

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Одеський національний медичний університет**

**Маркіна Катерина Володимирівна**

**УДК 616.12 – 005.4-06:616.132.2 – 008.64] – 085.835/.847**

**ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОСНУ ТА ОЗОНОТЕРАПІЇ У  
ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ  
ХВОРОБУ СЕРЦЯ З КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ X**

**14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Одеса – 2016**

## ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	1
СПИСОК СКОРЕЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ I	
КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ X. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ. ПАТОГЕНЕЗ. МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ ТА ЕЛЕКТРОСНУ В ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ.....	15
1.1. Сучасні аспекти патогенезу, прогностичного значення та лікування коронарного синдрому X.....	15
1.2. Коронарний синдром X: перспективи використання озонотерапії та електросну для корекції ендотеліальної дисфункції, поліпшення якості життя і профілактики ускладнень.....	33
1.2.1. Перспективи використання озонотерапії для корекції ендотеліальної дисфункції, поліпшення якості життя та профілактики ускладнень.....	36
1.4.2. Перспективи використання електросну для корекції ендотеліальної дисфункції, поліпшення якості життя та профілактики ускладнень.....	41
ГЛАВА II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
2.1 . Клінічна характеристика хворих.....	44
2.2. Методи дослідження.....	49
2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження.....	49
2.2.2. Оцінка тяжкості стенокардії за допомогою опитувальника SAQ.....	50
2.2.3. Вивчення електрофізіологічних показників міокарда у хворих КСХ...51	
2.2.3.1. Реєстрації ЕКГ у 12 стандартних відведеннях.....	51
2.2.3.2 . Добове моніторування ЕКГ.....	51
2.2.3.3. Велоергометрія з визначенням толерантності до фізичного навантаження для визначення функціонального класу стенокардії.....	53
2.2.4. Вивчення коронарної анатомії .....	54
2.2.4.1. Коронарна ангиографія ( КАГ).....	54

2.2.5. Неінвазивна оцінка функції ендотелію.....	54
2.2.5.1. Проба з реактивною гіперемією плечової артерії та нітрогліцерином.....	57
2.2.5.2. Визначення рівня асиметричного диметиларгініну у плазмі крові.....	57
2.2.6. Ультразвукове дослідження серця для діагностики кардіоремоделювання та оцінки скоротливої функції міокарда.....	57
2.2.5. Математичний аналіз результатів дослідження.....	61
2.3. Методи лікування.....	61
ГЛАВА 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.....	63
3.1. Клінічна і ангіографічна характеристика хворих ІХС з коронарним синдромом Х.....	65
3.2. Характеристика структурно-геометричних і функціональних показників лівого шлуночка за даними ехокардіографії.....	80
3.3. Характеристика ендотеліальної функції за даними проби з реактивною гіперемією плечової артерії.....	80
3.4. Ефективність стандартної терапії ІХС у хворих з коронарним синдромом Х.....	88
ГЛАВА 4 ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОСНУ ТА ОЗОНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІХС З КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ Х.....	97
4.1. Вплив електросну та озонотерії на показники ендотеліальної функції, суб'єктивних та об'єктивних показників стенокардії в комплексному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х на стаціонарному етапі (після I курсу фізіотерапії).....	97
4.2. Вплив електросну та озонотерії на показники ендотеліальної функції в комплексному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х.....	106
4.3. Вплив електросну та озонотерапії на суб'єктивні і об'єктивні показники ішемії міокарду в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х.....	109

ГЛАВА 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОСНУ ТА ОЗОНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІХС З КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ X (заключення).....	118
ВИСНОВКИ.....	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	141
ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ.....	143

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ	Артеріальна гіпертензія
АДМА	Асиметричний діметіларгінін
АК	Антагоністи кальцію
АП	Антиангінальні препарати
АПФ	Ангіотензин-перетворюючий фермент
АС	Антиоксидантна система
АСК	Ацетілсаліцилова кислота
АТ	Артеріальний тиск
АТ II	Ангіотензин II
БАБ	Бета-адреноблокатори
БРА II	Блокатори рецепторів ангіотензину II
ВЕМ	Велоергометрія
ВЗКА	Виражена звитість коронарних артерій
ГЛШ	Гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	Гіпертонічна хвороба
ДПА	Діаметр плечової артерії
ЕД	Ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД	Ендотелійзалежна вазодилатація
ЕНЗВД	Ендотелійнезалежна вазодилатація
ЕКГ	Електрокардіографія
ЕСТ	Електросонотерапія
ЕС	Електросон
ЗГТ	Замісна гормонотерапія
ІАПФ	Інгібітори ангіотензинперевертаючого ферменту
ІМ	Інфаркт міокарда
ІХС	Ішемічна хвороба серця
КА	Коронарні артерії
КАГ	Коронарна ангіографія

КСХ	Коронарний синдром Х
ЛПНЩ	Ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	Лівий шлуночок
МВС	Мікрovasкулярна стенокардія
НША	Надшлуночкова аритмія
НШЕ	Надшлуночкова екстрасистолія
НШТ	Надшлуночкова тахікардія
Нт	Нітрати
ОТ	Озонотерапія
ПАКА	Початковий атеросклероз коронарних артерій
ПФФ	Преформовані фізичні фактори
РААС	Ренін-ангіотензин-альдостеронова система
ССЗ	Серцево-судинні захворювання
ФК	Функціональний клас
ФР	Фактор ризику
ФФ	Фізичний фактор
ХМ ЕКГ	Холтеровське моніторування ЕКГ
ХС	Холестерин
ЦНС	Центральна нервова система
ША	Шлуночкова аритмія
ШЕ	Шлуночкова екстрасистолія
ШТ	Шлуночкова тахікардія
SAQ	Сіетлський опитувальник для пацієнтів з стенокардією
NO	Оксид азоту
NOS	NO-синтаза

## ВСТУП

Коронарний синдром X (КСХ) – стан, що характеризується суб'єктивними та об'єктивними ознаками ішемії міокарду у тому числі в навантажувальних пробах при інтактних коронарних артеріях (КА) та відсутністю коронароспазму виявляється у 10-20 % хворих із стенокардією, яким проводилася коронарна ангиографія (КАГ) [1 – 7]. КСХ зазвичай відносять до клінічних форм ІХС, оскільки поняття «ішемія міокарда» включає всі випадки дисбалансу надходження кисню і потреби міокарда в ньому, незалежно від причин, та відноситься за міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-Х) до інших форм стенокардії (I20.8).

Клінічні прояви КСХ відповідають наступним ознакам: 1) стенокардія чи схожий на неї біль у ділянці грудної клітки; 2) депресія сегмента ST на ЕКГ під час навантажувального тесту; 3) інтактні коронарні артерії за даними коронарографії з не порушеною функцією лівого шлуночку (ЛШ) [6].

Вперше можливість стенокардії при ангиографічно інтактних КА описали Kemp H.G. зі співавторами та Linkoff W. зі співавторами у 1967 році, а у 1973 році Kemp H.G. запропонував термін КСХ [1, 8, 9].

Розповсюдженість КСХ серед хворих зі стенокардією коливається від 3% до 11%, та може досягати за деякими даними 20% [2 - 5].

До того ж, КСХ характеризується ангиографічною неоднорідністю. В ряді випадків у пацієнтів без значимого атеросклеротичного ураження вінцевих артерій визначався феномен, відомий як “Severe Coronary Tortuosity” (SCT) [10 – 12]. Зважаючи на відсутність відповідного “Severe Coronary Tortuosity” вітчизняного терміну ми визначили цей феномен як синдром вираженої звитості коронарної артерії (ВЗКА). ВЗКА визначається як два чи більше послідовних 180 градусних повороти крупної епікардіальної коронарної артерії, які оцінюються при КАГ та вважається додатковим чинником ризику атерогенезу [10 – 12]. Однак клінічна значимість ВЗКА при КСХ вивчена недостатньо і потребує подальшого вивчення.

Етіологія та патогенез КСХ з'ясовані не до кінця. Патолофізіологічною основою КСХ є дисфункція коронарних артерій, на рівні мікроциркуляторного русла в наслідок функціональних чи органічних уражень інтрамуральних преартеріолярних судин, що знайшло відображення у терміні «мікрovasкулярна стенокардія» (МВС), пов'язана з аномальною відповіддю на вазодилатуючі та вазоконстрикторні стимули, асоційованою зі зниженням коронарного резерву, ішемією та стенокардією [2, 4, 6, 13 – 23]. При цьому основними патогенетичними чинниками вважають: збільшену симпатичну активацію, дисфункцію ендотелію, структурні зміни на рівні мікроциркуляції, зміни метаболізму (гіперкаліємія, гіперінсулінемія, «окислювальний стрес» тощо), підвищену чутливість до внутрішньосерцевого болю, хронічне запалення, підвищену жорсткість артерій [2, 4, 16, 18, 24, 25]. В якості основних причин мікросудинних порушень у міокарді обговорюються дисфункція ендотелію, гіперреактивність гладком'язових клітин, підвищена активність симпатичної нервової системи [2, 26 – 29].

Серед причин ішемії міокарда при КСХ ендотеліальна дисфункція (ЕД), є найважливішою, тому що дисбаланс у синтезі вазоконстрикторних і пропроліферотивних та вазорелаксіруючих і антипроліферативних факторів призводить до зниження коронарного резерву. ЕД є найбільш ранньою мультифакторною (тобто пов'язаною з основними факторами ризику (ФР), такими як тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемія) ланкою у розвитку атеросклерозу [3, 20, 22, 23, 26, 30 – 37].

Вважається, що перебіг КСХ достатньо доброякісний, ускладнення, характерні для ІХС зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій (зокрема, інфаркт міокарда), зустрічаються вкрай рідко. Вживаність при тривалому спостереженні становить 95 – 97 %, але стенокардія негативно впливає на якість життя. При виключенні хворих з блокадою лівої ніжки пучка Гіса і пацієнтів з вторинною МВС внаслідок серйозних системних захворювань, таких як амілоїдоз або мієломна хвороба, прогноз хворих з



КСХ сприятливий як щодо виживаності, так і збереження функції ЛШ [38, 39]. Але у останні роки з'явилися докази, що КСХ може бути асоційований з підвищеним ризиком коронарних подій [5, 20, 23, 36, 40, 41].

Лікування хворих на ІХС з КСХ залишається до кінця не розробленим, а правильна терапевтична стратегія може поліпшити якість життя пацієнтів та знизити фінансові витрати охорони здоров'я [40]. Цім хворим, згідно Наказу МОЗ України № 436 от 02. 07. 2006 р., рекомендована стандартна терапія ІХС [42]. У тому числі базисна антиангінальна медикаментозна терапія з включенням бета-адреноблокаторів (БАБ), антагоністів кальцію (АК), ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Застосовують інгібітори ангіотензинперевертаючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), статини, психотропні препарати, нітрати (Нт), нікаранділ, замісну терапію естрагенами, метилксантини. Така ж медикаментозна терапія в комплексі із заходами по модифікації способу життя рекомендована і в інших настановах [6, 7, 43].

Але ефективність антиангінальної та інших видів терапії, що з успіхом застосовується у осіб зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій є недостатньо високою при КСХ, значна частка пацієнтів (30-50%) не задоволена лікуванням [18, 44 - 52].

Труднощі лікування КСХ у першу чергу пов'язані з відсутністю патогенетичного лікування. Сучасні погляди на патогенез КСХ роблять корекцію ЕД однією з основних задач лікування [20, 22, 34, 36, 50].

В сучасній літературі відсутні розробки лікування стенокардії неатеросклеротичної природи, тому дуже актуальні питання включення в терапію немедикаментозних, у тому числі ФФ, які мають патогенетичну спрямованість та можуть підвищити ефективність лікування КСХ.

У арсеналі сучасної фізіотерапії є фізичні фактори (ФФ), що потенційно здатні позитивно впливати на ФЕ, структурні та механічні властивості коронарного артеріального русла – ключові патогенетичні фактори КСХ. Є роботи, що довели корегуючу дію озонотерапії (ОТ) на ЕД при ІХС, її

клінічну ефективність [53 – 67]. Такі властивості електросну (ЕС) як зменшення адренергічної рецепції, симпатиколітичний та аналгетичний ефекти можуть сприятливо впливати на ФЕ, сприяти зменшенню больової чутливості, збільшенню коронарного резерву і покращенню симптоматології КСХ [68 - 75].

Вказане доводить про наявність суттєвої невідомості про цю патологію та потребують подальшого її вивчення. Тому потребують подальшого вивчення питання впливу ОТ та ЕС на ЕД – основний патогенетичний чинник КСХ, на суб'єктивні та об'єктивні прояви ішемії міокарду, якість життя хворих на ІХС з КСХ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною держбюджетної НДР «Ішемічна хвороба серця при метаболічному синдромі: особливості патогенезу, клініки, діагностики, концептуальна модель лікування та реабілітації», яка виконувалася в Одеському національному медичному університеті на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії, № реєстрації 0111U003339. Фрагмент наукової роботи, що присвячений застосуванню ОТ та ЕС у хворих на ІХС з КСХ, виконано безпосередньо дисертантом.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність відновлювального лікування хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х на госпітальному та амбулаторному етапах шляхом застосування у комплексному лікуванні електросну та озонотерапії.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості клінічного перебігу, суб'єктивні та об'єктивні прояви ішемії міокарда, стан функції ендотелію, структурно-геометричні, функціональні та електрофізіологічні показники серця у хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х із феноменом вираженої звитості коронарних артерій та без нього.

2. Оцінити антиангінальну та антиішемічну ефективність

медикаментозної терапії у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X із феноменом вираженої звитості коронарних артерій та без нього.

3. Визначити антиангінальну та антиішемічну ефективність електросну, вплив електросну на функцію ендотелію, електрофізіологічні показники серця у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X із феноменом вираженої звитості коронарних артерій та без нього на госпітальному й амбулаторному етапах.

4. Дослідити вплив електросну в комбінації з озонотерапією на антиангінальну та антиішемічну ефективність, функцію ендотелію, електрофізіологічні показники серця у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X із феноменом вираженої звитості коронарних артерій та без нього на госпітальному та амбулаторному етапах.

5. На підставі безпосередніх і віддалених результатів оцінити ефективність терапії з застосуванням електросну окремо та в комбінації з озонотерапією у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X.

*Об'єкт дослідження:* клінічний перебіг захворювання, суб'єктивні та об'єктивні прояви ішемії міокарда, функція ендотелію, структурно-геометричні, функціональні та електрофізіологічні показники серця у 138 хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X.

*Предмет дослідження:* вплив електросну окремо та в комбінації з озонотерапією на клінічні показники, функцію ендотелію, структурно-геометричні, функціональні та електрофізіологічні показники серця у хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X на госпітальному та амбулаторному етапах комплексного відновлювального лікування.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні, інструментальні, функціональні, статистичні.

**Наукова новизна дослідження.** Доповнені наукові дані, що хворі на ІХС

з коронарним синдромом X зі стабільною стенокардією I–II функціонального класу (ФК) коронарографічно неоднорідні — 68,2 % хворих мають феномен вираженої звитості коронарної артерії, який визначається як два або більше послідовних  $180^\circ$  повороти великої епікардіальної коронарної артерії; незалежно від наявності феномена вираженої звитості коронарної артерії у хворих відмічається виражена ендотеліальна дисфункція, що проявляється у зниженні ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії при збереженій ендотелій-незалежній вазодилатації, підвищенні індексу резистентності плечової артерії, рівня асиметричного диметиларгініну; уточнені наукові дані, що у пацієнтів з КСХ частіше, ніж у хворих з аналогічним ФК стенокардії та початковим атеросклерозом коронарних артерій, відмічалися безболісна ішемія міокарда, порушення серцевого ритму та провідності, мали місце більша частота і тривалість нападів стенокардії; реєструвалися нормальні структурно-геометричні та функціональні показники серця незалежно від наявності феномена вираженої звитості коронарних артерій.

Уточнені наукові дані, що стандартна медикаментозна терапія ІХС із застосуванням бета-адреноблокаторів у хворих на ІХС із КСХ є недостатньо ефективною, не приводить до достовірного покращання суб'єктивних та об'єктивних проявів ІХС. Більш ефективною є медикаментозна терапія із застосуванням антагоністів кальцію в поєднанні з L-аргініном, що приводить до достовірного покращання суб'єктивних (обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії) та об'єктивних (підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення функціонального класу стенокардії) проявів захворювання незалежно від наявності феномена вираженої звитості коронарних артерій.

Вперше показано, що застосування електросну в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом X на госпітальному й амбулаторному етапах сприяє корекції ендотеліальної дисфункції, підвищує рівень ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії при збереженій ендотелій-незалежній вазодилатації, знижує індекс

резистентності плечової артерії, але відносно мало впливає на рівень асиметричного диметиларгініну; підвищує антиангінальну та антиішемічну ефективність медикаментозної терапії, зменшує кількість та інтенсивність нападів стенокардії, стабілізує її перебіг, збільшує толерантність до фізичних навантажень, потужність навантаження та подвійний добуток, зменшує функціональний клас стенокардії; сприяє зменшенню частоти серцевих аритмій, покращанню якості життя незалежно від наявності феномена вираженої звитості коронарних артерій.

Вперше показано, що застосування електросну в комбінації з озонотерапією в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з КСХ, на госпітальному й амбулаторному етапах має аналогічну електросну коригувальну дію на функцію ендотелію, антиангінальну та антиішемічну ефективність, але достовірно в більшому ступені знижує рівень асиметричного диметиларгініну, незалежно від наявності феномена вираженої звитості коронарних артерій.

Розроблено та впроваджено спосіб лікування хворих на ІХС з КСХ шляхом застосування в комплексному лікуванні електросну та озонотерапії (Патент України на корисну модель № 66398 від 26.12.2011 р.).

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені, апробовані та впроваджені в практику охорони здоров'я засоби комплексного відновлювального лікування хворих на ІХС з коронарним синдромом Х з наявністю синдрому ВЗКА та без нього із застосуванням електросну окремо та в комбінації з озонотерапією. Розроблені методи можуть бути застосовані у практичній медицині на госпітальному, санаторному й амбулаторному етапах відновлювального лікування (у кардіологічних, терапевтичних, фізіотерапевтичних відділеннях лікарень, кардіологічних диспансерах, поліклініках, санаторіях). Використання указаних способів відновлювального лікування спрямовано на корекцію ендотеліальної дисфункції, зменшення суб'єктивних та об'єктивних ознак ішемії міокарда та електрофізіологічних показників серця і дозволяє оптимізувати лікування та реабілітацію хворих

на ІХС з КСХ із наявністю синдрому ВЗКА та без нього, зменшити вираженість симптоматики, поліпшити якість і прогноз життя у даній категорії пацієнтів.

Результати дисертації впроваджені на клінічній базі кафедри в кардіологічному відділенні МКЛ № 9 (Одеса), у лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Свята Катерина — Одеса», в міській поліклініці № 12 (Одеса); клінічному санаторії «Лермонтовський» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» (Одеса).

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, що вивчалася, за допомогою наукового керівника сформульовані цілі та завдання дослідження, проведено відбір, повне клінічне та інструментальне обстеження 138 хворих. Здійснювалося динамічне спостереження з використанням клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Автор самостійно провела статистичну обробку результатів дослідження, узагальнила та оцінила отримані дані, підготувала матеріали до публікації, сформулювала висновки, оформила автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали дисертації викладені на V Південноукраїнській науково-практичній конференції «Національні стандарти та індикатори якості діагностики і лікування внутрішніх хвороб 2010–2011 рр.» (Одеса, 2010); Міжнародній науково-практичній конференції «Проблемы и инновации современного общества» (Астрахань, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Одеса, 2012); IX Міжнародній науково-практичній конференції «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения» (Астрахань, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю для студентів та молодих вчених, присвяченій 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства «Сучасні теоретичні та практичні

аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2015); науково-практичній конференції «Современные технологии восстановительного лечения в условиях санатория» (Одеса, 2015); науково-практичній конференції «Інновації та доказова медицина» (Одеса, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медичної реабілітації на сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я населення України» (Одеса, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, із них 4 статті у журналах, рекомендованих ДАК України, та 3 у закордонних журналах, 8 тез доповідей. Отримано 1 деклараційний патент на корисну модель у Державному департаменті інтелектуальної власності, видано методичні рекомендації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 185 сторінках друкованого тексту, проілюстрована 28 таблицями і 6 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження та лікування, результатів власних спостережень, висновків, практичних рекомендацій і списку літератури, що включає 395 джерел вітчизняних та закордонних авторів.

## РОЗДІЛ I

### КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ X. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ. ПАТОГЕНЕЗ. МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ ТА ЕЛЕКТРОСНУ В ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМ ЛІКУВАННІ

1.1. Сучасні аспекти патогенезу, прогностичного значення та лікування коронарного синдрому X.

Термін «ішемічна хвороба серця» був запропонований Комітетом експертів ВООЗ у 1962 році для зазначення гострих та хронічних захворювань серця, які викликані недостатнім постачанням міокарда кров'ю, причинами яких можуть бути як морфологічні (стеноз), так і функціональні

(спазм) зміни коронарних артерій або їх поєднання. У результаті цих змін при певних умовах виникає невідповідність між необхідністю міокарду в кисні та величиною коронарного кровотоку, тобто коронарна недостатність. ІХС проявляється симптомами та ознаками ішемії міокарду, і цей термін тотожний поняттю «коронарна хвороба серця» (ВООЗ, 1959).

ІХС представляє собою одну з самих значущих медико-соціальних проблем сучасності. Розповсюдженість ІХС серед населення економічно розвинених країн складає біля 20% [75, 76]. За статистичними даними у 2007 році поширеність ІХС серед працездатного населення України становила 8754,2 на 100 тис. населення, або 8,7%. Існують значні коливання цього показника залежно від регіональних особливостей: від 3,4% у Житомирській області до 16,5% у Закарпатській [6]. Визначається різниця у структурі ІХС: якщо для чоловіків характерна більша частота виникнення ІМ, то для жінок – стенокардії напруження. [6]. У Європі та в Україні ІХС є головною причиною смерті від кардіоваскулярної патології і складає в Європейському союзі 42%, а в Україні – більше 50% [75, 76]. При цьому на відміну від країн ЄС, в Україні спостерігається зростання смертності від ІХС, зокрема за період з 1994 по 2004 роки – на 19% [76].

Однією з форм ІХС, і одночасно клінічним синдромом є стенокардія. Стенокардія – це біль або дискомфорт у грудній клітці, які пов'язані з ішемією міокарда, коли потреби міокарду у кисні перевищує його постачання. Стенокардія – найбільш розповсюджена форма ІХС, чия розповсюдженість коливається від 1,8% до 6,5% [6].

Адекватність коронарного кровопостачання метаболічним потребам міокарда визначається трьома основними факторами: величиною коронарного кровотоку, складом артеріальної крові (в першу чергу ступенем її оксигенації) та потребою міокарда в кисні. Кожний з цих факторів залежить від ряду умов. Величина коронарного кровотоку обумовлюється рівнем кров'яного тиску в аорті та опором коронарних судин. Кров може буди менш насиченою киснем, наприклад, при анемії. Потреба міокарда у



кисні збільшується при підвищенні хвилинного об'єма кровообігу, підвищенні артеріального тиску (АТ), фізичних навантаженнях. Порушення балансу між потребою міокарда у кисні та його доставкою призводить до ішемії міокарда, а в більш виражених випадках – до його ішемічного некрозу.

Найбільш частою причиною ІХС, є атеросклероз коронарних судин. До інших, рідших етіологічних факторів, відносяться коронарити (при сифілісі, системних захворюваннях сполучної тканини, системних васкулітах та ін.), амілоїдоз, розширеної аневризми аорти, вроджені аномалії КА (відходження лівої коронарної артерії від легеневої, артеріовенозні фістули та ін.) емболія КА.

Основними механізмами стенокардії, як й ІХС у цілому, є: 1) коронарний атеросклероз; 2) коронарспазм; 3) порушення мікроциркуляції; 4) коронаротромбоз [6].

Особливу форму ІХС, яку визначають як коронарний синдром Х, діагностують у хворих з клінічними і ЕКГ ознаками ішемії міокарду при відсутності обструктивної коронарної хвороби. КСХ – це патологічний стан, який характеризується ознаками ішемії міокарда (типових приступів стенокардії та депресії сегмента ST  $\geq 1,5$  мм (0,15 мВ), тривалістю більше 1 хвилини, встановленої при 48-годинному моніторингу ЕКГ) при відсутності атеросклерозу КА і спазму епікардіальних вінцевих артерій при КАГ [6, 7].

Поширеність КСХ у хворих з клінічно оформленою стенокардією варіює від 3 до 11 % досягає, за деякими даними, 20% [3, 5]. У рамках дослідження WISE, у 62% жінок з клінічними та ЕКГ ознаками ішемії при коронарографії виявлено відсутність гемодинамічно значущих стенозів [41, 77].

Основною причиною КСХ вважається дисфункція коронарних мікросудин, яка визначається як аномальна відповідь коронарної мікроциркуляції на вазоконстрикторні та вазодилатуючі стимули. Патофізіологію КСХ пов'язують з мікроциркуляторними порушеннями у коронарному руслі, що відповідає назві «мікрovasкулярна стенокардія»,

гіперчутливості до подразників (розтягнення артерій, зміна ритму та скоротливості серця) через зниження активності центральних оплатних рецепторів, комбінацією розладів мікроциркуляції та порушення больової чутливості, метаболічним порушенням, гормональною дисфункцією, «оксидативним стресом» [4, 13 – 22, 78].

Незважаючи на гетерогенність КСХ, загальним патофізіологічним механізмом і основним діагностичним критерієм цього синдрому є знижена здатність КА до дилатації, яка асоціюється з нападом стенокардії та іншими ознаками ішемії міокарда при навантаженнях [3, 4, 19, 22, 23, 78].

Слід зазначити, що можливості ангиографії при оцінці стану коронарного русла, зокрема, мікросудинного, обмежені. Тому поняття «ангіографічно незмінні коронарні артерії» вельми умовно і свідчить тільки про відсутність звужуючих просвіт атеросклеротичних бляшок у епікардіальних КА. Анатомічні особливості дрібних КА залишаються «ангіографічно невидимими». Причиною МВС є дисфункція коронарних артерій діаметром 100-200 мкм у пре- і артеріолярному сегменті коронарного русла. Метод КАГ не дозволяє візуалізувати КА діаметром менше ніж 400 мкм. Ішемічні зміни ЕКГ та дефекти захвату радіофармпрепарату під час стрес-тесту не відрізняються у хворих на КСХ та хворих з обструктивним атеросклерозом епікардіальних КА, але відрізняються відсутністю локальних зон гіпокінезу у хворих з МВС, що зумовлено незначною площиною осередків ішемії та частой їх локалізацією в субепікардіальних відділах міокарда [78, 79].

Основним механізмом порушення судинної реактивності в міокарді та зниження коронарного резерву при КСХ на сьогодні вважають ЕД [3. 20, 22, 23, 26, 30, 31, 34 – 37]. Ендотеліальна дисфункція є найбільш ранньою ланкою у розвитку атеросклерозу, вона визначається вже в період, що передує формуванню атеросклеротичної бляшки, до клінічних проявів хвороби, а пошкодження ендотелію, викликаючи дисбаланс у синтезі вазоконстрикторних і вазорелаксіруючих речовин, веде до тромбоутворення, адгезії лейкоцитів і проліферації гладком'язових клітин у артеріальній стінці.

