## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ**

**Львівський НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

## СОЛОМЕНЧУК ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.127-005.8-053.8-053.86-02-091.8-036.2

**ІНФАРКТ МІОКАРДА У МОЛОДОМУ ТА**

**СЕРЕДНЬОМУ ВІЦІ (ДО 50 РОКІВ):**

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, ПАТОМОРФОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ**

**14.01.11 – кардіологія**

## АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

#### Львів - 2007

#### **Дисертацією є рукопис.**

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті

імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор, академік АМН України, член-кореспондент НАН України

**ЗЕРБІНО Дмитро Деонисович***,*

директор Інституту клінічної патології Львівського національного

медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

##### *ВАКАЛЮК Ігор Петрович,*

##### *Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,*

##### *завідувач кафедри внутрішньої медицини з курсом сестринської справи*

доктор медичних наук, професор

##### *ДЕНИСЮК Віталій Іванович,*

##### *Вінницький національний медичний університет*

##### *імені М.І. Пирогова МОЗ України,*

##### *завідувач кафедри госпітальної терапії №2*

##### *доктор медичних наук*

##### *Горбась Ірина Михайлівна,*

Національний науковий центр «Інститут кардіології

імені акад. М.Д. Стражеска» АМН України,

завідувач відділом популяційних досліджень

Захист відбудеться “ *15* ” *січня* 200*8* року о *1000* годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий “ *30* ” *листопада* 200*7* р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Г.В. Світлик**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хвороби системи кровообігу (ХСК) і, зокрема, ішемічна хвороба серця (ІХС), сьогодні є основною причиною смертності, захворюваності та інвалідності дорослого населення у світі. В Україні станом на 2007 рік питома вага смертності від ХСК становила 63,4%, від ІХС – 70,2%, що значно перевищує аналогічні показники в країнах Європи. Незважаючи на досягнення сучасної кардіології у сфері діагностики й лікування, кількість нових випадків та смертність від ІХС, особливо у людей молодого працездатного віку, продовжують зростати (Ю.О. Гайдаєв та ін., 2007). Найбільший приріст частоти виникнення ІХС серед них припадає на розвиток її гострих форм - інфаркту міокарда (ІМ) та раптової смерті (РС) внаслідок гострої коронарної недостатності (ГКН) (В.М. Коваленко, 2003; І.М. Горбась, І.П. Смирнова, 2004; В.І. Денисюк та ін., 2007).

За сучасними уявленнями ІМ у молодому віці виникає переважно на ґрунті коронарного атеросклерозу, спровокованого впливом низки загальновідомих факторів ризику і, зокрема, - важких обмінних порушень (Horvat Davor, 2004; І.П. Вакалюк, В.В. Васильчук, 2006). Найчастіше йдеться про «ранній» атеросклероз, що у першу чергу вражає вінцеві артерії (А. Сыркин и др., 2001). Проте, в загальному контингенті молодих хворих спостерігається невелика поширеність та виразність таких чинників атероґенезу - гіперхолестеринемії, артеріальної гіпертензії (АГ), надмірної маси тіла, цукрового діабету (ЦД). Класичний атеросклеротичний процес з формуванням широко описуваних у літературі типових ліпідних бляшок (Т.П. Шлычкова и др., 2003; 2005) також виникає не завжди (C.L. Huahg et al, 2004; Д.Г. Иоселиани и др., 2004). Очевидно, що причини виникнення коронарної патології у молодих й прогресування атеросклерозу в літніх осіб мають різну природу (А.М. Вихерт, В.Н. Розинова, 1983). Клінічні та патологоанатомічні спостереження засвідчують, що у людей молодого віку предиктори розвитку, патоморфологічна основа та перебіг ІМ мають свої характерні риси. Насамперед, це стосується осіб, які тривалий час працюють у професійно-шкідливих умовах.

Згідно відомої гіпотези, що опрацьовується протягом останніх кількох десятків років в Інституті клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛМНУ), одним із основних чинників, здатних ініціювати патологічний процес в артеріях молодих людей і з часом призводити до розвитку генералізованого стенозуючого артеріосклерозу, є вплив ксенобіотиків (Д.Д. Зербино, 1979; Д.Д. Зербіно та ін., 1986, 1992, 1997, 2003, 2007). В експериментах доведено, що ксенобіотики можуть прямо чи опосередковано пошкоджувати ендотелій і викликати його дисфункцію (Y. Fujiwara, T. Kaji, 2000; M. Carmignani et al, 2004), спричиняти стан гіперкоагуляції (Ю.Г. Кияк, 2003), вражати гладком’язові клітини та сполучну тканину (Y. Fujiwara et al, 1995, 2002), запускати каскад реакцій вільнорадикального окиснення (G.T. Ramesh, A.L. Jadhav, 2001; T. Toimela, H. Tahti, 2002) та імунозапальні процеси (В.А. Стежка и др., 2002; А.М. Инарокова и др., 2002; I. Iavicoli et al, 2004). За сучасними уявленнями саме ці патогенетичні механізми беруть участь у патологічних змінах (ремоделюванні) артерій та розвитку ІХС. Іншим свідченням участі чужорідних хімічних речовин у виникненні серцево-судинної патології є дані епідеміологічних досліджень. Високу захворюваність і смертність внаслідок ХСК, ІХС та ІМ виявляють у найбільш урбанізованих й індустріально забруднених регіонах (Л.А. Чепелевська, 2000; J. Schwartz, 2001; Г.В. Охромій, 2005), а також серед працівників металургійної, хімічної, радіотехнічної та інших промислових галузей (Й.Н. Блужас и др., 2003; B. Karlsson et al, 2005). В результаті досліджень, проведених у восьми країнах Європи та Ізраїлі, встановлено прямий зв'язок ризику першого ІМ, гострих коронарних подій, смертності від ХСК в осіб середнього віку із вмістом у їх волоссі та нігтях ртуті (E. Guallar et al, 2002; J. Virtanen et al, 2005).

Проблема коронарної патології у молодих не нова, але до цього часу залишаються невирішеними та дискусійними ряд принципових питань, відповіді на які дозволили б значно підвищити ефективність програм первинної профілактики, суттєво знизити високі рівні смертності та захворюваності на гострі форми ІХС в молодому й середньому віці. Значної уваги з позицій фундаментальної та профілактичної кардіології заслуговує не лише виявлення і корекція загальновизнаних факторів серцево-судинного ризику, а насамперед встановлення істинних причин – пускових стимулів пошкодження вінцевих артерій, ключових механізмів та характеру їх ураження в осіб, які не мають традиційних факторів ризику, але зазнають впливу ксенобіотиків (екологічно чи професійно зумовленого, під час куріння). Не встановлено, які саме хімічні елементи або їх сполуки можуть ініціювати процеси патологічного ремоделювання артерій та розвитку гострих форм ІХС; які біохімічні показники є маркерами їх патогенного впливу. Недостатньо вивчені патоморфологічна основа, передумови виникнення та особливості клінічного перебігу ІМ, що важливо для попередження розвитку фатальних ускладнень у цих контингентах хворих.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини ЛНМУ “Вплив професійних шкідливостей на клінічний перебіг, систему імунітету, зсідання крові і фібриноліз у хворих із гострими формами ішемічної хвороби серця працездатного віку” (№ державної реєстрації 0101U009230) і Проблемної комісії «Кардіологія і ревматологія» МОЗ та АМН України (протокол засідання №6 від 10.06.2005).

**Мета роботи.** Розкрити основні етіологічні чинники, ключові механізми й характер ураження вінцевих артерій, з’ясувати передумови виникнення та особливості клінічного перебігу ІМ в осіб віком до 50 років для вдосконалення й підвищення ефективності методів його профілактики та лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити поширеність РС внаслідок ХСК в регіонах України, залежно від рівня індустріалізації й техногенного забруднення території; поширеність РС внаслідок ІМ та гострої коронарної недостатності у Львівській області, госпітальної захворюваності на ІМ, в залежності від віку, статі й професії хворих.
2. Проаналізувати передумови виникнення та особливості перебігу ІМ, в залежності від віку, статі й професійної приналежності хворих.
3. З’ясувати характер порушень ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту, стан імунної системи, активність системного запалення та виразність дисфункції ендотелію на момент розвитку ІМ, в залежності від віку та професії хворих.
4. Визначити вміст основних есенціальних і токсичних хімічних елементів у волоссі, плазмі крові та кістках хворих на ІМ віком до 50 років.
5. Вивчити хімічний елементний склад диму найчастіше вживаних в Україні сортів сигарет і розкрити суть його патогенного впливу на серце й судини.
6. З’ясувати патогістологічні зміни коронарних артерій у померлих внаслідок ІМ осіб у віці до 50 років, залежно від професійно зумовленого впливу ксенобіотиків.
7. Встановити взаємозв’язки між показниками метаболічного статусу, оксидативного стресу, системного імунного запалення, дисфункції ендотелію, вмістом хімічних елементів у біосередовищах хворих на ІМ, розкрити ключові механізми ураження коронарних артерій в осіб віком до 50 років, які працювали в контакті з ксенобіотиками.
8. Опрацювати ефективний спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ІМ з порушеною функцією печінки. Запропонувати патогенетично обґрунтовані підходи до первинної і вторинної профілактики ІМ в осіб, які працюють у професійно-шкідливих умовах.

**Об’єкт дослідження:** хворі на гострий ІМ та померлі внаслідок ІМ і гострої коронарної недостатності люди молодого й середнього віку.

**Предмет дослідження.** Клініко-анамнестичні дані, стан метаболічного статусу, ПОЛ та антиоксидантного захисту, активність системного імунного запалення, виразність дисфункції ендотелію, вміст есенціальних і токсичних хімічних елементів у біосередовищах організму та їх взаємозв’язки, характер ураження коронарних артерій на момент розвитку ІМ у хворих віком до 50 років.

**Методи дослідження.** Статистико-епідеміологічні, загальноклінічні, лабораторні (ферментативний – стан ліпідного обміну, ПОЛ та антиоксидантної системи (церулоплазмін, глутатіон відновлений, малоновий диальдегід, дієнові кон’югати та антиоксидантна активність плазми й еритроцитів); функції печінки (γ-глютамілтранспептидаза); спектрофотометричний – вміст глюкозильованого гемоглобіну; імунотурбідиметричний – аполіпопротеїну-А1 та аполіпопротеїну-В; імунологічні – субпопуляції лімфоцитів, рівень циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів А, М, G; імуноферментний – показники системного запалення (фактор некрозу пухлин-α, інтерлейкін-4, С-реактивний протеїн) та дисфункції ендотелію (загальний оксид азоту); рентген-флуоресцентна спектрометрія волосся, плазми та кісток із визначенням вмісту 28 хімічних елементів; патоморфологічні – патогістологічне дослідження коронарних артерій та міокарда; статистичні.

(а такожвисоко**Наукова новизна отриманих результатів.** На основідослідження, що включало клінічну, епідеміологічну й патоморфологічну частини, вперше в Україні:

– доведена роль ксенобіотиків (професійного та екологічно зумовленого впливу, куріння), як одного з основних етіологічних чинників ураження вінцевих артерій та розвитку ІМ в осіб молодого і середнього віку;

– обґрунтована й сформульована концепція розвитку артеріїту-артеріосклерозу – патоморфологічної основи ІМ у людей молодого віку, у яких відсутні або незначно виражені традиційні фактори ризику; визначена роль ксенобіотиків як пускового стимулу пошкодження ендотелію з наступним втягненням в процес всіх шарів судинної стінки за участі ініційованих ними процесів імунного запалення та оксидативного стресу;

– шляхом оцінки рівнів РС від ХСК, залежно від ступеня промислового забруднення регіону, а також – РС від ХСК, ІМ і ГКН, залежно від професії померлих, виявлений прямий причинно-наслідковий зв’язок цих захворювань із впливом на організм людини техногенних ксенобіотиків;

– встановлено й обґрунтовано причини пізньої госпіталізації, значної догоспітальної смертності та наявності «анонімних» рубців в міокарді хворих на ІМ молодого і середнього віку, що зумовлені малосимптомним початком хвороби на ґрунті поширеного артеріосклерозу, токсичного міокардіофіброзу та кардіонейродистрофії – наслідків професійної дії ксенобіотиків та/або алкоголю;

– в якості маркерів тривалого впливу техногенних ксенобіотиків та алкоголю виділені ізольовано низький рівень аполіпопротеїну-А та помірне недіабетичне підвищення вмісту глюкозильованого гемоглобіну (HbA1с) у крові;

– виявлено феномен взаємопосилення патогенної дії довгочасного професійного контакту з хімічними сполуками і важких метаболічних порушень, результатом якого є висока активність системного запалення, поглиблення ендотеліальної дисфункції та збільшення ризику ускладненого перебігу ІМ;

– встановлено вищий ступінь "завантаження" організму хворих на ІМ віком до 50 років важкими металами та іншими хімічними сполуками, порівняно зі здоровими людьми, що найбільш характерно для осіб, які зазнавали тривалого професійно зумовленого впливу техногенних ксенобіотиків;

– доведено і продемонстровано, що патоморфологічною основою розвитку ІМ у більшості осіб робітничих професій віком до 50 років є початкові або виражені прояви коронарного артеріосклерозу: м’язово-еластична гіперплазія інтими, фіброзно-м'язові бляшки, фіброзно-гіалінізовані бляшки;

– розроблено і апробовано спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ІМ з порушеною функцією печінки.

**Практичне значення отриманих результатів.**

Результати дослідження значно розширюють сучасні уявлення про етіологію, ключові механізми та характер ураження вінцевих артерій, передумови розвитку гострих форм ІХС в осіб молодого й середнього віку, у яких відсутні або незначно виражені традиційні фактори ризику. На їх підставі опрацьовано, вдосконалено і впроваджено в роботу сімейних лікарів комплексну програму профілактики ІХС та інших ХСК, покликану значно знизити показники серцево-судинної захворюваності, інвалідності та смертності серед населення їх дільниць.

Встановлено маркери тривалого впливу техногенних ксенобіотиків та алкоголю, серед яких ізольовано низький вміст в крові апо-А та, за відсутності виражених метаболічних розладів, помірне недіабетичне підвищення рівня HbA1с.

Розроблено і впроваджено в практику спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ІМ з порушеною функцією печінки шляхом застосування невисоких доз симвастатину у поєднанні з препаратом ω3-ПНЖК.

Підвищена настороженість лікарів первинної ланки щодо частого розвитку атипового варіанту маніфестації ІМ в людей молодого і середнього віку, які тривало працюють в контакті з токсичними речовинами, покращення поінформованості останніх щодо можливих перших клінічних проявів хвороби, дозволяє забезпечити своєчасне виявлення хворих з гострим порушенням коронарного кровообігу й запобігти виникненню його фатальних ускладнень.

За матеріалами дисертаційної роботи у співавторстві видано 2 навчальні посібники: «Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних захворювань у роботі сімейного лікаря» (Київ, 2003) та «Серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті» (Львів, 2005); інформаційний лист № 59-2005 “Профілактика виникнення і прогресування токсичних кардіоміопатій в осіб, які працюють у професійно-шкідливих умовах”, методичні рекомендації з грифом МОЗ України «Атеросклероз: причини виникнення, патогенез, клінічні прояви та методи лікування» (Київ, 2003). Отримано 3 патенти: деклараційний патент України на винахід «Пристрій для експрес-некропсії серця» (Україна 64293 А, 16.02.2004); деклараційний патент України на винахід № 68218 А «Застосування способу визначення рівня глюкозильованого гемоглобіну (HbA1c) як способу діагностики вперше виявленого цукрового діабету ІІ типу у хворих з гострим інфарктом міокарда» (Україна 68218 А, 15.07.2004); деклараційний патент України на корисну модель «Спосіб лікування дисліпідемії у хворих на гострий інфаркт міокарда, які мають порушену функцію печінки» (Україна 6149, 15.04.2005).

