у жодного хворого з ІМ після 50 років, у жодної жінки, у хворих з наявністю стенокардії до ІМ.

Ізольований гіпокінез задньої стінки спостерігався у 25% хворих з Q-ІМ, у протилежній групі таких хворих не було взагалі.

Інфарктні зміни передньо-перетинково-верхівкової ділянки у 2 рази частіше виявлялися серед пацієнтів із села (66,7% проти 30% у жителів міста), серед жінок (72,7% проти 35,7% серед чоловіків), серед хворих, у яких ІМ стався після 50 років (72,7% проти 35,7% у хворих з ІМ до 50-річного віку). Інфарктні зміни передньо-перетинкової ділянки ЛШ спостерігалися у 75% хворих з Q-ІМ і лише у 1/3 хворих з не-Q-ІМ.

ВИСНОВКИ:

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуального наукового завдання кардіології – встановлення зв'язку стану вінцевого русла у осіб з ішемічною хворобою серця з висотою проживання (мешканці гірських та рівнинних населених пунктів), з поширеністю факторів ризику у цих популяціях, супутніми захворюваннями, електрокардіографічними та ехокардіографічними показниками, толерантністю до фізичних навантажень, змінами лабораторних показників, а також встановлено предиктори інтактних вінцевих артерій та стенозуючого ураження коронарного русла.

1. Гемодинамічно значимі стенози ВА серед мешканців гірських населених пунктів з ІХС зустрічалися у 85% чоловіків та тільки у 50% жінок. У половини хворих мешканців гірських населених пунктів з не Q-ІМ в анамнезі (49,1%) спостерігали ураження огинаючої гілки лівої вінцевої артерії; у хворих, що перенесли Q-ІМ 2/3 пацієнтів (65,1%) мали ураження ПВА і ПМША. Наявність післяінфарктної аневризми ЛШ у гірських мешканців з ІХС асоціювалися з переважно трьохсудинним, багатосегментним ураженням, значно більш частим ураженням ПВА, ОГ ЛВА та більш високим рівнем глікемії порівнянні з рівнинними мешканцями.

2. У мешканців рівнинних населених пунктів з не Q-ІМ спостерігалися переважно правий тип кровопостачання (75,2%), 2/3 мали стеноз передньої міжшлуночкової артерії (66%). Серед осіб старше 50 років удвічі частіше виявлялося двох- та трьохсудинне ураження ВА, багатосегментне ураження ВА та ураження ПВА.

3. Мешканці як гірських, так і рівнинних населених пунктів з ІХС та ЦД були старшими, мали довшу тривалість АГ, дилатоване ЛП, серед них удвічі частіше спостерігалось трьохсудинне ураження КА (50,0% проти 23,8%), утричі рідше траплялися інтактні КА (11,5 проти 32,2%), у 3 рази частіше траплялися аневризми ЛШ (17% проти 5%) порівняно з особами без ЦД. У мешканців гірських населених пунктів з ЦД порівняно з рівнинними

мешканцями у 4 рази частіше спостерігалось ураження 3 ВА, удвічі частіше спостерігався стенозуючий коронаросклероз ПВА, у 6 разів частіше виявлялося багатосегментний стеноз, проте удвічі рідше траплялося ураження 1 чи 2 ВА.

4. Серед клінічних форм нестабільної стенокардії у горян частіше траплялася вперше виникла стенокардія, у рівнинних жителів – рання післяінфарктна стенокардія, тоді як прогресуюча стенокардія зустрічалася однаково часто. У горян зі стабільною ІХС були виявлені кращі показники систолічної функції ЛШ, менші розміри ЛП, у той же час спостерігалися гірші показники діастолічної функції ЛШ та менша товщина задньої стінки ЛШ порівняно з рівнинними мешканцями.

5. Жіноча стать, вік молодше 50 років, збережені фракція викиду ЛШ та розміри лівого передсердя, відсутність гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ, відсутність ІМ у анамнезі асоціюються з інтактними вінцевими артеріями за даними коронароангіографії. Чоловіча стать, вік старше 50 років та ІМ у анамнезі асоціюються з стенозуючим ураженням хоча б 1 ВА. Якщо у таких пацієнтів є гіпертрофія ЛШ, дилатоване ліве передсердя і знижена систолічна та/або діастолічна функції ЛШ, вірогідність виявлення багатосудинного ураження чи ураження стовбура лівої вінцевої артерії під час коронароангіографії становить не менше 70%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначені окремі категорії жителів гірських та рівнинних населених пунктів, що мають дуже високу імовірність стенозуючого коронаросклерозу. Такі пацієнти мають спрямовуватися на планову коронароангіографію з метою попередження виникнення гострих форм ІХС.
2. Для зменшення частки осіб з інтактними вінцевими артеріями при інвазивній коронароангіографії треба враховувати наявність предикторів інтактних вінцевих артерій, зокрема, жіночу стать, вік молодше 50 років, збережену фракцію викиду лівого шлуночка, нормальні розміри лівого передсердя, відсутність гіпертрофії лівого шлуночка. Таким особам слід більш ретельно проводити діагностичний пошук щодо болей у грудях, а у сумнівних випадках з діагностичною метою використовувати мультиспіральну комп'ютерну ангіографію вінцевих артерій.
3. Горяни з цукровим діабетом потребують кращого контролю глікемії через гірший стан вінцевого русла, їм доцільно було б частіше визначати показники глікозильованого гемоглобіну і відповідно коригувати гіпоглікемічну терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. "Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги." Рекомендовано наказом МОЗ України від «23» листопада 2011р. № 816. – 2011. – 82 с.
2. Айтбаев К.А. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности и других липидов у коренных жителей горного региона Киргизии / К.А. Айтбаев // Вопросы медицинской химии. – 1985. – № 31(1). – С. 58–61.
3. Алёшин И.А. Опыт в лечении пациентов с помощью адаптации к периодической барокамерной гипоксии / И.А.Алёшин, А.Н.Тиньков, Я.И.Коц, В.П.Твердохлиб // Терапевтический архив. – 1997. – №69. – С.54–58.
4. Алешин, И.А. Немедикаментозное лечение больных гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры / И.А. Алёшин, Я.И. Коц, В.П. Твердохлиб // Кардиология. – 1993. – №4. – С. 23–28.
5. Блощинская И.А. Беременность, эндотелиальная дисфункция, гестозы / И.А. Блощинская, И.М. Давыдович, Т.А. Паршина // Российский вестник акушера и гинеколога. – 2003. – №6. – С. 4–7.
6. Дудукало Д.П. Опыт профилактики ишемической болезни сердца по некоторым факторам риска на пятигорском курорте / Д.П Дудукало, В.В. Рыжук, А.Ф. Ликов, Р.Л. Школенко // Терапевтический архив. – 1987. – №7. – С. 89–91.
7. Життя в горах захищає серце від хвороб
<http://www.epochtimes.ru/content/view/46115/7/>
8. Закон України "Про статус гірських населених пунктів в Україні" № 57/95-ВР від 15.02.95 <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/56/95-%D0%B2%D1%80>
9. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис – № 5 (85) – IX/X – 2011. – С.38-41.