Ендотеліальна дисфункція зі зниженням біодоступності ендотелій-залежного фактора релаксації – оксиду азоту (NO) і зі збільшенням рівня ендотеліну-1 (ET-1) може пояснити порушену мікроциркуляцію при КСХ [26]. Крім того, низькі показники співвідношення NO/ET-1 прямо корелюють з вираженістю болю у цих хворих. Зміна структури судин з порушенням ФЕ веде до ускладнень, таких як ішемія, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда. Хворі з багатьма ФР часто мають початкову стадію змін (що не виявляється на коронарограмі), яка може погіршувати ЕД. Ще раз слід зазначити переважання (приблизно 70%) жінок в постменопаузі в популяції пацієнтів з КСХ.

Ряд досліджень продемонстрував, що поряд з мікросудинною ішемічною дисфункцією в патогенезі КСХ важливу роль грають порушення больової чутливості в міокарді [4, 16, 18, 19, 25].

Отже, серед основних причин мікросудинної дисфункції обговорюються ЕД, гіперреактивність гладком'язових клітин та підвищена активність симпатичної нервової системи (як на рівні рецепторів, так і на рівні центральних аналізаторів [19, 26 – 29]. Дефіцит естрогенів може сприяти розвитку КСХ за рахунок дисфункції ендотелію у жінок у постменопаузальному періоді [21, 39, 80 – 82, 84 – 86]. Відомі традиційні фактори ризику атеросклерозу, такі як дисліпідемія, паління, ожиріння, порушення вуглеводного обміну, також можуть впливати на становлення ЕД коронарних артерії з подальшим розвитком КСХ [87].

Раніше вважалося, що КСХ, не дивлячись на важкості лікування, має відносно сприятливий прогноз [3, 4, 6, 88 – 90]. В нинішній час існують докази що КСХ асоційований з підвищеним ризиком несприятливих коронарних подій [5, 20, 23, 32, 36, 40, 41, 52, 91 – 95]. Дані дослідження Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), які організовані Національним інститутом серця, легень та крові, продемонстрували 2,5% щорічний ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій в цій групі хворих, включаючи смерть, інфаркт міокарду, інсульт та серцеву

недостатність [96]. Результати 20-літнього спостереження за 17 435 хворими у Данії з незмінених КА та не обструктивним дифузним ураженням КА з стенокардією показали 52 і 85% підвищення ризику великих серцево-судинних подій (серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу інфаркта міокарда, серцевої недостатності, інсульту) та 29 і 52% підвищення ризику загальної смертності відповідно в цих групах без суттєвих різниць за статевою ознакою. Але й при індивідуальному сприятливому перебігу захворювання воно все одно значно погіршує якість життя [2, 3, 6, 88, 90, 91].

Діагностика КСХ являє собою складну задачу. У значної частини пацієнтів (приблизно 50% жінок і 20% чоловіків) при наявності стенокардії КАГ не виявляє атеросклерозу епікардіальних артерій, що вказує на порушення функції (коронарного резерву) мікросудин [3, 21, 39, 80 – 83].

Незважаючи на відсутність універсального визначення КСХ, основним проявам захворювання відповідає наявність тріади ознак: типова стенокардія, обумовлена навантаженням (у комбінації або при відсутності стенокардії покою та задишки); наявність ознак ішемії міокарда (ІМ) за даними ЕКГ, холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ), стрес-тестів при відсутності інших захворювань серцево-судинної системи; незмінні або мало змінні КА (стенози  $<50\%$ ) [6, 7].

Найбільш чутливим методом діагностики ІМ у цих хворих є застосування фармакологічних тестів або ВЕМ в поєднанні з однофотонною емісійною комп'ютерною томографією міокарда при введенні  $^{99m}\text{Tc}$ -МІБИ (аналог талію-201), що дозволяє візуалізувати дефекти перфузії міокарда як результат зниження коронарного резерву у відповідь на підвищенні метаболічні потреби [7]. Напади стенокардії можуть виникати достатньо часто – декілька разів у тиждень, але при цьому мати стабільний характер. КСХ (МВС) є формою хронічної стенокардії і за МКХ-10 відноситься до коду 120.8 «Інші форми стенокардії». Діагноз формулюється в залежності від функціонального класу стенокардії, наприклад «ІХС при незмінних коронарних артеріях. Стенокардія ФК II (Мікрovasкулярна стенокардія)» [7].

Труднощі лікування КСХ та профілактики гострих коронарних подій пов'язані з відсутністю патогенетичного лікування.

Основним напрямком у лікуванні КСХ вважається корекція ЕД [22, 20, 36, 34, 50]. В більшій частині рекомендацій по терапії КСХ пропонується використовувати антиангінальні препарати (АП): нітрати (Нт), антагоністи кальцію (АК), бета-адреноблокатори (БАБ); у хворих з доказаною ЕД – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), статини. При порушенні сприйняття болю – аналгетики різних класів, психологічні методи лікування, обнадійливі результати показані для амінофіліну [4, 6, 20, 25, 42, 44, 50, 78, 97 – 100].

У рекомендаціях Європейської Кардіологічної Спілки по лікуванню хронічної ІХС 2013 року в якості препаратів першого ряду для лікування КСХ рекомендовані антитромболітичні препарати (аспирін), БАБ, АК, ІАПФ або БРА II [7].

Традиційні АП призначають на перших етапах лікування. Короткотривалі Нт рекомендують для купірування ангінозних приступів, але вони часто виявляються не ефективними. У зв'язку з симптоматикою стенокардії напруги проводиться терапія БАБ; це препарати першого вибору, особливо у хворих з ознаками підвищеної адренергічної активності (висока частота пульсу у спокої або при фізичних навантаженнях). АК і пролонговані Нт продемонстрували неоднозначні результати у клінічних дослідженнях, вони рекомендовані до БАБ при збереженні стенокардії. [6]. Як препарати першої лінії АК можуть бути рекомендовані при варіабельності порогу стенокардії напруги [101]. АК мають антиатеросклеротичну дію та знижують ризик розвитку коронарних ускладнень у хворих з ІХС (PREVENT) [102 – 106]. При збереженні стенокардії не зважаючи на антиангінальну терапію, можуть бути запропоновані ІАПФ або БРА, які здібні покращити функцію мікросудин, нейтралізуючи вазоконстрикторний ефект ангіотензину II, особливо у хворих з АГ та цукровим діабетом. Однак ІАПФ та БРА використовуються як додатковий компонент, що модифікує ФР [6]. З метою

придушення підвищеної симпатичної активності можливо призначення  $\alpha$ -адреноблокаторів, вплив яких на симптоми стенокардії залишаються не наявними [107]. Підвищення толерантності до фізичних навантажень у хворих на КСХ продемонструвало в ході терапії індуктором синтезу NO нікорандилом [108, 109]. Поліпшення симптомів досягалося за рахунок корекції ФЕ при терапії статинами і естрогензамісної терапії [3, 6, 110 - 113]. При збереженні стенокардії пропонуються похідні ксантинів (амінофілін, баміфілін) як додаток до АП з метою блокади аденозинових рецепторів [3, 6, 99, 114]. Нові АП – ранолазін та івабрадін – також продемонстрували ефективність у хворих з КСХ [7, 98, 115].

Сублінгвальні Нт ефективні менш, ніж у 50 % хворих [7, 78, 98, 116, 117]. Також не є достатньо ефективними пролонговані Нт [118]. Лікування естрагенами поліпшують симптоматику, але не підвищують толерантність до фізичних навантажень при навантажувальних тестах [111]. До того ж через підвищений ризик кардіальної та загальної смертності замісна гормнотерапія (ЗГТ) не рекомендована для лікування хронічних захворювань [119].

Слід відмітити, що значне зниження смертності від ІХС у країнах ЄС в основному пов'язано із успішною боротьбою з ФР, але не широким впровадженням нових технологій лікування [120].

Дисфункція ендотелію розглядається як головний патогенетичний фактор у розвитку ІХС, в зокрема КСХ [34, 50, 52, 80, 121 – 137].

Основні ФЕ можна представити наступним чином [26, 33, 122, 127, 136, 138 – 145]:

Вивільнення вазоактивних агентів: NO, ендотелін, ангіотензин I, можливо ангіотензин II, простациклін, тромбоксан;

Перешкода коагуляції та участь у фібринолізі: ромборезистентна поверхня ендотелію (однаковий заряд поверхні ендотелію та тромбоцитів перешкоджає адгезії тромбоцитів до стінки судин), утворення простацикліну та NO - природних дезагрегантів, утворення тканинного активатора

плазміногену, експресія на поверхні ендотелію тромбомодуліна і гепариноподібних глікозаміногліканів;

Імунні функції: представлення антигенів імуннокомпетентним клітинам, секреція інтерлейкіна-1 (стимулятора Т-лімфоцитів), ферментативна активність, експресія на поверхні ендотеліальних клітин АПФ (конверсія А-I у А-II);

Участь у регуляції зросту гладком'язових клітин: секреція ендотеліального фактору росту, секреція гепариноподібних інгібіторів росту, захист гладком'язових клітин від вазоконстрикторного впливу.

Як поверхня розділу середовищ між кров'ю та судинною стінкою ендотелій грає важливу роль у передачі сигналів різних нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури [136, 142 - 144, 146 – 148]. Крім того, ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими та вазоконстрикторними факторами, регулює проліферацію субендотеліальних клітинних і не клітинних структур, впливає на судинну проникність [136, 144 – 148, 150]. Ендотелій контролює судинний тонус, ріст гладком'язових клітин, тромбоутворення, фібриноліз та багато інших процесів. Регуляція судинного тонузу відбувається за рахунок звільнення судинорозширювальних і судинозвужувальних факторів та модулювання скоротливої активності гладком'язових клітин [136, 146 – 149, 151 – 153]. До факторів дилатації відносяться: фактор гіперполяризації ендотелію, простагландин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), NO, натрійуретичний пептид С типу, адреномедулін. До факторів констрикції – ендотелін, тромбоксан A<sub>2</sub>, простагландин F<sub>2a</sub>, ендопероксиди [136, 142, 143, 146 – 148, 152].

У фізіологічних умовах переважає звільнення релаксуючих факторів. У нормально функціонуючому ендотелію низькі рівні NO постійно звільнюються для підтримки кровоносних судин у стані дилатації. Однак у певних кровоносних судинах (периферичні вени та великі церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до звільнення судинозвужувальних речовин (супероксид аніон, тромбоксан A<sub>2</sub>). При судинних захворюваннях

здібність ендотелію звільнювати релаксуючі фактори зменшується, а утворення судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується, тобто формулюється ЕД [136, 143, 146 – 148, 153]. NO запобігає адгезії та агрегації тромбоцитів, адгезії моноцитів, впливає на структуру судини, що захищає судинну стінку та запобігає ремоделюванню судин при різних патологічних станах [122, 136, 139, 143, 146 – 148, 154, 155].

У фізіологічних умовах NO регулює адаптацію судинної системи до підвищених метаболічних потреб. При захворюваннях надлишок NO відповідає за збільшення периферичної вазодилатації при вазоплегичном шоці, недостатність NO призводить до захворювань, включаючи артеріальну гіпертонію, ІХС та атеросклероз [139, 150, 152, 156, 157].

Оксид азоту утворюється під дією фермента NO-синтази (NOS) шляхом окислення термінального атома азоту гуанідина у L-аргинині під каталітичним впливом кальцій-калій модулінзалежною ізоформою NOS [122, 143, 158 - 161]. NOS існує у вигляді трьох основних ізоформ, які отримали свою назву по типу клітин, у яких вони були вперше виявлені. Ці ізоформи очищені, клоновані та охарактеризовані на молекулярному рівні: нейрональна NOS (nNOS або NOS I), ендотеліальна NOS (eNOS або NOS III) та NOS макрофагів або індукційна NOS (iNOS або NOS II) [51, 136, 143, 146, 147]. Нейрональна та ендотеліальна NOS є ферментами зі стабільною активністю (тобто стаціонарними, конститутивними), в той час як активність макрофагальної або iNOS в більшій мірі регулюється цитокінами. Ендотеліальна NOS експресує в ендотеліальних клітинах, крім цього, вона була знайдена у клітинах епітелію ниркових каналців, у пірамідних клітинах гіпокампу та в інших клітинах [136, 143, 146 – 148].

Основною точкою докладання NO у судинній системі є гуанілатциклаза. Оксид азоту, який активує гуанілатциклазу, підвищує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у гладком'язових клітинах, тромбоцитах. Він є головним внутрішньоклітинним месенджером у серцево-судинній системі



та обумовлює розслаблення судин, гальмування активності тромбоцитів і макрофагів [122, 126, 136, 143, 146 – 148, 162 – 164].

Доведено, що NO зменшує адгезію лейкоцитів до ендотелію [165, 166], гальмує трансендотеліальну міграцію моноцитів [167, 168], підтримує нормальну проникливість ендотелію для ліпопротеїдів та моноцитів [169], інгібує окислення ЛПНЩ у субендотелії [170]. NO здібне гальмувати проліферацію та міграцію гладко-м'язових клітин судини, а також синтез ними колагену [171]. Призначення інгібіторів NOS після балонної ангіопластики або при гіперхолестеринемії призводило до гіперплазії інтими [172, 173], і навпаки, застосування L-аргінину або донорів NO зменшувало індуковану гіперплазію [174.]. Також L-аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгінину (АДМА) – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу [175].

NO має антитромботичні властивості, інгібує адгезію тромбоцитів [176], їх активацію і агрегацію [37, 143, 164], активує тканинний активатор плазміногену [177]. Також NO є потужним вазодилататором, що модулює тонус судин, призводить до вазорелаксації опосередковано через підвищення рівня цГМФ [122, 126, 162, 163], підтримує базальний тонус судин та здійснює вазодилатацію у відповідь на різноманітні стимули – напруга зсуву крові, ацетилхолін, серотонін [178 - 180].

Порушена NO-залежна вазодилатація та парадоксальна вазоконстрикція епікардіальних судин набуває особливе клінічне значення для розвитку ІМ в умовах розумового та фізичного стресу [181]. Враховуючи, що перфузія міокарда регулюється резистивними коронарними артеріями [6, 30], тонус яких залежить від вазодилаторної здібності коронарного ендотелію [182], навіть при відсутності атеросклеротичних бляшок, дефіцит NO здібний привести до міокардіальної ішемії [183].

Основним механізмом, який лежить в основі змінення реакції судин на різні стимули, включаючи реактивну гіперемію, у хворих ІХС вважають знижений вміст NO, швидку його інактивацію у результаті високого вмісту

супероксидних аніонів, підвищену активність симпатичної нервової системи та гіперкатехоламінемію [184 – 203]. Супероксидні аніони можуть придушувати активність NOS [198], пригнічувати вироблення кофакторів цього ферменту, що сприяє зниженню вироблення NO [184 – 190]. Проте, NO має антиоксидантний ефект, зв'язує вільні радикали та запобігає появі карбонільних сполук, які, при зменшенні синтезу NO, посилюють ЕД та підвищують ризик серцево-судинних ускладнень [204].

Dzau та Gibbons сформулювали основні клінічні наслідки хронічного дефіциту NO у ендотелії [205], що було підтвержено й у інших роботах [122, 127, 190, 191, 199, 206 – 211]:

1. Підвищення у плазмі крові фактору Віллебрандта.
2. Підвищеної експресії, синтезу та концентрації у плазмі ET-1.
3. Зниженому звільненню простагліцину та факторів релаксації.
4. Порухення фібринолітичної активності та підвищення прокоагулянтної активності ендотеліоцитів.
5. Підвищення утворення аніону супероксида.
6. Підвищення проникливості судинної стінки та її реактивності.

Сполучення на ендотелії антикоагулянтів і вазодилататорів у фізіологічних умовах є основою для адекватного кровотоку, особливо в судинах мікроциркуляції [212]. Тому ЕД, є не тільки ключовим фактором атерогенезу та ССЗ, але й незалежною прогностичною ознакою гострих та хронічних ускладнень. Коронарний вазоспазм або неадекватна вазодилатація під час навантаження або розрив атеросклеротичної бляшки та тромбоз призводять до розвитку гострого коронарного синдрому або інфаркта міокарда і реперфузійних пошкоджень після тромболізу [212 – 215]. Активація запалення, накопичення продуктів деградації колагену при ЕД, призводить до розвитку фіброзу міокарда, підвищення його жорсткості, діастолічній дисфункції і дилатації порожнини серця з систолічною дисфункцією [216]. Зокрема, вже використовується стратифікація ризику

серцево-судинних ускладнень після кардіохірургічних втручань шляхом неінвазивної оцінки ФЕ плечової артерії (ПА) [217].

В даний час розроблені способи корекції ЕД у хворих із ССЗ. Нормалізація ФЕ досягається у ряді випадків у результаті корекції ФР та застосування немедикаментозних методів лікування (зниження маси тіла, сольових навантажень, припинення паління, зловживання алкоголем, усунення інтоксикацій, збільшення фізичної активності, фізіотерапевтичних та бальнеологічних процедур тощо) [218 - 221].

Медикаментозні препарати, що потенційно здатні впливати на ФЕ, можна розділити на чотири основні категорії: [221]:

1. заміщаючі природні протективні ендотеліальні субстанції (стабільні аналоги PGI<sub>2</sub>, нітровазоділататори, r-tPA);
2. інгібітори або антагоністи ендотеліальних констрикторних факторів ІАПФ, БРА II, інгібітори ТхА2-синтетази і антагоністи ТхФ2-рецепторів);
3. цитопротективні речовини: вільнорадикальні скавенджери супероксиддисмутази і пробукол, лазароїдний інгібітор продукції вільних радикалів;
4. гіполіпідемічні препарати.

Для впливу на коронарний тонус застосовуються Нт, що здатні незалежно від стану ФЕ віддавати NO на стінки судин. Але, хоча Нт, завдяки розширенню стенозованих сегментів судин, ефективні відносно зниження міокардіальної ішемії, вони не призводять до тривалого поліпшення ендотелій - опосередкованої коронарної вазорегуляції [222].

За даними клінічних досліджень корегуючу дію при ЕД мають БАБ, ІАПФ, БРА II, АК, тіазідоподібні диуретики [128, 137, 223 - 240].

Основна частина ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) розташована на мембрані ендотеліальних клітин, 90 % всього обсягу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) припадає на органи і тканини, серед яких перше місце займає судинний ендотелій, тому гіперактивація РААС є неодмінною умовою ЕД [241, 242], а інгібування РААС сприяє

ангіо- та кардіопротекції, поліпшенню ФЕ [243, 244]. Цим й визначається провідне значення ендотелію у розвитку ССЗ.

Вплив ІАПФ на ФЕ вивчено досить добре. Участь АПФ в регуляції судинного тонуусу реалізується через синтез ангіотензину II (А-II), що стимулює АТ1 - рецептори гладком'язових клітин судин. Крім того, А-II стимулює вивільнення ЕТ-1. Відночас стимулюються процеси окисного стресу, синтезуються численні фактори росту і мітогени ( bFGF – фактор росту фібробластів, PDGF – тромбоцитарний фактор росту, TGF- $\beta$ 1 – трансформуючий фактор росту бета та інші), під дією яких змінюється структура судинної стінки [245]. Найкращий результат досягається при застосуванні ІАПФ, з найбільшою афінністю до тканинної (ендотеліальної) РААС, таких як квінаприлат (активний метаболіт квінаприлу). Механізм дії квінаприлу на ЕД пов'язаний не тільки з модулюючим впливом на метаболізм брадикініну та поліпшенням функції  $\beta_2$ -рецепторів, але й зі здатністю відновлювати діяльність мускаринових рецепторів ендотелію, що призводить до дилатації артерії за рахунок рецептор-залежного збільшення синтезу ЕФР-NO. Вважається, що квінаприл надає прямий модулюючий вплив на синтез ЕФР-NO, хоча в дослідженні TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) були отримані неоднозначні результати. Передбачалося, що ІАПФ можуть зробити сприятливий вплив на обмеження прогресування або навіть на реверсію ЕД у хворих АГ. Однак, в дослідженні Pitt було показано, що каптоприл, еналаприл і цілазаприл не чинили впливу на ФЕ у хворих з АГ [245]. Разом з тим, квінаприл у нормотензивних хворих з ІХС сприяв відновленню ФЕ, хоча подібний ефект не досягався при високом АТ, значній гіперліпідемії та/або серцевої недостатності. [246].

Здатність покращувати ФЕ мають й інші ІАПФ, з високою афінністю до РААС, зокрема периндоприл, раміприл, рідше еналаприл [246]. ІАПФ нівелює вазоконстрикторні ефекти, запобігає або уповільнює ремоделювання судин і серця [248, 249]. Помітних морфофункціональних зрушень з боку ендотелію слід очікувати приблизно після 3-6-місячного прийому ІАПФ.

Основним механізмом дії БРА II на систему NO вважається блокада АТ<sub>1</sub> рецепторів, що призводить до зниження продукції супероксидних радикалів, зменшення зв'язування NO та його накопиченню. Так як стимуляція АТ<sub>1</sub> рецепторів сприяє утворенню супероксидів, інактивуючих NO, а стимуляція АТ<sub>2</sub> рецепторів призводить до вазодилатації і натрійурезу за рахунок активації системи брадикініну, NO, цГМФ, то спрямованість ефекту АТ II (посилення синтезу або інактивація NO) залежить від того, на які рецептори переважно він діє. Тому на тлі блокади АТ<sub>1</sub> рецепторів створюються умови для підвищеного функціонування не заблокованих АТ<sub>2</sub> рецепторів, що призводить до накопичення NO [250, 251].

Дані експериментальних досліджень про вплив БРА II на NO суперечні. Так, при призначенні лозартану щурам зі спонтанною АГ не було виявлено посилення синтезу NO (за змістом його клітинного медіатора цГМФ у аорті). Інші доводили збільшення рівня цГМФ у аорті щурів під впливом лозартану (що свідчить про посилення синтезу NO) [252, 253]. На такій ж моделі АГ попереднє введення лозартану повністю запобігало впливу АТ II на утворення супероксиду аніону [254]. У щурів зі спонтанною АГ пошкодження синтезу NO в наднирниках сприяло виникненню та підтримці АГ, лозартан регулював збільшення nNOS в наднирниках у щурів, відновлюючи таким чином синтез NO [255]. Клінічні дослідження демонстрували позитивний вплив БРА II на ФЕ. Лозартан зменшував пов'язану з ендотелієм активність ксантинооксидази, зменшував оксидативний стрес та поліпшував АТ [185]. При застосуванні ірбесартану у пацієнтів з АГ відбувається підвищення активності NOS у плазмі та еритроцитах і збільшення концентрації стабільних метаболітів NO [256]. Кандесартан у пацієнтів з АГ викликав поліпшення ендотеліязалежної релаксації плечової артерії за рахунок посилення тонічного виділення NO [257, 258]. Валсартан призводив до поліпшення ФЕ, нормалізації активності ниркової ксантилоксидоредуктази, збільшення продукції брадикінін-опосередкованого NO в нирках [259].

Антагоністи кальцію (АК) дигідропіридинового ряду (ніфедипін, амлодипін, нісолдипін, барнідипін, фелодипін) у клінічних дослідженнях покращують ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) за рахунок збільшення NO [260 - 265]. Є кілька механізмів збільшення NO при застосуванні АК. Прандіпін збільшував цГМФ в гладком'язових клітинах, культивованих одночасно з ендотеліальними клітинами і не впливав на базальну експресію ендотеліальної NOS в ендотеліацитах; не чинив ефекту при наявності інгібітора NOS, регулював активність супероксиддисмутази в ендотеліальних клітинах, зменшуючи руйнування NO [264]. Одним з механізмів збільшення NO є антиоксидантна дія АК, збільшення активності супероксиддисмутази, зменшення руйнування NO [264]. Але, є рандомизовані клінічні дослідження в яких порівнювали ефективність різних антигіпертензивних препаратів на ФЕ. Порівнювали ніфедипін, амлодипін, атенолол, небіволлол, телмісартан та періндоприл. Тільки ІАПФ збільшував потікзалежну вазодилатацію, антиоксидантний потенціал плазми та зменшував оксидативний стрес. При цьому АТ в рівному ступені знизився у всіх групах. [238].

Одним з найбільш важливих факторів, які ушкоджують ендотелій, є гіперхолестеринемія. На поверхні ендотелію розташовані спеціалізовані рецептори до різних макромолекул, зокрема, до ЛПНЩ. При гіперхолестеринемії змінюється структура ендотелію: збільшується вміст холестерину (ХС) і співвідношення ХС/фосфоліпідів в мембрані ендотеліоцитів, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію та підвищенню його проникності для ЛПНЩ. В результаті в інтиму проникають в основному окислені форми ЛПНЩ, які самі по собі надають шкідливу дію на структурні елементи як ендотелію, так і інтими. Перекисно-модифіковані ЛПНЩ найбільш атерогенні. Вони мають пряму цитотоксичну дію, пошкоджують ендотелій, стимулюють адгезію моноцитів на його поверхні, активують експресію тромбопластину та інгібітора активації плазміногену. Перекисно-модифіковані ЛПНЩ грають роль безпосередньо у розвитку ЕД, пригнічують продукцію NO та підсилюють продукцію ET-1 [186, 192, 266].

Досвід застосування гіполіпідемічних препаратів показує, що сприятливий ефект лікування спостерігається вже в перші тижні, коли ще не відбувся регрес атеросклеротичних уражень. Позитивний вплив гіполіпідемічних препаратів в ранні періоди їх застосування пов'язан з тим, що зниження рівня ХС ЛПНЩ веде до поліпшення ФЕ, зменшення числа адгезивних молекул, нормалізації гемостазу та відновленню пригніченого при гіперхолестеринемії утворення NO.

При гіперхолестеринемії пригнічується утворення NO і перекручується реакція артерії на дію вазодилаторів, таких як ацетилхолін. Зниження рівня ХС в крові відновлює здатність артерій до дилатації. Іншою причиною сприятливої дії гіполіпідемічної терапії є поліпшення дифузії кисню через капілярну стінку при зниженому рівні ХС і ЛПНЩ. Функціональний клас стенокардії насамперед залежить від схильності артерії до спазму, від вихідного тону судин, який в першу чергу визначається оксигенацією гладком'язових клітин. Залежність між концентрацією ліпідів крові та оксигенацією ендотелію доведена рядом досліджень [185, 193].

Особливо важливим результатом гіполіпідемічної терапії є зниження смертності від ССЗ і загальної смертності. У дослідженнях з первинної та вторинної профілактики атеросклерозу та ІХС встановлено, що зменшення ХС ЛПНЩ асоційовано зі зниженням фатальних і нефатальних кардіальних подій без збільшення або зі зниженням загальної смертності [267 - 269, 243].