**Результати роботи впроваджені** в практику комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КЛКЛШМД) та міської клінічної лікарні № 8 м. Львова, Клінічної лікарні Львівської залізниці, Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру, Львівської, Тернопільської й Волинської обласних клінічних лікарень, Луцької міської клінічної лікарні, Тернопільської міської лікарні №2, Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Луганської міської багатопрофільної лікарні №1; Луганської міської поліклініки №12; Мукачівської, Стрийської, Яворівської центральних районних лікарень; у навчальний процес кафедр: сімейної медицини ЛНМУ, факультетської терапії Тернопільського державного медуніверситету імені І.Я. Горбачевського, сімейної медицини ФПО Ужгородського національного університету; загальної практики, сімейної медицини, поліклінічної справи з курсом ЛФК Луганського державного медуніверситету; пропедевтики внутрішніх хвороб Донецького державного медуніверситету імені М.Горького, що відображено у 119 актах впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведений патентний пошук, визначені мета й завдання роботи, розроблена програма та методологія дослідження. Особисто здійснено аналіз матеріалів Головного та обласного бюро судово-медичної експертизи, протоколів розтинів померлих, карт стаціонарних хворих та журналів їх реєстрації, виконано відбір і клінічне обстеження хворих на ІМ, проаналізована комп’ютерна база даних. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Автор взяла безпосередню участь у розробці, підготовці та оформленні патентів, інформаційного листа, навчальних посібників і методичних рекомендацій. Патоморфологічні дослідження проводились в Інституті клінічної патології ЛНМУ під керівництвом академіка АМН України Д.Д. Зербіно, якому належить ідея проведення даного дисертаційного дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені у вигляді доповідей в матеріалах української науково-практичної конференції "Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів" (Київ, 2001); об’єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів «Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії» (Київ, 2001); об'єднаного пленуму правлінь українських наукових товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю "Серцева недостатність – сучасний стан проблем" (Київ, 2002); науково-практичної конференції "Сімейна медицина – досягнення і перспективи" (Київ-Харків, 2002); науково-практичних конференцій з міжнародною участю “Нові напрямки в діагностиці, лікуванні і профілактиці артеріальної гіпертензії та її ускладнень» (Харків, 2002) та “Сучасні методи наукових досліджень в морфології та патології” (Полтава, 2003); науково-практичної конференції молодих вчених “Кардіальний, церебральний та периферійний атеросклероз. Актуальні питання діагностики та лікування” (Івано-Франківськ, 2003); Конгресу асоціації кардіологів країн СНД “Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии” (С.-Петербург, 2003); пленуму правління українського наукового товариства кардіологів «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень» (Київ, 2003); міжнародної науково-практичної конференції «Управління і первинна медико-санітарна допомога» (Ужгород, 2003); 5-th International Congress on Coronary Artery Disease «From Prevention to Intervention – ICCAD» (Флоренція, 2003); XV з’їзду терапевтів України (Київ, 2004); 1-ї Української конференції з міжнародною участю “Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування” (Київ, 2004); Всеукраїнської науково-практичної конференції "Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т. Малої" (Харків, 2004); VII Національного Конгресу кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004); Ювілейного VІІІ з’їзду ВУЛТ (м. Івано-Франківськ, 2005); ІІ з’їзду лікарів загальної (сімейної) практики України (Харків, 2005); української науково-практичної конференції “Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії” (Київ, 2006); ІХ, Х та ХІ Конгресів світової федерації українських лікарських товариств (Луганськ, 2002; Чернівці, 2004; Полтава, 2006); об’єднаного Пленуму правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України “Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань» (Київ, 2006), та на спільному засіданні кафедри сімейної медицини ФПДО, Інституту клінічної патології та кафедри патологічної анатомії ЛНМУ (протокол № 127 від 18.05.2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 83 праці, із них 53 статті (40 – у виданнях, затверджених ВАК України, 9 – в інших виданнях, 4 – у закордонних) і 23 тези у матеріалах конгресів, з’їздів, конференцій. Отримано 3 патенти, видано 1 інформаційний лист, 2 навчальні посібники та 1 методичні рекомендації з грифом МОЗ України.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 384 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та переліку джерел літератури зі 783 найменувань, з яких 444 – кирилицею і 339 – латиницею (78 повних сторінок). Робота ілюстрована 15 рисунками, 21 фотографією та 52 таблицями.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** ***І.* *Епідеміологічне дослідження.*** Здійснено ретроспективний аналіз даних 150 супровідних записок щорічної статистичної звітності (до форми № 42) Головного бюро судово-медичної експертизи із 25 областей України за 1999-2004 роки з метою вивчення рівня РС від ХСК на 100 тис. населення, залежно від індексу індустріалізації (ступеня техногенного забруднення) регіонів. До І регіону увійшли 7 областей Західного регіону з індексом індустріалізації 0,3-0,5; до ІІ – 13 областей Північно-Східного, Центрального та Південного регіонів (індекс – 0,5-0,9); до ІІІ – 5 областей Південно-Східного регіону (індекс – 0,9-1,4).

Здійснено статистичний аналіз даних 16749 протоколів розтинів людей, які раптово померли внаслідок ХСК, ІМ та ГКН без ознак хронічної ІХС в місті Львові та області з 1984 по 2002 роки (матеріали Львівського обласного судово-медичного бюро). Визначали питому вагу та щорічну середню кількість випадків РС для їх порівняння у трьох періодах (1984-1986 (1-й період); 1997-1999 (2-й період); 2000-2002 (3-й період)), в залежності від віку, статі і професії померлих. Раптово померлі особи працездатного віку з даними про їх професію були розподілені на дві групи: І групу склали хворі, які мали контакт з ксенобіотиками, ІІ групу – особи без професійно шкідливої праці.

На основі архівних даних інфарктного відділення КМКЛШМД проведено аналіз госпітальної захворюваності на ІМ за 20 років (1985-2004 рр.), залежно від віку, статі і професії хворих. Динаміку показника вивчали у трьох вікових групах (ВООЗ, 1963): А – особи молодого віку (до 44 років), Б – хворі середнього віку (45-60 років), В – люди похилого і старечого віку (понад 61 рік), та двох професійних групах (І та ІІ), сформованих за вищеописаним принципом.

***ІІ. Клінічна частина дослідження.*** Обстежено 286 хворих на гострий ІМ (257 чоловіків та 29 жінок) віком 20-64 роки (середній вік 47,7±0,4 років), які після вивчення професійного маршруту були розподілені у дві професійні групи (І і ІІ). Першу групу (І) склали 193 пацієнти (180 чоловіків та 13 жінок, середній вік 47,7±0,5 років), які мали професійно зумовлений контакт із ксенобіотиками – водії автотранспорту, зварювальники, паяльщики, токарі, малярі тощо. До другої (ІІ) групи увійшли 93 пацієнти (середній вік 47,8±0,6 років), професії яких не пов’язані із впливом ксенобіотиків (бухгалтери, керівники, педагоги тощо). Пацієнти кожної з двох професійних груп були розподілені за віком. Хворі на ІМ у віці до 50 років (включно) склали підгрупу Б. Серед них окремо виділяли підгрупу осіб молодого віку – віком до 44 років включно (підгрупа А). Підгрупу В склали пацієнти, яким виповнився 51 рік і старше (табл.1). Діагноз ІМ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та ензимологічних критеріїв згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (1999).

*Таблиця 1*

**Розподіл обстежених осіб за віком, статтю та професійною групою**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Професійні групи** | | **Вікові підгрупи** | | | **Разом** |
| **До 44 років (А)** | **До 50 років (Б)** | **Понад 51 рік (В)** |
| ***І група***  Хворі, які зазнавали професійного впливу ксенобіотиків | чоловіки | 44 | 124 | 56 | 180 |
| жінки | 4 | 13 | 0 | 13 |
| разом | 48 | 137 | 56 | 193 |
| Середній вік | 39,6 ± 0,9 | 44,8 ± 0,8 | 54,9 ± 0,4 | 47,7 ± 0,5 |
| ***ІІ група***  Хворі, які не зазнавали професійного впливу ксенобіотиків | чоловіки | 25 | 50 | 27 | 77 |
| жінки | 3 | 11 | 5 | 16 |
| разом | 28 | 61 | 32 | 93 |
| Середній вік | 41,1 ± 0,4 | 44,3 ± 0,5 | 54,4 ± 0,4 | 47,8 ± 0,6 |
| **Контрольна група** | чоловіки | 12 | 23 | - | 23 |
| жінки | 1 | 2 | - | 2 |
| разом | 13 | 25 | - | 25 |
| Середній вік | 38,3 ± 0,9 | 42,8 ± 1,1 | - | 42,8 ± 1,1 |

Група контролю сформована із 25 практично здорових осіб віком 32-50 років, які не мали професійного контакту із ксенобіотиками.

Комплекс клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження хворих на ІМ включав: з’ясування звички куріння, наявності АГ, ЦД (рівень глікемії натще ≥7,0 ммоль/л та ≥11,1 ммоль/л при випадковому дослідженні (1999)), спадкової схильності, надмірної ваги тіла та ожиріння (ІМТ відповідно ≥25 од. та ≥30 од.), зловживання алкоголем (прийом протягом тижня ≥168 г (≥210 мл) етанолу), дослідження ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну, ПОЛ та антиоксидантного захисту, системи імунітету, системного запалення та дисфункції ендотелію, вмісту хімічних елементів у волоссі й плазмі (табл.2). Забір венозної крові проводився у пацієнтів натще (через 12 годин після прийому їжі) в 1-у, 21-у доби ІМ та через 3 місяці. Дослідження здійснювали на біохімічному аналізаторі ФП-901 (Фінляндія), спектрофотометрі СФ-46 та апараті для електрофорезу ЭПАУ-20-50.

Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення рівнів загального холестерину (ЗХС) за C.C. Allain et al (1974, в модифікації Labsystems, Finland), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) – в α-ліпопротеїдах, тригліцеридів (ТГ) – методом Fletcher (1968, в модифікації Lachema), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) та дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), коефіцієнту атерогенності (КА) – шляхом розрахунку: рівень ХСЛПНГ (ммоль/л) - за формулою Фрідвальда (ХС ЛПНГ=ЗХС-(ХС ЛПВГ+ТГ/2,2)), КА – за формулою Клімова (КА=(ЗХС-ХСЛПВГ)/(ХСЛПВГ)). Вміст аполіпопротеїнів А1 (апо–А) та В (апо–В) визначали імунотурбідиметричним методом (Orion Diagnostica (Finland)).

*Таблиця 2*

**Перелік проведених спеціальних методів дослідження в групах обстежених осіб**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дослідження** | **Конт -роль** | **І група** | | **ІІ група** | | **Разом** |
| До 50 років (Б) | Понад 51 рік (В) | До 50 років (Б) | Понад 51 рік (В) |
| Ліпідний спектр крові,  вуглеводний обмін, ЗФГ | 25 | 137 | 61 | 56 | 32 | 311 |
| Пуриновий обмін | 15 | 63 | 37 | 26 | 23 | 159 |
| Показники ПОЛ | 25 | 49 | 16 | 21 | 16 | 127 |
| Показники імунної системи | 25 | 75 | 31 | 27 | 11 | 169 |
| Total NO, ФНП-α, ІЛ-4 | 25 | 41 | 19 | 22 | 14 | 121 |
| СРП | 11 | 70 | 22 | 33 | 16 | 152 |
| Рентгенфлюоресцентний аналіз волосся | 23 | 28 | - | 11 | - | 62 |
| Рентгенфлюоресцентний аналіз плазми | 11 | 27 | - | 22 | - | 60 |

Оцінку вуглеводного обміну проводили шляхом визначення вмісту в крові глюкозильованого гемоглобіну HbА1с за K.H. Gabbay et al. (1979, Lachema) та іонообмінної спектрофотометрії за методикою набору реактивів фірми DAC-Spectro Med S.R.L. (Moldova). У підгострий період ІМ серед хворих з проміжним рівнем HbА1с (6,8-8,2%) проводили тест із 75 г глюкози. За його результатами констатували порушення толерантності до глюкози (ПТГ) при рівні глюкози у плазмі ≥7,8 ммоль/л і <11,1 ммоль/л через 2 години після навантаження, достовірний ЦД 2 типу – при її концентрації понад 11,1 ммоль/л (ВООЗ, 1999).

Стан пуринового обміну оцінювали шляхом визначення вмісту у крові сечової кислоти за Marimont (1965) в модифікації А.М. Горячковского.

Перекисне окислення ліпідів досліджували шляхом визначення в крові рівня малонового діальдегіду (МДА) методом Е.Н. Коробейнікової, дієнових кон’югат плазми (ДКп) та еритроцитів (ДКе) – методом І.Д. Стальної (1977) із змінами за В.П. Верболовичем (1989). Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали шляхом визначення вмісту в крові церулоплазміну (ЦП) методом Ревина в модифікації С.В. Бестужева і В.Г. Колб (1982), глутатіону відновленого (ГВ) в еритроцитах крові – методом Э. Батлер, О. Дюбон, Б. Келлі (1963), антиоксидантної активності плазми (Ао п) та еритроцитів (Ао е) – тіобарбітуровим методом.

При вивченні стануімунної системи проводили кількісне визначення лімфоцитів та їх субпопуляцій методом непрямої імунофлуоресценції (за В.П. Пинчук) з моноклональними антитілами до лейкоцитарних антигенів CD3, CD4, CD8, CD19, CD16 фірми “Сорбент” (Москва). Визначення концентрації сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) здійснювали методом радіальної імунодифузії в гелі за Mancini (1965), рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за Кректоном в модифікації Гошкової (1978) та методом преципітації середньомолекулярних ЦІК поліетиленгліколем.

Активність системного запалення оцінювали методом ELISA твердофазного імуноферментного аналізу, яким визначали рівень С-реактивного протеїну (СРП) (Diagnostic Automation Inc., USA); інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α) (Diaclone, France). Вміст загального фібриногену (ЗФГ) – методом Рутберга (1961). Оцінку дисфункції ендотелію проводили шляхом визначення у крові рівня загального оксиду азоту (Total NO) (R&D Systems Inc., USA).

Для встановлення порушення функції печінки у хворих на ІМ визначали активність γ-глютамілтранспептидази (В.Г. Колб, В.С. Камишніков, 1982).

Вміст хімічних елементів у волоссі і плазмі крові хворих на ІМ до 50 років, в сигаретах та димі найчастіше вживаних в Україні сигарет («Magna classic», «Chesterfield», «Bond lights» і «Marlboro lights») визначали методом рентген-флуоресцентної спектрометрії на аналізаторі «Elva X-med» в науково-технічному центрі «Віріа - LTD» (м. Київ). Визначали концентрацію 28 хімічних елементів: есенціальних (кальцій, калій, селен, бром, йод, залізо, сірка, цинк, марганець, срібло, мідь, молібден, кобальт, хром, ванадій, нікель) і токсичних (барій, хлор, свинець, миш’як, ртуть, кадмій, сурма, рубідій, стронцій, цирконій, титан, олово).