10. Коркушко О.В. Микрососудистая ишемия миокарда — современный взгляд на проблему / О.В.Коркушко, В.Ю. Лишневская // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 52–55.
11. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардіол. журн. — 2003. — № 1. — С. 12–16.
12. Миррахимов М.М. О возможности коррекции гиперхолестеринемии высокогорной тренировкой / М.М.Миррахимов, К.А.Айтбаев, Т.М.Мураталиев // Кардиология. — 2001. — №7. — С. 9–11
13. Мураталиев Т.М. Влияние климатического лечения в условиях среднегорья на содержание липидов, кортизола, ренина, и альдостерона крови у больных острым инфарктом миокарда / Т.М. Мураталиев, К.С. Чалтабаев, К.А. Айтбаев, З.Т. Сатыканалиева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1991. — № 1. — С. 23–26.
14. Настанова з кардіології // За ред. В.М. Коваленка. — К.: МОРІОН, 2009. — 1348 с.
15. Постанова Кабінету Міністрів України № 647 від 11.08.1995 “Про перелік населених пунктів, яким надається статус гірських” <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/647-95-%D0%BF>
16. Проект рекомендацій Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. — Київ. — 2014. — 55 с.
17. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (2011). Аналітично-статистичний посібник. — Київ, 2011. — 165 с.
18. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-статистичний посібник. — Київ. — 2013. — 279 с.
19. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегменту ST. — Київ. — 2014. — 65 с.

20. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця. Асоціація кардіологів України. – Київ. – 2014. – 48 с.
21. Сабданбеков Т.Д. Эффект гипоксической адаптации на клинко-гемодинамические показатели и физическую работоспособность пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда. / Т.Д. Сабданбеков // Кардиология. – 1987. – № 27. – С. 59–62.
22. Ткачук Е.Н. Адаптация к интервальной гипоксии с целью профилактики и лечения. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. – Москва. – Нур. Med. Ltd. – 1993. – 331 с.
23. Топурия Д.И. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения в Кисловодске на липидный обмен у больных хронической ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом / Д.И. Топурия // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры – 1975. – № 3. – С. 247–250.
24. Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике и лечении гипертонической болезни / А.Я. Чижов, В.И. Потиевская // – Москва: Изд-во Российского университета дружбы народов. – 2002. – 188 с.
25. Яковлев Д.И. Гиполипидемические эффекты курса барокамерной гипоксии у больных инфарктом миокарда / Д.И.Яковлев, А.Б.Прокофьев, А.Н Тиньков и др. // Вестник ОГУ. – 2009. – №12(106). – С. 139–142
26. Abinader EG. Effect of low altitude (Dead Sea location) on exertacise performance and wall motion in patients with coronary artery disease / EG Abinader, D Sharif, S Rauchfleisch // The American journal of cardiology. – 1999. – Vol. 83. – №215. – P. 250–251
27. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure // Am J Med. – 2000. – Vol. 109. – P. 450–455.

28. Ah-Mee Park. Antioxidants & Redox Signaling Effects of Intermittent Hypoxia on the Heart / Park Ah-Mee, Nagase Hiroko, Vinod Kumar Shilpashree //Antioxidants & Redox Signaling. – 2007. – №9(6). – P. 723-729.
29. al Tahan A. Risk factors of stroke at high and low altitude areas in Saudi Arabia /A. al Tahan // Arch Med Res. – 1998. – Vol. 29 – P. 173–177.
30. Alexander JK. Coronary heart disease at altitude / JK Alexander// Tex Heart Inst J. – 1994 – №21. – P. 261–266.
31. Alexander JK. Cardiac arrhythmia at high altitude: the progressive effect of aging. / JK Alexander // Tex Heart Inst J. – 1999. – №26. – P.258-263.
32. Alexander JK. Coronary problems associated with altitude and air travel /JK Alexander // Cardiol Clin. – 1995. – Vol. 13. – P. 271–278.
33. Al-Huthi MA. Prevalence of Coronary Risk Factors, Clinical Presentation, and Complications in Acute Coronary Syndrome Patients Living at High vs Low Altitudes in Yemen / MA Al-Huthi, YA Raja'a, M. Al-Noami // MedGenMed. – 2006. – Vol. 8. – P. 28.
34. Allemann Y. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude / Y Allemann, M Rotter, D Hutter, et al.// Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2004. – №286. – P. 856–862 .
35. Al-Obaidi M. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes / M Al-Obaidi, H Philippou et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 372–377.
36. Alpert JS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries /Alpert JS. // Arch Intern Med. – 1994. – Vol. 154. – P. 265–269.
37. al-Roomi KA. Lifestyle and the risk of acute myocardial infarction in a Gulf Arab population / KA al-Roomi, AO Musaiger, AH al-Awadi // Int J Epidemiol. – 1994. – Vol. 23. – P. 931–939.