Поліпшення ФЕ при прийомі статинів настає й завдяки плеотропним ефектам статинів. До даних ефектів відносять збільшення вивільнення NO за рахунок активації NOS [270], зниження рівня прозапальних цитокінів, макрофагів та С-реактивного білка [271, 272, 273], зменшення резистентності тромбоцитів до інгібуючої дії NO [270].

Експериментальними і клінічними дослідженнями показано, що антиоксиданти інгібують модифікацію ЛПНЩ, зменшують їх надходження в артеріальну стінку і, таким чином, перешкоджають розвитку атеросклерозу [275, 276]. Антиоксиданти захищають ЛПНЩ від перекисного окислення,

відповідно і від інтенсивного захоплення ЛПНЩ макрофагами, зменшуючи утворення пінистих клітин, пошкодження ендотелію та можливість інфільтрації інтими ліпідами. Вільні перекисні радикали інактивують NOS. Цей ефект лежить в основі позитивного впливу антиоксидантів на ФЕ. Антиоксидантна терапія знижує чутливість ЛПНЩ до окислення і захищає від розвитку ЕД та прогресування атеросклерозу та ІХС [199, 277 – 282].

Одним з напрямків у профілактиці та лікуванні ІХС та АГ у жінок після менопаузи вважається ЗГТ. Відомо, що зменшення рівня естрогенів призводить до ЕД. Під впливом естрогенів збільшується синтез простацикліну, зменшуються адгезивні властивості тромбоцитів, макрофагів та лейкоцитів, вміст холестерину, ЛПНЩ [36, 283, 284]. Позитивні ефекти естрогенів на ФЕ пов'язані з: корекцією ліпідного спектра крові, збільшення ЛПВЩ і зменшення ЛПНЩ; поліпшення ацетилхолінової судинної реактивності, в тому числі в коронарних артеріях у жінок з початковими ознаками ІХС; стимуляції активності NOS; збільшення базального рівня NO [20, 284 – 289]. Однак дані про клінічну ефективність ЗГТ неоднозначні [290]. Проспективне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження HERS показало, що антиішемічний ефект естрогенів пов'язаний з поліпшенням ФЕ та активацією синтезу простацикліну [291]. Проте не доведено сприятливого впливу ЗГТ на первинну профілактику ІХС [291]. Це частково можна пояснити ефектами прогестерону, який вражає ЕЗВД коронарних артерій. І хоча естрогени проявляють ряд ендотелійзалежних ефектів, пов'язаних з вазодилатацією та NO, відомо також їх протромботичну і прозапальну дію, що може нейтралізувати інші позитивні ефекти.

В останнє десятиріччя особливе місце по позитивному впливу на ФЕ займає L-аргінін – умовно незаменима амінокислота, що є ендogenous субстратом для синтезу NO [159 – 161]. В клінічних дослідженнях доведено підвищення синтезу NO при застосуванні L-аргініну, поліпшення ЕЗВД [292 – 294]. L-аргінін довів свою ефективність по відношенню до корекції



ендотеліальної функції в багатьох дослідженнях, та досить давно використовується в клінічній практиці [161, 295 – 306].

Але незважаючи на наявний арсенал лікарських засобів і немедикаментозних методів лікування, що сприяють поліпшенню ФЕ, їх клінічна ефективність при КСХ, як вже указувалося вище, є досить низькою.

Таким чином, розробка нових ефективних підходів до корекції ЕД та патогенетично пов'язаної з нею КСХ є актуальним напрямком наукових досліджень.

Включення фізичних факторів (ФФ) в лікувальний комплекс ІХС традиційно для вітчизняної школи кардіології. Це пов'язано з позитивними ефектами ФФ і відсутністю, або мінімальною вираженістю негативних. Для ФФ характерні універсальність дії, багатофакторний вплив на декілька ланок патогенезу, наявність періоду «післядії» після курсового використання, можливість використання спільно з медикаментозними засобами, потенціювання лікувального ефекту [69, 71, 72].

1.2. Коронарний синдром Х: перспективи використання озонотерапії та електросну для корекції ендотеліальної дисфункції, поліпшення якості життя і профілактики ускладнень.

Застосування ФФ при ІХС має достатнє експериментальне та клінічне обґрунтування, використовуються ДМВ-, магніто-, електро- і лазеротерапія [69, 71 – 73].

Але, при лікуванні ІХС, в основному вивчалася їхня симптоматична дія. Впливу ФФ на ендотелій та ЕД присвячені поодинокі дослідження.

Розкриття основних патофізіологічних механізмів атерогенезу, з одного боку, та біологічних і лікувальних механізмів дії ФФ – з іншого, дає можливість більш обґрунтовано підходити до вибору фізичних методів лікування та застосовувати їх на різних стадіях захворювання.

Множинність патогенетичних механізмів, що беруть участь у формуванні атеросклерозу та ІХС, визначає різноманітність підходів, спрямованих на

поліпшення постачання міокарда киснем.

Завдання фізіотерапії у хворих з ІХС можна представити таким чином:

1. поліпшити нервову, нейрогуморальну та гормональну регуляцію коронарного кровообігу;

2. нормалізувати порушену системну і регіонарну гемодинаміку, скоротливість міокарда і мікроциркуляцію;

3. нормалізувати стан системи гемостазу шляхом зниження гемокоагуляції;

4. активізувати рефлекторні зони периферичного вазорегуляторного апарату – «комірцева зона», паравертебральні симпатичні ганглії, каротідний синус, сонячне сплетіння та інше;

5. нормалізувати порушені обмінні процеси в організмі, коригуючи фактори ризику ІХС – артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, цукровий діабет та ін.;

6. диференціювати призначення фізичних чинників залежно від провідного синдрому при ІХС, типу центральної гемодинаміки, характеру і вираженості пошкодження міокарду;

7. надати загальнозміцнюючу, тренувальну дію за допомогою комплексного санаторно-курортного лікування [69] .

У зв'язку з цим, всі фізичні методи лікування, що застосовуються при ІХС, можуть бути розділені на чотири групи:

I - діючі на нейрофізіологічні та гемодинамічні процеси в центральній нервовій системі (вплив на вищі відділи ЦНС і вегетативні центри);

II - впливають на серце, його кровопостачання, енергетику, скоротливість, обмінні процеси (особливо в перинфарктній та інфарктній зонах);

III - впливають на системну і регіонарну гемодинаміку та сприяють тренуванню серцево-судинної системи;

IV - впливають на порушені обмінні процеси в організмі і фактори ризику ІХС (артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, порушення

ліпопротеїдного, вуглеводного та інших видів обміну речовин) [69].

Виділення таких груп є достатньо умовним, так як ФФ притаманний багатобічний вплив на організм.

В даний час найбільш повно вивчено значення таких методів фізіотерапевтичного лікування: електросну, лікарського електрофорезу, діадинамічних і синусоїдальних модульованих струмів. Всі вони здійснюють позитивну лікувальну дію на організм хворих з ІХС, сприяють поліпшенню коронарного кровообігу, ліпідного спектра крові та показників системи згортання крові [69 – 73].

Для оптимізації лікування та реабілітації на санаторно-курортному етапі всі хворі на ІХС та особи, які мають ФР ІХС в залежності від ступеню порушення функцій організму діляться на 3 медичні групи [69 – 73].

1-а медична група. До цієї групи належать хворі з хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруги II ФК, постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність I стадії без порушень серцевого ритму). Переносимість фізичних навантажень не більше 80 – 90 Вт ( 480-540 кгм / хв).

2-а медична група. До цієї групи належать хворі з хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруги I ФК, постінфарктний кардіосклероз без серцевої недостатності та порушень серцевого ритму) . Переносимість фізичних навантажень не більше 110 – 120 Вт (660 - 720 кгм / хв).

3-тя медична група. До цієї групи належать хворі без істотних відхилень у стані здоров'я, з помірними віковими змінами або незначними порушеннями функцій окремих органів та систем перехідного характеру, практично здорові особи, які мають ФР ІХС. Переносимість фізичних навантажень не менш 130 - 140 Вт ( 780 - 840 кгм / хв).

1.2.1. Перспективи використання озонотерапії для корекції ендотеліальної дисфункції, поліпшення якості життя та профілактики ускладнень.

Озонотерапія (ОТ) давно застосовується при лікуванні цілого ряду захворювань. Складність та різноплановість механізмів дії озону на організм людини зумовило широту його терапевтичного застосування. ОТ – сучасна, високоефективна медична технологія використання медичного озону в лікувально-профілактичних цілях, в даний час використовується для лікування цілого ряду захворювань.

Озон – алотропна форма кисню, молекула утворена трьома атомами кисню, що має один вільний зв'язок, що забезпечує високу активність молекули, за рахунок високої спорідненості до електрону (1,9 eV).

Вперше в медицині озон був використаний в 1916 році Н. Wolf для лікування гнійних ран. Подальше вивчення та клінічне застосування озону в першій половині ХХ століття проводилося Н. Wolf, E. Rout, A. Fish [307], аднак до 70-х років в основному використовувалися антисептичні, дезінфікуючі та дезодоруючі властивості озону. Великі та систематичні дослідження в області ОТ почалися після появи стійких до дії озону полімерних матеріалів і зручних для роботи озонаторних установок з можливістю точного дозування та підтримки фіксованої концентрації озону в сумішах. Накопичення даних про біологічну та лікувальну дію озону дало можливість розробки методик загальної та місцевої ОТ, показань і протипоказань до її застосування. Але вивчення біологічної дії озону, удосконалення методик застосування ОТ і розробка показань до її застосування тривають.

Для ОТ характерна простота застосування, висока ефективність, добра переносимість, практична відсутність побічних дій.

Якщо застосовані раніше місцеві методики ОТ, пов'язані з безпосереднім контактом газу з поверхнею та порожнинами тіла спиралися на антисептичні властивості озону, то при парентеральному введенні озону в основі

терапевтичного ефекту лежить системна дія. Системну дію озону пов'язують з утворенням озонідів. Відносно біоорганічних сполук відмічається селективність озону до сполук, які мають подвійні зв'язки. До них відносяться амінокислоти, пептиди, білки, нуклеїнові кислоти, ненасичені жирні кислоти, що становлять основу ліпідів мембран клітини і ліпопротеїнових комплексів плазми. У біологічному середовищі реакції озону з ненасиченими жирними кислотами є домінуючими та супроводжуються утворенням різних продуктів, насамперед так званих озонідів (сполук, що містять в молекулі різне число атомів кисню) і гідропероксидів. [54, 62, 308]. Останні можуть гідролізуватися, окислюватися, відновлюватися або термічно розщеплюватися утворюючи інші речовини, переважно альдегіди, кетони, кислоти та спирти [54, 62, 309, 310]. Отримані, при озонуванні гідроперікисі відрізняються від аутогенних своєї коротколанцюговістю та гідрофільністю і значно підвищують засвоєння кров'ю кисню. Озон реагує з насиченими вуглеводнями, амінами, сульфгідрильними групами та ароматичними сполуками.

Підвищення кисневого забезпечення тканин під дією озону призводить до активізації аеробного шляху утилізації енергетичних субстратів і окисного фосфорилування та збільшення синтезу макроергів. Озон активізує білковосинтетичні процеси, збільшує кількість рибосом і мітохондрій клітин, що сприяє підвищенню функціональної активності і регенерації тканин. Стан гіпероксії призводить також до активації АС [54, 62 - 64, 66, 308 - 315].

Терапевтичні дози озону, стимулюючи АС, зменшують активність перикисного окислення ліпідів [54, 65, 310, 312, 313, 315]. На антиоксидантні властивості озону вказують багато авторів [63 - 66, 315]. Озон окисляє ліпоеву кислоту, яка вступає в реакцію з активованою формою ацетальдегіду, що призводить до зниження рівня ліпідів плазми (особливо холестерину і атерогенних фракцій ліпопротеїдів), а також вуглеводів та ряду недоокислених продуктів [316, 317].

Під дією озону спостерігається судинорозширювальний ефект, що пов'язують в даний час, з активацією NOS та збільшенням концентрації NO [64-66, 313].

Відомо позитивний вплив озону на мікроциркуляцію та реологічні властивості крові завдяки невеликому тромболітичному ефекту, зменшення кількості складжів та внутрішньосудинних агрегатів і зниження судинної проникності. Модифікація клітинних мембран еритроцитів під дією озону збільшує їх еластичність та кисневий обмін [54, 63 - 66, 317, 318]. Водночас передозування озону призводить до прокоагуляційного ефекту [63 - 65].

При взаємодії з фосфоліпідами мембран озон сприяє утворенню інтерлейкінів, лейкотрієнів, простагландинів [63, 64, 308]. Встановлена продукція під дією озону індукторів імунної відповіді, таких як інтерлейкіни -2, -6, -8, колонієстимулюючого фактора гранулоцитів і макрофагів, фактора міграції макрофагів і трансформації лейкоцитів, інтерферону, фактора некрозу пухлини [62 - 65, 308]. Це визначає стимулюючий вплив озонотерапії на систему гуморального та клітинного імунітету і визначає більш ефективну відповідь при бактеріальній та вірусній інфекції [63, 64].

Терапевтичні дози озону, введені парентерально, посилюють мікроциркуляцію і покращують трофічні процеси в органах і тканинах, впливають на реологічні властивості крові, мають вираженим імуномодулюючий ефект, стимулюють антиоксидантну систему [62 - 64, 66].

В цілому біологічна дія озону залежить від способу застосування, експозиції, концентрації та дози. Так, підвищення концентрації збільшує антимікробний та імуностимулюючий ефекти озону, але збільшується його прооксидантна активність. Тромболітичний ефект терапевтичних доз озону, змінюється прокоагулянтною при їх перевищенні. Нерідко стирається грань між імуностимулюючою та прозапальною дією. Озонокиснева газова суміш при високих ( 4-80 мкг / мл) концентраціях озону ефективна при обробці інфікованих ран, пролежнів, гангрені, опіках, грибкових ураженнях шкіри і

т.д., а також у якості кровозупиняючих речовин; низькі концентрації озону сприяють епітелізації і загоєнню [62, 64, 319].

Таким чином, біологічні ефекти озону можна представити наступним: прямий дезінфікуючий, трофічний при місцевому застосуванні (при цьому антибактеріальна та противірусна дія реалізується за рахунок дискретного утворення пероксидів); системний ефект при парентеральному застосуванні: імунomodуючий, антиагрегантний, гіполіпідемічний, судинорозширювальний, метаболічний.

Міністерством охорони здоров'я України сформульовані основні показання до застосування ОТ при захворюваннях ССЗ [53].

1. Ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження судин.
2. Гіпертонічна хвороба.
3. Порушення серцевого ритму.
4. Облітеруючий ендартеріт.
5. Інфекційний ендокардит.
6. Міокардит.

Застосування ОТ при ССЗ сприяє корекції порушень гемодинаміки, в тому числі і мікроциркуляторному руслі, покращує реологічні властивості крові, в тому числі за рахунок антиагрегаційної дії та поліпшення здатності еритроцитів до деформації. ОТ при ССЗ також сприяє нормалізації процесів ПОЛ, активації антиоксидантної системи та корекції ЕД, поліпшенню оксигенації та зменшенні тканинної гіпоксії, поліпшенню метаболізму тканин [62, 64]. ОТ при ССЗ сприяє поліпшенню клінічних та функціональних показників, уповільненню прогресування атеросклерозу, сприяє зменшенню серцево-судинного ризику у хворих на ІХС і ГБ [62 - 64, 320].

При взаємодії між озоном і подвійними ненасиченими зв'язками ненасичених жирних кислот фосфоліпідного шару мембрани еритроцитів під впливом глутатінової системи відбувається активація гліколізу, безпосереднім наслідком якого є збільшення синтезу 2,3 - дифосфогліцерату.

У результаті послаблюється зв'язок гемоглобін - кисень, що полегшує перехід кисню в тканини [54, 62, 310, 311, 318].

Ефективність ОТ при лікуванні ІХС показані багатьма авторами, в тому числі і співробітниками нашої кафедри [55 - 61].

Використання адекватних концентрацій озону ( 1 – 40 мкг / мл ) не викликає побічних ефектів за рахунок одночасної стимуляції багатьох антиоксидантних механізмів. Застосування озону стимулює активацію глутатіон-пероксидази та супероксиддисмутази, що підсилює захисні механізми клітин і перешкоджає утворенню потенційно реактивних молекул [310, 311]. Активацію АС за рахунок підвищення активності супероксиддисмутази і каталази, посилення синтезу донорів протонів відзначено й іншими дослідниками [321 - 324].

Таким чином, парентеральне застосування ОТ у формі внутрішньовенного крапельного введення озонованого фізіологічного розчину, володіючи цілим рядом позитивних ефектів, таких як поліпшення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, нормалізація ліпідного спектру плазми крові, ефективно у лікуванні хворих на ІХС. Враховуючи механізм дії системної ОТ, що реалізується через вплив на структури клітини та зміни клітинного метаболізму, даний преформований ФФ може бути використаний з метою корекції ЕД у хворих КСХ. Вибір ФФ ґрунтувався на його позитивному впливі на ЕД, тонус і стан коронарних артерій та атеросклероз, тобто на основні складові, що впливають на патологічні основи КСХ. Подібний аспект застосування ОТ практично не вивчався і може бути ефективним у комплексному лікуванні хворих з КСХ .

1.2.2. Перспективи використання електросну для корекції ендотеліальної дисфункції, поліпшення якості життя та профілактики ускладнень.

Метод електросну (ЕС) був розроблений у 1949 році В.О. Гіляровським, Г.С. Календаровим та Н.М. Лівенцевим і отримав подальше наукове обґрунтування у роботах В.М. Банщікова [325 - 327].



Електросонотерапія (ЕСТ) – метод нейротропної терапії, в основі якої полягає вплив на центральну нервову систему (ЦНС) пацієнта постійним імпульсним струмом (частіше прямокутної форми) низької частоти (1-160 Гц), малої сили (до 10 мА) та терміну (до 0,8 мс) [325 - 327]. Імпульсний струм представляє собою окрему «порцію струму», коли струм постійний він буде мати одно направлення, при змінному струмі – буде змінити своє направлення. При проходженні кожної порції струму між електродами в підлеглих тканинах також переміщуються заряджені об'єкти (частіше іони). Це переміщення є більш швидким, чим під впливом постійного непереривного струму. Більш швидке переміщення іонів призводить до їх накоплення на мембрані клітини, в паузі іони збираються від мембран, а під час слідуючого імпульсу знову накопичуються. Таким чином під впливом імпульсу клітини збуджуються, а в паузі – гальмуються. Струм з імпульсами прямокутної форми (струми Ледюка) тривалістю 0,1 – 1 мс та частотою 1 – 100 Гц використовується для ЕС. При цьому подвоєний електрод у вигляді окулярів розташовують на закриті очі та поєднують з катодом апарата. Другий подвоєний електрод розташовують в області сонцеподібних відростків і з'єднують з анодом апарата.

Метод ЕС широко застосовується у медичній практиці. ЕС є ефективним засобом створення у хворого стану, близького до фізіологічного сну, частіше шляхом трансцеребральної дії імпульсними електричними струмами частотою 1-10 Гц, тривалістю 0,2-0,8 мс та силою току 8-10 мА, що визиває ритмічні подразнення кори мозку та підкоркових структур в результаті чого у ткани мозку виникає розлите гальмування, що стає причиною дремоти та сну [325 - 328]. Такі параметри ЕС є безпечними, оскільки не перевищують показники фізіологічної біоелектричної активності тканини мозку і в порівнянні з медикаментозною дією не визивають побічних ефектів [325 - 328].

Вважається, що імпульсні струми призводять до збудження чутливих рецепторів у зоні інервації трійничного нерву. Ритмічна підпорядкована аферентна імпульсація з цих рецепторів досягає клітин Гасерова вузла та від

них до великого сенсорного ядра тройничного нерва у продолговатому мозку. Від нього – до кори головного мозку та ядер таламусу і гіпоталамусу, де здійснюється формування еферентної імпульсації. Численні зв'язки між структурами цієї зони призводять до поліфункціонального впливу на різні центри вегетативної та ендокринної регуляції внутрішніх органів, зокрема на дихальний та судиноруховий центри. В результаті знижується підвищений тонус судин, підвищується оксигенація, активізується транспорт, що відображається низкою лікувальних ефектів: спазмолітичним, транквілізуючим, седативним, трофічним, ендокринним. Нормалізація вегетативної, гуморальної ендокринної регуляції забезпечує ефективність ЕС у комплексному лікуванні ГХ, ІХС, бронхіальної астми, виразкової хвороби, захворюваннях жовчовивідних шляхів, цукрового діабету, дерматитах та інших хвороб. [68, 69, 71, 72, 325, 327, 330 - 336]. ЕС сприяє нормалізації метаболічних порушень (порушень ліпідного, вуглеводного та електролітного обміну), та ендокринних порушень [329]. Під впливом прямокутного електричного струму у мозку стимулюється продукція серотоніну та ендорфінів, що може пояснити седативну дію і зниження емоційної активності [70 - 72, 327, 330, 336].

Не всі механізми фізіологічної та лікувальної дії ЕС відомі. Так, вплив імпульсних струмів призводить до активації лимбічних структур та подавляє вплив ретикулярної формації, але поки не з'ясовано, що первинно – лимбічна активація, чи гальмування впливу ретикулярної формації [325, 337, 338].

Частіше за все констатують позитивний вплив процедур ЕС. Відповідно до цілей нашого дослідження цікавими є ефекти ЕС на ССС та коронарний кровообіг. Експериментальні та клінічні дослідження показують, що під впливом ЕС нормалізуються АТ та серцевий ритм, провідність, збудження і скоротливість міокарда, що призводить до нормалізації ударного та хвилинного об'ємів кровообігу. При цьому на відмінність від фізіологічного сну підвищуються насичення крові киснем та підвищуються кровонаповнення головного мозку та міокарда [325 - 327, 330, 331, 333, 334

338 - 342]. Після процедур ЕС реакція ССС на навантаження наближується у хворих до показників здорових осіб. Відповідає нашим задачам також седативний, транквілізуючий та більвтоляючий ефекти ЕС.

Електросон, наближуючись до фізіологічного сну, на відміну від нього покращує кровообіг, на викликає перевагу вагусних впливів, покращує оксигенацію крові та тканин, оказує регуляторний вплив на більшість органів та систем, на відміну від фармакологічних впливів не оказує інтоксикацій та є безпечним.

Для процедур ЕС використовуються переносні апарати для одного пацієнта: «Електросон-4Т», «Електросон-5» (ЭС-10-5) та стаціонарний апарат «Електросон-3» для одночасного лікування 4 хворих. Усі вони є генератори постійного прямокутного імпульсного струму постійної полярності визначених тривалості та частоти (до 160 Гц). До апаратів надаються 2 пари спеціальних електродів. Частоту струму обирають в залежності від стану хворого та діагнозу. При наявності органічних процесів у судинах та структурах мозку і збудженні ЦНС обирають частоту 5-20 Гц. При функціональних порушеннях та перевозі гальмовних процесів чи пригніченні симпато-адреналової системи застосовують частоту 60-120 Гц. Вірогідно, більш перспективним є індивідуальний підбір частоти на основі вивчення електроенцефалограми. Подовженість процедури становить від 30-40 до 60-90 хв. Процедури проводять кожен день чи через день, на курс 10 — 15 процедур. При проведенні процедур враховують стадії електросну, визначають три стадії:

I – електрогіпнотична (перші 10-13 хв.), характеризується зниженням рухової активності, дремотою чи сонливістю;

II – електрокатотонічна (14-19 хв.), характеризується легким подергиванием м'язів, вздрагиванием, гіперемією щек, підвищенням ЧСС;

III – електросну (с 20-й хв.), характеризується появленням сонливості, зівоти, засинанням.

В останній час для процедур ЕС використовують синусоїдальні модульовані чи інтерференційні струми від відповідних апаратів, а також лобно-потиличне и позацеребральне (в області гомілки, плеча) розташування електродів.

Показаннями для ЕС в кардіології є: ГХ I и II ст., первинна АГ, ІХС зі стенокардією напруги I-II ФК, у тому числі під час реабілітації після інфаркту міокарда, облітеруючі захворювання судин; інші показання: неврози, вегетативна дистонія, вібраційна хвороба, реактивні і астенічні стани, початковий атеросклероз мозкових судин, черепномозкова травма та її наслідки, фантомний біль, наслідки запальних уражень головного мозку, хорея, діссомнія.

## РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

### 2.1 . Клінічна характеристика хворих.

У дослідження включено 138 хворих на ІХС з КСХ, 63 жінки та 52 чоловіки, зі стабільною стенокардією I – II ФК за клінічними даними і даними ВЕМ з ангиографічно інтактними коронарними артеріями (КА) та відсутністю спазму КА при КАГ. Середній вік пацієнтів становив  $52,26 \pm 0,45$  років.

Дослідження проводилося у два етапи: перший – ретроспективний аналіз 1475 КАГ та перебігу хвороби у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією I – II ФК з КСХ та початковим атеросклерозом коронарних артерій (ПАКА). Другий – дослідження ефективності медикаментозної терапії та обраних ФФ у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на КСХ на стаціонарному та амбулаторному етапах.

Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження хворих проводилося на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету та міської клінічної лікарні № 9 ім. професора А.І. Мінакова.

Процедура обстеження включала:

- 1 . Опитування - з метою виявлення КСХ, її давності, особливостей перебігу, факторів ризику, наявності ускладнень, відсутності артеріальної гіпертензії (АГ), клапанних вад серця та інших причин гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ).
2. Об'єктивні методи дослідження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация).
3. Клінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза крові, креатинін, сечовина крові, ліпидограма). ЕКГ у 12 стандартних відведеннях з подальшим розшифруванням за Мінесотському кодом та виявленням ознак ішемії міокарда (ІМ) та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ).
4. Добове (холтеровське) моніторування ЕКГ для кількісної та якісної оцінки серцевого ритму і виявлення епізодів ішемії міокарду.
5. Велоергометрія (ВЕМ) для діагностики ішемії міокарду та оцінки функціонального класу (ФК) стенокардії.
6. Рентгенографія органів грудної клітки для виключення патології органів дихання.
7. Рентгенографія шийного та грудного відділів хребта в прямій та бокової проєкціях для виключення патології хребта.
8. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини для виключення патології органів черевної порожнини.
9. Проба з реактивною гіперемією з ехолокацією високої дозвільної здатності та доплерографією плечової артерії за методом Selermajer для неінвазивної оцінки функції судинного ендотелію.
10. Ультразвукове дослідження серця з визначенням структурних та геометричних показників, з обчисленням об'ємних та масових показників, фракції викиду та міокардіального стресу і виключення ГЛШ та патології висхідного відділу аорти.

11. Допплерехокардіоскопія з визначенням показників трансмітрального кровотоку для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка.

12. Коронароангіографія для виключення оклюзійних уражень та спазму коронарних артерій.