*ІІІ. Патоморфологічні дослідження*. На основі матеріалів архіву патологоанатомічного відділення КМКЛШМД вивчені дані протоколів розтинів 157 осіб, померлих від ІМ у віці до 50 років в період 1988-2003 років. Програма дослідження включала аналіз: паспортних даних (вік, стать, професія); відомостей щодо перенесеного ІМ, ІХС, АГ, надлишкової маси тіла, ЦД, зловживання алкоголем; клінічних даних (тривалість ІМ до моменту смерті, ускладнення, причини й місце смерті), результатів патогістологічного дослідження коронарних артерій, аорти та міокарда. Аналіз даних проводили шляхом їх порівняння у І та ІІ професійних групах й підгрупах, сформованих за віком (до 44 років та 45-50 років).

Проведено детальне патогістологічне дослідження коронарних артерій дев’яти померлих від ІМ віком 38-56 років. Вивчали епікардіальні коронарні артерії міокарда на поперечних зрізах, виконаних з інтервалом 0,5 см.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп’ютері за допомогою пакетів програм «Microsoft Office Excel 2003» та «Statistica 5.5». Неперервні величини наведені у вигляді середніх значень показників та їх похибок (M±m), отриманих із використанням функції «описова статистика». Для оцінки міжгрупових відмінностей неперервних величин застосовували t-критерій достовірності Стьюдента (або непараметричний критерій Манна-Уітні). При виявленні зв’язків між показниками використовували лінійний кореляційний аналіз за Пірсоном (r) та ранговий – за Кенделом. Для визначення взаємозв’язку якісних параметрів з іншими показниками використовували критерій χ2. З метою встановлення чинників, що найбільш тісно пов’язані з ризиком розвитку ІМ в осіб молодше 50 років, здійснено багатофакторний аналіз методом множинної лінійної регресії.

**Результати дослідження.**

***Епідеміологічна частина*** дисертації присвячена вивченню динаміки показників РС внаслідок ХСК, ГКН, ІМ та госпітальної захворюваності на ІМ, в залежності від віку, статі, екологічного або професійного впливу ксенобіотиків.

Аналіз рівня РС внаслідок ХСК у регіонах України з різним розвитком промислового виробництва (1999-2004 рр.) засвідчив його прямий зв'язок зі ступенем техногенного забруднення довкілля, числовим виразом якого є індекс індустріалізації регіону (рис.1).

 **Рис. 1.** Динаміка випадків РС внаслідок ХСК (на 100 тис. населення) за 6 років спостереження (1999-2004) у трьох регіонах України, сформованих за індексом індустріалізації. Достовірність різниці: у порівнянні з І регіоном - \*р<0,01; між ІІ і ІІІ регіоном - ^р<0,05; у порівнянні з 1999 роком - #р<0,05

Найбільша кількість випадків РС внаслідок ХСК на 100 тис. населення зареєстрована в регіоні з найвищим індексом індустріалізації (0,9-1,4) і відповідно – рівнем промислового виробництва, урбанізації та екологічного неблагополуччя (ІІІ регіон). Найменша – в І регіоні з низьким рівнем індексу індустріалізації (0,3-0,5). Різниця частоти випадків РС між цими регіонами досягла 2,3-2,7 рази (р<0,001). Проміжне положення займає показник РС внаслідок ХСК в ІІ регіоні з проміжним індексом індустріалізації (0,5-0,9). Число випадків РС внаслідок ХСК за шість років зросло майже в 1,5 рази у всіх регіонах, що значною мірою пов’язане з погіршенням екологічного стану довкілля.

Характерні закономірності встановлені й під час аналізу динаміки щорічної середньої кількості випадків РС внаслідок ХСК, ІМ та ГКН в м. Львові й області, визначені у три трирічні періоди: 1984-1986; 1997-1999 та 2000-2002 рр. За 18 років спостереження середньорічна кількість випадків РС від ХСК збільшилась вдвічі (р<0,001), внаслідок ГКН – у 2,1 рази, від ІМ – в 1,7 рази (р<0,05). Найчастіше від ГКН та ІМ помирали люди у віці 31-60 років, питома вага яких серед усіх померлих в середньому склала 75%. Порівняно з початковим рівнем (1984-1986) щорічна кількість випадків РС внаслідок ГКН у 1997-2002 роках зросла серед осіб 41-60 років майже у 6,0 разів (з 11,3 до 63,3-70,0 випадків щороку, р<0,05), від ІМ – у 1,5 рази (з 19,6 до 26,0-30,3 випадків щорічно, р>0,05). Загалом кількість раптово померлих від ГКН у 1,7-2,2 рази перевищує таку внаслідок ІМ, серед осіб віком 41-60 років – у 2,0-3,0 рази.

Аналіз динаміки показників госпітальної захворюваності на ІМ, проведений за даними архіву інфарктного відділення МКЛШМД м. Львова в період з 1985 по 2004 рр., засвідчив дещо інші вікові тенденції, відмінні від встановлених при вивченні показників раптової коронарної смерті. Зокрема, серед госпіталізованих з приводу ІМ частка хворих молодого й середнього віку за 20 років зменшилась майже на 25% при одночасному збільшенні частки пацієнтів, старших 61 року. Порівняння та співставлення у часі динаміки показників госпітальної захворюваності на ІМ (1985-2004 рр.) та РС внаслідок ГКН та ІМ (1984-2002 рр.) дозволило зробити висновок, що зниження рівня госпіталізацій з приводу ІМ в молодших вікових групах зумовлене, насамперед, значним зростанням серед осіб 41-60 років частоти випадків РС від ГКН та ІМ, що наступає поза межами лікарень. Другорядними причинами є загальна демографічна тенденція до постаріння населення та частіші госпіталізації людей старших вікових груп з приводу повторних ІМ.

Статистичний аналіз розподілу хворих за професіями засвідчив, що серед пацієнтів працездатного віку, госпіталізованих з приводу ІМ, переважну більшість становлять люди робітничих професій, робота яких пов’язана з дією ксенобіотиків. Частка останніх досягала 64,9% (р<0,05) у віці до 44 років і 63,9% (р<0,05) – до 60 років. Серед раптово померлих від ХСК, ГКН та ІМ їх питома вага ще більша. Вона у 2-4 рази перевищує таку серед осіб, які не мали професійно шкідливої праці. В динаміці спостереження відзначається суттєве (в 1,7 рази) збільшення числа раптово померлих внаслідок ХСК, ГКН та ІМ саме серед працюючих у контакті з ксенобіотиками, на відміну від осіб без професійно-шкідливої роботи.

У ***клінічній частині*** дослідження детально вивчені передумови розвитку та особливості перебігу ІМ, в залежності від віку та професійної приналежності хворих. Переважна більшість всіх обстежених хворих на ІМ (193 особи, 67,5%) мали робітничі професії, пов'язані з впливом ксенобіотиків (І група). Серед пацієнтів у віці до 50 років їх частка становила 69,2%, понад 51 рік – 63,6%. Питома вага хворих, які не працювали у професійно шкідливих умовах (ІІ група), досягла 32,5% (93 особи), у віці до 50 років – 30,8%, понад 51 рік – 36,7%.

Більше 40% пацієнтів з ІМ І групи (40,1% – серед осіб віком до 50 років та 46,4% – старше 51 року) складали водії автотранспорту й сільськогосподарської техніки, які під час роботи контактували з пальним, продуктами його згорання, антидетонаторними додатками, пестицидами тощо; 21,2% – особи, які працювали в контакті з фарбами, лаками, клеями (малярі, столярі, шевці, кушнірі); 14,6% – робітники, зайняті обробкою металів (фрезерувальники, токарі); 17,5% – паяльщики і зварювальники, які зазнавали впливу свинцево-олов’яного або зварювального аерозолю; 6,6% – друкарі, гальваніки, травильники тощо. Середній стаж роботи в шкідливих умовах коливався в межах 14-23 років.

Незалежно від професійної приналежності найпоширенішим фактором ризику у хворих на ІМ є куріння – додаткове потужне джерело ксенобіотиків. У віці до 50 років серед хворих І групи виявлено 83,2% курців, у ІІ групі – 73,8%; у віці старше 51 року – відповідно, 82,1% та 56,3%. Переважна більшість з них викурювали близько 20 сигарет на добу, а в третині випадків – понад 30-40 сигарет. Стаж куріння перевищував 20 років.

Аналіз поширеності АГ, гіперхолестеринемії, ЦД та надмірної маси тіла виявив суттєві відмінності серед хворих на ІМ двох професійних груп, особливо – у молодших вікових категоріях. Зокрема, якщо серед пацієнтів, старших 51 року, незалежно від професійної приналежності, частка осіб з АГ досягла 87,5-91,1%, то у більш молодому віці її поширеність у двох групах виявилась різною. Разом з тим, в осіб віком до 50 років І групи АГ діагностували в 1,6 рази достовірно рідше ніж в ІІ групі (53,3% (І) та 86,9% (ІІ), р<0,05), серед осіб до 44 років – у 2,1 рази рідше (41,7% (І) та 85,7% (ІІ), р<0,05). Поширеність ЦД серед хворих віком до 50 років І групи досягла 8,0%, ожиріння – 13,1% (середній ІМТ – 26,12±0,30 од), що достовірно менше, ніж серед хворих ІІ групи – відповідно 19,7% та 50,8% (середній ІМТ – 30,61±0,63 од). Спадкову схильність до ІХС відзначали більш ніж у половини хворих ІІ групи і третини – І групи. Її поширеність була найвищою серед наймолодших пацієнтів. Близько 40,1% хворих віком до 50 років та 37,5%, старших 51 року, які працювали у шкідливих умовах (І група), вживали алкоголь у надмірній кількості, що достовірно більше ніж у ІІ групі (14,3%-18,8%).

Звертає увагу поєднання факторів ризику, нерідко – з формуванням симптомокомплексу метаболічного синдрому, що більш характерне для молодих хворих ІІ групи. Частка осіб з двома і більше чинниками у віці до 50 років серед них досягала 91,8%, в той час як в І групі – у 2,1-2,6 рази менше – 43,1%, р<0,001. У віці понад 51 рік частота поєднання факторів ризику була практично однаковою у двох професійних групах – 76,8% (І) та 78,1% (ІІ). Серед хворих жіночої статі, незалежно від професій, виявлена значно більша (в 1,5-2,5 рази в порівнянні з чоловіками) поширеність АГ, ожиріння, ЦД та їх поєднання між собою.

Порівняльний **аналіз передумов розвитку й перебігу первинного ІМ**, частота виникнення якого у двох групах практично не відрізнялась (85,4% в І групі та 83,6% в ІІ групі), засвідчив характерні особливості у хворих віком до 50 років. Частка Q–ІМ була достовірно більшою серед хворих «шкідливих» професій (І група) – 41,0%, а ІМ без зубця Q – достовірно меншою (19,7%), ніж в ІІ групі (відповідно, 23,5% та 35,3%), р<0,05. У пацієнів І групи значно частіше виникав поширений циркулярний некроз. У віці до 50 років його знаходили в 16,3% випадків (проти 5,9% у ІІ групі, р<0,05), до 44 років – у 16,6%, і виключно в осіб І групи ((р<0,05)). У цих же хворих частіше діагностували супутній (або раніше перенесений) тромбоішемічний інсульт, облітеруючий ендартеріїт, що є свідченням системного ураження артерій, більш характерного для людей, які тривало працюють в контакті з ксенобіотиками.

Аналіз клінічних проявів періоду маніфестації ІМ засвідчив відсутність типового больового синдрому у половини хворих віком до 50 років (51,1%), які зазнавали професійно зумовленого впливу ксенобіотиків (І група). У 34,3% з них реєстрували астматичний, периферичний й малосимптомний початок ІМ, у 16,8% – атиповий больовий синдром, що було достовірно частіше ніж в ІІ групі (відповідно – 19,7% та 6,6%, р<0,05). У хворих, старших 51 року, атипові варіанти ІМ виникали значно рідше. Невиразність клінічної симптоматики на початку ІМ зумовила те, що лише 2/3 осіб віком до 50 років І групи були госпіталізовані у перший день розвитку хвороби, що достовірно менше, ніж у ІІ групі (61,3% (І) та 86,9% (ІІ) випадків, р<0,05). Решта хворих потрапили до лікарні на другу-третю добу ІМ (29,2% (І) та 13,1% (ІІ)), пізніше четвертої доби – виключно хворі І групи (9,5%). У семи хворих із вперше діагностованим ІМ спостерігались електрокардіографічні та ехокардіоскопічні ознаки вогнищевого кардіофіброзу – наслідку раніше «анонімно» перенесеного безбольового ІМ, що найбільш характерно для осіб, які зазнають токсичної дії ксенобіотиків та/або алкоголю (3,1% (І) та 1,1% (ІІ)).

Ускладнений перебіг ІМ у віці до 50 років також частіше спостерігали у хворих І групи. Порівняно з пацієнтами ІІ групи, серед них достовірно більше осіб мали порушення ритму й провідності, гостру аневризму лівого шлуночка та летальні випадки.

В залежності від віку й професійної приналежності, у хворих на ІМ детально вивчені особливості основних видів метаболічних порушень. **Аналіз показників ліпідного спектру крові** продемонстрував суттєві відмінності щодо стану ліпідного обміну у хворих на ІМ віком до 50 років двох професійних груп. Зокрема, ознаки вираженої атерогенної дисліпідемії спостерігали переважно у пацієнтів ІІ групи. Вищі за оптимальні рівні ЗХС, ХС ЛПНГ і ТГ виявлені у понад 80% з них, що поєднувалося зі значно більшими середніми значеннями основних показників ліпідного обміну. Вони достовірно перевищили загальноприйняті оптимальні межі, контрольні рівні та показники осіб І групи (рис.2).

**Рис. 2.** Середньогрупові значення основних показників ліпідного спектру крові у хворих на ІМ віком до 50 і понад 51 рік у І і ІІ групах (достовірність різниці між І і ІІ групою \*- р<0,05-0,001)

У пацієнтів І групи підвищення ЗХС, ХС ЛПНГ та зниження ХС ЛПВГ відмічались втричі рідше: відповідно у 27,7%, 24,8% та 6,6% випадків, що суттєво не відрізнялось від контролю. При цьому середні рівні показників ліпідного обміну у них не виходили за межі оптимальних значень. Зокрема, якщо в І групі рівень ЗХС становив 4,81 ± 0,09, то в ІІ групі – 6,53±0,19, р<0,001; ХС ЛПНГ – відповідно 2,86±0,08 (І) і 4,35±0,18 (ІІ), р<0,001; ХС ЛПДНГ – 0,75±0,02 (І) і 1,06±0,05, р<0,001; ТГ – 1,66±0,05 (І) і 2,31± 0,10 (ІІ), р<0,001; ХМ – 1,83±0,04 (І) і 2,38±0,10 (ІІ); КА – 3,13±0,11 і 5,06±0,25 (ІІ), р<0,001. Середній вміст ХС ЛПВГ досягав відповідно 1,21±0,15 (І) і 1,12±0,16 (ІІ), р<0,001 (рис.2). У 39,4% хворих І групи, що вдвічі рідше ніж у ІІ групі (80,3%, р<0,01), спостерігався гранично підвищений рівень ТГ, який достовірно прямо корелював із вмістом у волоссі свинцю, миш’яку та кадмію. У 11,7% з них виявлено ізольовану гіпертригліцеридемію. Незалежно від професії у хворих на ІМ жінок здебільшого відзначались ознаки важкої атерогенної дисліпідемії.