38. Amant C. The angiotensin II type I receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction / C Amant, M Hamon, C Bauters et al. // J Am Coll Cardiol. –1997. – Vol. 29. – P. 486–490.
39. Anand I.S. Adult subacute mountain sickness- a syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude /I.S. Anand, R.M. Malhotra, Y. Chandrashekhara et al. // Lancet. – 1990. – №335. – P. 561–565.
40. Anderson J.D. The Effect of Altitude-Induced Hypoxia on Heart Disease: Do Acute, Intermittent, and Chronic Exposures Provide Cardioprotection? / J.D. Anderson and Honigman Benjamin // High Altitude Medicine & Biology. – 2011. – №12(1). – P. 45–55.
41. Anderson JL. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine / JL Anderson, CD Adams, EM Antman et al. // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 57.
42. Angelini A. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis / A Angelini, V Calzolari, F Calabrese et al. // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 245–250.
43. Ahmed ME. Acute myocardial infarction at high altitude: the experience in Asir Region, southern Saudi Arabia / ME Ahmed, MO Kardash, AY Sharif et al.// Ethn Dis. – 1994. – Vol. 4. – P. 82–86.
44. Baibas N. Residence in mountainous compared with lowland areas in relation to total and coronary mortality. A study in rural Greece / N. Baibas, A. Trichopoulou, E. Vouridis et al.// J Epidemiol Community Health. – 2005. – Vol. 59. – P. 274–278.

45. Baker JE. Adaptation to chronic hypoxia confers tolerance to subsequent myocardial ischemia by increased nitric oxide production / JE Baker, P Holman, B Kalyanaraman et al. // Ann N Y Acad Sci. – 1999. – №874. – P. 236–253.
46. Barer GR. Contribution of polycythemia to pulmonary hypotension in simulated high altitude rats / GR Barer, D Bee, RA Wach // J. physiol. – 1983. – №336. – P. 27–38 .
47. Bärtsch P. Scand General introduction to altitude adaptation and mountain sickness / P Bärtsch, B Saltin // J Med Sci Sports. – 2008. – №18. – P. 1–10.
48. Basso C. Congenital Coronary Artery Anomalies at Risk of Myocardial Ischemia and Sudden Death / C. Basso, T. Gaetano // Business briefing: Us Pediatric Care. — 2005. — Vol. 244. – P. 54–56.
49. Baumann GH. Comparative evaluation of three assaysystems for automated determination of haemoglobin A1c / GH Baumann, S Katzensteiner, W Schnedl et al. // Clin Chem. – 1997. – №43. – P. 511–7.
50. Beall C.M. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders / C.M.Beall, G.L.Cavalleri, L.Deng et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – №107. – P. 11459–11464.
51. Beguin PC. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia / PC Beguin, M Joyeux-Faure, D Godin-Ribuot et al. // J Appl Physiol. – 2005. – №99. – P. 1064–1069.
52. Bernheim AM. Acute changes in pulmonary artery pressures due to exercise and exposure to high altitude do not cause left ventricular diastolic dysfunction / AM Bernheim, S Kiencke, M Fischler, et al. // Chest. – 2007. – №132. – P. 380–387.
53. Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning:an overview of a decade of research / R.Bolli // J Mol Cell Cardiol. – 2001. – №33. – P. 1897–1918.

54. Braun B. Effects of high altitude on substrate use and metabolic economy: cause and effect? / B.Braun // *Med Sci Sports Exerc.* – 2008. – №40. – P. 1495–1500.
55. Brito Julio. Chronic Intermittent Hypoxia at High Altitude Exposure for over 12 Years: Assessment of Hematological, Cardiovascular, and Renal Effects / Julio Brito, Siquis Patricia, Le'n-Verlarde Fabiola, et al. // *High Altitude Medicine & Biology.* – 2007 – №8(3). – P. 236–244.
56. Brugniaux GV. Cerebrovascular responses to altitude / GV Brugniaux, et al. // *Respiratory physiology & neurobiology.* – 2007. – №158. – P. 212–223 .
57. Bugiardini R. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography / R. Bugiardini // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 1391–1395.
58. Buroker N.E. Genetic associations with mountain sickness in Han and Tibetan residents at the Qinghai–Tibetan Plateau / N.E. Buroker, X.H Ning., Z.N. Zhou et al. // *Clin. Chim. Acta.* – №411. – P. 1466–1473.
59. Cabrera de Leon Antonio. Hemodynamics and metabolism at low versus moderate altitudes / Antonio Cabrera de Leon, Maria del Cristo Rodriguez Periz, Delia Almeida Buenaventura Brito Diaz et al. // *High Alt. Med. Biol.* – 2011. – №12. – P. 179–186.
60. Cabrera de León Antonio. Leptin and Altitude in the Cardiovascular Diseases / Antonio Cabrera de León, González Delia Almeida, Méndez Lina I Pérez, et al. // *Obesity Research.* – 2004. – №12. – P. 1492–1498.
61. Chandrasekaran B. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries / B. Chandrasekaran, A. S. Kurbaan // *J. R. Soc. Med.* — 2002. — Vol. 95. — P. 398–400.
62. Charu R. Susceptibility to high altitude pulmonary oedema: role of ACE and ET-1 polymorphisms / R. Charu, T. Stobdan, R.B. Ram, et al. / *Thorax.* – 2006. – №61. – P. 1011–1012.