Встановлення діагнозу коронарного синдрому X (КСХ) ґрунтувалося на даних анамнезу, клініки та інструментальних досліджень. У подальше дослідження хворі включалися згідно критеріям включення / виключення. Критеріями включення в дослідження були наступні:

- встановлений діагноз коронарного синдрому X;

Критерії виключення з дослідження були наступні:

- виражена артеріальна гіпертензія чи наявність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней із симптомами з їхнього боку і порушенням функції (інфаркт міокарду, серцева недостатність ІІБ - ІІІ ст. тощо);

- злякисні порушення серцевого ритму та провідності;

- перенесені інсульт, транзиторна ішемічна атака, хронічна гіпертензивна енцефалопатія ІІІ стадії, судинна деменція;

- крововиливи та ексудати в сітківці з / без набряків диска зорового нерву;

- наявність важкої супутньої патології (цукровий діабет та інші ендокринні захворювання, вади серця, ревматичні захворювання, хронічні гепатити, хронічн хвороба нирок ознаки ниркової недостатності: креатини крові більше 133 мкмоль / л у чоловіків та 124 мкмоль / л у жінок).

- ознаки ГЛШ, як ті, що виключають діагноз КСХ [1, 8, 9, 343].

Зрештою суб'єктом дослідження стали 138 хворих на ІХС з КСХ.

Оцінювалася функція судинного ендотелію та ознаки ЕД, яка визначається як патологічний стан, що виявляється порушенням ендотелійзалежної вазорелаксації плечової артерії (ЕЗВД) при проведенні проби з реактивною гіперемією [344]. Основним критерієм ЕД вважали зниження ЕЗВД плечової артерії (приріст діаметра плечової артерії менше

10%) і збільшення індексу резистивності (IP) плечової артерії (більше, ніж на 20%) порівняно з належними нормальними показниками у здорових людей.

Оцінювалися структурно-геометричні, масові та функціональні показники лівого шлуночка серця, систолічна (за показником фракції викиду лівого шлуночка) та діастолічна функції ЛШ (за показниками трансмітрального кровотоку) при ехокардіографії в М- і В- режимах, датчиком 3,5 МГц за стандартною методикою [345].

На першому етапі дослідження – ретроспективному аналізі КАГ 1475 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією. Інтактні коронарні артерії – КСХ виявилися у 217 хворих. Виявилось, що хворі на ІХС з коронарним синдромом Х зі стабільною стенокардією I – II ФК коронарографічно неоднорідні – 147 (68,2) % хворих мають феномен вираженої звитості коронарної артерії, який визначається як два чи більше послідовних 180 градусних повороти великої епікардіальної коронарної артерії.

Хворі, що приймали участь у дослідженні (n=138) були розподілені на три групи, в залежності від застосованої терапії (дві основні та одну контрольну).

У контрольну групу (КГ) увійшли 46 пацієнтів з КСХ, які отримували стандартну терапію, яка включала амлодипін («стамло®») у добовій дозі 2,5 – 10 мг. Також призначався L-аргінін, («Тивортин®») 4,2 % розчин внутрішньовенно крапельно 100 мл при швидкості до 30 крапель/хв. Добова доза складала 4,2 грама протягом 10 днів. Потім призначали препарат у розчині для перорального застосування, («Тивортин Аспартат®») 5 мл (1,0 г) на прийом 4 рази на добу протягом 10 днів з перервою на 10 днів та двома послідовними пероральними курсам по 20 днів з перервою у 10 днів. Також призначалась АСК 100 мг на добу («аспирин-кардио®») та цільова доза аторвастатину («аторис®») при підвищенні ЛПНЩ. У якості антиангінального препарату при нападах ангінозного болю рекомендувався молсидомін («сиднофарм®») у дозі 2 – 4 мг на прийом. Група К була розподілена на 2 підгрупи в залежності від особливостей коронарної анатомії. В підгрупу «Ка»

увійшли 23 хворих на КСХ без вираженої звітості коронарних артерій (ВЗКА), у підгрупу «Кб» - 23 хворих з ВЗКА.

В першу основну групу (ОГ I) увійшли 46 пацієнти з ІХС та КСХ, з аналогічною контрольної групі (КГ) терапією, та додатково призначались процедури електросну за очно-потиличною методикою прямокутними імпульсами мінливої шпаруватості тривалістю до 0,2 мс зі зростаючою частотою від 150 до 1000 Гц (за індивідуальним відчуттям пацієнта) зі середньою силою струму до 2 мА.

В другу основну групу (ОГ II) увійшло 46 пацієнти з ІХС та КСХ, з ідентичною основній групі I та контрольній групі медикаментозною терапією. Додатково пацієнтам призначалось три курси електросну в комбінації з озонотерапією. Озонотерапія – по 10 щоденних процедур з інтервалами в 30 днів, у формі внутрішньовенного крапельного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію об'ємом 100 мл тривалістю 30 хв, з постійною автоматизованою підтримкою концентрацією озону в розчині 2 мг/л. Процедури електросну проводилися за очно-потиличною методикою прямокутними імпульсами мінливої шпаруватості тривалістю до 0,2 мс зі зростаючою частотою від 150 до 1000 Гц (за індивідуальним відчуттям пацієнта) зі середньою силою струму до 2 мА.

Хворі основних груп також були розподілені на 2 підгрупи в залежності від особливостей коронарної анатомії. В підгрупу «Ia» та «IIa» увійшли по 23 хворих на КСХ без ВЗКА, у підгрупу «Iб» та «IIб» - по 23 хворих з ВЗКА.

Фармакотерапія КСХ проводилася у кожній групі згідно наказу Міністерства Охорони Здоров'я України: Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [42].

Процедури озонотерапії проводилися на автоматизованій озоновій установці типу «БОЗОН». За результатами державної санітарно-гігієнічної експертизи установка визнана придатною і відповідає діючому санітарному законодавству. За результатами метрологічної атестації технічні



характеристики установки відповідають експлуатаційній документації.

Процедури електросну проводилися установкою електросну «Ленар». За результатами державної санітарно-гігієнічної експертизи установка визнана придатною і відповідає діючому санітарному законодавству. За результатами метрологічної атестації технічні характеристики установки відповідають експлуатаційній документації.

## 2.2. Методи дослідження

### 2.2.1. Загальноклінічні методи дослідження.

Загальноклінічні методи дослідження включали в себе: опитування хворих з виявленням давності КСХ, факторів спадковості та факторів ризику, виняток супутньої патології як причини кардіалгії; фізикальні методи дослідження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация, вимірювання базального АТ щодня в процесі лікування); контроль ЕКГ з використанням добового моніторування ЕКГ за Холтером; загальні клініко-лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, креатинин, сечовина сироватки крові, глюкоза крові, ліпідограма), рентгенографія органів грудної клітини, рентгенографія шийного та грудного відділів хребта в прямій та бічній проекціях, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

### 2.2.2. Оцінка стенокардії за допомогою опитувальника SAQ

Оцінка якості життя, яка обумовлена якістю здоров'я, проводилася з використанням Сіетлського опитувальника для пацієнтів з стенокардією (SAQ).

Опитувальник Seattle Angina Questionnaire (SAQ) містить 19 запитань, відносно стану особи, що досліджується, котрі розподілені на п'ять шкал, які оцінюють найбільш важливі аспекти ІХС: шкала обмежень фізичного навантаження PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволення

лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала відношення до хвороби DP (Disease perception). Шкалі обмеження фізичних навантажень відповідають перші 9 запитань. Шкалі стабільності нападів 10 запитання. Шкалі частоти нападів відповідають 11 та 12 запитання. Шкалі задоволення лікуванням – 13 і 16 запитання. Шкалі відношення до хвороби відповідають 17 – 19 питань опитувальника. Опитувальник заповнюється пацієнтом самостійно, який ставить відповідну його стану відмітку поряд з запитанням.

Якість життя за кожною з п'яти шкал вимірювалася у відсотках, при цьому 0 % відповідає найгірше якість життя, а 100 % - найбільш сприятливе. Кожне з запитань шкали вносить до шкали рівний внесок. Таким чином, використовуються наступні формули розрахунку усіх шкал якості життя, у тому випадку якщо пацієнт повністю та вірно заповнив опитувальник:

$$PL=100\%*(Q1+Q2+Q3+Q4+Q5+Q6+Q7+Q8+Q9-9)/45$$

$$AS=100\%*(Q10-1)/4$$

$$AF=100\%*(Q11+Q12-2)/10$$

$$TS=25\%*(Q13-1)/5+75\%*(Q14+Q15+Q16-3)/12$$

$$DP=100\%*(Q17+Q18+Q19-3)/12$$

Тут  $Q_n$  – код відповіді на запитання за номером  $n$ . Відповіді кодуються від 1 до 6, де 1 відповідає найгіршому стану.

Наприклад, розрахунок частоти нападів стенокардії строївся на стандартних питаннях № 3 та № 4: "За останні 4 тижні, як часто, в середньому Ви відчували біль у грудній клітці, здавлення у грудях або напади стенокардії?" та "За останній 4 тижні, як часто, в середньому, Ви приймали нітрогліцерин у зв'язку з білью в грудній клітці, здавлення грудної клітки або напади стенокардії?". Відповіді кодувалися послідовно числами від 1 до 6 в порядку покращення здоров'я де 1 – оцінка, пов'язана з гіршим станом. Бальна оцінка розраховувалась стандартизацією середньої відповіді: частота нападів стенокардії =  $100 * (\text{середня відповідь} - 1) / 5$ . Таким чином, стан, при якому пацієнт зовсім не скаржиться на стенокардію

характеризувався показником 80 і більше балів. Клінічно значущим станом з ангінозним болем вважаються показники менше ніж 80 балів [346].

### 2.2.3. Вивчення електрофізіологічних показників міокарда у хворих КСХ:

#### 2.2.3.1. Реєстрації ЕКГ у 12 стандартних відведеннях

Реєстрація ЕКГ проводилася апаратом Cardimax FX-326 U, фірми FUKUDA DENSHI, Японія, у спокої після десятихвилинного відпочинку в положенні лежачи.

Аналізувалися ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, порушення ритму, в тому числі екстрасистолічна аритмія, різного ступеня вираженості вимірювання кінцевої частини шлуночкового комплексу та ознаки ішемії міокарду. ЕКГ – ознаки ГЛШ діагностували з урахуванням позиційних і амплітудних ознак. ГЛШ діагностували за наявності: відхилення електричної осі серця вліво; ознак повороту серця навколо поздовжньої осі проти годинникової стрілки; зміщення перехідної зони вправо; збільшенні амплітуди R I ( $R1 \geq 15$  мм), збільшення амплітуди зубця R у лівих грудних відведеннях ( $V5-6 \geq 25$  мм), збільшенні зубця S у правих грудних відведеннях ( $V5-6 + S1-2 \geq 35$  мм).

Критеріями ішемії міокарду вважали горизонтальну або косонісходячу депресію сегмента ST, більш ніж на 1мм або елевацію сегмента ST більше 2 мм.

#### 2.2.3.2 . Добове моніторування ЕКГ

Добове (Холтерівське) моніторування ЕКГ проводилося з використанням комплексу апаратури з електронною пам'яттю для реєстрації, аналізу та відображення ЕКГ в умовах повсякденного життя. ЕКГ записувалося на оперативний записуючий пристрій, що дозволяло реєструвати її по трьох каналах в модифікованих відведеннях протягом 24 годин. З цією метою використовувалося індивідуальний портативний записуючий пристрій Philips Zymed Holter, Голандія. Аналіз моніторного запису проводився автоматично

на персональному комп'ютері, з використанням програми обробки та аналізу Philips Zymed Holter ECG та можливістю перегляду і редакції запису.

Оцінювали такі показники: джерело, частоту та характер ритму, наявність надшлуночкових і шлуночкових аритмій (НША, ША), в тому числі кількість надшлуночкових (НШЕ) та шлуночкових (ШЕ) екстрасистол, надшлуночкових (НШТ) та шлуночкових (ШТ) тахікардій, середньогодинна їх кількість, а також їх зв'язок з епізодами ішемії міокарду та частотою серцевого ритму.

Оцінку шлуночкових порушень серцевого ритму (шлуночкових аритмій) проводили з врахуванням класифікації за Лауном та Вольфом (1971) і Биггером (1994) [6]. Відповідно до класифікації Лауна та Вольфа визначають 5 класів ШЕ:

- 1 – рідкі (менш 30 в годину) мономорфні поодинокі ШЕ;
- 2 – часті мономорфні поодинокі ШЕ;
- 3 – поліморфні поодинокі ШЕ;
- 4 – парні (4a) мономорфні ШЕ и «пробіжки» (4b) шлуночкової тахікардії (ШТ);
- 5 – ранні (R на T) шлуночкові екстрасистоли;

Класифікація Биггера передбачає 3 класи ША:

1. Безпечні (доброякісні) – любі ШЕ (рідкі, часті, політопні, парні) і короткі епізоди ШТ при відсутності структурної патології серця, що не визивають порушень гемодинаміки;
2. Потенціально небезпечні (потенціально злоякісні) – ШЕ (рідкі, часті, політопні, парні) і короткі епізоди ШТ у присутності структурної патології серця (ІХС, вади серця, кардіоміопатії, серцева недостатність), що не визивають значних порушень гемодинаміки під час аритмії;
3. Опасні для життя (злаякісні) – епізоди ШТ чи фібриляції шлуночків (ФШ), що призводять до порушень гемодинаміки у хворих зі структурною патологією серця. При цьому ШЕ є частиною спектру ША, часто реєструються нестійки і стійки ШТ.

Оцінювали періоди ішемії міокарду, критеріями ішемії вважали горизонтальну або косонісходячу депресію сегменту ST, більш ніж на 1мм, тривалістю більше 1 хвилини і часом між окремими епізодами не менше 1 хвилини; або елевацію сегмента більш 2 мм;

2.2.3.3. Велоергометрія з визначенням толерантності до фізичного навантаження для визначення функціонального класу стенокардії.

Визначення толерантності до фізичного навантаження проводилося з використанням кардіореспіраторної діагностичної модульної системи “CARDIOVIT CS-100” з велоергометром фірми Schiller, Швейцарія. Для цього навантаження послідовно східчасто збільшували на 25 Вт, починаючи з мінімальної 25 Вт (150 кгм / хв), тривалість навантаження на кожному ступені - 4 хв. ЕКГ контроль, при проведенні дослідження, проводився наприкінці кожного ступеня, у відновному періоді реєструвалася ЕКГ на 1 -й , 2 -й , 4 -й і 6 -й хв відпочинку, при збереження ішемії міокарду контроль проводився до повного зникнення ішемічних змін. Функціональний клас стенокардії встановлювали, використовуючи величину подвійного добутку ( $ЧСС \cdot СД \cdot 10^{-2}$ ) з урахуванням потужності навантаження.

Об'єктивним показником ішемії міокарду вважають наявність функціонального класу (ФК) за результатами позитивного стрес-тесту за даними велоергометрії (ВЕМ).

Результати стрес-тесту ФК розраховується за даними подвійного добутку або порогового навантаження [347], з використанням таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Функціональні класи у хворих на ІХС за даними ВЕМ

ФК	I	II	III	IV
Подвійний здобуток, ед.	$\geq 278$	218-277	151-217	$\leq 150$
Порогова потужність, W	$> 100$	75-100	50-75	$< 50$
кгс м/с	$> 10,2$	7,65 - 10,2	5,1 - 7,65	$< 5,1$

## 2.2.4. Вивчення коронарної анатомії

### 2.2.4.1. Коронарна ангиографія (КАГ)

КАГ проводилися на ангиографічній установці Philips BV Pulsera, Голандія, з частотою випромінювання рентгенівського імпульсу 100 мс, оптимальний запис відео зображення на цій ангиографічній установці становить 10 кадрів за секунду. Всі ангиографічні дослідження коронарних артерій проходили за стандартною методикою через традиційні трансрадіальні або трансфеморальні доступи (Petr Widimsky, 2010) [348, 349]. При процедурі використовувалися неіонні рентгенконтрастні речовини (йопромід, йогексол).

### 2.2.5. Неінвазивна оцінка функції ендотелію.

2.2.5.1. Проба з реактивною гіперемією плечової артерії та нітрогліцерином.

Для вивчення функціонального стану ендотелію використовували ехолокацію високої дозвільної здатності та доплерографію плечової артерії, яка проводилася за методом Selermajer [344]. до та після тимчасової оклюзії артерії манжетою тонометра та сублінгвального прийому 1 мг ізомаку. Локація плечової артерії, асоційована з візуалізацією її внутрішнього діаметру, здійснювалася в середній третині плеча. Запис ехограмм у В-режимі ехолокації та спектру потоків крові за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії виконували на апараті Dornier A1 4800 (Німеччина), оснащеним лінійним датчиком з фазированими ґратами з частотою 7,0 мГц (дозвільна здатність 0,01 мм). Механічна стимуляція потоком крові призводить до посилення синтезу ендотеліальних вазоділятуючих факторів. Реакцією на посилення кровотоку є ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД), яка розраховується як різниця діаметру плечової артерії при реактивній гіперемії і в спокої, віднесена до діаметру плечової артерії в спокої та виражена у відсотках. Реакція на нітрогліцерин оцінюється як прояв ендотелій-незалежної вазодилатації (ЕНЗВД), що розраховується як різниця

діаметру плечової артерії після прийому нітрогліцерину і в спокої, віднесена до діаметру плечової артерії в спокої та виражена у відсотках. Нормою є збільшення діаметра плечової артерії при пробі з реактивною гіперемією більш, ніж на 10 %. Виміри проводилися з 8 до 10 години ранку, пацієнти до проведення тесту не приймали медикаменти, тонізуючі напої, не палили. Пробу з реактивною гіперемією проводили після 10 хвилинного відпочинку в положенні лежачи. Припинення кровотоку в плечовій артерії контролювалося за допомогою кольорової доплерографії. Плечова артерія у кожного пацієнта лоціровалася на фіксованій відстані від анатомічних орієнтирів, в поздовжньому перетині на межі між середнім та внутрішнім шарами артерії, синхронізувалася з ЕКГ, діаметр судини оцінювався в діастолу. Запис ехограм у В- режимі проводилася протягом перших 15 сек після декомпресії манжетки монотетра (реактивна гіперемія) і через 5-7 хвилин після сублінгвального прийому нітрогліцерину. Пробу з нітрогліцерином проводили через 5 хвилин після відновлення вихідного діаметра плечової артерії. Розраховувалися: внутрішній діаметр плечової артерії в стані спокою (ДПА), після тимчасової компресії манжеткою тонометра (ДПА<sub>1</sub>) та прийому нітрогліцерину (ДПА<sub>2</sub>), відносне збільшення або зменшення діаметра плечової артерії після тимчасової компресії (відсоток гіперемії - ЕЗВД) та прийому нітрогліцерину (відсоток вазодилатації – ЕНЗВД), максимальна швидкість потоку крові в плечовій артерії в стані спокою (V<sub>max</sub>), а також після прийому нітрогліцерину (V<sub>max1</sub>) та тимчасової компресії (V<sub>max2</sub>). В якості інтегративного показника дисфункції ендотелію використовувався індекс резистентності плечової артерії (IP), що характеризує відношення систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку в судині (індекс Pourcelot).

Індекс резистентності розраховується за формулою [350]:  $IP = S - D/S$ ,

Примітка: S – швидкість кровотоку в діастолу, D – швидкість кровотоку в систолу. На рисунку 2.1. наведено приклад зміни діаметра плечової артерії до та після проби з реактивною гіперемією.

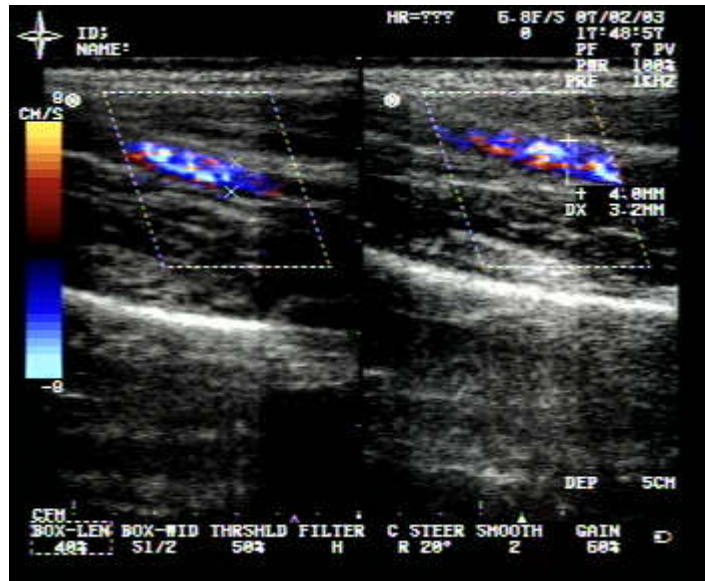


Рис. 2.1.

Приклад зміни діаметра плечової артерії до та після проби з реактивною гіперемією.

На рисунку 2.2. наведено приклад визначення індексу резистентності плечової артерії.

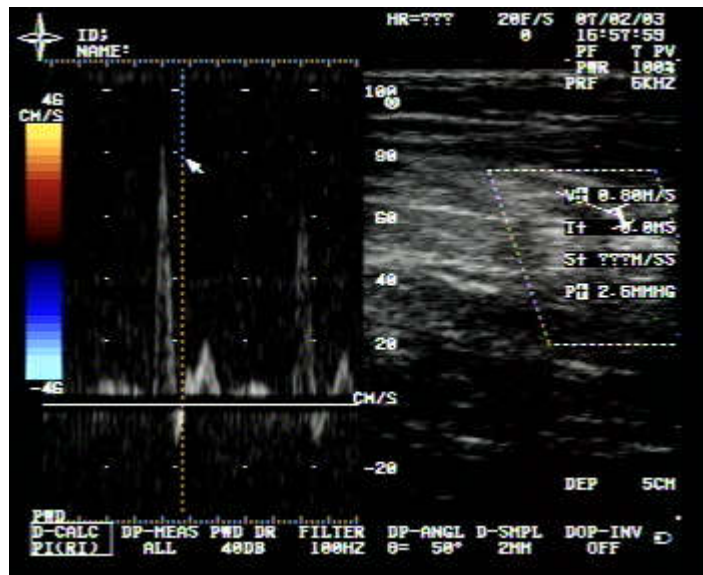


Рис. 2.2.

Приклад визначення індексу резистентності плечової артерії.



Клінічна значущість даних, отриманих при використанні зазначених показників, підтверджується доведеним взаємозв'язком між функцією ендотелію коронарних та периферичних судин [351].

На рисунку 2.3. представлена схема визначення індексу резистентності за доплеровською кривою.

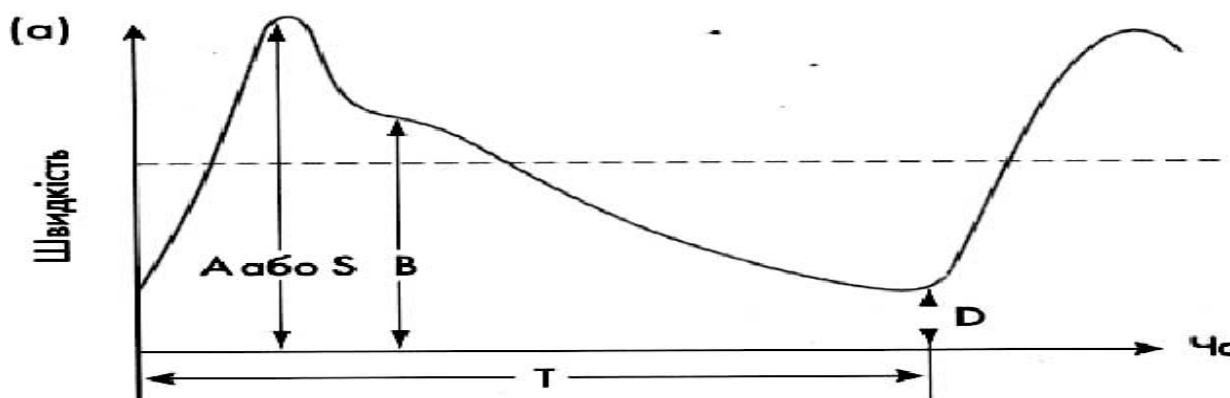


Рис. 2.3. Схема визначення індексу резистентності за доплеровською кривою.

#### 2.2.5.2. Визначення рівня асиметричного діметіларгініну у плазмі крові

Визначення рівня асиметричного діметіларгініну (АДМА) плазми крові та непрямим імуноферментним методом "Immunodiagnostik" (Німеччина). Референтними показниками АДМА за рекомендаціями виробника вважалися 0,26-0,64 мкмоль/л.

#### 2.2.6. Ультразвукове дослідження серця для діагностики кардіоределювання та оцінки скоротливої функції міокарда

Функціональний стан міокарда лівого шлуночка оцінювався на підставі даних ехокардіографії у М- та В- режимах, датчиком 3,5 МГц в положенні на лівому боці за стандартною методикою [346], доплерівському режимі на апараті Dornier - A 14800 (Німеччина). За допомогою ультразвукового методу дослідження виявляли локальні порушення скоротливості міокарда, оцінювали товщину стінок та розміри камер серця, отримували інформацію,

для диференціації гіпертензивного серця з кардіопатіями та вадами серця.

На рисунку 2.4. представлена одномірна ехокардіограма (схема):

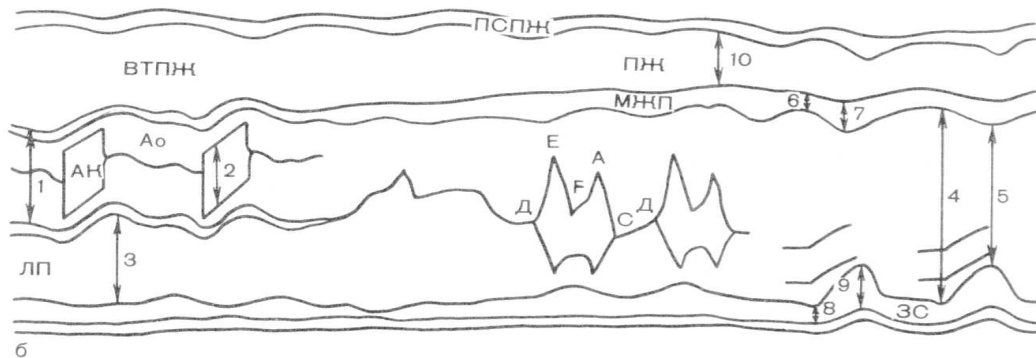


Рис. 2.4. Одномірна ехокардіограма.

Примітка:

1 – діаметр аорти, 2 – амплітуда розкриття аортального клапану; 3 – переднезадній розмір лівого передсердя, 4 – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; 5 – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка, 6 – товщина міжшлуночкової перегородки в період діастоли; 7 – товщина міжшлуночкової перегородки в період систоли, 8 – товщина задньої стінки лівого шлуночка в період діастоли; 9 – товщина задньої стінки лівого шлуночка в період систоли, 10 – переднезадній розмір правого шлуночка. АК – аортальний клапан, МШП – міжшлуночкова перегородка; ЗС – задня стінка лівого шлуночка; ПСПШ – передня стінка правого шлуночка.