Отже, у понад 80-85% хворих віком до 50 років, які не мали професійно шкідливої праці (ІІ група), ІМ розвивався на фоні значних атерогенних змін ліпідного спектру крові, які поєднувались з достовірно частішим розвитком АГ, ожиріння, ЦД чи ПТГ, що нерідко складало кластер ознак метаболічного синдрому. У переважної більшості хворих (70-75%), які працювали в контакті з ксенобіотиками (І група), констатовано здебільшого оптимальні рівні основних показників ліпідного спектру крові і низьку поширеність інших факторів ризику.

У хворих, старших 51 року, описані міжгрупові відмінності нівелюються за рахунок значного збільшення поширеності та виразності атерогенної дисліпідемії серед пацієнтів І групи. Це пов’язане з прискоренням процесів старіння на фоні тривалої праці в контакті з ксенобіотиками (рис. 2).

Аналіз стану ліпідотранспортної системи крові засвідчив, що найнижчі рівні апо-А виявлені в групі осіб, які контактували із ксенобіотиками (І група). Його середньогруповий вміст у крові цих хворих був достовірно менший за фізіологічну норму (<1,09 г/л (чол); <1,06 г/л (жін)), контрольні значення (1,29±0,06 г/л) та середні рівні осіб ІІ групи. У віці до 50 років знижений рівень апо-А зустрічався у 69,0% з них і в середньому досягав 0,95±0,04 г/л (порівняно з 1,13±0,08 г/л в ІІ групі, р<0,05). У віці понад 51 рік – у 100,0% і становив 0,76±0,06 г/л (порівняно з 1,03±0,08 г/л в ІІ групі, р<0,05). Зменшення середнього рівня апо-А зі збільшенням віку (р<0,05) й стажу праці у шкідливих умовах, його достовірний обернений кореляційний зв'язок із вмістом у біосередовищах важких металів (свинцю, миш’яку, ртуті, марганцю) є наслідком і характерною ознакою впливу техногенних ксенобіотиків. У 93-95% хворих І групи віком до 50 років зниження апо-А зареєстровано на тлі оптимальних рівнів ХС ЛПВГ, що в окремих дослідженнях спостерігали при різних токсичних впливах. У хворих ІІ групи середній вміст апо-А перебував у межах норми, а його зниження, в порівнянні з контролем, виявилось достовірним лише в осіб, старших 51 року (рис.2).

Атерогенно підвищений середній вміст у крові апо-В, що значно перевищив контроль (1,10±0,04 г/л), допустиму норму (>1,88 г/л (чол); >1,82 г/л (жін)) й середні рівні І групи, реєстрували виключно серед хворих ІІ групи. У віці до 50 років серед них відмічали втричі достовірно більшу частку осіб з високим рівнем апо-В (59,1% (ІІ) та 19,0% (І), р<0,01; середній вміст – 2,09±0,17 г/л (ІІ) та 1,26±0,08 г/л (І), р<0,001); в 1,5 рази – індексу апо-В/апо-А ((95,5% (ІІ) та 64,3% (І) (р<0,001), середнє значення – 1,99±0,21од (ІІ) та 1,48±0,13 од (І), р<0,05) (рис.2). У хворих І групи середній вміст у крові апо-В не виходив за допустимі нормальні межі. Зі збільшенням віку у хворих І групи, старших 51 року, поряд зі збільшенням поширеності АГ, ожиріння і ЦД, відзначається посилення атерогенних змін ліпідного обміну, в тому числі й за рахунок збільшення концентрації апо-В та рівня індексу апо-В/апо-А.

Щодо коефіцієнту апо-В/апо-А, визнаного поряд з курінням найважливішим фактором ризику ІМ у молодих (дослідження INTERHEART, 2004), то поширеність його патологічно високого рівня та середньогрупові значення достовірно перевищили показники контролю й границі норми у всіх групах хворих на ІМ. Однак, причина збільшення індексу апо-В/апо-А у двох професійних групах різна. У хворих І групи його зростання зумовлене значним зниженням рівня апо-А (внаслідок дії ксенобіотиків), а в ІІ групі – підвищенням апо-В на тлі кластеру виражених метаболічних розладів (атерогенної дисліпідемії, значної поширеності АГ (86%), ожиріння (57%), ЦД чи ПТГ (20%)).

Для оцінки **стану вуглеводного обміну** у хворих на ІМ використано один із визнаних скринінгових методів – тест на глюкозильований гемоглобін (HbA1с), який є маркером середньої глікемії за останні 100-120 днів. Достовірно «гірший» стан вуглеводного обміну констатовано у хворих ІІ групи, серед яких майже вдвічі більше осіб з підвищеним рівнем HbA1с (≥8%), в порівнянні з І групою (відповідно 21,3% (ІІ) і 9,5% (І), р<0,05 – у осіб до 50 років; 25,0% (ІІ) і 12,5% (І) – старших 51 року), а також вищі середні значення показника (6,30±0,24 (ІІ) і 5,93±0,16 (І) – у віці до 50 років; 6,91±0,27 (ІІ) і 6,13±0,20 (І) – старших 51 року).

Подібні тенденції встановлені при вивченні порушень **пуринового обміну**. В осіб до 50 років ІІ групи підвищений рівень сечової кислоти в крові (понад 0,24 ммоль/л) реєстрували у 65,4% випадків, що частіше ніж в І групі – 42,9% (р<0,05), а її вміст в середньому становив 0,28 ммоль/л (ІІ) та 0,25 ммоль/л (І), р<0,01. У пацієнтів, старших 51 року, поширеність гіперурикемії становила 78,3% (ІІ) і 54,1% (І), р<0,05, а середня концентрація в крові, відповідно – 0,29 ммоль/л (ІІ) та 0,26 ммоль/л (І), р<0,05. Зростання показників з віком спостерігали у хворих І групи, в той час, як у ІІ групі вони залишалися високими незалежно від віку.

Таким чином, в результаті аналізу метаболічних порушень у хворих на ІМ віком до 50 років виділено дві різні категорії хворих. Перша (основна) об’єднує більшість з них – понад 2/3 осіб, і представлена особами робітничих професій переважно з оптимальними рівнями основних показників ліпідного спектру крові (при достовірно знижених апо-А), вуглеводного та пуринового обміну, низькою поширеністю ожиріння, ЦД та АГ. Протягом тривалого часу вони зазнавали професійно зумовленого впливу ксенобіотиків – основного чинника ураження коронарних артерій у цій групі пацієнтів. Друга (30-35% осіб) включає хворих, які не мали професійно шкідливої праці (ІІ група). У віці до 50 років у переважної більшості з них відмічаються ознаки метаболічного синдрому – поєднання «агресивної» атерогенної дисліпідемії (при достовірно збільшених рівнях апо-В та апо-В/апо-А) із суттєвими порушеннями вуглеводного й пуринового обмінів, АГ, ЦД та ожирінням. Згадані метаболічні розлади значно виразніші і зустрічаються частіше серед молодих хворих ІІ групи, в порівнянні з особами старше 51 року. Починаючи з цього віку, міжгрупові відмінності щодо метаболічних порушень здебільшого нівелюються, що пов’язано з прискоренням процесів старіння внаслідок дії ксенобіотиків і накопиченням факторів ризику у хворих І групи.

**Феномен помірного недіабетичного підвищення рівня HbA1с.** Більш ніж у четвертої частини хворих на ІМ віком до 50 років, а саме – у 26,3% І групи та 29,5% ІІ групи, спостерігається підвищення вмісту HbA1с в межах 6,8%-8,2%, не пов’язане з наявністю супутнього ЦД чи ПТГ, що підтверджено результатами тесту толерантності до глюкози та динамікою рівня глікемії натще. Аналіз ймовірних причин цього явища засвідчив суттєві відмінності серед хворих двох професійних груп. Зокрема, у пацієнтів І групи поряд із професійною дією ксенобіотиків значно частіше, ніж у ІІ групі, виявляли чинники додаткового токсичного впливу: зловживання алкоголем (38,9% (І) та 11,1% (ІІ), р<0,05)) і куріння (80,6% (І) та 61,1% (ІІ), р>0,05)). На відміну від цього, серед хворих ІІ групи достовірно частіше спостерігались виражені метаболічні порушення та їх поєднання. Надмірна вага тіла виявлена у 83,3% хворих на ІМ ІІ групи, тоді як у І групі – у 16,7%, р<0,001; ЗХС (>5,2 ммоль/л) – у 88,9% (ІІ) і 30,6% (І), р<0,001; ТГ (>1,7 ммоль/л) – 88,9% (ІІ) і 47,2% (І), р<0,01; апоВ (>1,82 г/л) – у 55,6% (ІІ) і 27,8% (І), р<0,05; підвищений рівень сечової кислоти – у 88,9% (ІІ) та 47,2% (І), р<0,01. Подібні тенденції простежувались при аналізі середньогрупових рівнів цих показників.

У хворих на ІМ «шкідливих» професій (І група) встановлено прямий достовірний зв'язок HbA1с із вмістом у біосередовищах стронцію, свинцю, цинку, заліза й нікелю при відсутності кореляцій з показниками метаболічних порушень. На відміну від цього, серед хворих ІІ групи, у яких виявлено значно більшу поширеність ожиріння, АГ та атерогенної дисліпідемії, помірне недіабетичне підвищення вмісту в крові HbA1с достовірно корелювало з метаболічними показниками – прямо з ІМТ, ТГ, ХМ та зворотно – з ХС ЛПВГ.

Отже, незважаючи на приблизно однакові частки пацієнтів з недіабетичним збільшенням у крові вмісту HbA1с, причини цього феномену у двох професійних групах суттєво різняться. Серед хворих ІІ групи зростання рівня HbA1с зумовлене комплексом обмінних розладів, які складають кластер ознак метаболічного синдрому. Вони свідчать про приховані порушення вуглеводного обміну та високий ризик розвитку ЦД. В той же час, помірно збільшений рівень HbA1с хворих І групи (при відсутності у них метаболічних порушень) розглядається в якості маркеру токсичного впливу професійних ксенобіотиків й алкоголю, що підтверджено даними професійного анамнезу та достовірним зв’язком рівня HbA1с із вмістом важких металів у біосередовищах організму хворих.

Результати аналізу показників **перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту** засвідчили, що у хворих робітничих професій (І група) ІМ виникає на фоні важкого оксидативного стресу з елементами запалення, ознаками яких є значно більш виражені, ніж у пацієнтів ІІ групи, активність ПОЛ, пригнічення системи антиоксидантного захисту та найвищий рівень у крові позаклітинного антиоксиданту й білка гострої фази церулоплазміну (ЦП) – показника тісного взаємозв’язку процесів системного запалення та вільнорадикальних механізмів пошкодження. В осіб віком до 50 років рівень малонового діальдегіду (МДА) досягав 4,78±0,09 нмоль/мл в І групі та 4,36±0,18 нмоль/мл в ІІ групі, р<0,05; дієнових кон’югат плазми відповідно – 4,33± 0,31 (І) та 3,61±0,18 нмоль/мл (ІІ), р<0,05; ЦП – 527,05±19,76 (І) та 468,9±17,68 мг/л (ІІ), р<0,05. Показники антиоксидантного захисту (антиоксидантна активність плазми та еритроцитів) в І групі виявились найнижчими і становили відповідно – 8,31±0,64% та 31,96±1,86% (р<0,05, в порівнянні з контролем – 9,82±0,31% та 37,13±1,32%), в ІІ групі – 8,71±0,95 % та 32,34±2,32 % (р>0,05).

У хворих на ІМ І групи висока активність ПОЛ та пригнічення системи антиоксидантного захисту зумовлені здебільшого довгочасним впливом ксенобіотиків (професійним та внаслідок куріння), про що свідчать прямі достовірні кореляції ЦП й МДА із вмістом у волоссі й плазмі важких металів (марганцю, заліза, свинцю, міді, цирконію, кобальту, хрому, нікелю і стронцію). На відміну від цього серед хворих ІІ групи, у яких констатовано значно гірший метаболічний статус, показники ПОЛ достовірно корелювали з концентрацією в крові сечової кислоти та НвА1с (р<0,05). Водночас і серед них встановлена пряма достовірна кореляція показників ПОЛ із вмістом у біосередовищах свинцю й цирконію, що є наслідком впливу ксенобіотиків при курінні (у 73,8% випадків).

Розподіл хворих за професіями дозволив визначити суттєві міжгрупові відмінності і в **імунному статусі** хворих на момент розвитку у них ІМ. Виявлена в осіб зі «шкідливими» професіями (І група) імунологічна картина свідчить як про пригнічуючий, так і стимулюючий вплив ксенобіотиків на окремі ланки імунітету, що найбільш виражено у віці до 50 років. Наслідком їх токсичної дії є Т-клітинний імунодефіцит (достовірне зменшення CD3+ на 11-12% здебільшого за рахунок CD4+ (Т-хелперів) – на 14-15%) на тлі збільшення частки CD16+ (натуральних кілерів) на 21% (р<0,001) та активації гуморальної складової імунітету з ознаками автоімунного процесу (достовірного підвищення рівня загальних та середніх ЦІК, концентрації в крові імуноглобулінів А, М та G). На відміну від цього, у хворих відповідного віку без професійно шкідливої праці (ІІ група) у 1-у добу ІМ показники імунітету достовірно не відрізнялись від контрольних, за винятком значно менш вираженого ніж у І групі, помірно підвищеного рівня ЦІК та IgM. Зі збільшенням віку (понад 51 рік) достовірні міжгрупові відмінності імунного статусу нівелюються внаслідок приєднання вікової імуносупресії.

У хворих І групи основні показники імунітету (гуморального та клітинного) достовірно корелювали із вмістом у біосередовищах хімічних елементів – переважно важких металів, що зумовлено їх професійною діяльністю та курінням. У пацієнтів з вираженими метаболічними розладами (ІІ група) – здебільшого з показниками ліпідного обміну та вмістом деяких металів, що надходять в організм при курінні. Зокрема, у хворих І групи виявлено прямий достовірний зв’язок ЦІК із вмістом у волоссі марганцю, міді, стронцію та цирконію, у хворих ІІ групи – з рівнем урикемії та вмістом марганцю, міді й цирконію у волоссі.

Активність **системного запалення** та виразність ендотеліальної дисфункції серед хворих двох професійних груп також суттєво різнились. У пацієнтів І групи рівні СРП, ЗФГ та ІЛ-4 – достовірно вищі, а ФНП-α й Total NO – нижчі, ніж в ІІ групі. Це свідчить про більшу активність системного запалення на момент розвитку ІМ в осіб «шкідливих» професій, що виникають у відповідь на тривалий вплив ксенобіотиків. Останні здатні пошкоджувати судинну стінку, викликати й підтримувати процеси системного запалення, провокувати розвиток гострих коронарних подій навіть при відсутності або незначній виразності традиційних факторів ризику, особливо в осіб молодших 50 років. Щодо ФНП-α та Total NO, то їх вищі рівні у хворих ІІ групи віком до 50 років пов'язані зі значно більшою поширеністю метаболічних розладів, у віці старше 51 року – переважно частішим розвитком повторного ІМ (рис.3).