63. Chen YC. Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation / YC Chen, FC Lin, GM Shiao, et al. // *Am J Med Sci.* – 2008. – №336. – P. 248–253.
64. Coello SD. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude / SD Coello, AC León, FB Ojeda et al.// *Int J Epidemiol.* – 2000. – №29. – P. 65–70
65. Cooper A. et al. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. NICE clinical guideline 95. National Institute for Health and Care Excellence. March 2010.
66. Curtis BM. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight / BM Curtis, JH O'Keefe // *Mayo Clin Proc.* – 2002. – Vol. 77. – P. 45–54.
67. de Mendoza S. Lipids and lipoproteins in subjects at 1,000 and 3,500 meter altitudes / de Mendoza S, Nucete H, Ineichen E, et al. // *Arch Environ Health.* – 1979. – Vol. 34. – P. 308–311.
68. de Mendoza S. Sex hormones, lipids, lipoprotein cholesterols, and apolipoproteins in normal and obese subjects: atherogenic relationships / S de Mendoza, A. Zerpa, E. Velazquez et al. // *International Journal of Obesity.* – 1986. – Vol. 10. – P. 427–441.
69. de Vries S.T. Effects of altitude on exercise level and heart rate in patients with coronary artery disease and healthy controls / S.T. de Vries, P. Komdeur, S. Aalbersberg et al.// *Neth Heart J.* – 2010. – №18(3). – P. 118–121.
70. de Vries S.T. Impact of high altitude on echocardiographically determined cardiac morphology and function in patients with coronary artery disease and healthy controls. / S.T. de Vries, S.A. Kleijn, A.W. van 't Hof, et al. // *European Journal of Echocardiography.* – 2010. – №11. – P. 446–450

71. DeFrances CJ. 2006 national hospital discharge survey. / CJ DeFrances, CA Lucas, VC Buie, A. Golosinskiy // Natl Health Stat Report. – 2008. – P. 1-20.
72. DeLoughery TG. Coagulation abnormalities and cardiovascular disease / TG DeLoughery // Curr Opin Lipidol. – 1999. – Vol. 10. – P. 443–8.
73. Diamond GA. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. / GA Diamond, JS Forrester // N Engl J Med. – 1979. – Vol. 300. – P. 1350-1358.
74. Dominguez Coello S. Inverse association between serum resistin and insulin resistance in humans / Coello S Dominguez, De Leon A Cabrera, A Gonzalez et al.// Diabetes Res Clin Pract. – 2008. – Vol. 82. – P. 256–261.
75. Dyer AR. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies / AR Dyer, V Persky, J Stamler, et al. // Am J Epidemiol. – 1980. – Vol. 112. – P. 736–749.
76. Elliott M.A. Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction / M.A.Elliott, M.Hand, P.W. Armstrong et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 296–329.
77. Erdmann J. Effects of exposure to altitude on men with coronary artery disease and impaired left ventricular function /J Erdmann, KT Sun, P Masa, et al. // Am J Cardiol. – 1998. – Vol. 81. – P. 266–270.
78. Fabsitz R. Geographic patterns in county mortality rates from cardiovascular diseases / R. Fabsitz and M. Feinleib // Am J Epidemiol. – 1980. – Vol. 111. – P. 315–328.
79. Faeh D. Lower Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke at Higher Altitudes in Switzerland / D Faeh, F Gutzwiller, M Bopp // Int J Epidemiol. – 2009. – Vol. 38. – P. 379–384.
80. Fang J. The association between birthplace and mortality from cardiovascular causes among black and white residents of New York City / J

- Fang, S Madhavan, MH Alderman // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1545–1551.
81. Faulhaber M. Prevalence of Cardiovascular Diseases Among Alpine Skiers and Hikers in the Austrian Alps High Altitude / M Faulhaber, M Flatz, H Gatterer et al. // *Medicine & Biology.* – 2007. – Vol. 8. – P. 245–252.
 82. Favret F. Exercise and hypoxia: the role of the autonomic nervous system. / F Favret F, JP Richalet // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2007. – №158. – P. 280–286.
 83. Fiori G. Relationships between blood pressure, anthropometric characteristic and blood lipid in high and low altitude population from central Asia / G Fiori, F Faccini, D Pettener, et al. // *Ann Hum Biol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 19–28.
 84. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary the task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. / K. Fox, MA Garcia, D. Ardissino, et al. // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P.1341-1381.
 85. Fujimoto N. The risk factors for ischemic heart disease in Tibetan highlanders / N Fujimoto, K Matsubayshi, T Miyahara, et al. // *Jpn Heart J.* – 1989. – Vol. 30. – P. 27–34.
 86. Fujimoto N. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction / N Fujimoto, A Prasad, JL Hastings, et al. // *Am Heart J.* – 2012 – №164. – P. 869-877.
 87. Furman MI. GRACE Investigators. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / MI Furman, JM Gore, FA Anderson, et al. // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 42–48.
 88. Gagnon DR. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease – the Framingham study: a 34-year follow-up / DR Gagnon, TJ Zhang, FN Brand, WB Kannel // *Am Heart J.* – 1994. – Vol. 127. – P. 674–682.