У зв'язку з тим, що діастолічний та систолічний об'єми лівого шлуночка та обчислювані на підставі їх величин ударний об'єм і фракція викиду лівого шлуночка, товщина та маса міокарду відіграють важливу роль у визначенні скорочувальної та насосної функції лівого шлуночка [352], проводилося визначення цих параметрів. Вимірювалися та розраховувалися кінцевий систолічний (КСР) та кінцевий діастолічний (КДР) розміри, поздовжній розмір (ПР) лівого шлуночка (ЛШ) від основи мітрального клапану до верхівки, товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ наприкінці діастоли. Кінцевий систолічний (КСО) та кінцевий

діастолічний (КДО) об'єми лівого шлуночка визначали, використовуючи формулу L. Teichholtz et al.

Ступінь виразності гіпертрофії міокарду лівого шлуночка оцінювали, вимірюючи товщину задньої стінки (ТЗС) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) у фазу діастолі, розраховуючи масу міокарда (ММ) ЛШ, індекс маси міокарда.

1. На підставі даних кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка та товщини міокарду лівого шлуночка в діастолу обчислювали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) – за формулою R. Devereux і згідно з конвенцією Penn [ 216 ]:

$$\text{ММ ЛШ} = 1,04 \cdot [ ( \text{ТЗС ЛШ} + \text{ТМШП} + \text{КДР} )^3 - (\text{КДР})^3 ] - 13,6,$$

Примітка: ММ - маса міокарду; 1,04 - питома вага міокарду.

Індекс маси міокарду лівого шлуночка дорівнює:

$$\text{ІММ} = \frac{\text{ММ}}{\text{S}},$$

Примітка: ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка , гр / м<sup>2</sup>; ММ – м маса міокарда у грамах; S – площа поверхні тіла у м<sup>2</sup>.

Відносну товщину стінки (ВТС) розраховували за формулою:

$$\text{ВТС} = \frac{\text{ТМШП} + \text{ТЗС ЛШ}}{\text{КДР ЛШ}} \cdot 100,$$

Примітка: ТМШП – товщину міжшлуночкової перегородки; ТЗС – товщина задньої стінки лівого шлуночка; КДР – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка

3. Індекс сферичності (ІС) ЛШ визначали за формулою:

$$\text{ІС ЛШ} = \frac{\text{КДР ЛШ}}{\text{ПР ЛШ}},$$

Примітка: КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка у мм; ПР ЛШ – поздовжній розмір лівого шлуночка у мм

4. Оцінку насосної функції лівого шлуночка виробляли по фракції викиду (ФВ), що представляє собою відношення ударного об'єму до величини кінцевого діастолічного об'єму, вираженого у відсотках:

$$\Phi В = \frac{УО}{КДО} ,$$

Примітка: УО – ударний об'єм (мл); КДО – кінцевий діастолічний об'єм (мл)

$$УО = КДО - КСО,$$

Примітка: КДО – кінцевий діастолічний об'єм (мл); КСО – кінцевий систолічний об'єм (мл)

Параметри, що характеризують діастолічну функцію лівого шлуночка, розраховували на основі реєстрації доплерівського сигналу трансмітрального кровотоку з апікального доступу, вибирали 3-4 комплексу та розраховували середні значення досліджуваних показників (рис. 2.5.).

Контрольний об'єм встановлювали у приносному тракті лівого шлуночка на рівні кінчиків стулок мітрального клапану так, щоб амплітуда раннього діастолічного піку була максимальною, а косинус кута між напрямком трансмітрального кровотоку та ультразвуковим імпульсом дорівнював 1.

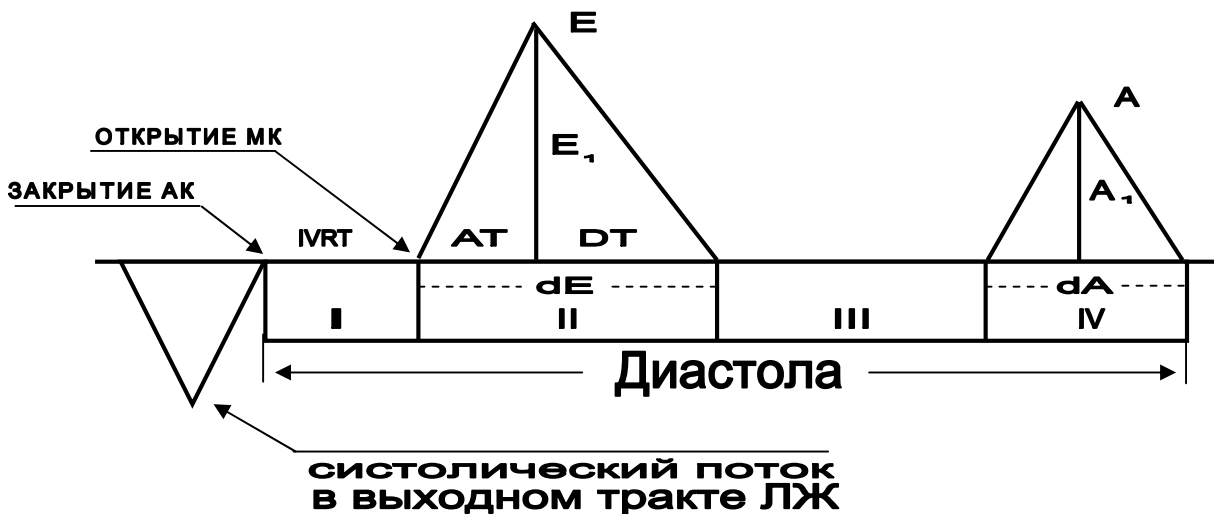


Рис. 2.5. Оцінка діастолічної функції лівого шлуночку

Фази діастолі (I, II, III, IV) та доплерографічні показники діастолічної функції ЛШ. За отриманими спектрограмами кровотоку розраховували наступні показники: M1 та M2 – максимальні швидкості раннього швидкого та пізнього передсердного наповнення (м / с); піки E та A – площі під кривими раннього швидкого наповнення (M1) та пізнього передсердного наповнення (M2).

Про діастолічну функцію лівого шлуночка побічно свідчить і швидкість

раннього діастолічного прикриття передньої стулки мітрального клапану ( E – F ), (тобто інтервал часу між E піком та точкою перетину EF з базовою лінією) яка в нормі становить близько 112 мм / с. При інтактних стулках мітрального клапану зниження швидкості раннього діастолічного прикриття розцінюється як ознака зниження діастолічної піддатливості міокарда лівого шлуночка [363].

#### 2.2.7. Математичний аналіз результатів дослідження

Результати досліджень оброблені методом варіаційної статистики. Використовувалися параметричні критерії розбіжностей:

M - середня арифметична;

$\sigma$  - середнє квадратичне (стандартне) відхилення - величина, що характеризує середню изменчивість вивчаємої властивості;

m - помилка середньої арифметичної виражає надійність отриманої середньої величини признака, що вивчається;

t - доверительный коэффициент (критерій достовірності розбіжностей Стьюдента-Фішера);

p - показник рівня значущости;

Розбіжності між параметрами, що вивчалися враховувалися як достовірні у діапазоні  $p < 0,05$ .

Математична обробка отриманих результатів проводилася згідно рекомендаціям. Фактичний матеріал обраблявся на ПВМ класу «Pentium» IV, з використанням статистичних програм «EXCEL – 97».

#### 2.3. Методи лікування

Озонотерапія системної дії для лікування ІХС застосовується за слідуючими методиками:

1. Внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію.
2. Мала аутогемотерапія з озоном.

3. Велика аутогемотерапія з озоном.

4. Ректальні інсуфляції озоно-кисневої суміші.

Виходячи з даних літератури і клінічної спрямованості на відбудову порушення ФЕ, обрана методика внутрішньовенного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію. У нашому дослідженні ОТ проводилася у вигляді внутрішньовенного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію з концентрацією 2 мкг/мл, з автоматичною підтримкою концентрації, об'ємом 100 мл, тривалістю 30 хвилин, щоденно, курсом 10 процедур. Така методика забезпечує адекватне гемодинамічне навантаження на пацієнта, не призводить до розвитку толерантності рецепторів ендотелію до озону, добре переноситься пацієнтом [57]. При цьому оптимальним є 8 – 12 процедур на курс. Такий курс забезпечує відповідну ефективність лікування, а збільшення кількості процедур не призводить до підвищення ефективності.

Процедури ОТ проводилися на автоматизованій озоновій установці «БОЗОН». За результатами державної санітарно-гігієнічної експертизи установка визнана придатною і відповідає діючому санітарному законодавству (висновок державної санітарно-гігієнічної експертизи № 37709 від 11.09.2009) За результатами метрологічної атестації технічні характеристики установки відповідають експлуатаційній документації.

В теперішній час виделяють дві основні методики електросонотерапії:

1 – очно-потилична методика

2 – лобно-потилична методика

Аналізуючи дані літератури, та виходячи з клінічної картини була використана перша методика. У нашому дослідженні електросонотерапія проводилася слідуючим чином: 3 курси по 10 щоденних процедур за очно-потиличною методикою прямокутними імпульсами мінливої шпаруватості тривалістю до 0,2 мс зі зростаючою частотою від 150 до 1000 Гц (за індивідуальним відчуттям пацієнта) зі середньою силою струму до 2 мА. тривалість процедури 30 – 40 минут.

Процедури електросну проводилися за допомогою установки електросну «Ленар». За результатами державної санітарно-гігієнічної експертизи установка визнана придатною і відповідає діючому санітарному законодавству. За результатами метрологічної атестації технічні характеристики установки відповідають експлуатаційній документації.

Фармакотерапія КСХ проводилася в кожній групі згідно наказу МОЗ України [42] з використанням БРА: біспролол 2,5 – 10 мг/добу, АК амлодипін у добовій дозі 2,5 – 10 мг, АСК 100 мг/добу та цільова доза аторвастатину при дисліпідемії. Як антиангінальний препарат при нападах ангінозного болю рекомендувався молсидомін у дозі 2 – 4 мг на прийом.

Для медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції хворим додатково також призначався L-аргінін, розчин 4,2% внутрішньовенно крапельно 100 мл при швидкості до 30 крапель/хв. Добова доза препарату складала 4,2 грама протягом 10 днів. Потім призначали препарат у розчині для перорального застосування, 5 мл (1,0 г) на прийом 4 рази на добу протягом 10 днів з перервою на 10 днів та двома послідовними пероральними курсами по 20 днів з перервою у 10 днів.

Термін контрольованої терапії на стаціонарному етапі склав  $12,1 \pm 0,1$  днів. При виписуванні зі стаціонару хворим проводилося повторне обстеження з послідовним спостереженням та лікуванням на амбулаторному етапі на базі консультативно-діагностичного поліклінічного відділення МКЛ № 9 ім. професора О.І. МІнакова. Загальна тривалість спостереження на амбулаторному етапі лікування склала  $91,8 \pm 0,2$  днів.

### РОЗДІЛ 3

#### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

Клінічна картина КСХ характеризується суб'єктивними і об'єктивними ознаками ішемії міокарда при ангіографічно інтактних коронарних артеріях. Діагностика цієї форми ІХС ґрунтується на наступних ознаках:

1) типова стенокардія, що обумовлена навантаженням (у комбінації або при відсутності стенокардії спокою і задишки) і схожа на неї біль в області серця;

2) ознаки ішемії міокарда за даними ЕКГ, холтерівського моніторингу ЕКГ, стрес-тестів (депресія сегмента ST) за відсутності інших захворювань серцево-судинної системи (м'язові містки, артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, клапанні вади серця) і цукрового діабету;

3) незмінні КА при ангіографії і не порушена функція лівого шлуночка [6, 354, 355].

Отже, головним суб'єктивним симптомом КСХ є біль. Однак, типова стенокардія напруження має місце приблизно у половини хворих КСХ [355]. У половині випадків КСХ характеризується атиповим больовим синдромом і вимагає виключення не ішемічних причин кардіалгій: інших хвороб серця і судин, захворювань середостіння, легень, плеври та грудної стінки, захворювань стравоходу, шлунка та кишківника, гепато-біліарної системи, нервової системи і розладів емоційної сфери [6].

Стенокардія – клінічний синдром, що характеризується стискуючим за грудиною болем або дискомфортом, можливо з іррадіацією в ліву руку, щелепу, шию, епігастральну область, пов'язаними з фізичним або емоційним навантаженням, виходом на холод, прийомом їжі; що знімається припиненням навантаження або прийомом нітрогліцерину протягом декількох хвилин, що обумовлений транзиторною ішемією міокарда [6]. При цьому головною ознакою стенокардії є чіткий зв'язок з фізичним навантаженням [79].

Ознаки типової (безперечної) стенокардії напруження (всі 3 ознаки):

1) дискомфорт чи біль в області грудини, можливо з іррадіацією в ліву руку, спину або нижню щелепу, тривалістю 2—5 хв. Еквівалентами болю бувають задишка, відчуття «важкості», «печії»;

2) провокується фізичним або емоційним стресом;

3) знімається відпочинком або після прийому нітрогліцерину.



Атипова стенокардія (вірогідна) – 2 перерахованих ознаки;

Некардіальний біль в грудній клітці – 1 ознака чи відсутність вказаних ознак;

### 3.1. Клінічна і ангіографічна характеристика хворих ІХС з коронарним синдромом X

У дослідження відібрані пацієнти з клінічними проявами стенокардії або еквівалентів будь-якого функціонального класу на протязі не менше 30 днів; об'єктивними ознаками ішемії міокарду за даними ЕКГ спокою, ДМ ЕКГ і позитивний стрес-тест ВЕМ з горизонтальною або косонизхідною депресією сегменту ST не менше 2 мм (0,2 мВ), не менше, ніж в 3 послідовних комплексах впродовж не менше, ніж 0,08 сек. після досягнення точки J у пацієнтів без порушень ST у спокої і за відсутності чинників, що змінюють кінцеву частину шлуночкового комплексу: блокада лівої ніжки п. Гіса, шлуночкового ритму, синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта (WPW), прийому серцевих глікозидів; з ангіографічно інтактними коронарними артеріями.

На етапі скринінгу для дослідження проаналізовані результати 1475 КАГ у хворих стабільною стенокардією.

Ангіографічна структура хворих на ІХС зі стабільною стенокардією та виявленими об'єктивними ознаками ішемії міокарду була наступною (таблиця 3.1.).

Звертає увагу велика кількість пацієнтів з початковим атеросклерозом коронарних артерій – 308 випадків (20,9 % від всієї кількості), співзвучна кількість односудинного ураження (301 пацієнт). Двосудинне ураження зустрічалося рідше (183 випадки або 12,4 %). Найчисленнішою групою виявилися пацієнти з трьох- і багатосудинною патологією - 466 пацієнтів (31,5 %), що свідчить про досить важку патологію загальної популяції і значно більшу від існуючої потребу ангіографічної верифікації. Інтактні артерії (коронарний синдром X) були виявлені у 217 пацієнтів з об'єктивними

ознаками ішемії міокарду, в тому числі у 96 чоловіків і 121 жінок, що склало 14,7 % випадків. Іншими словами, практично в 7 з 100 пацієнтів із стабільною ІХС ішемія міокарда викликана причинами, що відрізняються від традиційного атеросклеротичного ушкодження. Середній вік пацієнтів з КСХ склав  $(52,26 \pm 0,45)$  років, в т.ч. чоловіків –  $(52,31 \pm 0,65)$  років, жінок –  $(52,01 \pm 0,60)$  років ( $p > 0,5$ ). Таким чином, більшість пацієнтів є людьми працездатного віку, що підкреслює значимість подальшого вивчення даної патології.

Таблиця 3.1.

Анатомічне ранжування коронарних ангиографій, проведених за період з 2008 до 2011 рр. (n=1475)

Анатомічний субстрат у пацієнтів зі стабільною ІХС	Кількість, n (%)
Інтактні артерії (коронарний синдром X)	217 (14,7)
Початковий атеросклероз	308 (20,9)
Односудинне ураження	301 (20,4)
Двосудинне ураження	183 (12,4)
Трьох-, багатосудинне ураження	466 (31,5)
в т.ч. неургентні, гемодинамічно значимі ураження ствола ЛКА, (n) %	131 (8,9)

Нами проведено аналіз взаємозв'язку анатомічної та клінічної ознаки – ступеня ураження коронарного русла за даними КАГ і встановленого клінічного ФК хворих на ІХС (таблиця 3.2).

Як видно з даних, представлених у таблиці, у переважній кількості хворих з ангиографічно «чистими» вінцевими артеріями (99,07 %) мала місце стенокардія I – II ФК. Проте, навіть при інтактних коронарних артеріях не виключена стенокардія більш високих функціональних класів.

Таблиця 3.2.

Залежність клінічної картини від морфологічного ураження артерії у пацієнтів зі стабільною ІХС

ФК Стабільної стенокардії / анатомічне ураження	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК	Всього
Коронарний синдром X (інтактні артерії)	113	102	2	0	217
Початковий атеросклероз	93	135	80	0	308
Односудинне ураження	19	158	108	16	301
Двосудинне ураження	5	48	128	2	183
Трьох-, багатосудинне ураження	2	107	294	63	466
Всього	232	550	612	81	1475

Аналіз КАГ у хворих з ознаками ІМ і ангіографічно інтактними вінцевими артеріями (КСХ) продемонстрував також ангіографічну неоднорідність вказаної групи хворих. У 148 пацієнтів був діагностований феномен, відомий під назвою "Severe Coronary Tortuosity" (SCT) [10, 356]. Звертаючи на те, що в вітчизняній літературі даний термін не зустрічається, ми визначили його як феномен «Вираженої звитості коронарних артерій» (ВЗКА). Незважаючи на наявність досліджень, що присвячені аналізу поширеності та клінічного значення синдрому SCT, єдиний погляд на патогенез та клінічне значення SCT відсутній [357, 358, 11]. Зважаючи на ангіографічну неоднорідність хворих зі стабільною стенокардією I – II ФК, ми припустили, що вивчення клінічних особливостей у хворих з початковим атеросклерозом КА (ПАКА) і КСХ з феноменом ВЗКА і без нього представляє інтерес для нашого дослідження.

Для визначення анамнестичних особливостей, особливостей клінічного статусу та особливостей больового синдрому обстежені хворі зі стабільною стенокардією I-II ФК, у яких при КАГ виявлені початковий (до 50%

стенозування) атеросклероз КС (ПАКА) – 228 пацієнтів (група ПАКА) і хворі з інтактними коронарними артеріями (КСХ) – 217 пацієнтів (група КСХ). Група КСХ, в свою чергу, була розділена на дві підгрупи. Підгрупа хворих КСХ без ВЗКА (КСХа) – 69 осіб, і з ВЗКА (КСХб) – 148 осіб.

Всім хворим провели порівняння анамнестичних даних, клінічних характеристик та особливостей больового синдрому.

Результати гендерного та анамнестичного аналізу хворих представлені в таблиці 3.3.

При аналізі вікових показників статистично значущих відмінностей між групами хворих з початковим атеросклерозом коронарних артерій і коронарним синдромом Х не було. Також не було вікових відмінностей між групами хворих КСХ з вираженою звитістю вінцевих артерій і без неї. Гендерних відмінностей між хворими груп ПАКА і КСХ теж не було. Проте в групі КСХб (хворі КСХ з ВЗКА) мало місце статистично значуще ( $p = 0,01$ ) переважання жінок - 91 пацієнтка (61,5 %). Метаболічний синдром (МС) – кластер факторів серцево-судинних захворювань, що характеризується в тому числі порушеннями вуглеводного і ліпідного обміну, є фактором ризику ендотеліальної дисфункції – одного з провідних патогенетичних ланок ІХС, особливо неатеросклеротичного генезу. У нашій виборці у  $20,74 \pm 2,75$  % хворих з початковим атеросклерозом коронарних судин і у  $24,32 \pm 3,50$  % хворих неатеросклеротичної ІХС з наявністю ВЗКА були діагностичні критерії МС. При цьому достовірних відмінностей між цими двома групами не було ( $p = 0,05$ ). Проте серед хворих КСХ без феномену ВЗКА, хворі з МС зустрічалися достовірно ( $p = 0,01$ ) частіше –  $36,23 \pm 5,79$  %, ніж серед хворих з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій. Це може свідчити про метаболічну неоднорідність хворих КСХ.

Таблиця 3.3

Гендерні, вікові та анамнестичні характеристики хворих стабільною стенокардією I – II ФК з початковим атеросклерозом коронарних артерій і коронарним синдромом X ( $M \pm m$ ).

Показник	Групи			Значущість відмінностей $P_1, P_2$
	ПАКА (n=228)	КСХ		
		КСХа (n=69)	КСХб (n=148)	
Вік років $M \pm m$ $P_1$	60,33 $\pm$ 0,81	52,26 $\pm$ 0,45	52,31 $\pm$ 0,46 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0,001 $P_2$ 0,001
Чоловіки/жінки %/ % $P_1$	119 / 109 (52,2 / 47,8)	39 / 30 (56,5 / 43,5)	57 / 91 (38,5 / 61,5) $P_3$ 0,01	$P_1$ 0,05 $P_2$ 0,1
Артеріальна гіпертензія n (%)	171 (75,0 $\pm$ 2,9)	45 (65,22 $\pm$ 5,73)	98 (66,22 $\pm$ 3,89) $P_3$ 0,1	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1
САТ мм рт. ст. $M \pm m$	128,14 $\pm$ 0,81	127,35 $\pm$ 0,92 p=0,5	126,80 $\pm$ 0,96 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1
ДАТ мм рт. ст. $M \pm m$	79,74 $\pm$ 0,57	80,01 $\pm$ 0,62	80,06 $\pm$ 0,68 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1
ІМТ кг/м <sup>2</sup> $M \pm m$	29,9 $\pm$ 0,6	29,6 $\pm$ 1,2	30,2 $\pm$ 1,1 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1
Метаболічний синдром n (%)	45 (20,74 $\pm$ 2,75)	25 (36,23 $\pm$ 5,79)	36 (24,32 $\pm$ 3,50) $P_3$ 0,01	$P_1$ 0,01 $P_2$ 0,05

Примітки: 1)  $P_1$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХа, 2)  $P_2$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХб, 3)  $P_3$  – значимість відмінностей між групами хворих КСХа и КСХб.

Таким чином, хворих ПАКА и КСХ були порівнянні за віком і статтю, основним клінічним показником, що впливає на гемодинаміку, метаболізм серцево-судинної системи і функцію ендотелію.

Для аналізу особливостей больового синдрому пацієнтам проведено опитування за Сіетльським опитувальником для пацієнтів зі стабільною стенокардією (SAQ). Результати аналізу представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Характеристика больового синдрому у хворих стабільною стенокардією I-II ФК у хворих ПАКА і КСХ за даними Сіетлського опитувальника для пацієнтів зі стабільною стенокардією (SAQ) ( $M \pm m$ ).

Показник	Групи			Значимість відмінностей $P_1$ $P_2$ $P_3$
	ПАКА (n=228)	КСХ		
		КСХа (n=69)	КСХб (n=148)	
Частота приступів стенокардії, од. $M \pm m$	67,53±1,45	62,09±0,87	69,71 ± 1,68 $P_3$ 0,05	$P_1 < 0,05$ $P_2$ 0,1
Стабільність перебігу стенокардії $M \pm m$	42,39±1,91	44,09±1,38	46,18±1,46 $P_3 > 0,1$	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1
Обмеження фізичної активності, од. $M \pm m$	67,59±1,38	66,83±1,31	68,73±1,36 $P_3 > 0,1$	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1
Якість життя $M \pm m$	44,34±1,19	43,84±1,83	44,57±1,71 $P_3 > 0,1$	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1
Задоволеність лікуванням $M \pm m$	52,14±1,76	51,59±1,55	52,07±1,48 $P_3 > 0,1$	$P_1$ 0,1 $P_2$ 0,1

Примітки: 1)  $P_1$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХа, 2)  $P_2$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХб, 3)  $P_3$  – значимість відмінностей між групами хворих КСХа і КСХб

Данні, наведені в таблиці 3.4. показують, що хворі КСХ с ВЗКА не відрізнялись від хворих з НАКС по показникам частоти приступів і стабільності перебігу стенокардії, ступеня обмеження фізичної активності і якості життя, а також задоволеності лікуванням. А от група хворих КСХ мала деякі відмінності, в залежності від наявності чи відсутності феномену ВЗКА. Контрольована артеріальна гіпертензія реєструвалася у 75,0±2,9 % хворих групи НАКС, 66,22±3,89 % хворих групи КСХа і 65,22±5,73 % хворих групи КСХб без статистично значущих відмінностей ( $p > 0,5$ ) між групами. Також значимо не відрізнялись «стаж» АГ і рівні АТ. Індекс маси тіла хворих всіх

досліджуваних груп достовірно не відрізнялись. Однак у хворих всіх груп ІМТ був на рівні надлишкової маси тіла, що є фактором ризику ІХС і метаболічних порушень, у тому числі метаболічного синдрому (МС). Так, у хворих КСХ з ВЗКА частота приступів стенокардії ( $69,71 \pm 1,68$  од.) і ступінь зниження фізичної активності ( $68,73 \pm 1,36$  од.) були достовірно ( $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно) вище, ніж у хворих КСХ без ВЗКА ( $62,09 \pm 0,87$  од. і  $66,83 \pm 1,31$  од.), що може свідчити про наявність додаткових факторів, що обмежують коронарний кровообіг.

ЕКГ спокою у хворих з КСХ не має специфічних особливостей, характерних для цього синдрому. Найбільш характерними є неспецифічні дифузні порушення процесів реполяризації у вигляді уплощення, двохфазності або інверсії зубця Т.

Для аналізу особливостей ІМ і електрогенезу міокарда хворим було проведено добове моніторування ЕКГ за Холтером. Оцінювались: джерело, частота і характер ритму; кількість і тривалість епізодів ішемії міокарда, ступінь депресії/елевації сегмента ST; наявність надшлуночкових і шлуночкових аритмій (НША, ША) в тому числі кількість надшлуночкових (НШЕ) і шлуночкових (ШЕ) екстрасистол, епізодів надшлуночкової і шлуночкової тахікардії (НШТ, ШТ), а також їх зв'язок з епізодами ішемії міокарда і частотою серцевого ритму. Оцінювались порушення провідності (ПП): АВ блокада, блокади ніжок пучка Гіса. При характеристиці порушень серцевого ритму враховувалась: часта або групова НШЕ и ШЕ, пароксизми НШТ і ШТ. Оцінювались порушення реполяризації (ПР): синдром передчасної реполяризації шлуночків, девіації сегмента ST.

Характеристика ішемії міокарда за даними добового моніторування ЕКГ представлені в таблиці 3.5. У хворих КСХ, незалежно від наявності ВЗКА, відзначалася достовірно ( $p < 0,05$ ) більша тривалість епізоду ішемії міокарда. Так, в групі ПАКА тривалість ішемії склала  $4,49 \pm 0,07$  хв. В групі КСХ без ВЗКА тривалість ішемії була  $5,12 \pm 0,07$  хв. в групі КСХ з ВЗКА -  $5,15 \pm 0,07$  хв. без статистично значущих відмінностей між групами хворих КСХ. При

цьому у хворих ПАКА частіше прослідковувався зв'язок ішемії міокарда, ангінального болю і почастищення ЧСС, ніж у хворих КСХ.

Таблиця 3.5.