**Рис. 3.** Показники системного запалення та функції ендотелію в першу добу ІМ, в залежності від віку та професійної приналежності хворих (\**-р<0,05 - достовірність різниці між І та ІІ професійними групами)*

З метою вивчення особливостей впливу на показники системного запалення й ендотеліальної дисфункції техногенних ксенобіотиків та метаболічних порушень, хворі на ІМ віком до 50 років І групи були розподілені на дві підгрупи: Іа підгрупу склали хворі з явними метаболічними порушеннями (ІМТ≥25 од і/або ЦД 2 типу, атерогенна дисліпідемія); Іб підгрупу – хворі без цих метаболічних розладів, групу порівняння – хворі ІІ групи (без професійно-шкідливої праці). Аналіз показників системного запалення та ендотеліальної дисфункції засвідчив ефект взаємопосилення патогенної дії ксенобіотиків та метаболічних порушень. У хворих, які зазнавали професійно зумовленого впливу ксенобіотиків і мали ознаки явних метаболічних розладів (підгрупа Іа) відзначались найвищі рівні всіх досліджуваних показників: СРП, ЗФГ, ІЛ-4, ФНП-α і Total NO. В осіб «шкідливих» професій без явних метаболічних розладів реєстрували найбільший середній вміст СРП, ІЛ-4 та ЗФГ, у хворих без професійно-шкідливої праці, але з метаболічними порушеннями – вищі середні концентрації ФНП-α і Total NO. Поєднання впливу ксенобіотиків із метаболічними розладами потенціює їх прозапальні ефекти та поглиблює ендотеліальну дисфункцію (рис. 4).



**Рис. 4.** Рівні показників системного запалення та дисфункції ендотелію у хворих до 50 років в 1-у добу ІМ, в залежності від професії та наявності метаболічних порушень (*\*- р<0,05, в порівнянні з Іа підгрупою)*

У хворих на ІМ, які працювали в контакті з хімічними сполуками (І група), спостерігався достовірний прямий кореляційний зв'язок СРП та ЗФГ із вмістом у біосередовищах брому, міді, марганцю, цинку, нікелю, кобальту, кадмію, свинцю та стронцію. У хворих без професійно-шкідливої праці, але з вираженими метаболічними порушеннями (ІІ група), виявлено достовірний прямий зв'язок СРП із ХС ЛПНГ. Аналіз кореляцій ФНП-α та Total NO підтвердив їх тісний зв'язок із метаболічними порушеннями, зокрема, – НвА1с, ХС ЛПНГ та апо-В. У пацієнтів, які мали професійно шкідливу працю (І група), встановлено прямі достовірні кореляційні зв’язки показників системного запалення та ПОЛ, зокрема, СРП, ЗФГ, ІЛ-4, ФНП-α і Total NO з церулоплазміном, Total NO з рівнем МДА, а також всіх їх із вмістом у біосередовищах важких металів, що вказує на спільність причин та механізмів вільнорадикального пошкодження й процесів системного запалення, які призводять до ураження артерій та розвитку ІМ.

Аналіз характеру перебігу гострого ІМ в осіб віком до 50 років засвідчив значно вищий ризик виникнення ускладнень у хворих з найбільшою вираженістю системного запалення та дисфункції ендотелію – тобто у пацієнтів, які тривало працювали в умовах контакту з ксенобіотиками і водночас мали виражені метаболічні порушення (підгрупа Іа). Достовірно частіше, ніж в інших підгрупах, серед цих осіб виникає рання постінфарктна стенокардія, гостра аневризма серця та синдром Дреслера. Незалежно від професійної приналежності, у кожного четвертого-п’ятого хворого з метаболічними порушеннями ІМ ускладнювався гострою лівошлуночковою недостатністю (Killip ІІ-ІІІ). Складні порушення ритму й провідності значно частіше реєструвались в осіб, які, незалежно від наявності у них метаболічних порушень, тривало працювали в контакті із ксенобіотиками.

З метою вивчення балансу основних есенціальних і токсичних елементів в організмі хворих на ІМ віком до 50 років, залежно від професійної приналежності, досліджено **елементний склад їх волосся та плазми**. Отримані результати засвідчили вищий ступінь завантаження ксенобіотиками організму хворих на ІМ, порівняно зі здоровими людьми, причому в значно більшій мірі тих, які зазнавали професійно зумовленого впливу хімічних сполук (І група).

У досліджених біологічних матеріалах пацієнтів І групи середній вміст більше третини з визначених 28 елементів достовірно перевищив такий в контролі та хворих ІІ групи. Зокрема, виявлено достовірно більший, ніж в контролі середній вміст важких металів – ртуті, кадмію й цирконію; вищий ніж в контролі та групі хворих без шкідливих професій – рівень заліза, марганцю, хрому й свинцю, токсичних легких металів – стронцію і рубідію, а також сірки, калію і брому; окремо у волоссі – міді, кадмію і хлору, в плазмі – кальцію. У 2/3 з них середній вміст калію і стронцію у волоссі в 1,5-1,9 рази перевищив максимальні значення норми. Водночас, у волоссі й плазмі крові пацієнтів з ІМ, які не мали професійно шкідливої праці (ІІ група), спостерігався достовірно вищий ніж в контролі середній рівень ртуті, у волоссі – вміст свинцю і хлору, у плазмі – кадмію, що свідчить про надходження ксенобіотиків в їх організм з невиробничих джерел, переважно внаслідок куріння. Незалежно від професійної приналежності, у пацієнтів з ІМ віком до 50 років відзначалась більша поширеність зниженого вмісту у волоссі протекторного елементу – селену (рис.5).



**Рис. 5.** Середній вміст деяких есенціальних і токсичних хімічних елементів (мкг/г) у волоссі хворих на ІМ віком до 50 років, залежно від професійної приналежності (*достовірність різниці: \*р<0,05 - між І і ІІ групами; # р<0,05 - з контролем*)

Наявність у хворих на ІМ достовірно вищого ніж у здорових осіб рівня окремих есенціальних і токсичних елементів свідчить на користь існування причинно-наслідкового зв’язку між контактом із ксенобіотиками та розвитком коронарної патології, особливо за відсутності традиційних факторів ризику.

Проведений багатофакторний аналіз методом множинної лінійної регресії дозволив встановити чинники, що найбільш тісно пов’язані з ризиком розвитку ІМ в осіб віком до 50 років з практично незміненим ліпідним, вуглеводним та жировим обміном, які мали професійний контакт із ксенобіотиками. Доведено достовірний зв'язок ризику розвитку ІМ з віком хворих і стажем роботи в професійно-шкідливих умовах, та вмістом у біосередовищах таких хімічних елементів, як хлор (p<0,011) і свинець (p<0,045), в плазмі – залізо (p<0,010) і стронцій (p<0,014).

Вивчено **хімічний склад диму деяких часто вживаних в Україні сортів сигарет**, що дозволило розкрити суть патологічного впливу куріння – одного з основних загальновизнаних факторів ризику ІХС та ІМ у людей молодого віку. Доведено, що сигаретний дим – це джерело ксенобіотиків, які потрапляють в організм людини аерогенним шляхом у вигляді суміші високотоксичних хімічних сполук. В досліджених зразках сигарет і їх димі виявлено сірку, хлор, калій, кальцій, бром і широкий спектр токсичних металів (свинець, кадмій, хром, марганець, залізо, мідь, стронцій, цинк, нікель). Переважна більшість обстежених хворих на ІМ віком до 50 років викурювали протягом не менше двох десятків років близько 20 сигарет на добу. Нами встановлено приблизну кількість хімічних елементів, яка потрапляє в організм людини за 20 років куріння. За цей час організм курця може поглинути понад два кілограми різних хімічних речовин: майже 886 грам кальцію, 835 грам калію, 187 грам сірки, 32 грами хлору, 23 грами високоактивних металів. Загальна кількість останніх є однаковою в димі класичних і легких сортів сигарет (251,73 мкг і 254,65 мкг на одну сигарету відповідно). При вживанні останніх не зменшується інтенсивність надходження в організм токсичних речовин, причетних до збільшення серцево-судинного ризику.

**У** *патоморфологічній частині* **роботи детально досліджені зміни в коронарних артеріях, аорті й збереженому міокарді 157 осіб, померлих від ІМ у віці до 50 років. Переважну більшість із них** – **66,4%, складають особи, які зазнавали професійного впливу ксенобіотиків (слюсарі, зварювальники, водії тощо). У хворих віком до** **44 років їх частка складає 80,4%. Співвідношення чоловіки/жінки становить 4:1, в осіб до 44 років – 9:1. Серед померлих представників робітничих професій співвідношення частки осіб, молодших 44 років, до такої в 45-50 років складає приблизно 1:1, тоді, як в ІІ групі – 1:3, р<0,05. Тобто молодшими (до 44 років) внаслідок ІМ частіше помирають люди, які зазнавали впливу ксенобіотиків (І група).**

При вивченні передумов виникнення ІМ у померлих у віці до 50 років встановлено, що АГ, ЦД та ожиріння достовірно частіше реєструються в осіб без професійно-шкідливої праці (ІІ група). Більш ніж половина з них (56,4%) мали хоч би один із цих чинників, а у чверті випадків (23,1%) зареєстровано їх поєднання. Натомість, у 66,2% померлих, робота яких була пов’язана з впливом ксенобіотиків (І група), вони були відсутні (р<0,05, в порівнянні з 43,6% у ІІ групі), а їх поєднання спостерігали лише у 5,2% випадків, тобто у 4,4 рази рідше ніж в ІІ групі (р<0,05). Майже кожен п’ятий із померлих у віці до 50 років вживав алкоголь надміру, причому більшість з них – чоловіки молодших 44 років, переважно - представники робітничих професій (23,4% (І) та 15,4% (ІІ), р>0,05).

Проаналізована частота розвитку первинного (вперше зареєстрованого) і повторного ІМ, співвідношення яких в І групі становить – 5,5:1; в ІІ групі – 2:1 (p<0,05). Водночас, у міокарді 12 осіб І групи (15,6%), які померли від вперше зареєстрованого ІМ, знайдені «старі» вогнища міокардіофіброзу – як наслідок приховано перенесеного ІМ. Подібні «знахідки» серед осіб ІІ групи реєструвались втричі рідше – 5,1% (p<0,05). Довгочасний вплив ксенобіотиків, особливо у поєднанні з хронічним зловживанням алкоголем, призводить до токсичного ураження міокарду й судинної стінки, що нерідко є причиною малосимптомного початку ІМ. Наслідком цього є «анонімні» вогнища постінфарктного кардіосклерозу і часта позашпитальна смерть хворих. Про це свідчить в 1,6 рази більша, ніж в ІІ групі, частка померлих поза лікарнею осіб І групи (відповідно – 45,5% (І) і 28,2% (ІІ), р<0,05). Співвідношення померлих поза лікарнею до попередньо госпіталізованих осіб в І групі склало 1:1; а у ІІ групі – 1:2,5 (р<0,05).

При аналізі записів в протоколах розтинів, які стосуються стану коронарних артерій та аорти померлих від ІМ у віці до 50 років, виділено чотири основні варіанти змін: a) макроскопічно зміни відсутні, патогістологічно – початкові прояви артеріосклерозу; b) виразні ознаки артеріосклерозу – МЕГІ, поодинокі фіброзно-м'язові або гіалінізовані бляшки; c) початкові прояви атеросклерозу – поодинокі атеросклеротичні бляшки (ліпідні, фіброзно-ліпідні); d) явні атеросклеротичні зміни – множинні атероматозні бляшки.

Частка осіб, у яких ІМ розвинувся на фоні відсутності ознак коронарного атеросклерозу (атероматозу) у І групі вдвічі перевищила таку в ІІ групі (62,3% та 30,7%, р<0,05). Еластичні, прохідні вінцеві артерії з початковими ознаками артеріосклерозу (а) в І групі зустрічались в 1,8 рази частіше ніж в ІІ групі (відповідно, у 36,3% (І) та 20,5% (ІІ), р<0,01), МЕГІ, фіброзно-м'язові або гіалінізовані бляшки (b) – у 2,5 рази (відповідно, у 26,0% (І) та 10,2% (ІІ)). Ознаки атеросклерозу різного ступеня (c,d) виявлені у 37,7% осіб робітничих професій (І група), що вдвічі рідше ніж в ІІ групі (69,2%), р<0,01. Відношення випадків відсутності ознак атеросклерозу коронарних артерій до їх наявності в І групі становило 2:1, в ІІ групі – 1:2 (р<0,05). Подібні тенденції спостерігались при аналізі стану аорти.

У кожного десятого померлого, професії яких були пов’язані з дією ксенобіотиків (І), достовірно частіше ніж в ІІ групі спостерігали ознаки запального процесу в міокарді – лейкоцитарну інфільтрацію (відповідно, у 9,1% (І) і 2,6% (ІІ)) та набряк строми (відповідно, в 11,2% (І) і 0% (ІІ)), р<0,05).

Отже, у більшості осіб робітничих професій (2/3 випадків) ІМ розвивався при відсутності патогістологічних ознак явного коронарного атеросклерозу на тлі хронічно протікаючого запального процесу в міокарді токсичного ґенезу. У померлих, професії яких не пов’язані з дією шкідливих чинників (ІІ група), але в яких частіше реєстрували АГ, ожиріння, ЦД, в коронарних артеріях та аорті виявлено переважно виражені атеросклеротичні зміни.

**Корекція дисліпідемії у хворих на гострий ІМ з порушеннями функції печінки.** З метою досягнення бажаного гіполіпідемічного ефекту при одночасному збереженні функціонального стану печінки, хворі з дисліпідемією та помірно порушеною функцією печінки (γ–ГТП – 68,55±14,43 од/л) протягом трьох місяців приймали симвастатин (10-20 мг на добу) у поєднанні з препаратом ω3-ПНЖК (1500 мг на добу). Ці хворі склали 2-у підгрупу спостереження (n=19). Підгрупи порівняння сформовані наступним чином: у 1-у підгрупу (n=24) увійшли хворі на ІМ з дисліпідемією та відносно добрим станом функції печінки (γ–ГТП – 31,10±2,83 од/л), яким призначали монотерапію симвастатином; в 3-ю підгрупу (n=15) – пацієнти з переважно оптимальним рівнем показників ліпідного спектру крові та помірно порушеною функцією печінки (γ–ГТП – 61,13±17,95), які з різних причин не приймали статини та препарати ω3-ПНЖК.

Через три місяці лікування симвастатином (1-а підгрупа) та симвастатином у поєднанні з препаратом ω3-ПНЖК (2-а підгрупа) спостерігалось зниження середнього рівня ЗХС, відповідно – на 9,7% (р>0,05) та 21,1% (р<0,05); ХС ЛПНГ – на 12,7% (р>0,05) та 33,0% (р<0,05); ХС ЛПДНГ – на 38,7% (р<0,05) та 36,1% (р<0,05); ТГ – на 39,0% (р<0,01) та 35,4% (р<0,01); КА – на 22,9% (р<0,05) та 36,4% (р<0,05); підвищення концентрації ХС ЛПВГ, відповідно – на 4,3% та 3,4% (р>0,05), апо-А – на 22,2% (р<0,05) та 13,8% (р>0,05). Цільові рівні показників ліпідного обміну були досягнуті у третини хворих, які приймали симвастатин (1-а підгрупа), та в половини пацієнтів, які отримували комбіновану гіполіпідемічну терапію (2-а підгрупа). У решти хворих показники ліпідограми мали тенденцію до покращення. При цьому середній рівень γ–ГТП у хворих 1-ї підгрупи зріс до 66,38±11,60 од/л, р<0,05, а серед хворих 2-ї підгрупи навпаки – зменшився до 36,27±4,09 од/л, р<0,05. У пацієнтів 3-ї підгрупи, які протягом трьох місяців не приймали статини та препарати ω3-ПНЖК, відзначалась чітка тенденція до погіршення як ліпідного обміну, так і функції печінки.