89. Genders TS. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. / TS Genders, WB Meijboom, MF Meijs, et al. // Radiology. – 2009. – Vol. 253. – P. 734-744.
90. Genders TS. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. / TS Genders, EW Steyerberg, H Alkadhi, et al. // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1316-1330.
91. Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). / RJ Gibbons, GJ Balady, JT Bricker, et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1883-1892.
92. Gibbons RJ. Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. / RJ Gibbons, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50 – P. 2264-2274.
93. Gottlieb S. Cigarette smoking and the age at onset of a first non-fatal myocardial infarction / S Gottlieb, J Fallavollita, M McDermott, et al. // Coron Artery Dis. – 1994. – Vol. 5. – P. 687–694.
94. Gourine AV. Cardioprotective effect induced by brief exposure to nitric oxide before myocardial ischemia-reperfusion in vivo. / AV Gourine, AA Bulhak, AT Gonon et al.// Nitric Oxide. – 2002. – №7. – P. 210–216.
95. Grover RF. The coronary stress of skiing at high altitude / RF Grover, CE Tucker, SR McGroarty et al. // Arch Intern Med. – 1990. – Vol. 150. – P. 1205–1208.

96. Guillard J.C. Nutritional alterations at high altitude in man / J.C. Guillard, J. Klepping // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1985. – №54. – P. 517–523.
97. Gunaid AA. Prevalence of known diabetes and hypertension in the Republic of Yemen / AA Gunaid // *East Mediterr Health J.* – 2002. – Vol. 8. – P. 374–385.
98. Hainsworth R. Cardiovascular adjustments for life at high altitude / R Hainsworth, MJ Drinkhill // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2007. – №158. – P. 204–211.
99. Halide ME. Pattern of blood pressures among high and low altitude residents of southern Saudi Arabia / ME Halide, ME Ali, EK Ahmed, et al. // *J Hum Hypertens.* – 1994. – Vol. 8. – P. 765–769.
100. Hamid Shafiq. Morphological changes in coronary arteries in cases of sudden cardiac death at high altitude / Shafiq Hamid, Seir Furrukh, Mushtaq Sajid, et al. // *Pak J Pathol Apr.* – 2006. – Vol. 17. – P. 53–55.
101. Hauswirth CB. High omega-3 fatty acid content in alpine cheese: the basis for an alpine paradox / CB Hauswirth, MR Scheeder JH, Beer // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 103–107
102. He J. Effect of migration on blood pressure: the Yi People Study / J He, GS Tell, YC Tang, et al. // *Am J Epidemiol.* – 1991. – Vol. 134. – P. 1085–1101.
103. Heart disease and stroke statistics. 2010 update. / American Heart Association. – 2010.
104. Heusch G. Endogenous nitric oxide and myocardial adaptation to ischemia / G Heusch, H Post, MC Michel, et al. // *Circ Res.* – 2000. – №87. – P.146–152.
105. Higgins John P. Altitude and the Heart: Is Going High Safe for Your Cardiac Patient? / John P.Higgins; Troy Tuttle; Johanna A. Higgins // *Am Heart Journal.* – 2010. – №159. – P. 25–32.

106. Howard G. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities study / Howard G, Burke GL, Szklo M, et al. // Arch Intern Med. – 1994. – №154. – P. 1277-1282.
107. Howard G. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / G Howard, LE Wagenknecht, GL Burke, et al. // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 119–124.
108. Huez S. Echocardiographic and tissue Doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders / S Huez, V Faoro, H Guénard et al. // Am J Cardiol. – 2009 – №103. – P. 1879 – 1913.
109. Hultgren H.N. Reduction of systemic arterial blood pressure at high altitude / H.N. Hultgren // Adv Cardiol. – 1970. – №5. – P. 49–55.
110. Hultgren HN. Coronary heart disease and trekking / HN Hultgren // J Wilderness Med. – 1990. – Vol. 1. – P. 154–161.
111. Janoušek S. Risk factors, clinical features and outcome of acute myocardial infarction in Sana'a, Yemen / S Janoušek, M Al-Kubati, KA Al-Shwafi // Ann Saudi Med. – 2008. – Vol. 28(3). – P. 14-8.
112. Jefferson JA. Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia / JA Jefferson, E Escudero, ME Hurtado, et al. // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39. – P. 1135–1142.
113. Kaijser L. Coronary circulation in acute hypoxia / L Kaijser, J Grubbstrom, B Berglund // Clin Physiol. – 1990. – Vol. 10. – P. 259–263.
114. Kerwin AJ. Observations on the heart size of natives living at high altitude / AJ Kerwin // Am Heart J. – 1944. – Vol. 28. – P. 69–80.
115. Khan IA. Myocardial infarction in a pre-menopausal woman with angiographically normal coronary arteries / IA Khan, AW Ansari // Postgrad Med J. – 1998. – Vol. 74. – P. 671–672.