Характеристика ішемії міокарда у хворих стабільною стенокардією I – II ФК у хворих ПАКА та КСХ за даними добового моніторингу ЕКГ ( $M \pm m$ ).

Показник ( $M \pm m$ )	Групи			Значимість відмінностей $P_1 P_2 P_3$
	ПАКА (n=228)	КСХ		
		КСХа (n=69)	КСХб (n=148)	
ЧСС мін. хв.	60,1±2,2	66,5±2,2	67,8±2,3 $P_3$ 0,1	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$
ЧСС макс.	116,4±4,2	128,8±4,4	129,6±4,3 $P_3$ 0,1	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$
ЧСС сер.	73,5 ±2,1	79,3±2,1	78,6± 2,2 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0.05 $P_2$ 0.05
Кількість епізодів за добу	8,23 ± 0,08	7,87 ± 0,08	8,16 ± 0,08 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0.05 $P_2$ 0.05
Середня тривалість епізоду, хв.	4,49 ± 0,07	5,12 ± 0,07	5,15 ± 0,07 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0.05 $P_2$ 0.05
Депресія сегмента ST, мм	1,92 ± 0,04	1,85 ± 0,04	1,84 ± 0,04 $P_3$ 0,1	$P_1$ 0.05 $P_2$ 0.05
Безбольова ішемія (%)	29,07± 0,9	49,42± 0,9	47,43± 0,9 $P_3$ 0,1	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$

Примітки: 1)  $P_1$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХа, 2)  $P_2$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХб, 3)  $P_3$  – значимість відмінностей між групами хворих КСХа и КСХб.

Слід зазначити, що у хворих КСХ рідше, ніж у хворих ПАКА реєструвався зв'язок між ішемією міокарда і приступом стенокардії. Процент епізодів ішемії міокарда що не супроводжуються стенокардією (безбольова ішемія міокарда) був достовірно ( $p < 0,05$ ) вище при КСХ. У групі хворих КСХ без ВЗКА безбольова ішемія склала 49,42±0,9%, у групі ВЗКА – 47,42±0,9%, а в групі ПАКА – 29,07±0,9%.



Характеристика порушень ритму і провідності серця у хворих стабільною стенокардією I-II ФК у хворих ПАКА і КСХ за даними добового моніторування ЕКГ представлена в таблиці 3.6.

Представлені в таблиці 3.6. дані вказують на відсутність статистично значущих відмінностей між хворими ПАКА і КСХ з вираженою звитістю коронарних артерій по частоті порушень серцевого ритму і провідності. Проте у хворих КСХ без феномена ВЗКА аритмії і блокади зустрічалися достовірно ( $P_1 < 0.01$ ) рідше. А ось зміни процесів реполяризації у вигляді синдрому передчасної реполяризації шлуночків і різних варіантів девіації сегмента ST достовірно частіше реєструвалися у хворих КСХ, незалежно від наявності або відсутності ВІКА ( $p = 0,01$ ). Згідно з представленими даними групи хворих стенокардією I-II ФК з початковим атеросклерозом коронарних артерій (ПАКА) і з кардіальним синдромом X без феномену ВЗКА (КСХа) і з ВЗКА (КСХб) статистично значимо не відрізнялись по середньодобовій ЧСС, добовій кількості епізодів ішемії міокарда і ступеню депресії ST. Однак у хворих КСХ статистично значимо ( $p = 0,05$ ) були вищі такі показники як мінімальна і максимальна ЧСС. При цьому НША і ША були більш виражені у хворих з КСХ як з ВЗКА так і без. Зокрема кількість НШЕ у хворих ПАКА було на 18,4% менше, ніж у хворих групи КСХб і на 15,9% менше, ніж у хворих групи КСХа, з достовірною ( $p = 0,05$ ) різницею в показниках. Також статистично значимо ( $p = 0,05$ ) відрізнялися кількість пароксизмів НШТ (передсердної і АВ-вузлової), склавши в групі ПАКА  $3,6 \pm 0,07$  епізодів, в групі КСХа –  $7,7 \pm 0,3$  епізоду, і  $6,9 \pm 0,2$  епізоду в групі КСХб. При цьому число комплексів в пароксизмі в групах КСХ було достовірно ( $p = 0,05$ ) більше, склавши в групі КСХа  $17,1 \pm 0,6$ , КСХб –  $16,5 \pm 0,6$  і групі НАКС –  $10,7 \pm 0,5$ .

Таблиця 3.6.

Характеристика порушень ритму і провідності серця у хворих стабільною стенокардією I – II ФК у хворих ПАКА і КСХ за даними добового моніторингу ЕКГ ( $M \pm m$ ).

Показник ( $M \pm m$ )	Групи			Значущість відмінностей $P_1 P_2 P_3$
	ПАКА (n=228)	КСХ		
		КСХа (n=69)	КСХб (n=148)	
Порушення ритму серця n (%)	102 (46,9)	18 (26,09)	80 (54,05)	$P_1 < 0.01$ $P_2$ 0.05 $P_3$ 0,01
Порушення провідності n (%)	21 (9,2)	1 (1,45)	10 (6,76)	$P_1 < 0.05$ $P_2$ 0,1 $P_3$ 0,05
Порушення реполяризації n (%)	112 (49,12)	58 (84,06)	128 (86,49)	$P_1$ 0.01 $P_2$ 0.01 $P_3$ 0,1
Кількість НШЕ	1316,3 $\pm$ 28,5	1564,9 $\pm$ 34,6	1612,7 $\pm$ 35,8	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$ $P_3$ 0,1
Кількість НШТ	3,6 $\pm$ 0,07	7,7 $\pm$ 0,3	6,9 $\pm$ 0,2	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$ $P_3$ 0,1
Число комплексів в епізоді НШТ	10,7 $\pm$ 0,5	17,1 $\pm$ 0,6	16,5 $\pm$ 0,6	$P_1 < 0.01$ $P_2 < 0.01$ $P_3$ 0,1
Кількість ШЕ	1092,4 $\pm$ 25,8	1506,1 $\pm$ 29,3	1479,9 $\pm$ 27,9	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$ $P_3$ 0,1
Кількість ШТ	2,1 $\pm$ 0,05	2,7 $\pm$ 0,05	2,7 $\pm$ 0,06	$P_1$ 0.1 $P_2$ 0.1 $P_3$ 0,1
Число комплексів в епізоді ШТ	7,6 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,5	7,0 $\pm$ 0,5	$P_1$ 0.1 $P_2$ 0.1 $P_3$ 0,1

Примітки: 1)  $P_1$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХа, 2)  $P_2$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХб, 3)  $P_3$  – значимість відмінностей між групами хворих КСХа и КСХб.

Такі ж відмінності в зазначених групах відзначалися по відношенню до ШЕ, кількість ШЕ у хворих ПАКА було на 25,1% менше, ніж у хворих групи КСХб і на 27,5% менше, ніж у хворих групи КСХа, з достовірною ( $p$  0,05) різницею. Статистично значущих відмінностей у кількості епізодів ШТ і

складових їх комплексів між групами не відзначалося. При цьому у хворих на КСХ в обох групах, на відміну від пацієнтів з ПАКА не було вираженого зв'язку надшлуночкових і шлуночкових аритмій з ішемією міокарда.

Сучасне уявлення про інтактні коронарні артерії зазнає змін. Відсутність атеросклеротичного ураження аж ніяк не визначає морфологічно нормальну анатомію коронарної судини. Описано певні структурні зміни коронарної артерії, які визначаються як серйозна коронарна звивистість: “Severe Coronary Tortuosity” (SCT) [10, 356]. Як уже зазначалося раніше, враховуючи той факт, що в вітчизняній літературі даний термін не зустрічається, ми визначили його як феномен «Вираженої звитості коронарних артерій» (ВЗКА).

ВЗКА часто зустрічається інтервенційними кардіологами при ангіографічній візуалізації. Є описані клінічні випадки пацієнтів з ангінальними скаргами, ішемічними змінами на ЕКГ в момент стрес-тесту і без наявності атеросклеротичних уражень вінцевих артерій, у яких спостерігалися морфологічні зміни у вигляді вираженої звитості епікардіальних коронарних артерій [11, 356, 357].

У сучасній літературі ВЗКА визначається як два і більше послідовних 180 градусних повороту в крупній епікардіальній коронарній артерії, візуально оцінювані за коронарної ангіографії і в даний час описаний як додатковий фактор ризику розвитку атерогенезу внаслідок зміни кровотоку (через турбуленції, феномен розгойдування артерії і т. д.) [12].

Однак, факт того, що ВЗКА призводить до уповільнення коронарного кровотоку, зниження тиску дистальніше звитого сегмента коронарної артерії і, відповідно, ішемії, досі достатньо не вивчений, оцінка клінічної значущості ВЗКА вимагає додаткових досліджень [358, 359].

При аналізі результатів КАГ у хворих з ішемією міокарда і ангіографічно інтактними вінцевими артеріями (КСХ) ми також звернули увагу на ангіографічну неоднорідність вказаної групи хворих. Беручи до уваги дані Groves S.S. [12], при вивченні феномена ВЗКА, нами встановлені наступні

критерії включення ангіографічних даних в дослідження: відсутність ангіографічних ознак атеросклеротичного ураження коронарних артерій; при візуальній оцінці даних КАГ на одному відрізку великої епікардіальної коронарної артерії (середньо-дистальні сегменти правої, передньої міжшлуночкової і обвідної гілок лівої коронарних артерій) було більш ніж два послідовних повороту (тобто три і більше); максимальна кількість послідовних витків, оцінюваних при дослідженні обмежити дев'ятьма, тому подальша звивистість важко піддається уніфікації у зв'язку з вкрай дистальної її локалізацією.

У 148 хворих (68,2%) КСХ при КАГ був діагностований феномен ВЗКА.

Враховуючи ангіографічну неоднорідність хворих з КСХ наступними завданнями стали порівняння вираженості стенокардії у групах при наявності коронарної звитості і при її відсутності і проведення кореляційного аналізу між частотою нападів стенокардії і наявністю вираженості звитості коронарної артерії у пацієнтів з коронарним синдромом Х.

Хворі КСХ (n = 217) були розділені на 2 групи. Групу КСХ без синдрому ВЗКА склали 69 пацієнтів з ІХС та коронарним синдромом Х, у яких вираженою звитості коронарних артерій виявлено не було. Групу КСХ з синдромом ВЗКА склали 148 пацієнтів з ІХС та коронарним синдромом Х, у яких виявлено феномен ВЗКА.

Всім пацієнтам проведено опитування за шкалою частоти нападів стенокардії, при цьому використовувався Сіетлській опитувальник для пацієнтів зі стабільною стенокардією (SAQ), який розраховувався за формулою: частота нападів стенокардії =  $100 * (\text{Середня відповідь (3,4 SAQ)} - 1) / 5$ . Проведено міжгруповий аналіз за результатами опитувальника частоти нападів стенокардії, а також внутрішньогрупової аналіз кореляції двох ознак - кількості витків коронарної артерії і частоти нападів стенокардії за даними опитувальника SAQ у пацієнтів основної групи.

Результати представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Зустрічальність ВЗКА і міжгруповий аналіз пацієнтів з ІХС та коронарним синдромом Х (n = 217) (M±m).

Показник	КСХ без синдрому ВЗКА, (n=69)	КСХ з синдромом ВЗКА, (n=148)
Чоловіки /жінки, (%)	39 (56,5) / 30 (43,5)	57 (38,5) / 91 (61,5)
Достовірність відмінності, р	р 0,1	р 0,01
ВЗКА (переважно):		
ПМША, (%)	-	112 (75,7)
ОГ ЛКА, (%)	-	23 (15,5)
ПКА, (%)	-	13 (8,8)
Усереднений показник частоти нападів стенокардії, балів	69,70±1,68	62,09±0,87
Достовірність відмінності, р		р <sub>(к-о)</sub> 0,01

З 217 пацієнтів КСХ критерій вираженою звитості зустрічався у 148 (68,2% випадків), що склало трохи більше двох третин пацієнтів, причому у жінок феномен ВЗКА зустрічався достовірно частіше (р 0,01): у 91 пацієнтки (61,5%) і у 57 чоловіків (38,5%).

При цьому ВЗКА ізольовано в одній артерії була представлена у 87 пацієнтів (58,8%), у решти 61 пацієнтів (41,2%) звивистість простежувалася в двох або трьох великих коронарних артеріях, однак найчастіше визначалася в передній міжшлуночкової артерії (ПМША) - в 75,7% випадків, домінантно в обвідній гілці (ОГ ЛКА) - у 15,5% випадків, у 8,8% була виявлена переважно виражена звивистість правої коронарної артерії (ПКА).

Згідно зібраним даним SAQ, в групі пацієнтів без ВЗКА зворотний показник частоти нападів стенокардії був достовірно нижче, ніж у контрольній групі (р 0,01), що свідчить про більшу часту нападів стенокардії у пацієнтів з КСХ і ВЗКА.

Згодом нами було проведено дослідження з виявлення взаємозв'язку між показником частоти нападів стенокардії та кількістю витків великої епікардіальної артерії, де визначено ВЗКА. У таблиці 3.8. представлено ранжувати розподіл пацієнтів з ІХС, коронарним синдромом Х і ВЗКА, згідно бальною оцінкою частоти нападів стенокардії та кількості витків великої епікардіальної артерії.

Таблиця 3.8.

Розподіл пацієнтів з ІХС, коронарним синдромом Х і ВЗКА залежно від частоти нападів стенокардії (бальна характеристика) і звитістю коронарних артерій ( $M \pm m$ ).

Частота приступів (бали)/кількість витків	3	4	5	6	7	8	9	ВСЬОГО
40-49	-	-	-	-	1	2	4	7
50-59	-	-	1	7	10	8	4	30
60-69	1	3	21	13	9	5	1	53
70-79	2	24	10	4	2	-	-	42
80-89	7	3	1	2	-	1	-	14
90-99	1	-	1	-	-	-	-	2
ВСЬОГО	11	30	34	26	22	16	9	148

Ми провели порівняльний кореляційний аналіз між цими двома ознаками. Вибіркові середні:  $\bar{x} = 62.16$ ,  $\bar{y} = 5.69$ . Дисперсії:  $\sigma_x^2 = 112.89$ ,  $\sigma_y^2 = 2.74$ . Звідки отримуємо середньоквадратичне відхилення:  $\sigma_x = 10.63$  і  $\sigma_y = 1.66$  і коваріація:  $Cov(x,y) = -12.64$ .

Визначимо коефіцієнт кореляції:  $r_{xy} = \frac{Cov(x,y)}{\sigma_x \sigma_y} : r_{xy} = \frac{-12.64}{10.63 \cdot 1.66} = -0.72$ .

Запишемо рівняння ліній регресії  $y(x)$  и регресії  $x(y)$ :

$$y_x = -0.72 \frac{x - 62.16}{10.63} \cdot 1.66 + 5.69 = -0.11 x + 12.65,$$

$$x_y = -0.72 \frac{y - 5.69}{1.66} 10.63 + 62.16 = -4.61 y + 88.39.$$

За наявними даними, побудовано діаграму дисперсії і рівняння регресії (рис. 3.1).

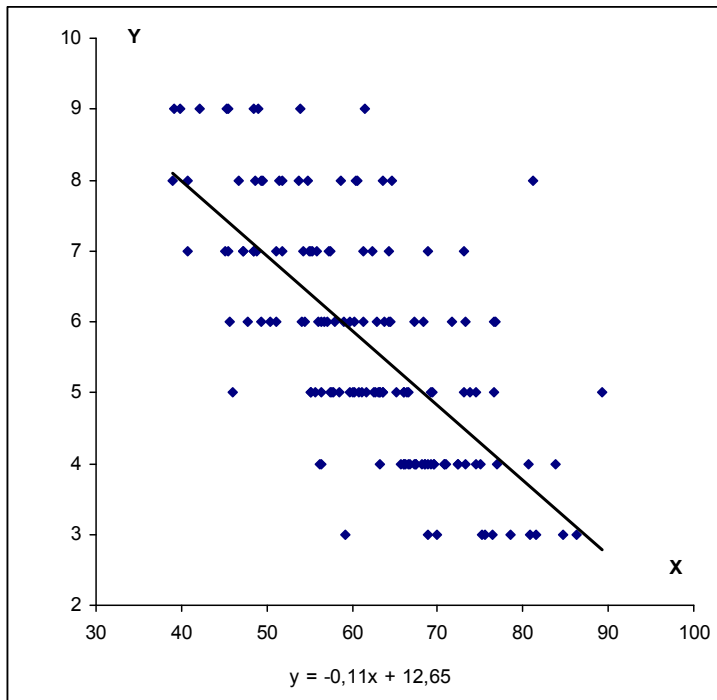


Рис. 3.1. Діаграма розсіювання з побудовою рівняння регресії показника частоти нападів стенокардії (вісь абсцис-х) і кількості витків у коронарній артерії на досліджуваному відрізку извитості (вісь ординат-у).

Визначаємо значимість коефіцієнта кореляції:

$$t_{\text{набл}} = r_{xy} \frac{\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}} = -0.72 \frac{\sqrt{146}}{\sqrt{1-0.72^2}} = 12.48$$

По таблиці Стьюдента з рівнем значущості  $\alpha = 0.05$  і ступенями свободи  $k = 148 - m - 1 = 146$  знаходимо  $t_{\text{крит}}$ :  $t_{\text{крит}}(nm-1; \alpha / 2) = (146; 0.025) = 1.972$ , де  $m = 1$  - кількість пояснюють змінних.

Оскільки  $t_{\text{пост}} > t_{\text{крит}}$ , то відхиляємо гіпотезу про рівність 0 коефіцієнта кореляції. Іншими словами, коефіцієнт кореляції статистично - значущий.

Таким чином, доведено тісний взаємозв'язок клінічних ознак ішемії - частота нападів стенокардії у пацієнтів з ІХС, коронарним синдромом Х і ступенем вираженості коронарної звитості.

3.2. Характеристика структурно-геометричних і функціональних показників лівого шлуночка за даними ехокардіографії.

При обстеженні хворих критерієм виключення були неконтрольована артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, клапанні вади серця. Артеріальну гіпертензію і гіпертрофію лівого шлуночка виключали відповідно до рекомендацій ECS/ESH 2007 [360]. Клапанні вади по ехокардіоскопічним даними [345].

Структурно-геометричні та функціональні показники лівого шлуночка серця у хворих КСХ представлені в таблиці 3.9. Хворі КСХ, незалежно від наявності або відсутності ВЗКА характеризувалися нормальними значеннями масових, структурно-геометричних і функціональних показників лівого шлуночка. Це в групі КСХа виражалось у не відрізняємих від нормальних значеннях кінцево-діастолічного (КДР) і кінцево-систолічного (КСР) розмірів, що склали відповідно -  $4,85 \pm 0,11$  см і  $3,18 \pm 0,08$  см відповідно; товщини стінок ЛШ - товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) склала  $0,98 \pm 0,01$  см, товщина задньої стінки (ТЗС) –  $0,95 \pm 0,01$  см; маси міокарда лівого шлуночка - індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) склав  $87,8 \pm 0,8$  г / м<sup>2</sup>. У хворих КСХ мали місце нормальні показники індексу сферичності лівого шлуночка (ІСЛЖ), який склав  $0,61 \pm 0,02$  ум. од. і відносна товщина стінок ЛШ (ВТС), що склала  $0,40 \pm 0,02$  ум. од. При цьому у хворих КСХ визначалась нормальна геометрична модель серця: ІММЛШ 125 г / м<sup>2</sup> і ОТС 0,45 ум.од. У КСХб показники були рівні значенням, які статистично не відрізнялися від групи КСХа. У групі ПАКА КДР дорівнював  $5,25 \pm 0,08$  см, КСР –  $3,58 \pm 0,08$  см, ТМШП –  $1,18 \pm 0,02$  см, ТЗС –  $1,1 \pm 0,02$  см, що було значимо ( $p < 0,01$ ) більше, ніж у групах КСХ.



Таблиця 3.9.

Структурно-геометричні та функціональні показники лівого шлуночка серця у хворих стабільною стенокардією I-II ФК у хворих ПАКА і КСХ за даними ехокардіоскопії ( $M \pm m$ ).

Показник ( $M \pm m$ )	Групи			Значимість відмінностей $P_1 P_2 P_3$
	ПАКА (n=228)	КСХ		
		КСХа (n=69)	КСХб (n=148)	
середній вік (років)	60,33±0,81	52,26±0,45	52,31±0,46	$P_1 < 0.05$ $P_2 0.05$ $P_3 0,05$
КДР (см)	5,25±0,08	4,85±0,11	4,82±0,11	$P_1 < 0.01$ $P_2 < 0.01$ $P_3 0,05$
КСР (см)	3,58±0,08	3,18±0,08	3,14±0,08	$P_1 0.01$ $P_2 0.01$ $P_3 0,05$
ТМШП, см	1,18±0,02	0,98±0,01	0,99±0,01	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$ $P_3 0,05$
ТЗС ЛШ, см	1,1±0,02	0,95±0,01	0,97±0,01	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$ $P_3 0,1$
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	126,7±0,5	87,8±0,8	89,9±0,8	$P_1 < 0.01$ $P_2 < 0.01$ $P_3 0,05$
ВТС, ум. од.	0,43±0,02	0,40±0,02	0,40±0,02	$P_1 < 0.05$ $P_2 < 0.05$ $P_3 0,05$
ІСЛШ, ум. од.	0,69±0,02	0,61±0,02	0,61±0,02	$P_1 0.05$ $P_2 0.05$ $P_3 0,05$
ФВ (%)	56,9±0,7	60,2±0,6	59,7±0,6	$P_1 0.05$ $P_2 0.05$ $P_3 0,05$

Примітки: 1)  $P_1$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХа, 2)  $P_2$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХб, 3)  $P_3$  – значимість відмінностей між групами хворих КСХа и КСХб.

Відповідно в зазначеній групі були достовірно ( $p < 0,01$ ) гірше масові та геометричні показники: ІММЛШ, що склав  $126,7 \pm 0,5$  г / м<sup>2</sup> і ВТС ЛШ –  $0,43 \pm 0,02$  ум. од, ІС ЛШ склав  $0,69 \pm 0,02$  ум. од. ФР ЛШ, залишаючись у межах нормальних значень була все ж таки нижче, ніж у групі КСХ, і становили  $56,9 \pm 0,7$  %. При цьому, в групі хворих ПАКА переважаючим типом патологічного ремоделювання серця була концентрична гіпертрофія (ІММЛШ  $125$  г / м<sup>2</sup>) - вона реєструвалася у 73% хворих; ексцентрична гіпертрофія (ІММЛШ  $125$  г / м<sup>2</sup> і ОТС  $0,45$  ум.од.) - 20%, що обумовлено, можливо, супутньою артеріальною гіпертензією і більш тривалим «стажем» ІХС.

У групі КСХ не відрізнялися від нормальних показники діастолічної функції ЛШ, представлені в таблиці 3.10.

Оцінка діастолічної функції ЛШ за показниками трансмітрального кровотоку у хворих КСХ, виявила нормальні показники швидкості раннього діастолічного наповнення (M1), що склало  $77,1 \pm 0,2$  см / с в групі КСХа і  $77,3 \pm 0,2$  см/с в групі КСХб і співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення і систоли передсердь (співвідношення M1 / M2), що склало відповідно  $1,15 \pm 0,003$  ум. од. і  $1,16 \pm 0,02$  ум.од., співвідношення E/A склало  $1,44 \pm 0,005$  ум.од.  $1,47 \pm 0,2$  ум.од., що не відрізняється від показників у здорових осіб. У хворих ПАКА, було виявлено достовірне зниження на 15,7% швидкості раннього діастолічного наповнення (M1), що склало  $66,4 \pm 0,2$  см / с. Відзначалося зменшення на 22,2% співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення і систоли передсердь (співвідношення M1 / M2), що склало  $0,88 \pm 0,002$  ум. од. У хворих групи ПАКА, була виявлена помірно виражена тенденція до сферизації ЛШ, що проявлялося збільшенням індексу сферичності лівого шлуночка (ІСЛШ), який склав  $0,69 \pm 0,02$  ум.од. Відносна товщина стінок ЛШ не відрізнялася від показника у здорових осіб і хворих групи КСХ, що при збільшенні ТЗС ЛШ і ТМШП обумовлено збільшенням порожнини ЛШ. Збільшення потоку в

систоли передсердь призвело до зменшення співвідношення  $E / A$ , яке склало в групі хворих  $0,9 \pm 0,005$  ум.од., що було на 55,6% нижче, ніж у групі КСХ.

Таблиця 3.10.

Показники діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію I-II ФК з ПАКА і КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник ( $M \pm m$ )	Групи			Значимість відмінностей $P_1 P_2 P_3$
	ПАКА (n=228)	КСХ		
		КСХа (n=69)	КСХб (n=148)	
середній вік (років)	$60,33 \pm 0,81$	$52,26 \pm 0,45$	$52,31 \pm 0,46$	$P_1 < 0,05$ $P_2 \ 0,05$ $P_3 \ 0,05$
$M_1$ , см/с	$66,4 \pm 0,2$	$77,1 \pm 0,2$	$77,3 \pm 0,2$	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 \ 0,1$
$M_2$ , см/с	$75,3 \pm 0,2$	$67,3 \pm 0,2$	$66,9 \pm 0,2$	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 \ 0,1$
$M_1/M_2$ , усл.ед.	$0,88 \pm 0,002$	$1,15 \pm 0,003$	$1,16 \pm 0,003$	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 \ 0,1$
$E$ , усл.ед.	$7,6 \pm 0,04$	$9,1 \pm 0,05$	$9,4 \pm 0,05$	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 \ 0,1$
$A$ , усл.ед.	$8,1 \pm 0,03$	$6,3 \pm 0,03$	$6,4 \pm 0,03$	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 \ 0,1$
$E/A$ , усл.ед.	$0,9 \pm 0,003$	$1,44 \pm 0,005$	$1,47 \pm 0,005$	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 \ 0,1$

Примітки: 1)  $P_1$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХа, 2)  $P_2$  – значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХб, 3)  $P_3$  – значимість відмінностей між групами хворих КСХа и КСХб.

Така зміна показників трансмітрального кровотоку свідчить про порушення діастолічного наповнення ЛШ у хворих групи НАКС і характеризує так зване аномальне розслаблення ЛШ. Діастолічна дисфункція подібного типу є наслідком гіпертрофії ЛШ, а також притаманна для осіб, які є старіше 60 років [361, 362].

### 3.3. Характеристика ендотеліальної функції за даними проби з реактивною гіперемією плечової артерії

Дослідженнями останніх років встановлено, що ЕД є одним з головних факторів ініціації та прогресування КСХ [3, 22, 23, 36, 20]. Є патогенетично обґрунтовані докази того, що ЕД сприяє розвитку як КСХ, так і хронічної серцевої недостатності. Прояви ЕД різні, і включають в себе зниження дилатації судин, наростання вазоконстрикції, активацію системи цитокінів та порушення тромборезистентности судинної стінки. Наслідки ЕД включають в себе коронарний вазоспазм, неадекватну вазодилатацію під час фізичного або емоційного навантаження і виникнення тромбозу. Відомо, що ЕД є незалежним чинником ризику розвитку ускладнень ІХС, таких, наприклад, як гострі коронарні події.