Заслуговує на увагу динаміка змін показників системного запалення, ПОЛ та функції ендотелію у хворих трьох різних груп спостереження. В підгрупах пацієнтів, які протягом трьох місяців вживали симвастатин (1-а підгрупа) та симвастатин у поєднанні з препаратом ω3-ПНЖК (2-а підгрупа), спостерігалось достовірне зниження рівня СРП, відповідно – на 50,4% (р<0,05) та 32,3% (р<0,05), а також тенденція до зменшення рівня ЗФГ, відповідно – на 6,5% та 13,6% (р>0,05). Крім того, у хворих, які разом із симвастатином приймали препарат ω3-ПНЖК (2-а підгрупа), відмічалось достовірне зниження рівня ЦІК на 17,9% (р<0,05), вмісту у крові ФНП-α – на 53,0% (р<0,05), тенденція до зменшення рівня церулоплазміну і Total NO (р>0,05). У хворих 1-ї підгрупи останні показники виявились практично незмінними. В осіб, які в комплексі постінфарктного лікування не приймали статини та препарати ω3-ПНЖК (3-я підгрупа), поряд з погіршенням ліпідного обміну спостерігали прогресування процесів системного запалення, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції. У них зареєстроване підвищення рівнів церулоплазміну, ЗФГ, СРП і ФНП-α приблизно на 5,5-28,2% (р>0,05).

Поєднане вживання симвастатину з препаратом ω3–ПНЖК значно покращує результати тримісячної реабілітації хворих після ІМ і, в порівнянні з монотерапією статином, істотніше поліпшує їх самопочуття та толерантність до навантаження.

На основі узагальнення результатів і даних літератури обґрунтована й сформульована концепція ролі ксенобіотиків (професійного, екологічного впливу та куріння), як основного етіологічного чинника ураження вінцевих судин й розвитку ІМ в осіб молодого і середнього віку, які зазнають їх тривалого впливу. Її основні положення схематично представлені на рис. 6-9.

**Пряма пошкоджуюча дія** (МОДУЛЬ 1.)

**Вільно-радикальне пошкодження (↑ROS)**

(МОДУЛЬ 2.)

**Імунозапальна дія** (МОДУЛЬ 3.)

***ХРОНІЧНИЙ***

***ОКСИДАТИВНИЙ***

***СТРЕС***

**Цитокіновий «вибух»:**

↑ прозапальних цитокінів;

↑ факторів росту;

↑ проагулянтних чинників, ↓ фібринолізу, фіксація ЦІК; вазоспазм

**КОРОНАРИТ**

**АРТЕРІОСКЛЕРОЗ** (МЕГІ, фіброзні бляшки, кальциноз)

**АТЕРОСКЛЕРОЗ** (атеротромбоз)

**Дисфункція / апоптоз – некроз / мутагенний ефект клітин:**

* Ендотеліоцити, ГМК
* Тромбоцити
* Моноцити/макрофаги
* Т- і В-лімфоцити

**Рис. 6.** Основні патогенетичні шляхи впливу ксенобіотиків на ремоделювання артерій

та розвиток гострих коронарних подій

|  |
| --- |
| **МОДУЛЬ 1. ПРЯМА ПОШКОДЖУЮЧА ДІЯ КСЕНОБІОТИКІВ**  **Біоактивність ксенобіотиків**  (іонів металів, хлору, брому тощо)  Активне приєднання до сульфгідрильних, карбоксильних, фосфатних та інших груп  Дисфункція кальцієвої помпи  Витіснення кальцію з кальмодулінових реакцій, порушення внутріклітинного обміну кальцію  **(↑ кальцію в крові, ↓ кальцію в кістках, ↑ свинцю, стронцію в кістках)**  Кальцифікуючий мембраноліз  - транспортних білків, ферментів;  - порушення їх конформації та функції  - мембран клітин та внутріклітинних структур;  - порушення їх функції та цілості  **Дисфункція, апоптоз – некроз, мутагенний ефект** |

**Рис. 7.** Модуль 1. Ключові механізми прямої пошкоджуючої дії ксенобіотиків

|  |
| --- |
| **МОДУЛЬ 2. ВІЛЬНО-РАДИКАЛЬНЕ ПОШКОДЖЕННЯ**  Стимуляція генерації реактивних форм кисню в процесі детоксикації ксенобіотиків шляхом:  - фагоцитозу за участі оксидаз (ЦОГ)  - дії цитохрому Р450 (утворення радикалів типу R-, RО-, RО2-)  Ознаки: **↑ продуктів ПОЛ (малонов. диальдегіду, дієнових кон’югат)**  Ксенобіотики є вільно- радикальними сполуками типу R- (більшість іонів металів – носії неспареного електрону)  Макрофаги при фагоцитозі ксенобіотиків та уражених ними клітин  **Дисфункція, апоптоз – некроз, мутагенний ефект**  Пошкоджені ендотеліоцити  **Ксенобіотики**  Синтезсупер-оксидного аніону (**О 2-)**  ↑ перекису водню **(Н2О2)**  ↑ гідроксил. радикалу **( -ОН)**  ↑ Гіпохлориту **(НOCl)**  ↑ пероксинітриту **(NOО-)**  - Модифікація фіз.-хім. властивостей біоструктур (клітин, позаклітинних білків, ліпопротеїдів);  - Активація реакцій вільно-радикального окислення ліпідів клітинних мембран  Пригнічення анти- оксидантного захисту  Зниження вмісту антиоксидантів (молекулярних та ферментних):  **- ↓ селену**  **- ↓ глутатіону**  **- ↓ антиоксидної активності** |

**Рис. 8.** Модуль 2. Ключові вільно-радикальні механізми пошкоджуючої дії ксенобіотиків

|  |
| --- |
| **МОДУЛЬ 3. ІМУНОЗАПАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ**  **Ксенобіотики** (іони металів, органічні сполуки)  Автоантигенні властивості  ксенобіотиків  Пряма цитотоксична дія, пошкодження мембран клітин, транспортних білків, ферментів  Вільно-радикальна модифікація мембран клітин, транспортних протеїнів, ферментів  Набуті антигенні властивості  Активація імунокомпетентних клітин (ендотеліоцитів, макрофагів/моноцитів, В- і Т-лімфоцитів  - Вивільнення прозапальних цитокінів **(↑ФНП-α, ↑СРП, ↑ІЛ-4, ↑ ЗФГ**)  - Синтез молекул адгезії, імуноглобулінів, імунних комплексів **(↑ ЦІК, ↑Ig A, M, G)**  **Дисфункція, апоптоз – некроз, мутагенний ефект** |

**Рис. 9.** Модуль 3. Ключові імунозапальні механізми пошкоджуючої дії ксенобіотиків

**ВИСНОВКИ**

У дисертації вирішена актуальна наукова проблема – вивчена, обґрунтована та сформульована концепція ролі ксенобіотиків як основного етіологічного стимулу пошкодження інтими коронарних артерій з розвитком артеріїту-артеріосклерозу – патоморфологічної основи ІМ у людей молодого й середнього віку, у яких відсутні або незначно виражені традиційні фактори ризику; розкриті основні патогенетичні механізми впливу ксенобіотиків, продемонстровані специфічні патоморфологічні зміни вінцевих артерій, з’ясовані передумови розвитку та особливості перебігу ІМ.

1. В результаті проведення епідеміологічного, клінічного і патоморфологічного досліджень встановлено й статистично доведено, що переважна більшість хворих на ІМ віком до 50 років (понад 2/3 осіб, р<0,05) – це люди робітничих професій, робота яких пов’язана з дією ксенобіотиків. Серед раптово померлих від ГКН та ІМ їх частка ще більша і має чітку тенденцію до зростання.
2. Між рівнем РС внаслідок ХСК і ступенем техногенного забруднення довкілля ксенобіотиками існує прямий причинно-наслідковий зв’язок. Найбільша кількість випадків РС внаслідок ХСК на 100 тис. населення зареєстрована в регіонах з найвищим індексом індустріалізації (0,9-1,4), а отже потужнішим розвитком промисловості, інтенсифікації сільського господарства, рівня урбанізації та гіршим станом екосистеми. Найменша – в регіонах з низьким індексом індустріалізації (0,3-0,5). Різниця рівня показника між цими регіонами сягає в середньому 2,3-2,7 рази (р<0,001).
3. Аналіз динаміки госпітальної захворюваності на ІМ, проведений у співставленні з динамікою показників РС від ІМ та ГКН, засвідчив, що відносне зниження рівня госпітальної захворюваності на ІМ в осіб віком до 60 років зумовлене значним зростанням серед них частоти випадків РС внаслідок ГКН та ІМ, що наступає поза межами лікарень. Найчастіше від гострої коронарної патології (ІМ та ГКН) раптово помирають люди молодого і середнього віку (від 31 до 60 років). Їх частка серед померлих становить 75%.
4. За передумовами розвитку ІМ у віці до 50 років виявлено дві основні категорії хворих. Перша (понад 2/3 осіб, р<0,05) представлена особами, професії яких пов’язані з впливом ксенобіотиків, без важких порушень ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну, із низькою поширеністю АГ, ЦД та ожиріння, і доволі часто – звичкою зловживання алкоголем. Друга (близько 30% осіб) об’єднує хворих без професійно шкідливої праці, але зі значною поширеністю АГ, ЦД й надмірної маси тіла, переважно тяжкою атерогенною дисліпідемією, часто у поєднанні з порушеннями вуглеводного та пуринового обміну, що в більшості випадків складає кластер ознак метаболічного синдрому. Незалежно від професійної приналежності, найпоширенішим чинником ризику серед хворих на ІМ віком до 50 років є куріння – потужне джерело ксенобіотиків.
5. Тривалий професійно-зумовлений вплив ксенобіотиків та алкоголю призводить до достовірно частішого виникнення атипового больового синдрому в період маніфестації ІМ в осіб віком до 50 років. Наслідком цього є достовірно більша, в порівнянні з представниками «нешкідливих» професій, частка хворих, госпіталізованих пізніше 24 годин від початку ІМ; осіб з клінічними та патогістологічними ознаками попередньо анонімно перенесеного ІМ; ускладненим перебігом хвороби та летальними випадками.
6. Характерною ознакою тривалого впливу ксенобіотиків є ізольовано низький вміст у крові апо-А та помірне недіабетичне підвищення рівня HbA1с, які за відсутності виражених метаболічних розладів можна розглядати в якості маркерів їх токсичного впливу. У пацієнтів з важкими метаболічними порушеннями помірно підвищений рівень HbA1с свідчить про приховані розлади вуглеводного обміну, високий ризик розвитку ЦД і, поряд зі значним збільшенням у крові вмісту апо-В, вказує на прискорені темпи атерогенезу.
7. В осіб віком до 50 років, які зазнавали професійно зумовленого впливу ксенобіотиків, ІМ виникає на фоні важкого оксидативного стресу та системного імунного запалення, ознаками яких є значно більш виражені, порівняно з пацієнтами без професійних шкідливостей, активність ПОЛ, пригнічення системи антиоксидантного захисту, найвищий рівень у крові церулоплазміну, СРП, ЗФГ та ІЛ-4, висока активність гуморального й кілерного імунітету на тлі пригнічення його клітинної ланки. Поєднання довгочасного впливу ксенобіотиків із метаболічними розладами призводить до взаємопосилення їх прозапальних ефектів, поглиблення ендотеліальної дисфункції та підвищення ризику ускладненого перебігу ІМ.
8. У сигаретах й димі, що вдихає людина при їх курінні, виявлено хімічні сполуки, до складу яких входять сірка, хлор, калій, кальцій, бром і практично весь спектр важких металів: свинець, кадмій, марганець, залізо, мідь, стронцій, нікель, цинк, рубідій, цирконій, хром. Загальна кількість останніх є однаковою як в класичних, так і легких сортах сигарет. При викурюванні не менше двадцяти сигарет на день у вигляді хімічно активної аерозольної форми в організм курця за 20 років може потрапити близько двох кілограмів різних хімічних речовин, до складу яких входить майже 886 г кальцію, 835 г калію, 187 г сірки, 32 г хлору, 23 г сполук важких металів.
9. У хворих на ІМ віком до 50 років, чиї професії пов’язані з дією ксенобіотиків, спостерігається найбільший ступінь «хімічного забруднення» організму. У їх волоссі та плазмі виявлено достовірно вищий, ніж у контролі й групі пацієнтів без шкідливих професій, рівень важких і токсичних легких металів (заліза, марганцю, хрому, кадмію, свинцю, стронцію і рубідію), калію, брому, хлору й кальцію. У більшості з них середній вміст стронцію у волоссі майже вдвічі перевищив максимально допустимі межі (р<0,05). У біосередовищах хворих на ІМ, які не працювали у шкідливих умовах, виявлені вищі, ніж у контролі, рівні свинцю, ртуті та кадмію (р<0,05), що є свідченням потрапляння в їх організм ксенобіотиків з невиробничих джерел (переважно внаслідок куріння).
10. У переважної більшості осіб робітничих професій, померлих внаслідок ІМ у віці до 50 років, не виявлено патогістологічних ознак явного коронарного атеросклерозу: майже у 2/3 з них констатовано початкові або виражені ознаки артеріосклерозу (м’язово-еластичну гіперплазію інтими, фіброзно-м'язові бляшки, фіброзно-гіаланізовані бляшки). Лише у третини з них відзначали атеросклероз вінцевих артерій та аорти. У хворих без професійних шкідливостей, проте з ознаками метаболічного синдрому, розвиваються здебільшого атеросклеротичні зміни в коронарних артеріях та аорті.
11. Порівняно з монотерапією симвастатином у дозі 10-20 мг/добу, поєднане застосування з ним препарату ω3-ПНЖК (1500 мг/добу) протягом трьох місяців, сприяє суттєвому зниженню основних показників ліпідного спектру крові у хворих на ІМ з їх підвищеним рівнем, потенціює протизапальну дію цих лікарських засобів, значно поліпшуючи результати постінфарктної реабілітації хворих при збереженні функціонального стану печінки. У пацієнтів, які в комплексі постінфарктного лікування не приймають статини та препарати ω3-ПНЖК, поряд з погіршенням ліпідного обміну відбувається прогресування системного запалення, ПОЛ та ендотеліальної дисфункції.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

# З метою підвищення ефективності первинної профілактики ІХС необхідна розробка і впровадження загальнодержавних медико-соціальних програм, обов’язковими складовими яких є комплексні природоохоронні заходи, що передбачають суворий державний контроль діяльності підприємств важкої промисловості та енергетики (в тому числі, використання нових технологій виробництва та новітніх способів знешкодження відходів), функціонування автомобільного, авіаційного та залізничного транспорту, методів і засобів інтенсифікації сільського господарства, кінцевої продукції харчової галузі, підвищення відповідальності за порушення заборони куріння в громадських місцях, транспорті, навчальних та лікувальних закладах тощо.