116. Khanna PK. Exercise in an hypoxic environment as a screening test for ischaemic heart disease / PK Khanna, SK Dham, RS Hoon // *Aviat Space Environ Med.* – 1976. – Vol. 47. – P. 1114–1117.
117. Kjaergaard J. The effect of 18 h of simulated high altitude on left ventricular function / J Kjaergaard, EM Snyder, C Hassager et al. // *Eur J Appl Physiol.* – 2006. – №98(4). – P. 411–418.
118. Krause R. Ultraviolet B and blood pressure / R Krause, M Buhring, W Hopfenmuller et al. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 709–710.
119. Ladapo JA. Clinical outcomes and cost-effectiveness of coronary computed tomography angiography in the evaluation of patients with chest pain. / JA Ladapo, FA Jaffer, U Hoffmann, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, P. 2409-2422.
120. Lange RA. Cardiovascular complications of cocaine use / RA Lange, LD Hillis // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 351–358.
121. Leiber F. A study on the causes for the elevated n-3 fatty acids in cows' milk of alpine origin / F Leiber, M Kreuzer, D Nigg, HR Wettstein, MR Scheeder // *Lipids.* – 2005. – Vol. 40. – P. 191–202.
122. Levine BD. Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study / BD Levine, JH Zuckerman, CR deFilippi // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1224–1232.
123. Levitt K. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography. / K Levitt, H Guo, HC Wijeyesundera, et al. // *Am Heart J.* – 2013. – Vol. 166. – P. 694-700.
124. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S Lewington, R Clarke, N Qizilbash, et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
125. Lhamo Y. Sherpa. Thelle and Espen Bjertness Obesity in Tibetans Aged 30–70 Living at Different Altitudes under the North and South Faces of Mt. / Y.

- Sherpa Lhamo, Deji , Stigum Hein et al. // Everest Public Health. – 2010. – №7. – P. 1670–1680.
126. Li W. Nitric oxide opens second window of protection in ischemic preconditioning via induction of heat-shock protein 72 / W Li, G Jia, W Guo, et al.// Chin Med J. – 2003. – №116. – P. 258–262.
 127. Lindqvist PG. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis / PG Lindqvist, E Epstein, H Olsson // J Thromb Haemost. – 2009. – Vol. 7. – P. 605–610.
 128. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, I: reduction in the incidence of coronary heart disease.*JAMA*.1984;251:351-364
 129. Mac Innis. Evidence for a genetic basis for altitude illness: 2010 update / Innis Mac, J.Martin, S. Koehle Michael, et al.// High Alt. Med. Biol. – 2010. – №11. – P. 349–368.
 130. Mahfouz AA. Hypertension in Asir region, southwestern Saudi Arabia: an epidemiologic study / AA Mahfouz, RA al-Erian // Southeast Asian J Trop Med Public Health. – 1993. – Vol. 24. – P. 284–286.
 131. Manukhina EB. Role of free NO and NO stores in protective effects of adaptation to hypoxia / EB Manukhina, IY Malyshev // Adaptation Biology and Medicine. – 2005. – №4. – P. 82–94.
 132. Manukhina EB. Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia / EB Manukhina, H.Fred Downey and T.Mallet Robert // Experimental Biology and Medicine. – 2006. – №231. – P. 343–365.
 133. Matloob Ur Rehman Muhammad. Coronary artery disease and T wave inversions in electrocardiogram at high altitude / Ur Rehman Muhammad Matloob, Azmat Hayat, Siddiqui Abdul Hameed et al.// Pakistan Armed Forces Medical Journal. – 2009. – №4. – P. 23–32.
 134. Matthews KA. Menopause and risk factors for coronary heart disease / KA Matthews, E Meilahn, LH Kuller et al.// N Engl J Med. – 1989. – №321. – P. 641–46.

135. Mazzeo RS. Adrenergic contribution during acclimatization to high altitude: perspectives from Pikes Peak / RS Mazzeo, JT Reeves // *Exerc Sport Sci Rev.* – 2003. – №31. – P. 13–18 .
136. Meade TW, Imeson J, Stirling Y. Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease /TW Meade, J Imeson, Y Stirling // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P. 986–988.
137. Meerson FZ. Essentials of Adaptive Medicine: Protective effects of adaptation / FZ.Meerson // Moscow: Hypoxia Medical LTD. – 1994. – P. 67–87.
138. Milledge James S. 25th Anniversary of Research in High Altitude Physiology and Medicine at the New Capanna Margherita Varallo, Italy / James S.Milledge // *High Altitude Medicine & Biology.* – 2008. – №10. – P. 97–100.
139. Min JK. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. / JK Min, A Gilmore, MJ Budoff, et al.// *Radiology.* – 2010. Vol. 254. – P. 801-808.
140. Mirrakhimov MM. Prevalence and clinical peculiarities of essential hypertension in population living at high altitude / MM Mirrakhimov, ZhS Rafibekova, AS Dzhumagulova, et al. // *Cor Vasa.* – 1985. – Vol. 27. – P. 23–28.
141. Moore LG. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives / LG Moore, S Niermeyer, S.Zamudio // *Am J Phys Antropol.* – 1998. – №27. – P. 25–64.
142. Morgan BJ. The patient with coronary heart disease at altitude: observations during acute exposure to 3100 meters / BJ Morgan, JK Alexander, SA Nicoli, et al.// *J Wildern Med.* – 1990. – Vol. 1. – P. 147–153.
143. Morris RW. Geographic variation in incidence of coronary heart disease in Britain: the contribution of established risk factors / RW Morris, PH Whincup, FC Lampe, et al. // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 277–283.