Тому стає актуальним раннє виявлення порушень у структурі та функції ендотелію у хворих КСХ з метою їх подальшої корекції, що дозволить поліпшити прогноз і якість життя даної категорії хворих.

У пацієнтів із судинними захворюваннями, зумовленими атеросклерозом або ФР атеросклерозу, відзначається зниження вазодилатації плечової артерії після тимчасового її здавлення з подальшою реперфузією [363 - 365]. Відомо, що нітрогліцерин, донор NO має пряму дію на гладком'язові клітини. У нітрогліцериновій пробі виявляється чутливість міоцитів судин до NO, що діє через цГМФ. Зниження реакції в нітрогліцериновій пробі пов'язане зі зниженням чутливості до NO, або зменшенням утворення цГМФ у гладких м'язах судин [366].

Для оцінки функції ендотелію проводилася проба реактивної гіперемії плечової артерії і проба з нітрогліцерином за методом Celermajer [344]. Розраховувалися: внутрішній діаметр плечової артерії у стані спокою (ДПА), після тимчасової компресії манжеткой тонометра (ДПА<sub>1</sub>) і прийому нітрогліцерину (ДПА<sub>2</sub>), відносне збільшення або зменшення діаметра плечової артерії після тимчасової компресії (відсоток гіперемії - ЕЗВД) і прийому нітрогліцерину (відсоток вазодилатації - ЕНЗВД), максимальна швидкість потоку крові в плечовій артерії у стані спокою (V<sub>max</sub>), а також після прийому нітрогліцерину (V<sub>max1</sub>) і тимчасової компресії (V<sub>max2</sub>). В якості інтегративного показника дисфункції ендотелію використовувався індекс резистентності плечової артерії (IP), що характеризує відношення систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку в судині (індекс Pourcelot).

Результати дослідження представлені в таблиці 3.11.

У хворих КСХ виявлені виражені порушення ендотеліальної функції, що проявлялися у початково знижених показниках внутрішнього діаметра плечової артерії –  $3,85 \pm 0,04$  мм в групі хворих з відсутністю феномена ВІКА і  $3,84 \pm 0,04$  мм в групі хворих з ВІКА. У групі ПАКА даний показник значимо не відрізнявся від групи КСХ і склав  $3,88 \pm 0,04$  мм. Після проведення проби з реактивною гіперемією рівень ендотелійзалежної вазодилатації визначався за відносного зміни ДПА. У хворих КСХ мала місце недостатня ЕЗВД -  $7,27 \pm 0,24\%$  в групі хворих без ВІКА і  $7,55 \pm 0,24\%$  в групі хворих з ВІКА. У групі ПАКА ендотелій-залежна вазодилатація також була недостатня, склавши  $7,22 \pm 0,24\%$ . Статистично значущих відмінностей в групах хворих за даним показником не було ( $p > 0,1$ ). Слід зазначити, що у 14 (6,14%) хворих КСХ і 16 (7%) хворих ПАКА при проведенні проби з реактивною гіперемією визначалася парадоксальна вазоконстрикторна реакція, яка свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію. Такий тип реакції може бути пов'язаний з виникаючим у хворих КСХ дисбалансом між синтезом вазодилаторних і вазоконстрикторних речовин.

Таблиця 3.11.

Показники функції ендотелію у хворих стабільною стенокардією I-II ФК з ПАКА і КСХ за результатами проби з реактивною гіперемією плечової артерії і проби з нітрогліцерином ( $M \pm m$ ).

Показник ( $M \pm m$ )	Групи			Значимість відмінностей $P_1 P_2 P_3$
	ПАКА (n=228)	КСХ		
		КСХа (n=69)	КСХб (n=148)	
середній вік (років)	60,33±0,81	52,26±0,45	52,31±0,46	$P_1 < 0.05$ $P_2 0.05$ $P_3 0,001$
ДПА <sub>0</sub> , мм	3,88±0,04	3,85±0,04	3,84±0,04	$P_1 0.1$ $P_2 0.1$ $P_3 0,1$
ДПА <sub>1</sub> , мм	4,16±0,04	4,13±0,04	4,13±0,04	$P_1 0.1$ $P_2 0.1$ $P_3 0,1$
ЕЗВД, %	7,22±0,24	7,27±0,24	7,55±0,24	$P_1 0.1$ $P_2 0.1$ $P_3 0,1$
ДПА <sub>2</sub> , мм	4,59±0,05	4,57±0,05	4,59±0,05	$P_1 0.1$ $P_2 0.1$ $P_3 0,1$
ЕНЗВД, %	17,99±0,58	18,70±0,58	19,53±0,59	$P_1 0.1$ $P_2 0.1$ $P_3 0,1$
ІР, ум.од.	0,58±0,002	0,58±0,001	0,57±0,001	$P_1 0.1$ $P_2 0.1$ $P_3 0,1$

Примітки: 1) ДПА<sub>0</sub> - вихідний діаметр плечової артерії, 2) ДПА<sub>1</sub> - діаметр плечової артерії після проби з реактивною гіперемією, 3) ДПА<sub>2</sub> - діаметр плечової артерії після проби з нітрогліцерином, 4) ЕЗВД - ендотелійзалежної вазодилатації, 5) ЕНЗВД - ендотелійнезалежної вазодилатація, 6) ІР - індекс резистентності; 7)  $P_1$  - значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХа, 8)  $P_2$  - значимість відмінностей між групою хворих ПАКА групою хворих КСХб, 9)  $P_3$  - значимість відмінностей між групами хворих КСХа и КСХб.

Також встановлено, що внаслідок надмірної активації симпатичної нервової системи у хворих на ІХС підвищується чутливість судинної стінки до пресорних впливів воздействиям [367]. Показник ЕНВД склав у групі ПАКА  $17,99 \pm 0,58$  %, в групі хворих КСХа –  $18,70 \pm 0,58$  %, КСХб –  $19,53 \pm 0,59$  % без достовірної різниці між групами. Відсутність достовірної різниці між групами ще раз свідчить про наявність ураження ендотелію та формуванні ЕД у хворих на ІХС.

Враховуючи можливість помилки в локації плечової артерії при неодноразовому проведенні дослідження, розраховувався також індекс резистентності, що не залежить від величини кута між ультразвуковим променем і судиною. Відзначено значне збільшення ІР у хворих на ішемічну хворобу серця –  $0,58 \pm 0,002$  ум.од. в групах ПАКА і КСХа і  $0,57 \pm 0,002$  ум.од. в групі КСХб. Це свідчить про високу резистентності судин у хворих на ІХС, в основному за рахунок зниження рівня діастолічного кровоплину в судинах.

Таким чином, представлені дані свідчать про значне порушення функції ендотелію у хворих КСХ, незалежно від наявності або відсутності феномена ВІКА, що виражаються в початково зменшеному діаметрі плечової артерії, зниженні ендотелій-залежної вазодилатації та індексу резистентності при збереженні нормальної ендотелій-незалежної вазодилатації плечової артерії не відмінні від таких у хворих з початковим атеросклерозом.

#### 3.4. Ефективність стандартної терапії ІХС у хворих з коронарним синдромом Х

Враховуючи відмінності в клінічній і ангіографічній картині між хворими КСХ і початковим атеросклерозом коронарних артерій, а також ангіографічну неоднорідність хворих КСХ наступним завданням дослідження стала оцінка ефективності медикаментозного лікування даної категорії хворих.

Відповідно до сучасної класифікації ІХС, КСХ відносять в інших форм стенокардії (шифр МКБХ - I20.8). Таким чином, згідно з протоколом наказу

МОЗ № 436 від 02. 07. 2006 р., Першою лінією медикаментозної терапії у пацієнтів даної групи є використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК), бета-блокаторів (БАБ) і дигідропіридинів ретардної форми (ДПРФ) - амлодипін, а при стабільній стенокардії III-IV ФК ДПРФ рекомендовано використовувати для додаткового антиангінального і антигіпертензивного ефекту разом з БАБ [42].

При ІХС амлодипін знаходить застосування у хворих зі стабільною і варіантною стенокардією (включаючи постінфарктних пацієнтів, осіб з хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю). У хворих з ІХС препарат має виразне коронароділятуючу дію, збільшує доставку крові до міокарда, зменшує загальний периферичний опір і знижує постнавантаження ЛШ. Крім того, амлодипін має самостійну виразну антиатеросклеротичну дією. Клінічні ефекти амлодипіну при ІХС включають зменшення кількості, інтенсивності та тривалості ангінальних епізодів та епізодів безбольової ішемії міокарду, при цьому антиангінальну дію більш виражено в порівнянні з низкою інших блокаторів кальцієвих каналів (дослідження CAPЕ II, 2002). Препарат також знижує ризик розвитку коронарних ускладнень у хворих з ІХС [102 – 104].

Але, враховуючи той факт, що пацієнти з КСХ, як правило, до КАГ клінічно не відрізняються від пацієнтів зі стабільною стенокардією атеросклеротичного генезу і на доангіографічному етапі не розпізнаються. Вони згодом залишаються на антиангінальній базисній терапії БАБ, тоді як такої точки докладання для даної групи препаратів у пацієнтів з КСХ немає. Тому нами була зроблена спроба визначити передумови відокремлення та індивідуалізації стратегії і тактики лікування у даної категорії пацієнтів.

Хворі КСХ були розділені на 2 групи. До першої групи (I) увійшли 46 пацієнтів з початковим діагнозом ІХС, стабільної стенокардії, у яких за результатами КАГ виявлені коронарні артерії без ангіографічних ознак атеросклеротичного ураження (КСХ). Пацієнтам першої групи проводилася медикаментозна терапія: БАБ бісопролол у дозі 2,5 – 10 мг на добу та АСК



100 мг/добу, а при підвищених рівнях холестерину – аторвастатин у цільовій дозі 5 – 20 мг на добу. В якості антиангінального препарату при нападах за грудинного болю рекомендувався молсідомін в дозуванні 2 – 4 мг на прийом. Група була розділена на дві підгрупи, в підгрупі I «а» були зібрані дані пацієнтів з ІХС, КСХ з інтактними за даними КАГ коронарними артеріями без ВЗКА (23 пацієнта), в підгрупі I «б» - 23 пацієнта з ВЗКА [12].

До другої групи (II) увійшли 46 пацієнтів з КСХ, ідентичною першої основній групі клінічної ситуацією, яким проводилася медикаментозна терапія, що включає L-аргінін «Тівортін®» 4,2% розчин внутрішньовенно крапельно 100 мл при швидкості до 30 крапель / хв. Добове дозування препарату становила 4,2 грама протягом 10 днів. Потім призначали препарат «Тівортін Аспартат®», розчин для перорального застосування, 5 мл (1г) на прийом 4 рази на добу протягом 10 днів з перервою 10 днів і двома наступними пероральними курсами по 20 днів з перервою у 10 днів. Також пацієнтам призначалися: амлодипін в добовій дозі 2,5 – 10 мг та АСК 100 мг на добу, а при підвищених рівнях холестерину – аторвастатин у цільовій дозі 5 – 20 мг / доб. В якості антиангінального препарату при нападах за грудинного болю рекомендувався молсідомін у дозі 2 – 4 мг на прийом. Залежно від наявності або відсутності ВЗКА, пацієнти також були розподілені на 2 підгрупи, ідентично підгрупам I «а» та I «б».

Контрольну групу (К) склали 23 хворих з діагнозом ІХС: стабільної стенокардії I-II ФК та ПАКА. Лікування в контрольній було аналогічне тому, що в групі I.

Результати оцінювалися через 90 днів від моменту початку лікування. Оцінка якості життя проводилося з використанням Сіетльського опитувальника для пацієнтів зі стенокардією (SAQ).

Показники опитувальника SAQ в динаміці представлений на табл. 3.12.

Таблиця 3.12.

Динаміка суб'єктивних ознак стенокардії за даними опитувальника SAQ у результаті лікування хворих на ІХС з початковим атеросклерозом коронарних артерій та коронарним синдромом Х ( $M \pm m$ ).

Показник		Група К, n=23	Група І, n=46		Група ІІ, n=46	
			Іа, n=23	Іб, n=23	Іа, n=23	Іб, n=23
Обмеження фізичної активності, од.	До лікування	67,63±1,41	66,91±1,36	67,87±1,13	66,79±1,29	68,12±1,10
	Після	71,62±1,49	69,81±1,20	69,20±0,98	76,09±1,65	72,34±1,09
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,05	0,05	0,05	0,001 0,01	0,01 0,05
Стабільність перебігу стенокардії, од.	До лікування	42,39±2,91	43,48±2,34	46,74±1,8	44,57±2,7	45,65±3,18
	Після	53,26±1,8	48,91±2,47	50,00±1,57	58,7±2,54	55,43±2,25
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,01	0,05	0,05	0,001 0,01	0,01 0,05
Частота нападів стенокардії, од.	До лікування	54,78±2,72	54,35±2,86	55,22±3,07	53,91±3,2	56,62±3,38
	Після	67,83±3,15	57,39±2,89	58,7±2,82	63,04±2,91	57,39±2,42
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,01	0,05	0,05	0,05 0,05	0,05 0,05
Задоволеність лікуванням, од.	До лікування	52,17±1,78	51,36±1,76	51,09±1,55	51,90±0,83	52,99±0,87
	Після	58,15±1,73	54,62±1,85	55,71±1,71	60,33±2,06	59,24±2,18
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,05	0,05	0,05	0,01 0,05	0,01 0,05
Якість життя, од.	До лікування	44,57±1,74	43,84±1,87	43,12±1,66	44,57±1,02	43,48±1,07
	Після	49,28±2,46	48,19±1,77	47,83±2,62	49,64±0,84	55,07±2,38
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,05	0,05	0,05	0,05 0,05	0,05 0,05

Примітки: 1)  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2)  $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Іа та Іа і Іб та Іб після лікування.

До початку лікування розбіжностей в показниках між контрольною та групами I і II не було.

Розрахунок за шкалою обмеження фізичної активності показав, що після лікування у пацієнтів контрольної групи (з початковим атеросклерозом коронарних артерій) бальний показник фізичної активності достовірно зріс ( $p < 0,05$ ), також відзначена позитивна достовірна динаміка з боку стабільності перебігу стенокардії, частоти ангінозних нападів, підвищення балів за шкалою задоволеності лікуванням ( $p < 0,01$ ). При цьому по показнику частоти нападів стенокардії після лікування результати в контрольній групі були достовірно ( $p < 0,05$ ) кращими ніж в підгрупах Ia, Ib та IIб. За іншими показниками SAQ статистично значущих розбіжностей після лікування по відношенню до груп I та II не було ( $p > 0,05$ ).

У першій групі після лікування зареєстрована недостовірна динаміка всіх показників опитувальника SAQ як в підгрупі пацієнтів без ВЗКА, так і з ВЗКА ( $p > 0,05$ ), що свідчить про меншу ефективність стандартного лікування у пацієнтів з КСХ.

Результати лікування другої групи продемонстрували значну позитивну динаміку з боку характеристик стану здоров'я пацієнтів з КСХ. Так, відзначена достовірна ( $p < 0,01$ ) позитивна динаміка з боку обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії. Варто також відзначити, що результати лікування достовірно відрізнялися і від таких в групі I, причому при наявності або відсутності ВЗКА. У пацієнтів з КСХ при наявності ВЗКА була відсутня позитивна динаміка по частоті нападів стенокардії та задоволеності лікуванням, що свідчить про те, що звивистість коронарних артерій вимагає додаткового вивчення і, можливо, розробки індивідуальних підходів діагностики та лікування. Варто відзначити, що показник якості життя за даними опитувальника SAQ після лікування достовірно покращився тільки у підгрупах амлодипіну ( $p < 0,05$ ). При цьому мала місце достовірна різниця після лікування між групами Ib та IIб. Це

свідчить про перевагах амлодипину в порівнянні зі стандартною терапією бета-блокаторами для лікування пацієнтів з коронарним синдромом Х.

Також була проведена порівняльна характеристика переносимості фізичного навантаження і коронарного резерву за даними стрес-тесту велоергометрії в групах пацієнтів з КСХ (основних) і контрольної – початкового атеросклерозу (табл. 3.13.).

В КГ лікування призвело до достовірного покращання толерантності до фізичного навантаження (по максимальній потужності навантаження) та подвійного добутку зниження ФК стеокадії ( $p < 0,05$ ).

В групі І, де також, як і КГ основним антиангінальним препаратом був БАБ – бісопролол, після лікування показники ВЕМ достовірного покращання не досягли.

Проте, в результаті 90-денного застосування L-аргініну у поєднанні з амлодипіном у пацієнтів з неатеросклеротичною ІХС відзначається достовірне збільшення показника максимальної потужності навантаження навантаження ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно), у підгрупах застосування бета-блокаторів достовірного приросту не відбулося ( $p > 0,1$ ).

Також слід зазначити достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження ФК хворих на ІХС з ВЗКА в групі ІІ, як в порівнянні з контрольною групою так і з групою І, в яких ФК ІХС в результаті лікування знизилася недостовірно, що в черговий раз свідчить про більшу ефективність дигідропіридинів у порівнянні з бета-блокаторами у пацієнтів з неатеросклеротичною ІХС.

Але результати групи ІІ, де основним антиангінальним препаратом був амлодипін, свідчать про недостатню ефективність також і медикаментозної терапії (як з використанням БАБ, так і АК) в лікуванні хворих на КСХ, особливо у хворих з наявністю феномену ВЗКА. Так, незважаючи на покращення суб'єктивного стану, у пацієнтів з КСХ при наявності ВЗКА була відсутня позитивна динаміка по частоті нападів стенокардії та задоволеності лікуванням. Покращення об'єктивних ознак стенокардії,

зокрема зниження її ФК у пацієнтів з КСХ, все одно не досягало рівня, що є бажаним.

Таблиця 3.13.

Динаміка об'єктивних ознак стенокардії за даними велоергометрії у хворих на ІХС з початковим атеросклерозом коронарних артерій та коронарним синдромом Х ( $M \pm m$ ).

Показник		Група К, n=23	Група І, n=46		Група ІІ, n=46	
			Іа, n=23	Іб, n=23	Іа, n=23	Іб, n=23
Мах потуж- ність наванта- ження, кгс · м / с	До лікуванн я	9,53±0,35	9,76±0,26	9,65±0,39	9,58±0,39	9,62±0,3
	Після лікуванн я	10,53±0,33	10,20±0,16	10,13±0,33	10,55±0,24	11,09±0,3
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,05	0,1	0,1	0,05 0,1	0,01 0,05
Подвій- ний добуток , од.	До лікуванн я	231,67±2,9 2	232,27±3,8 3	234,86±4,1 2	234,83±4,5 6	237,14±2,9 3
	Після лікуванн я	243,14±3,8 9	237,62±3,4 7	239,67±3,7 0	248,90±4,6 7	256,04±4,7 5
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,05	0,1	0,1	0,05 0,05	0,01 0,01
ФК хворих ІХС, од	До лікуванн я	2,26±0,09	2,22±0,09	2,22±0,11	2,17±0,08	2,13±0,07
	Після лікуванн я	2,00±0,09	2,09±0,06	2,04±0,08	1,96±0,04	1,83±0,08
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$	0,05	0,1	0,1	0,05 0,05	0,05 0,05

Примітки: 1)  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2)  $P_{\text{Іа-Іа, Іб-Іб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Іа та Іа і Іб та Іб після лікування

Таким чином, наведені результати демонструють, що в основі неатеросклеротичних форм ІХС лежать дещо інші патогенетичні механізми, і

для лікування ІХС неатеросклеротичного генезу потрібна корекція цих ланок патогенезу, і насамперед, ендотеліальної дисфункції. Медикаментозна терапія з використанням основних антиангінальних препаратів – БАБ та АК є недостатньо ефективною.

Висновки:

1. Проведено структурний аналіз всіх КАГ, проведених в лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Свята Катерина – Одеса». За даними коронарних ангиографій, зустрічальність коронарного синдрому Х (відсутність атеросклеротичного ураження коронарних артерій) склала 14,7% серед усіх випадків стабільної ІХС. Показано, що більшість пацієнтів з КСХ є особами працездатного віку, що визначає значимість даної патології.
2. Виражена звивистість коронарних артерій зустрічається досить часто у пацієнтів з коронарним синдромом Х – більш ніж у 2/3 випадків (68,2%), причому достовірно ( $p = 0,01$ ) частіше у жінок (61,5%).
3. У пацієнтів з ІХС, коронарним синдромом Х і вираженою звитістю коронарних артерій напади стенокардії зустрічалися достовірно частіше, ніж у пацієнтів з об'єктивними ознаками ішемії міокарда та інтактними коронарними артеріями ( $p < 0,01$ ).
4. Існує достовірна залежність між кількістю нападів стенокардії та звитістю коронарних артерій у пацієнтів з ІХС та коронарним синдромом Х (коефіцієнт кореляції – (-0,72), що описується рівнянням регресії:  $yx = -0.11x + 12.65$ ).
5. На нашу думку, є необхідність враховувати наявність феномена вираженої звитості коронарних артерій у пацієнтів з ІХС та коронарним синдромом Х, а також, внаслідок наявної у них відмінної від інших випадків синдрому Х клінічної картини, розглянути окрему стратегію і тактику лікування.
6. Стандартна терапія ІХС, як антиангінальних препаратів включає бета-блокатори недостатньо ефективна у пацієнтів з коронарним синдромом Х і не призводить до вірогідного зменшення суб'єктивних і об'єктивних ознак

ішемії міокарда як у пацієнтів з вираженою звитістю коронарних артерій, так і без даного феномена.

7. Терапія пацієнтів з ІХС та коронарним синдромом Х, що в якості антиангінальних препаратів включає дигідроперидинові антагоністи кальцію III покоління більш ефективна, чим терапія бета-блокаторами і призводить до достовірного зменшення суб'єктивних і об'єктивних ознак ішемії міокарду незалежно від наявності феномена вираженої звитості коронарних артерій, але все одно не призводить до повного регресу ішемії.

#### Список праць, опублікованих за темою розділу:

1. Маркина Е. В. Возможности применения физиотерапевтических методов лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным синдромом Х / Д. М. Себов, Е. В. Маркина, Е. О. Пенина // Актуальные вопросы транспортной медицины. — 2012. — № 2 (28). — С. 21—28. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, клінічні дослідження, статистичний аналіз результатів).*

2. Маркина Е. В. Патологическое обоснование применения L-аргинина и амлодипина у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным синдромом Х / Д. М. Себов, Е. В. Маркина, Е. О. Пенина // Актуальні питання транспортної медицини. — 2013. — № 2, т. II. — С. 53—56. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, клінічні дослідження, статистичний аналіз результатів).*

3. Маркина Е. В. Особенности морфологии коронарных артерий у пациентов с коронарным синдромом Х по данным ангиографии / Д. М. Себов, Е. В. Маркина // Вестник Российской военно-морской академии. — 2013. — № 4 (44). — С. 95—98. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, клінічні дослідження, статистичний аналіз результатів).*

4. Маркина Е. В. Применение L-аргинина и амлодипина в лечении стабильной ишемической болезни сердца / Д. М. Себов, Е. В. Маркина // Сімейна медицина. — 2014. — № 3 (53). — С. 98—101. *(Дисертантом*

*проведено аналіз джерел літератури, клінічні дослідження, статистичний аналіз результатів).*

5. Маркина Е. В. Особенности липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца и коронарным синдромом X / Д. М. Себов, Е. В. Маркина // Астраханский медицинский журнал. — 2015. — № 3. — С. 35—39. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, клінічні дослідження, статистичний аналіз результатів).*

6. Маркина Е. В. Анализ липидного профиля у пациентов с атеросклеротической и неатеросклеротической формой ИБС / Д. М. Себов, Е. А. Якименко, Е. В. Маркина // Національні стандарти та індикатори якості діагностики і лікування внутрішніх хвороб 2010–2011 рр. : V Південноукраїнська наук.-практ. конф. — Одеса, 2010. — С. 66—67. *(Дисертантом проведено клінічне спостереження, статистичний аналіз, підготовку тез до друку).*

7. Коронарный синдром X: заболевание со многими «неизвестными» / Д. М. Себов, Е. А. Якименко, Е. О. Пенина, Е. В. Маркина // Проблемы и инновации современного общества: междунар. науч.-практ. конф. — Астрахань, 2011. — С. 216. *(Дисертантом проведено клінічне спостереження, статистичний аналіз, підготовку тез до друку).*

8. К вопросу эффективности лечения больных с коронарным синдромом X / Д. М. Себов, Е. А. Якименко, Е. В. Маркина, Е. О. Пенина // Актуальні питання діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів : наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — Одеса, 2012. — С. 34. *(Дисертантом проведено клінічне спостереження, статистичний аналіз, підготовку тез до друку).*



## РОЗДІЛ IV

### ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОСНУ ТА ОЗОНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІХС З КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ X

4.1. Вплив електричного та озонотерапії на показники ендотеліальної функції, суб'єктивних та об'єктивних показників стенокардії в комплексному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом X на стаціонарному етапі (після I курсу фізіотерапії)

Причина ішемії міокарда при КСХ вивчена недостатньо, однак є докази, що основним патогенетичним механізмом є ЕД [34, 122, 26, 123, 124, 126, 127, 128, 129, 131, 136].

Ендотеліальна функція здійснюється завдяки синтезу у ендотелії низки біологічно активних речовин, головною з котрих є оксид азоту (NO). Основним стимулятором активності оксиду азоту є напруга зсуву [178]. Утворення NO збільшується також під дією ацетилхоліну, кінінів, серотоніну, катехоламінів [180]. При інтактному ендотелії більшість вазодилататорів (гістамін, брадикінін, ацетилхолін та ін.) викликають ефект через NO [368]. Нітрогліцерин справляє пряму дію на гладком'язові клітини, являючись донором NO. У нітрогліцериновій пробі виявляється чутливість міоцитів судин до NO, що діє через цГМФ. Зниження амплітуди реакції в нітрогліцериновій пробі може бути пояснено або зниженням чутливості до NO, або зменшенням утворення цГМФ у гладком'язових клітинах судин [366].

В біологічних системах NO є досить нестійким сполученням, період півжиття якого становить 2-30 сек [148, 369, 370]. Дефіцит NO може виникати внаслідок зниження експресії або транскрипції NO-синтетази, недостатністю аргініну, підвищенням руйнуванням вільними радикалами [380, 381, 189, 120]. Дефіцит NO може також виникати у зв'язку з накопиченням ендогенних інгібіторів, таких як асиметричний діметіларгінін (АДМА) [374, 371]. Здатність АДМА інгібувати NO-синтетазу у хворих з хронічною

нирковою недостатністю вперше була показана у дослідженні P. Vallance та співавторів ще у 1992 році [374].