# Для запобігання виникнення гострої коронарної патології в осіб, які працюють у професійно шкідливих умовах, необхідно: а) здійснювати кваліфікований медичний відбір працівників на відповідну професію, не допускати або усувати від роботи осіб з невідкоригованими факторами ризику – ознаками метаболічного синдрому, важкою АГ або маніфестованою ІХС; б) проводити диспансерний нагляд за цими особами з метою корекції факторів ризику та лікування виявлених серцево-судинних захворювань; в) оптимізувати санітарно-освітню роботу на дільницях сімейного лікаря й медсанчастинах промислових підприємств, спрямувати її на підвищення поінформованості робітників щодо клінічних проявів ІХС, факторів її ризику та заходів профілактики; г) суворо дотримуватись санітарних норм і правил безпеки роботи з токсичними речовинами (використання засобів індивідуального захисту, заборона вживання їжі на робочому місці тощо); д) покращувати умови праці шляхом впровадження новітніх автоматизованих технологій;

# Рекомендовано широко використовувати сучасні хелатуючі харчові та лікарські засоби (альгінат натрію, пектини, флавоноїди), що мають здатність елімінувати важкі метали та їх сполуки з організму, здійснювати антиоксидантну та мембранстабілізуючу дію, як для довготривалої профілактики професійно та екологічно зумовленої серцево-судинної патології у практично здорових осіб, так і в комплексі лікування ІМ (кверцетин) у хворих, які зазнавали довгочасного впливу ксенобіотиків.

# З метою підвищення ефективності гіполіпідемічної, протизапальної та антиоксидантної терапії, покращення результатів постінфарктної реабілітації, запобігання прогресування атерогенезу і погіршення функціонального стану печінки у хворих на ІМ з нормальною та помірно порушеною функцією печінки в комплексі його лікування рекомендовано застосовувати статини (симвастатин 10-20 мг/добу з 1-ї доби) у поєднанні з препаратами ω3-ПНЖК (епадол 1500 мг/добу з 7-10-ї доби) впродовж не менше 3 місяців.

# Поряд з виявленням у хворих на ІМ молодого віку традиційних загальновизнаних факторів ризику, практичним лікарям слід детально з’ясовувати професійний маршрут для встановлення можливого контакту із ксенобіотиками. Частий розвиток атипового варіанту маніфестації ІМ вимагає підвищеної настороженості лікарів щодо цього контингенту осіб з метою його своєчасної діагностики та запобігання фатальних ускладнень.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Свинець: ураження судинної системи // Український медичний часопис. – 2002. – № 2. – С. 79-83 (*Здобувач провела аналіз й узагальнення даних літератури, результатів власних досліджень*).
2. Вітенко І.С., Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А., Зачек Л.М. Сімейна медицина та її роль у профілактиці ішемічної хвороби серця/ Лікарська справа. – 2002. – №2. – С. 126-130 (*Здобувач* – *співавтор ідеї, опрацювала основні положення статті*).
3. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі)// Український кардіологічний журнал. – 2003. – №1. – С. 14-21 (*Здобувач провела аналіз й узагальнення даних літератури*).
4. Кияк Ю.Г., Чнгрян Г.В., Соломенчук Т.М., Медведик Л.О. Методика експрес-некропсії серця для електронномікроскопічного дослідження міокарда// Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – № 2. – С. 37-39 (*Здобувач взяла безпосередню участь в аналізі даних літератури та описі методики*).
5. Соломенчук Т.М., Врублевська Т.Я., Медведик Л.О. Методи визначення важких металів в плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця// Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – № 3. – С. 58 - 59 (*Здобувач провела огляд літератури, опис методик, сформулювала висновки*).
6. Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Кияк Ю.Г., Скибчик В.А., Топілко О.Ю. Основні напрямки профілактики серцево-судинних захворювань у роботі сімейного лікаря// Сімейна медицина. – 2003. – № 1-2 (6). – С.122 -128 (*Здобувач* –*співавтор ідеї статті, опрацювала її основні положення*).
7. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Топілко О.Ю. Ксенобіотики в сигаретах і сигаретному диму: куріння легких сигарет не знижує ризик надходження в організм людини важких металів// Український медичний часопис. – 2003. – № 4. – С. 130-133 (*Здобувач здійснила аналіз результатів, сформулювала висновки*).
8. Нетяженко В., Скибчик В., Соломенчук Т., Барна О. Проблеми атеросклерозу: роль діабетичної дисліпідемії// Ліки України. – 2003. – № 9. – С. 4 -8 (*Здобувач взяла участь в аналізі даних літератури, формулюванні висновків*).
9. Нетяженко В., Барна О., Скибчик В., Соломенчук Т. Атеросклероз при цукровому діабеті ІІ типу: статегія лікування дисліпідемій// Ліки України. – 2003. – № 10. – С. 4-10 (*Здобувач взяла участь в аналізі даних літератури, формулюванні висновків*).
10. Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Топілко О.Ю., Скибчик В.А., Заремба-Федчишин О.В. Організація і оцінка ефективності диспансерного спостереження мешканців дільниці сімейного лікаря при патології серцево-судинної системи// Науковий вісник Ужгородського університету, серія ”Медицина”.– 2004. – Вип. 23.– С. 206-208 (*Здобувач – співавтор ідеї, опрацювала основні положення статті*).
11. Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Динаміка розподілу стаціонарних хворих на гострий інфаркт міокарда за віком, статтю і професійною належністю за період з 1985 до 1999 р.// Серце і судини. – 2004. – №2. – С. 84-88 (*Здобувач здійснила збір первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів*).
12. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Особливості перебігу інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет ІІ типу залежно від статі та віку// Український медичний часопис. –2004. – №2. – С.115-118 (*Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях, аналізі та узагальненні результатів*).
13. Соломенчук Т.М., Беш Д.І. Інфаркт міокарда у молодих: ксенобіотики як етіологічний стимул розвитку// Практична медицина. – 2004. – № 1. – С.79-82 (*Здобувач провела аналіз та узагальнення результатів, сформулювала висновки*).
14. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу: статеві особливості предикторів виникнення, клінічного перебігу та причин смерті // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 45-51 (*Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях, аналізі результатів*).
15. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діагностична цінність тесту на глюкозильований гемоглобін у хворих з гіперглікемією в гострий період інфаркту міокарда// Практична медицина. – 2004. – №2. – С. 34-37 (*Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях, аналізі та узагальненні результатів*).
16. Скибчик В.А. Соломенчук Т.М. Корекція дисліпідемії симвастатином та омега-3 у хворих на гострий інфаркт міокарда з порушеннями функції печінки// Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2-3. – С. 91-95 (*Здобувач і співавтор в рівних частках є співавторами ідеї, учасниками досліджень, аналізу результатів*).
17. Заремба Є.Х., Кияк Ю.Г., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А., Топілко О.Ю., Левчук Н.А., Копчак Л.М., Медведик Л.О., Молчко О.Ю. Вплив професійних шкідливостей на зміни імунного статусу у хворих на гострий інфаркт міокарда// Практична медицина. – 2004. – № 3. – С. 41-43 (*Здобувач провела клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів*).
18. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Інфаркт міокарда у хворих молодого віку: предиктори і особливості перебігу// Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 4. – С. 89-94 (*Здобувач провела клінічні дослідження, узагальнення отриманих результатів, сформулювала висновки*).
19. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Малик О.Р. Раптова смерть внаслідок хвороб системи кровообігу, гострої коронарної недостатності та інфаркту міокарда: вік, стать і професія померлих (аналіз динаміки за 18 років)// Український медичний часопис. – 2004. – № 5. – С. – 106-109 (*Здобувач здійснила статистичний аналіз та узагальнення результатів, сформулювала висновки*).
20. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Поєднане застосування препарату поліненасичених жирних кислот ω–3 та симвастатину – засіб ефективної корекції дисліпідемії у хворих на гострий інфаркт міокарда з помірно порушеною функцією печінки// Ліки України. – 2004. – № 11. – С. 104 - 106 (*Здобувач і співавтор в рівних частках є співавторами ідеї, учасниками досліджень, аналізу результатів*).
21. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування// Український медичний часопис. – 2005. – № 1. – С. 26 -33 (*Здобувач брала участь в аналізі даних літератури та оформленні статті*).
22. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Вперше виявлений цукровий діабет ІІ типу у хворих в гострий період інфаркту міокарда: діагностична цінність тесту на глікозильований гемоглобін// Український медичний часопис. – 2005. – № 2. – С. 41-44 (*Здобувач брала участь в клінічних дослідженнях та оформленні статті*).
23. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Омега-3 як засіб корекції помірної гіперліпідемії у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда //Сімейна медицина. – 2005. – № 2. – С. 83-85 (*Здобувач і співавтор в рівних частках є співавторами ідеї, учасниками досліджень та узагальненні їх результатів*).
24. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Беш Д.І. Інфаркт міокарда та інсульт згідно з даними міжнародної програми MONICA: мета, критерії та результати // Український медичний часопис. – 2005. – № 3. – С.76-82 (*Здобувач провела огляд, аналіз та узагальнення даних літератури, сформулювала висновки*).
25. Соломенчук Т.М. Інфаркт міокарда в молодому віці: роль ксенобіотиків, порушення ліпідного та вуглеводного обміну// Практична медицина. – 2005. – № 3. – С. 7-11.
26. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Глікозильований гемоглобін – маркер прогресування діабетичної дисліпідемії та ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу //Український медичний часопис. – 2005. – № 4. – С. 66-69 (*Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях, узагальненні даних літератури і отриманих результатів*).
27. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Глікозильований гемоглобін – фактор підвищеного ризику мікро- і макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет// Український медичний часопис. – 2005. – № 5. – С. 81-88 (*Здобувач взяла участь в аналізі даних літератури та формулюванні висновків*).
28. Зербіно Д.Д., Малик О.Р., Соломенчук Т.М. Раптова смерть в Україні: вплив кризових екологічних чинників// Серце і судини. – 2006. –№ 1. – С. 41-49 (*Здобувач взяла безпосередню участь в аналізі результатів і формулюванні висновків ).*
29. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Особливості ліпідного обміну у хворих на інфаркт міокарда і цукровий діабет типу ІІ: вплив статі, віку, тяжкості розладів вуглеводного обміну та артеріальної гіпертензії// Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 82-87 (*Здобувач взяла участь у дослідженнях та аналізі їх результатів*).
30. Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Серцево-судинні чинники ризику у хворих на інфаркт міокарда до 50 років: роль професійно-шкідливої праці// Серце і судини. – 2006. – № 2. – С. 83-87 (*Здобувач здійснила клінічні дослідження, провела аналіз результатів, сформулювала висновки*).
31. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Порушення обміну тригліцеридів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда та ефективний спосіб їх корекції// Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 2 – С. 78-83 (*Здобувач і співавтор в рівних частках* є *співавторами ідеї, учасникамии клінічних досліджень та аналізу результатів*).
32. Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Атерогенна дисліпідемія чи ксенобіотики: що насамперед визначає кардіоваскулярний ризик в осіб віком до 50 років? // Український медичний часопис. – 2006. – № 3. – С. 84-89 (*Здобувач здійснила клінічні дослідження, провела аналіз результатів, сформулювала висновки*).
33. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Проблема підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну у хворих на інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету: основні концептуальні напрямки// Український медичний часопис. – 2006. – № 4. – С. 79-83 (*Здобувач здійснила клінічні дослідження, взяла участь в аналізі та узагальненні результатів, формулюванні висновки*).
34. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Інфаркт міокарда в осіб віком менше 50 років: клініко-патоморфологічні особливості //Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 90-96 (*Здобувач провела збір та аналіз первинного матеріалу, взяла участь в узагальненні результатів та формулюванні висновків*).
35. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Оцінка забруднення ксенобіотиками організму хворих на інфаркт міокарда молодого і середнього віку за даними мультиелементного аналізу волосся// Серце і судини. – 2006. – № 4. – С. 53-58 (*Здобувач провела клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів*).
36. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діабетична дисліпідемія у пацієнтів з інфарктом міокарда: статеві і вікові особливості// Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 5. – С. 35-38 (*Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях, аналізі й узагальненні результатів*).
37. Соломенчук Т.М. Клініко-епідеміологічні та патоморфологічні особливості інфаркту міокарда в молодому віці// Український медичний часопис. – 2006. – № 5. – С. 38-45.
38. Соломенчук Т.М. Елементний склад волосся хворих на інфаркт міокарда як показник патогенного впливу ксенобіотиків // Практична медицина. – 2006. – № 4. – С. 71-75.
39. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діабетична дисліпідемія. Аналіз рекомендацій «Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання» Європейського товариства з кардіології (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) // Український медичний часопис. – 2007. – № 2. – С. 47-53 (*Здобувач взяла участь в аналізі даних літератури та формулюванні висновків*).
40. Соломенчук Т.М. Вираженість системного запалення та дисфункції ендотелію в дебюті інфаркту міокарда у хворих віком молодше 50 років залежно від їх метаболічного статусу і професії // Український медичний часопис. – 2007. – № 5. - С. 78-84.
41. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Диагностика сахарного диабета в остром периоде инфаркта миокарда// Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С. 27-29 (*Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях та узагальненні результатів*).
42. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Гольцшуг П. Ксенобиотики в сигаретах: этиологический стимул повреждения сосудов// Терапевтический архив. – 2005. – № 11. – С. 92-95 (*Здобувач здійснила аналіз результатів дослідження, провела огляд літератури, сформулювала висновки*).
43. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н. «Атеросклероз» – конкретная патология артерий или «унифицированное» групповое определение? Поиск причин артериосклероза: экологическая концепция// Архив патологии. – 2006. – № 4. – С. 49-54 (*Здобувач провела аналіз даних літератури, взяла участь в узагальненні результатів власних досліджень та формулюванні висновків).*
44. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н. Содержание ряда химических элементов в волосах больных, перенесших инфаркт миокарда, и здоровых людей //Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – №2. – С.17-21 (*Здобувач провела клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів*).
45. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Атеросклероз як одна із форм артеріосклерозу: дискусійні питання// Серце і судини. – 2003. – №1. – С. 101 - 106 (*Здобувач провела аналіз даних літератури, взяла участь в узагальненні результатів власних досліджень та формулюванні висновків).*
46. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Лесник С.А., Фус С.В., Москалик О.Е. Ксенобіотики в сигаретах // Серце і судини. – № 3. – 2003. – С. 56 - 59 (*Здобувач здійснила аналіз та статистичну обробку результатів, сформулювала висновки*).
47. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Ефективність симвастатину та Омега-3 при лікуванні дисліпідемії у хворих з помірно порушеною функцією печінки, які перенесли гострий інфаркт міокарда / Кровообіг та гемостаз. – 2004. – додаток. – С. 176 -178 (*Здобувач і співавтор в рівних частках є співавторами ідеї, учасниками клінічних досліджень, аналізу та узагальнення результатів*).
48. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Гольцшуг П. Ксенобіотики в диму сигарет: етіологічний стимул ураження судин// Новые медицинские технологии. – 2004. – № 3-4. – С. 41-45 (*Здобувач здійснила аналіз результатів, сформулювала висновки*).
49. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Комплексное применение эпадола и симвастатина – возможность эффективной коррекции дислипидемии у больных с острым инфарктом миокарда и умеренно нарушенной функцией печени// Doctor. –2005. – № 1. – С. 63-65 (*Здобувач і співавтор в рівних частках* є *співавторами ідеї, учасниками клінічних досліджень, аналізу та узагальнення результатів*).
50. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Риск микро- и макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом: значение теста на гликозилированный гемоглобин //Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 1. – С.61-68 (*Здобувач взяла участь в аналізі даних літератури та результатів власних досліджень, формулюванні висновків*).
51. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Ксенобіотики в сигаретах// Медицина транспорту України. – 2006. – № 3. – С. 58-61 (*Здобувач провела огляд літератури, узагальнення результатів досліджень, сформулювала висновки).*
52. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Синдром полиморфного поражения венечных артерий как причина инфаркта миокарда // Medicus Amicus. – 2006. – №3. – С.16-17 (*Здобувач провела збір первинного матеріалу, взяла участь в аналізі результатів та формулюванні висновків*).
53. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н. Ксенобиотики в сигаретах – этиологический стимул повреждения сосудов// Doctor. – 2006. – №3-4. – С. 92-94 (*Здобувач узагальнила дані літератури і власних досліджень, сформулювала висновки).*
54. Деклараційний патент на винахід № 64293. Пристрій для експрес-некропсії серця А61В 10/00/ Кияк Ю.Г., Соломенчук Т.М., Чнгрян Г.В., Скибчик В.А., Медведик Л.О. /№ 2003043917. Заявлено 29.04.2003; Опубл. 16.02.2004. – Бюл. №2 (*Здійснила патентний пошук, взяла безпосередню участь в оформленні патенту*).
55. Деклараційний патент на винахід № 68218. Застосування способу визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) як способу діагностики вперше виявленого цукрового діабету ІІ типу у хворих з гострим інфарктом міокарда А61В5/00 /Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. – № 20031/10508. Заявлено: 21.11.2003; Опубл. 15.07.2004. – Бюл. №7 (*Здобувач взяла участь в клінічних дослідженнях, аналізі результатів та розробці патенту*).
56. Деклараційний патент на корисну модель № 6149. Спосіб лікування дисліпідемії у хворих на гострий інфаркт міокарда, які мають порушену функцію печінки А61К31/00 /Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. – № 20041008241. – Заявлено: 11.10.2004; Опубл. 15.04.2005, Бюл. №4 (*Здобувач і співавтор в рівних частках* – *співавтори ідеї, учасники клінічних досліджень та розробки патенту*).
57. Кияк Ю.Г., Заремба Є.Х., Медведик Л.О., Соломенчук Т.М. Профілактика виникнення і прогресування токсичних кардіоміопатій в осіб, які працюють у професійно-шкідливих умовах / Інформаційний лист №59. – Львів. нац. мед. ун-т; Укрмедпатентінформ. – Київ, 2005 (*Здобувач взяла безпосередню участь в розробці змісту нововведення, оцінці ефективності та його оформленні*).
58. Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М., Топілко О.Ю., Скибчик В.А., Заремба–Федчишин О.В. Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних захворювань у роботі сімейного лікаря: Навчальний посібник. – Київ, 2003. – 70 с. (*Здобувач* – *співавтор ідеї, опрацювала основні положення роботи*).
59. Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті: Навчальний посібник. – Львів: Галицька видавнича спілка, 2005. – 167 с. (*Здобувач взяла безпосередню участь в узагальненні даних літератури та написанні окремих розділів роботи*).
60. Заремба Є.Х., Скибчик В.А., Соломенчук Т.М., Перепелиця М.В., Заремба О.В. Атеросклероз: причини виникнення, патогенез, клінічні прояви та методи лікування: Методичні рекомендації. – Київ, 2003. – 65 с. (*Здобувач* – *співавтор ідеї, основних положень роботи, взяла участь в підготовці видання до друку*).
61. Соломенчук Т.М., Кітик В.В., Світлик Г.В. Вміст цинку, міді і свинцю в плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію/ Тези доп. наук.-практ.конференції «Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів».- Київ, 2001. – С. 234 (*Здобувач - автор ідеї, проводила дослідження, аналіз та узагальнення результатів*).
62. Заремба Є.Х., Соломенчук Т.М. Особливості формування і перебігу гострого інфаркту міокарда у людей шкідливих професій/ Тези доп. Пленуму укр. наук. товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів «Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії». – Київ, 2001. – С. 67 (*Здобувач провела клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів, сформулювала висновки*).
63. Соломенчук Т.М. Острый инфаркт миокарда у лиц молодого возраста: стимулы развития и особенности течения/ Тез. докл. Конгресса ассоциации кардиологов стран СНГ «Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии».– Санкт-Петербург, 2003 (Кардиология СНГ. – 2003.– т.1, №1.– С.269).
64. Zerbino D.D., Solomenchuk T.M., Kiyak Yu.G. The acute myocardial infarction in young-aged patients: development’s stimuli and course’s peculiarities// The Journal of Coronary Artery Disease. – 2003. – V.5, №1. – P. 108 (*Здобувач провела клінічні дослідження, аналіз та узагальнення результатів*).
65. Zaremba E.H., Solomenchuk T.M., Skybchyk V.A., Molchko O.Yu., Levchuk N.A. The peculiarities of the immune status of young-aged patients with acute myocardial infarction// The Journal of Coronary Artery Disease. – 2003. – V.5, N1. – P.111 (*Здобувач провела клінічні дослідження, аналіз й узагальнення результатів*).
66. Соломенчук Т.М. Ліпідний спектр крові у хворих на гострий інфаркт міокарда молодого віку/ Тези доп. Пленуму правління українського наукового товариства кардіологів «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень». – Київ, 2003. – С.161
67. Соломенчук Т.М. Елементний склад волосся хворих на інфаркт міокарда молодого і середнього віку, як індикатор впливу ксенобіотиків техногенного походження // Тези доп. ХІ Конгресу СФУЛТ. – Полтава – Київ - Чикаго, 2006. – С. 309.
68. Соломенчук Т.М. Хімічні елементи у волоссі хворих на інфаркт міокарда як індикатор патогенного впливу ксенобіотиків техногенного походження/ Тези доп. об’єднаного Пленуму правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України «Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань». – Київ, 2006. – С. 41-42.