144. Morrison H.I. Serum iron and risk of fatal acute myocardial infarction / H.I.Morrison, R.M.Semenciw, Y.Mao, et al.// *Epidemiology*. – 1994. – №5. – P. 243–246.
145. Mortimer EA Jr. Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude / EA Jr Mortimer, RR Monson, B. MacMahon // *N Engl J Med*. – 1977. – Vol. 296. – P. 581–585.
146. Moudgil R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction / R Moudgil, ED Michelakis, SL.Archer // *J Appl Physiol*. – 2005. – №1. – P. 390–403.
147. Mytton OT. Manual assessment of the initial fall in blood pressure after orthostatic challenge at high altitude / OT Mytton, A Simpson, AA Thompson, et al. // *Wilderness Environ Med*. – 2008. – №19. – P. 225–232.
148. Naeije R. Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure / R Naeije, S Brimioulle // *Crit Care*. – 2001. – №5. – P. 67–71.
149. Nault P. Ankle-brachial index on Kilimanjaro: lessons from high altitude / P Nault, S Halman, J.Paradis // *Wilderness Environ Med*. – 2009. – №20. – P. 72–76.
150. Neubauer JA. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia / JA.Neubauer // *J Appl Physiol*. – 2001. – №90. – P. 1593–1599.
151. Nishihara F. Rate pressure product and oxygen saturation in tourists at approximately 3000 m above sea level / F Nishihara, H Shimada, S Saito // *Int Arch Occup Environ Health*. – 1998. – №71. – P. 520–524.
152. Nissen SE. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications / SE Nissen, P.Yock // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 604–616.
153. Node K. Increased release of NO during ischemia reduces myocardial contractility and improves metabolic dysfunction / K Node, M Kitakaze, H Kosaka, et al.// *Circulation*. – 1996. – №93. – P. 356–364.
154. Oelz O. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema / O Oelz, M Maggiorini, M Ritter et al.// *Lancet*. – 1989. – №2. – P. 1241–1244.

155. Okin JT. Response of patients with coronary heart disease to exercise at varying altitudes / JT Okin // *Adv Cardiology*. – 1970. – Vol. 5. – P. 92–96.
156. Pabla R. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion / R Pabla, AJ Buda, DM Flynn, et al. // *Circ Res*. – 1996. – №78. – P. 65–72.
157. Pasini GF. Prevalence of risk factors for coronary heart disease in a mountain community in northern Italy / GF Pasini, F Donato, MA Buizza, et al. // *G Ital Cardiol*. – 1999. – Vol. 29. – P. 891–897.
158. Patel MR. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. / MR Patel, ED Peterson, D Dai, et al. // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol.362. – P. 886-895.
159. Patel VC. Inhibition of nitric oxide limits infarct size in the in situ rabbit heart / VC Patel, DM Yellon, KJ Singh, et al. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1993. – №194. – P. 234–238.
160. Possick SE. Evaluation and management of the cardiovascular patient embarking on air travel / SE Possick, M Barry // *Ann Intern Med*. – 2004. – Vol. 141. – P. 148–154.
161. Pryor DB. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. /DB Pryor, FE Jr. Harrell, KL Lee et al. // *Am J Med*. – 2000. – Vol. 75. – P.771-780.
162. Pryor DB. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. / DB Pryor, L Shaw, CB McCants, et al.// *Ann Intern Med*. – 1993. – Vol. 118. – P. 81-90.
163. Rajashekar RB. Diabetes Mellitus, GHb, Lipid profiles, and Altitude Study on Correlations Between Glycated Haemoglobin, Lipid Profiles and Blood Glucose Levels in Type 2 Diabetics Living at Moderate High Altitude / RB Rajashekar, PB Parineetha and RV Venkata // *The International Medical Journal Malaysia*. – 2010 – Vol.9. – №2. – P. 39–44.
164. Rajput C. Predominance of interaction among wild-type alleles of CYP11B2 in Himalayan natives associates with high-altitude adaptation / C. Rajput, E.

- Arif, A. Vibhuti, et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – №348. – P.735–740.
165. Raymond R. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients / R Raymond, J Lynch, D Underwood et al.// J Am Coll Cardiol. – 1988. – Vol. 11. – P. 471–477.
 166. Reeves JT. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension / JT Reeves, Robert F. Grover // J of Appl Physiol. – 2005. – №98. – P. 384–389.
 167. Roach RC. How well do older persons tolerate moderate altitude? / RC Roach, CS Houston, B Honigman, et al. // West J Med. – 1995. – Vol. 162. – P. 32–36.
 168. Rosengren A. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes / A Rosengren, LK Wallentin, A Gitt, et al.// Eur Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 663–670.
 169. Ruiz L. Altitude and hypertension / L. Ruiz, D. Penaloza // Mayo Clin Proc. – 1977. – №52. – P. 442–445.
 170. Sahota I. Research at Altitude: Conducting Human Research in Populations in the Highlands of Ethiopia. <http://www.thelancetstudent.com/legacy/2010/03/18/research-at-altitude-conducting-human-research-in-populations-in-the-highlands-of-ethiopia> .
 171. Salim Mohanna. Lipid Profile, Waist Circumference, and Body Mass Index in a High Altitude Population / Mohanna Salim, Baracco Rossana, and Seclén Segundo // High Altitude Medicine & Biology. – 2006. – №7(3). – P. 245–255.
 172. Santos J.L. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile / J.L. Santos, F. Perez-Bravo, E. Carrasco, et al. // Nutrition. – 2001. – №17. – P. 305–309.
 173. Sawka MN. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness / MN Sawka, VA Convertino, ER Eichner, et al. // Med Sci Sports Exerc. – 2000. – №32. – P. 332–348.