За матеріалами дисертації опубліковано ще 15 тез, які через значний обсяг не увійшли в автореферат.

**АНОТАЦІЯ**

**Соломенчук Т.М. Інфаркт міокарда у молодому та середньому віці (до 50 років): епідеміологія, клінічний перебіг, патоморфологія, етіологія.** – **Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України . – Львів, 2007.

Дослідження, яке включало епідеміологічну, клінічну й патоморфологічну частини, присвячене з’ясуванню етіологічних чинників, механізмів і характеру ураження вінцевих артерій, передумов виникнення й особливостей перебігу інфаркту міокарда (ІМ) в осіб віком до 50 років. Опрацьовано матеріали бюро судово-медичної експертизи України та Львівської області відповідно за 6 та 18 років, архіву лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова за 20 років. Обстежено 286 хворих на гострий ІМ. Вивчено дані 157 протоколів розтинів осіб, померлих від ІМ у віці до 50 років. Проведено аналіз професійної приналежності хворих, факторів ризику, метаболічних порушень, системи перекисного окислення ліпідів, імунного статусу, активності ендотеліальної дисфункції та запалення, вмісту у волоссі і плазмі хворих 28 хімічних елементів. В результаті обґрунтована концепція ролі ксенобіотиків (професійного, екологічного впливу, куріння) як основного етіологічного стимулу пошкодження коронарних артерій з розвитком артеріїту-артеріосклерозу – патоморфологічної основи ІМ у людей молодого й середнього віку, у яких відсутні традиційні фактори ризику. Розкриті окремі патогенетичні механізми дії ксенобіотиків, продемонстровані специфічні патоморфологічні зміни в інтимі коронарних артерій. Запропоновано спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ІМ з порушеною функцією печінки.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, раптова смерть, молодий вік, ксенобіотики, метаболічні порушення, запалення, ендотеліальна дисфункція, перекисне окислення ліпідів, патоморфологія артерій.

**АННОТАЦИЯ**

**Соломенчук Т.Н. Инфаркт миокарда в молодом и среднем возрасте (до 50 лет): эпидемиология, клиническое течение, патоморфология, этиология.** – **Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины. – Львов, 2007.

Диссертация посвящена изучению этиологических стимулов, ключевых механизмов и характера поражения венечных артерий, предикторов развития и особенностей течения инфаркта миокарда (ИМ) у людей в возрасте до 50 лет. Для решения поставленных задач применен комплексный методологический подход, предусматривающий проведение статистико-эпидемиологического, клинического и патоморфологического исследований. Проанализированы архивные материалы Главного бюро судебно-медицинской экспертизы Украины за 6 лет, Львовского областного судебно-медицинского бюро за 18 лет, инфарктного отделения больницы скорой медицинской помощи г. Львова за 20 лет. Изучены данные 157 протоколов вскрытий умерших от ИМ лиц в возрасте до 50 лет, детально проанализированы патоморфологические изменения коронарных артерий. Обследованы 286 больных острым ИМ. Проведен анализ факторов риска, профессионального маршрута, нарушений липидного, углеводного и пуринового обмена, системы липопероксидации и антиоксидантной защиты, иммунного статуса, активности воспаления, выраженности эндотелиальной дисфункции; исследовано содержание в волосах и плазме больных 28 эссенциальных и токсичных элементов, проанализированы взаимосвязи изучаемых показателей.

Выявлена достоверная прямая причинно-следственная связь между уровнем внезапной сердечно-сосудистой смерти и степенью техногенного загрязнения окружающей среды, числовым выражением которого является индекс индустриализации региона; а также между риском развития ИМ, внезапной коронарной смерти и профессиональным воздействием ксенобиотиков.

Основная часть больных ИМ в возрасте до 50 лет (более 2/3) – это люди рабочих профессий, длительно подвергавшиеся воздействию ксенобиотиков. Преимущественно у них выявляют оптимальные уровни показателей липидного спектра крови, углеводного и пуринового обмена, низкую распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета и ожирения, и довольно часто – привычку злоупотребления алкоголем. Другая часть больных ИМ (около 30%) объединяет лиц, не контактировавших с ксенобиотиками в процессе работы, но в большинстве случаев имеющих артериальную гипертензию, избыточную массу тела, выраженную атерогенную дислипидемию. Преимущественно эти факторы сочетаются между собой, нарушениями углеводного и пуринового обмена, что составляет кластер признаков метаболического синдрома.

Наиболее распространенным (более 75%) фактором риска среди больных ИМ молодого возраста является курение – источник ксенобиотиков.

У людей моложе 50 лет, работающих в контакте с ксенобиотиками, ИМ возникает вследствие длительно протекающего системного иммунного воспаления и оксидативного стресса. Об этом свидетельствуют достоверно более высокие, чем у пациентов без профессиональных вредностей, уровни в крови церулоплазмина, С-реактивного протеина, фибриногена, интерлейкина-4, ряда показателей гуморального иммунитета и системы липопероксидации при угнетении антиоксидантной защиты. Роль ксенобиотиков в инициации перечисленных процессов подтверждается достоверно большей степенью «загрязнения» организма больных ИМ химическими элементами. Выявлено значительно превышающее норму содержание в их волосах и плазме токсичных металлов (железа, марганца, хрома, кадмия, свинца, стронция и рубидия), калия, брома, хлора и кальция. Характерным признаком воздействия ксенобиотиков является изолировано низкое содержание в крови аполипопротеина-А1 и умеренное недиабетическое повышение уровня гликированного гемоглобина HbA1с.

Длительный контакт с ксенобиотиками и чрезмерное употребление алкоголя способствуют более частому возникновению атипического болевого синдрома в период манифестации ИМ у лиц в возрасте до 50 лет. Это приводит к их более поздней госпитализации (позже 24 часов от начала ИМ); частому развитию осложнений, формированию клинических и патоморфологических признаков скрыто перенесенного ИМ.

У большинства умерших – представителей рабочих профессий, ИМ развивается при отсутствии патогистологических признаков явного коронарного атеросклероза. Почти у 2/3 из них констатированы начальные или выраженные признаки артериосклероза (мышечно-эластическая гиперплазия интимы, фиброзно-мышечные или фиброзно-гиалинизированные бляшки). У больных с признаками метаболического синдрома выявлены преимущественно атеросклеротические изменения в коронарных артериях и аорте.

Сочетанное применение умеренных доз симвастатина с препаратом ω3-полиненасыщенных жирных кислот на протяжении трех месяцев после ИМ способствует более существенному, в сравнении с монотерапией статином, снижению уровней показателей липидного спектра крови, взаимоусилению их противовоспалительного и антиоксидантного эффектов при сохранении функционального состояния печени. У пациентов, не получавших статины и препараты ω3-ПНЖК, наряду с ухудшением липидного обмена прогрессируют процессы системного воспаления, липопероксидации и дисфункции эндотелия.

В диссертационной работе обоснована и сформулирована концепция роли ксенобиотиков как основного этиологического стимула повреждения интимы коронарных артерий с дальнейшим развитием артериита-артериосклероза – патоморфологической основы ИМ у людей молодого и среднего возраста, у которых отсутствуют или незначительно выражены традиционные факторы риска.

**Ключевые слова**: инфаркт миокарда, внезапная смерть, молодой возраст, ксенобиотики, метаболические нарушения, воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, патоморфология артерий.

**ANNOTATION**

**Т.М. Solomenchuk. Myocardial infarction in young and middle age (up to 50 years): epidemiology, clinical course, pathomorphology, etiology. – Typescript.**

*Thesis for a Doctor of Medical Sciences degree in speciality 14.01.11.* – *Cardiology. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine.– Lviv, 2007.*

Investigation included epidemiologic, clinical and pathomorphologic parts and is devoted to elucidation of etiologic factors, mechanisms and nature of coronary arteries lesion, preface of occurrence and peculiarities of myocardial infarction (MI) course in persons younger then 50 years. Materials of Main bureau of medicolegal examination of Ukraine and Lviv district medicolegal bureau were analysed for the period of 6 and 18 years respectively and archive of Lviv city municipal first aid hospital for the period of 20 years. 286 patients with acute MI were examined and 157 section protocols of persons who died from MI in the age up to 50 years were studied. Analysis of professional patient’s affiliation, risk factors and metabolic disturbances, lipid peroxidation system, immune status, activity and endothelial dysfunction, inflammation, content of 28 chemical elements in patient’s hair and plasma were performed. Conception of xenobiotics role (professional, ecological influence, smoking) as main etiologic stimulus in the injury of coronary arteries intima with development of arteriitis-arteriosclerosis – pathomorphologic basis of MI in young and middle age persons without or feebly marked traditional risk factors was substantiated. Some pathogenic mechanisms of xenobiotics action were revealed and specific pathomorphologic changes in coronary arteries intima were demonstrated. A method of dyslipidemia correction was proposed in patients with impaired hepatic function.

**Key words:** myocardial infarction, sudden death, young age, xenobiotics, metabolic disorders, inflammation, endothelial dysfunction, lipid peroxidation, artery pathomorphology.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

апо–А – аполіпопротеїн-А1

апо–В – аполіпопротеїн-В

HbA1с – глюкозильований гемоглобін A1с

ГКН – гостра коронарна недостатність

γ–ГТП – γ-глютамілтранспептидаза

ЗХС – загальний холестерин

ЗФГ – загальний фібриноген

ІЛ – інтерлейкін

Ig – імуноглобулін (и)

ІМ – інфаркт міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коефіцієнт атерогенності

Total NO – загальний оксид азоту

ХМ – хіломікрони

ХСК – хвороби системи кровообігу

ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини

ХС ЛПДНГ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини

ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини

МДА – малоновий диальдегід

МЕГІ – м’язово-еластична гіперплазія інтими

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів, ліпопероксидація

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

РС – раптова смерть

СРП – С-реактивний протеїн

ТГ – тригліцериди

ЦД – цукровий діабет

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

**ФНП-α – фактор некрозу пухлин-альфа**

**ω3-ПНЖК – ω3-поліненасичені жирні кислоти**

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>