174. Sawyer K et al. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. – London. – 2010.- 391 P.
175. Schmid JP. Safety and exercise tolerance of acute high altitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease / JP Schmid, M Noveanu, R Gaillet, et al. // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 920–925.
176. Schobersberger W. Austrian Moderate Altitude Study 2000 (AMAS 2000). The effects of moderate altitude (1,700 m) on cardiovascular and metabolic variables in patients with metabolic syndrome / W. Schobersberger, P. Schmid, M. Lechleitner, et al. // European Journal of Applied Physiology. – 2003. – Vol. 88. – № 6. – P. 506–514.
177. Sharifi M. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries / M Sharifi, TG Frohlich, IM Silverman// Chest. – 1995. – Vol. 107. – P. 36–40.
178. Sharma S. Clinical, biochemical, electrocardiographic and noninvasive hemodynamic assessment of cardiovascular status in natives at high to extreme altitudes (3000m-5500m) of the Himalayan region / S. Sharma // Indian Heart J. – 1990. – Vol. 42. – P. 375–379.
179. Sharma S. Cardiovascular status in highest village of the world (4205 m)--a survey report./ S. Sharma / Indian Heart J. – 1988. – №40(3). – P. 177–182.
180. Shen W. Role of nitric oxide in the regulation of oxygen consumption in conscious dogs / W Shen, X Xu, M Ochoa, et al. // Circ Res. – 1994. – №75. – P.1086–1095.
181. Sherpa Y. Lipid Profile and Its Association with Risk Factors_for Coronary Heart Disease in the Highlanders of Lhasa, Tibet / Y. Sherpa, Stigum Hein, Chongsuvivatwong Virasakdi, Luobu Ouzhu, et al. // High Alt Med Biol. – 2011. – №12(1). P. 57–63.
182. Taylor CM. A proposed clinical model for efficient utilization of invasive coronary angiography / CM Taylor, KH Humphries, A Pu et al. // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 106. – P. 457-462.

183. Temte JL. Elevation of serum cholesterol at high altitude and its relationship to hematocrit / Temte JL // *Wilderness Environ Med.* – 1996. – Vol. 7. – P. 216–224.
184. Tin'kov AN. Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia on Blood Lipid Concentrations in Male Coronary Heart Disease Patients / AN Tin'kov, VA Aksenov // *High altitude medicine & biology.* – 2002. – Vol. 3. – №3. – P. 277–282.
185. Tschop M. Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite / M. Tschop, C.J. Strasburger, G. Hartmann, et al. // *Lancet.* – 1998. – №352. – P. 1119–1120.
186. Valli G. Relationship between individual ventilatory response and acute renal water excretion at high altitude / G Valli, D Bonardi, F Campigotto, et al. // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2008. – №162. – P. 103–108.
187. Vargas Enrique P. Chronic Mountain Sickness, Optimal Hemoglobin, and Heart Disease / Vargas Enrique P., Hilde Spielvogel // *High Altitude Medicine & Biology.* – 2006. – №7. – P. 138–149.
188. Wagner PD. Reduced maximal cardiac output at altitude--mechanisms and significance / PD Wagner // *Respiration Physiology.* – 2000. – №120. – P. 1–11.
189. Wang P. Genotype at the missense G894T polymorphism (Glu298Asp) in the NOS3 gene is associated with the susceptibility to acute mountain sickness / P.Wang, M.S.Koehle, and J.L. Rupert // *High Alt. Med. Biol.* – 2009. – №10. – P. 261–267.
190. West JB. Limiting factors for exercise at extreme altitudes / JB West // *Clin Physiol.* – 1990. – №10. – 265–272.
191. Westerterp-Plantenga M.S. Appetite at high altitude [Operation Everest III (Comex- 97)]: a simulated ascent of Mount Everest / M.S.Westerterp-Plantenga, K.R.Westerterp, M.Rubbens et al. // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – №87. – P. 391–399

192. Weyrich AS. The role of L-arginine in ameliorating reperfusion injury after myocardial ischemia / AS Weyrich, XL Ma, AM Lefer // *Circulation*. – 1992. – №86. – P. 279–288.
193. Will DH. Cold induced pulmonary hypertension in cattle / DH Will, JT Reeves, RF Grover // *J Appl Physiol*. – 1978. – №45. – P. 469–473.
194. Windsor JS. A Review of Electrocardiography in the High Altitude Environment / JS Windsor, GW Rodway, and HE Montgomery. // *High Altitude Medicine & Biology*. – 2010. – №11. – P. 51–60.
195. Wolf EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4,300 m is related to sympathoadrenal activity / EE Wolf, MA Selland, RS Mazzeo et al. // *J Appl Physiol*. – 1994. – Vol. 76. – P. 1643–1650.
196. Wu T. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han. / T Wu, X Wang, C Wei, et al. // *Appl Physiol*. – 2005. – Vol. 98. – P. 598–604.
197. Wyss CA. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve /CA Wyss, P Koepfli, G Fretz, et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1202–1207.
198. Xing G. Adaptation and mal-adaptation to Ambient Hypoxia: Andean, Ethiopian and Himalayan patterns / G Xing et al. // *PLoS ONE*. – 2008. – №3. – P. 23–42.
199. Yaron M. Low risk of myocardial ischemia in the elderly visiting moderate altitude / M Yaron, HN Hultgren, JK Alexander // *Wilderness Environ Med*. – 1995. – Vol. 6. – P. 20–28.
200. Yi X. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude /X.Yi, Y.Liang, E.Huerta-Sanchez, et al. // *Science*. – 2010. – №329. – P. 75–78.
201. Zittermann A. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective /A Zittermann, SS Schleithoff, R Koerfer// *Br J Nutr*. – 2005. – Vol. 94. – P. 483–492.