При оцінці функцію ендотелію рівень NO визначити неможливо, але можливо визначення рівня інгібітору синтезу NO – АДМА, який корелює з рівнем оксиду азоту [373, 374]. АДМА є ендogenous інгібітором NOS, що створюється в процесі метилірування залишків аргініну деяких клітинних протеїнів [375 – 377]. Являючись структурним аналогом L-аргініну, АДМА має здатність інгібувати синтазу NO, що призводить до зменшення утворення NO в кровоносних судинах і інших тканинах [378]. Нормальні значення АДМА становлять 0,26-0,64 мкм/л. [375].

Рівень АДМА вважається маркером ЕД, встановлено зв'язок між рівнем АДМА та продукцією NO [373, 376, 378]. При внутрішньоартеріальному введенні АДМА здоровим особам, виникає вазоконстрикція та підвищення адгезії ендотеліоцитів [376]. Рівень АДМА також розглядається як предиктор серцево-судинної захворюваності та смертності [204, 380 – 384]. Підвищення рівня АДМА у хворих з КСХ асоційоване з підвищенням вмісту ендотеліну-1 та зниженням інсулін-індуцібельних інкрементів плазматичних NO і цГМФ, при чому ці ефекти АДМА нівелюються внутрішньовенним введенням L-аргініну [385, 386]. Підвищений АДМА в 3,9 разів збільшує ризик гострих коронарних подій [382, 383].

В останній час модулювання перебігу ІХС та її ускладнень шляхом поліпшення функції ендотелію роздивляється як одна з головних задач лікування [282]. В цьому зв'язку дослідження, що спрямовані на пошук найбільш оптимального як фармакологічного, так і немедикаментозного агента, здатного, поряд з антиішемичним ефектом, знижати вираженість та, по можливості, сприяти зворотньому розвитку ЕД, є вельми актуальними.

Сучасні антиангінальні препарати можуть в різному ступеню забезпечувати корекцію ЕД. Наприклад, нітрати, незважаючи на здатність незалежно від функціонального стану ендотелію віддавати NO на стінки судин, не призводять до тривалого поліпшення ендотелій-залежної судинній

регуляції [Dzau V.J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. // Arch Intern Med, 1993; 153. – P. 937-942.], що обумовлює низьку довготривалу ефективність цієї групи по відношенню впливу на ЕД.

З ангіангінальних препаратів найкраще на корекцію ЕД впливають АК дігідропіридинового ряду. В експериментальних та клінічних дослідженнях було показано, що представники даної групи поліпшують ендотеліозалежну вазодилатацію за рахунок зростання рівня NO [113,114, 235]. При цьому основним механізмом підвищення NO є антиоксидантна дія АК, підвищення активності супероксиддисмутази, зменшення руйнування NO [114,]. Тим не менш, було показано, що вазодилатуючий ефект дігідропіридинів висвітлюється тільки при збереженому ендотелії [117], в той час як відомо, що вже на початкових субклінічних стадіях ІХС має місце ЕД [6, 30].

Враховуючи, що ЕС зменшує реакції адренергічного збудження на молекулярно-клітинному рівні та коригує мембрано-клітинну активність, а ОТ активує АС, сприяє нормалізації ФЕ, реологічних властивостей крові, підвищує фібринолітичну активність, нормалізує ліпідний спектр та процеси перекісного окислення, було припущено, що ці преформовані ФФ можуть бути використані для корекції ЕД у хворих на КСХ.

Відповідно до задач дослідження оцінювався вплив ЕС та ОТ на функціональний стан ендотелію в комплексному лікуванні КСХ.

Для вивчення ФЕ використовували ехолокацію високого розрешення та доплерографію плечової артерії за методом Selertmajer [345] до і після тимчасової оклюзії артерії манжетою тонометра та сублінгвального прийому 1 мг нітрогліцерину. Розраховували: внутрішній діаметр плечової артерії в стані спокою (ДПА), після тимчасової компресії манжеткою тонометру (ДПА<sub>1</sub>) та прийому нітрогліцерину (ДПА<sub>2</sub>), відносне збільшення чи зменшення діаметру плечової артерії після тимчасової компресії (процент гіперимії - ЕЗВД) і прийому нітрогліцерину (процент вазодилатації – ЕНЗВД), максимальна швидкість потоку крові в плечової артерії в стані спокою (V<sub>max</sub>), а також після прийому нітрогліцерину (V<sub>max1</sub>) і тимчасової

оклюзії ( $V_{\max 2}$ ). Як інтегративний показник дисфункції ендотелію визначався індекс резистентності плечової артерії (IP), що характеризує відношення систолічної та діастолічної швидкості крові в судині (індекс Pourcelot).

Неінвазивну оцінку ФЕ при пробі з реактивною гіперемією плечової артерії можливо вважати валідним тестом оскільки він досить широко застосовується при клінічних дослідженнях вітчизняними та закордонними дослідниками у тому числі для діагностики ЕД при ІХС, є зв'язк між реакцією КА на ацетилхолін та ЕЗВД ПА, та виступає як прогностичний фактор серцево-судинного ризику [386 - 395].

Результати оцінки ФЕ за допомогою доплерометричного вимірювання діаметру плечової артерії у спокою та під час проби з реактивною гіперемією і нітрогліцерином, до та після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії), представлені в таблиці 4.1.

В відповідності до наведених даних, у хворих усіх груп зміна діаметру плечової артерії при пробі з реактивною гіперемією після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) не була достовірною ( $p > 0,1$ ), тому покращення показника ЕЗВД в усіх групах за виключенням групи Па не отримала достовірну значущість ( $p=0,1$ ) при цьому наявність ВЗКА не впливала на результат лікування по показнику зміни ДПА. Дані основної групи Па також не показали достовірну відміну в порівнянні з результатами до лікування за показником ДПА<sub>0</sub>, ДПА<sub>1</sub>, однак була достовірна різниця по показнику ЕЗВД ( $p < 0,05$ ). За показниками ДПА<sub>0</sub>, ДПА<sub>1</sub> та ЕЗВД хворі в групах значимої різниці друг між другом як до так і після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) не мали, але ці показники після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) мали тенденцію до покращення. Показники ДПА<sub>2</sub> при пробі з нітрогліцерином, та відповідно ЕЗВД, які відображають реакцію гладеньких м'язів судин на NO, залишалися у всіх групах у рамках норми як до так і після стаціонарного

етапу лікування (I курсу фізіотерапії) без значних розбіжностей в групах і між групами до та після лікування.

Таблиця 4.1.

Динаміка показників функції ендотелію під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
ДПА <sub>0</sub> мм	До лікування	3,80±0,05	3,83±0,05	3,81±0,05	3,83±0,05	3,81±0,05	3,82±0,05
	Після I курсу	3,82±0,05	3,84±0,05	3,84±0,05	3,85±0,05	3,83±0,05	3,83±0,05
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
ДПА <sub>1</sub> мм	До лікування	4,12±0,05	4,13±0,05	4,13±0,05	4,12±0,05	4,12±0,05	4,15±0,05
	Після I курсу	4,18±0,06	4,18±0,06	4,21±0,06	4,21±0,06	4,22±0,06	4,21±0,06
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
ЕЗВД %	До лікування	7,85±0,56	7,83±0,54	8,39±0,56	7,57±0,56	8,14±0,53	8,65±0,52
	Після I курсу	9,40±0,72	8,85±0,65	9,64±0,75	9,35±0,73	10,18±0,73	9,92±0,72
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,05 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
ДПА <sub>2</sub> мм	До лікування	4,56±0,05	4,52±0,05	4,57±0,05	4,58±0,05	4,54±0,05	4,56±0,05
	Після I курсу	4,58±0,07	4,57±0,07	4,58±0,07	4,60±0,07	4,59±0,07	4,57±0,07
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
ЕНЗВД %	До лікування	19,89±0,88	18,01±0,85	19,83±0,88	19,59±0,88	18,85±0,86	19,36±0,88
	Після I курсу	19,90±0,85	19,01±0,87	19,27±0,84	19,48±0,86	19,84±0,87	19,32±0,86
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1

Примітки: 1) R<sub>до-після</sub> – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2) R<sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3) R<sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub> – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування;

Враховуючи, що має місце кореляція між зниженням вазоділятуючої відповіді та рівнем асиметричного діметіларгініну (АДМА) [377, 385], для оцінки впливу лікування досліджували рівень АДМА до та після стаціонарного етапу лікування (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2.

Динаміка показників функції ендотелію під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ на стаціонарному етапі (після I курсу фізіотерапії), ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
АДМА	До лікування	0,75±0,05	0,76±0,05	0,79±0,05	0,78±0,05	0,77±0,05	0,78±0,05
	Після I курсу	0,68±0,04	0,69±0,04	0,71±0,04	0,70±0,04	0,70±0,04	0,69±0,04
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Примітки: 1)  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2)  $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3)  $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування;

Початковий рівень АДМА у пацієнтів контрольних та основних груп перевищував референтні показники (в середньому на 17,6%). В результаті стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) також як і механічні показники ентеліальної функції показник рівня АДМА достовірно ( $p=0,1$ ) не змінився. Однак і за цим показником після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) просліджувалася тенденція до нормалізації. Також після стаціонарного етапу лікування оцінювалася динаміка суб'єктивних та об'єктивних ознак ішемії міокарду за даними SAQ та об'єктивних ознак ішемії міокарду за даними ВЕМ [346].

Результати оцінки суб'єктивних показників стенокардії, стану здоров'я і якості життя за даними опитувальника SAQ в результаті стаціонарного етапу (I курсу фізіотерапії) представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

Динаміка показників стану здоров'я за даними опитувальника SAQ під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ після стаціонарного етапу (І курсу фізіотерапії), ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
Обмеження фізичної активності, од.	До лікування	66,79±1,29	68,12±1,10	66,79±1,09	67,05±1,08	66,68±1,29	67,21±1,07
	Після лікування	69,23±1,28	68,73±1,17	69,56±1,28	69,31±1,23	68,84±1,24	69,53±1,25
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
Стабільність перебігу стенокардії, од.	До лікування	44,57±2,7	45,65±3,18	45,17±1,47	45,15±2,11	45,13±1,94	44,46±1,89
	Після лікування	47,22±2,35	47,84±2,28	48,55±1,31	48,33±1,94	47,86±1,85	47,02±1,91
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
Частота нападів стенокардії, од.	До лікування	53,91±3,2	56,62±3,38	55,01±2,12	55,14±1,97	54,19±2,64	54,33±2,39
	Після лікування	58,12±3,05	56,55±3,12	58,96±1,208	57,66±2,20	58,00±2,19	57,38±2,18
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
Зодоволення лікуванням, од.	До лікування	51,90±0,83	52,99±0,87	52,40±1,02	51,88±0,99	51,24±1,22	52,02±1,08
	Після лікування	55,16±1,42	55,82±1,83	56,08±1,33	55,23±1,37	55,10±1,45	55,60±1,39
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,05 0,1	0,1 0,1	0,05 0,1 0,1	0,05 0,1 0,1
Якість життя, од.	До лікування	44,57±1,02	43,48±1,07	44,57±1,02	43,83±1,07	44,04±0,74	43,48±1,07
	Після лікування	45,97±1,17	45,87±1,19	46,98±1,20	46,25±1,21	46,25±1,23	46,13±1,25
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1

Примітки: 1)  $R_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2)  $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3)  $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування;

За результатами стаціонарного етапу лікування (після I курсу фізіотерапії) в контрольній групі та в основних групах були отримані результати с тенденцією до покращення ряду показників. Так, мали місце недостовірне поліпшення ( $p=0,1$ ) зі сторони обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя. Але у хворих основної групи I, в яких до терапевтичного комплексу були залучені процедури електросну та основної групи II, в яких були застосовані процедури електросну та озонотерапії після стаціонарного етапу лікування (I процедури фізіотерапії) показники задоволення лікуванням та якості життя були статистично значимо ( $p<0,05$ ) кращі, при відсутності достовірних розбіжностей в порівнянні з контрольною групою та між собою. Тільки в основної групі I, в підгрупі хворих з ВЗКА не було статистично значущої різниці в порівнянні зі станом до лікування.

Результати дослідження об'єктивних ознак ішемії міокарду за даними ВЕМ після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) представлені у таблиці 4.4.

За даними ВЕМ після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) при тенденції к покращенню таких показників як подвійний добуток, максимальна потужність навантаження статистично значимого підвищення цих показників не було. Виключення склала група IIa, у хворих якої реєструвалося достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення максимальної потужності навантаження. Функціональний клас стенокардії у хворих усіх груп достовірно не змінився.



Таблиця 4.4.

Динаміка показників велоергометрії під впливом озонотерапії та електросну після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група (n=46)		Основна група I (n=46)		Основна група II (n=46)	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Іа, n=23	Іб, n=23	ІІа, n=23	ІІб, n=23
Максимальна потужність навантаження Кгс м/сек	До лікування	9,58±0,39	9,62±0,3	9,79±0,36	9,55±0,38	9,68±0,39	9,42±0,37
	Після I курсу	10,27±0,34	10,19±0,32	10,55±0,31	10,42±0,29	10,80±0,29	10,25±0,32
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Іа-ІІа, Іб-ІІб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,05 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
Подвійний добуток, од.	До лікування	234,83±4,56	237,14±2,93	236,12±3,52	235,24±3,92	235,13±3,83	234,55±3,91
	Після I курсу	241,22±4,45	243,88±3,91	245,65±3,94	244,12±3,88	245,27±3,85	243,38±3,79
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Іа-ІІа, Іб-ІІб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
Функціональний клас стенокардії	До лікування	2,17±0,09	2,13±0,07	2,16±0,08	2,14±0,07	2,16±0,08	2,14±0,07
	Після I курсу	2,17±0,09	2,12±0,08	2,16±0,08	2,14±0,07	2,12±0,08	2,14±0,07
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> R <sub>Іа-ІІа, Іб-ІІб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1

Примітки: 1) R<sub>до-після</sub> – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2) R<sub>К-ОІ, К-ОІІ</sub> – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3) R<sub>Іа-ІІа, Іб-ІІб</sub> – значимість розбіжностей між підгрупами Іа та ІІа і Іб та ІІб основних груп після лікування;

Таким чином, після стаціонарного етапу лікування (I курсу фізіотерапії) у хворих на ІХС з КСХ, незалежно від феномену ВЗКА мала місце тенденція к покращенню показників функції ендотелію, об'єктивних проявів ішемії міокарду без статистично значимих розбіжностей до та після стаціонарного етапу лікування, за виключенням групи хворих без феномену ВЗКА, які отримували процедури ЕС в сполученні з ОТ, де статистично значимо відрізнялися показники ЕЗВД та максимальної потужності навантаження після лікування, але без значимих розбіжностей в порівнянні з хворими інших груп.

Враховуючи, що тенденція к покращенню ендотеліальної функції та толерантності до фізичного навантаження була більш виражена у хворих основних груп, та літературні дані, що указують на більш виражений ефект ЕС та ОТ при повторенні процедур, було прийнято рішення провести три курси фізіотерапії відповідно до обраного фізичного фактору з інтервалом у 10 днів і провести оцінку стану ендотеліальної функції, суб'єктивних та об'єктивних ознак ішемії, електрогенезу міокарду та структурно-геометричних показників серця після цього курсу (на амбулаторному етапі комплексного відновлювального лікування).

4.2. Вплив електросну та озонотерапії на показники ендотеліальної функції в комплексному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х.

Результати оцінки функції ендотелію за допомогою доплерометричного визначення діаметру плечової артерії у спокою та під час проби з реактивною гіперемією і нітрогліцерином, до та після курсу лікування на стаціонарному та амбулаторному етапі, представлені в таблиці 4.5.

У контрольній групі зміна діаметру плечової артерії після проби з реактивною гіперемією була достовірною ( $p < 0,001$ ), тому покращення показника ЕЗВД після лікування отримала достовірну значущість ( $p < 0,01$ ) незалежно від наявності ВЗКА. Дані основної групи I показали достовірну відміну в порівнянні з результатами до лікування, зокрема за показником ДПА<sub>0</sub>, ДПА<sub>1</sub> та, відповідно ЕЗВД ( $p < 0,01$ ). Результати даних основної групи II після лікування були також статистично значуще ( $p < 0,001$ ) краще за усіма показниками що перелічені. При цьому показники ДПА<sub>0</sub>, ДПА<sub>1</sub> та ЕЗВД в основних групах були достовірно ( $p < 0,05$ ) краще, ніж у контрольній групі, без значимої різниці друг між другом, що доводить максимальний та односпрямований коригуючий вплив ЕС та ОТ на функцію ендотелію.

Таблиця 4.5.

Динаміка показників функції ендотелію під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
ДПА <sub>0</sub> мм	До лікування	3,80±0,05	3,83±0,05	3,81±0,05	3,83±0,05	3,81±0,05	3,82±0,05
	Після лікування	4,14±0,05	4,15±0,05	4,16±0,05	4,15±0,05	4,16±0,05	4,14±0,05
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	<0,001	<0,001	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05 0,1	<0,001 <0,05 0,1
ДПА <sub>1</sub> мм	До лікування	4,12±0,05	4,13±0,05	4,13±0,05	4,12±0,05	4,12±0,05	4,15±0,05
	Після лікування	4,65±0,06	4,64±0,06	4,80±0,06	4,76±0,06	4,78±0,06	4,74±0,06
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	<0,001	<0,001	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05 0,1	<0,001 <0,05 0,1
ЕЗВД %	До лікування	8,9±0,56	8,33±0,54	8,40±0,56	8,62±0,56	8,14±0,53	8,65±0,52
	Після лікування	11,35±0,81	11,80±0,80	15,38±0,85	14,70±0,85	16,02±0,78	14,74±0,78
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	<0,001	<0,001	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05 0,1	<0,001 <0,05 0,1
ДПА <sub>2</sub> мм	До лікування	4,56±0,05	4,52±0,05	4,57±0,05	4,58±0,05	4,54±0,05	4,56±0,05
	Після лікування	4,96±0,07	4,97±0,07	4,98±0,07	4,98±0,07	4,99±0,07	4,96±0,07
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05 0,1	<0,01 <0,05 0,1
ЕНЗВД %	До лікування	19,89±0,88	18,01±0,85	19,83±0,88	19,59±0,88	18,85±0,86	19,36±0,88
	Після лікування	19,80±0,81	19,76±0,87	19,70±0,81	20,00±0,81	19,95±0,81	19,80±0,81
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1
ІР ПА ум.од.	До лікування	0,57±0,02	0,58±0,02	0,57±0,02	0,58±0,02	0,58±0,02	0,59±0,03
	Після лікування	0,55±0,02	0,55±0,02	0,50±0,02	0,52±0,02	0,52±0,02	0,51±0,02
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	<0,05 0,2	<0,05 0,2	<0,05 0,2 0,1	<0,05 0,2 0,1

Примітки: 1) R<sub>до-після</sub> – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2) R<sub>К-ОІ, К-ОП</sub> – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3) R<sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub> – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування;

Також у хворих основних груп реєструвалося зниження ІР ПА ( $p < 0,05$ ). В групі Іа з  $0,58 \pm 0,02$  до  $0,52 \pm 0,02$  ум.од., Іб  $0,59 \pm 0,03$  до  $0,51 \pm 0,02$ ; в групі Іа та Іб з  $0,57 \pm 0,02$  до  $0,50 \pm 0,02$  та  $0,58 \pm 0,02$  до  $0,52 \pm 0,02$  відповідно. В контрольній групі достовірного покращення ІР ПА не сталося.

Враховуючи, що має місце кореляція між зниженням вазоділятуючої відповіді та рівнем асиметричного диметиларгініну (АДМА) [379, 387], для оцінки впливу лікування на функцію ендотелію досліджували рівень АДМА до та після лікування, Результати представлені у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Динаміка рівня асиметричного диметиларгініна під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Іа, n=23	Іб, n=23	Іа, n=23	Іб, n=23
АДМА	До лікування	$0,75 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,05$
	Після лікування	$0,58 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Іа-ІІа, Іб-ІІб}}$	<0,02	<0,02	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05	<0,001 <0,01 <0,05	<0,001 <0,01 <0,05

Примітки: 1)  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2)  $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3)  $P_{\text{Іа-ІІа, Іб-ІІб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Іа та Іа і Іб та Іб основних груп після лікування;

Початковий рівень АДМА у пацієнтів контрольних та основних груп перевищував референтні показники (в середньому на 17,6%). В результаті лікування у контрольній та основних групах I і II рівень АДМА достовірно знизився після лікування. Але в основних групах на відміну від контрольної рівень АДМА був достовірно нижче ( $p < 0,01$ ), що доказує коригуючий вплив ОТ та ЕС на маркер ЕД – асиметричний диметиларгінін. При цьому рівень АДМА в основній групі II був достовірно нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у групі електросну, що свідчить про більш виражений вплив озонотерапії на ЕД.

4.3. Вплив електросну та озонотерапії на суб'єктивні і об'єктивні показники ішемії міокарду в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х.

Клінічну ефективність електросну та озонотерапії оцінювали за суб'єктивними і об'єктивними показниками. Для інтегральної оцінки суб'єктивних показників використовували Сіетлський опитувальник для пацієнтів зі стабільною стенокардією (SAQ). Опитувальники заповнювалися пацієнтами до та після лікування. Оцінювалися ступень обмеження фізичної активності, стабільність перебігу захворювання, частота ангінозних нападів, задоволення лікуванням, якість життя та стан здоров'я [347].

Для об'єктивної оцінки результатів лікування до та після курсу лікування проводили ВЕМ та добове (Холтеровське) моніторування ЕКГ.

Стрес-тест ВЕМ виконувалася за стандартним протоколом Брюса. Оцінювалися: пікова потужність навантаження, подвійний добуток та, як результат, функціональний клас стенокардії.

При добовому моніторингу ЕКГ оцінювали наступні показники: джерело, частоту і характер ритму, наявність надшлуночкових та шлуночкових аритмій (НША, ША) у тому числі кількість надшлуночкових (НШЕ) і шлуночкових (ШЕ) екстрасистол, середньодобову їх кількість, а також їх зв'язок з епізодами ішемії міокарду та частотою серцевого ритму.

Оцінку шлуночкових порушень серцевого ритму (ША) проводили з урахуванням класифікації за Лауном та Вольфом (1971) і Биггером (1994) [6].

При аналізі ішемії міокарду, критеріями ішемії вважали горизонтальну чи косонисходящу депресію сегменту ST, більш чим на 1мм, тривалістю більше 1 хвилини і терміном між епізодами не менш, ніж 1 хвилина; чи елевацію сегменту ST більш, ніж 2 мм;

Результати оцінки суб'єктивних показників стенокардії, стану здоров'я і якості життя за даними опитувальника SAQ представлені у таблиці 4.7.

За результатами лікування в контрольній групі були отримані позитивні результати по ряду показників.

Таблиця 4.7.

Динаміка показників стану здоров'я за даними опитувальника SAQ під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ.

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
Обмеження фізичної активності, од.	До лікування	66,79±1,29	68,12±1,10	66,79±1,09	67,05±1,08	66,68±1,29	67,21±1,07
	Після лікування	76,09±1,65	72,34±1,09	78,88±1,15	76,46±1,19	80,27±1,16	76,73±1,20
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,01	0,001 0,05	0,01 0,05	0,001 0,05	0,01 0,05
Стабільність перебігу стенокардії, од.	До лікування	44,57±2,7	45,65±3,18	45,17±1,47	45,15±2,11	45,13±1,94	44,46±1,89
	Після лікування	58,7±2,54	55,43±2,25	65,4±1,68	62,12±1,87	66,34±1,71	63,24±1,85
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,01	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05
Частота нападів стенокардії, од.	До лікування	53,91±3,2	56,62±3,38	55,01±2,12	55,14±1,97	54,19±2,64	54,33±2,39
	Після лікування	63,04±2,91	57,39±2,42	70,46±1,98	67,52±2,10	71,12±2,14	67,41±2,36
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,8	0,05 0,05	0,01 0,05	0,05 0,05	0,05 0,05
Зодовolenня лікуванням, од.	До лікування	51,90±0,83	52,99±0,87	52,40±1,02	51,88±0,99	51,24±1,22	52,02±1,08
	Після лікування	60,33±2,06	59,24±2,18	66,14±2,12	63,66±1,76	65,35±1,16	64,07±1,31
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,04	0,05	0,001 0,05	0,001 0,1	0,001 0,05	0,001 0,08 0,05
Якість життя, од.	До лікування	44,57±1,02	43,48±1,07	44,57±1,02	43,83±1,07	44,04±0,74	43,48±1,07
	Після лікування	49,64±0,84	55,07±2,38	52,71±1,04	54,99±1,11	53,38±1,27	56,00±1,28
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,04	0,05	0,001 0,01	0,001 0,1	0,001 0,01	0,001 0,1 0,05

Примітки: 1.  $R_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2.  $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3.  $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування;

Так, мали місце достовірне поліпшення ( $p < 0,05$ ) зі сторони обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя. Але у пацієнтів з ВЗКА була відсутня достовірна ( $p > 0,1$ ) позитивна динаміка по відношенню до частоти нападів болю ( $56,62 \pm 3,38$  од та  $57,39 \pm 2,42$  од), що свідчить про недостатню ефективність медикаментозної терапії у хворих на КСХ з синдромом ВЗКА, і необхідності подальшого вивчення клінічної значущості ВЗКА та патогенетичного обґрунтування лікувальних заходів при ВЗКА. У хворих основної групи II, в яких до терапевтичного комплексу були залучені процедури електросну та озонотерапії показники обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя були статистично значимо ( $p < 0,05$ ) кращі як після лікування, так і по відношенню до контрольної групи. Тільки в підгрупі хворих з ВЗКА не було статистично значущої різниці в порівнянні з контрольною групою по показнику задоволення лікуванням та якості життя.

У хворих основної групи I, де в лікувальний комплекс додатково включалися процедури електросну також відмічалася достовірна ( $p < 0,05$ ) позитивна динаміка показників обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя як після курсу лікування, так в порівнянні з контрольною групою. Також, як і в основній групі II, хворі з ВЗКА не відрізнялися від хворих контрольної групи по показнику задоволення лікуванням ( $59,24 \pm 2,18$  од та  $63,66 \pm 1,76$  од) та якості життя ( $55,07 \pm 2,38$  од. та  $54,99 \pm 1,11$  од). Слід відмітити, що значимих розбіжностей в показниках між основними групами після лікування не було.

За даними велоергометрії (таблиця 4.8.) у хворих всіх груп після лікування мала місце достовірне поліпшення показників, достовірно більш виражена у хворих, які додатково отримували процедури електросну та озонотерапії.

Таблиця 4.8.

Динаміка показників велеергометрії під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ.

Показник		Контрольна група n=46		Основна група I n=46		Основна група II n=46	
		Ка, n=23	Кб, n=23	1а, n=23	1б, n=23	2а, n=23	2б, n=23
МПН Кгс м/сек	До лікування	9,58±0,39	9,62±0,3	9,79±0,36	9,55±0,38	9,68±0,39	9,42±0,37
	Після лікування	10,55±0,24	11,09±0,3	11,68±0,25	11,88±0,19	11,67±0,26	11,86±0,20
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>1а-2а, 1б-2б</sub>	0,05	0,001	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,01 0,05	0,001 0,05 0,05
ПД, од.	До лікування	234,83±4,56	237,14±2,93	236,12±3,52	235,24±3,92	235,13±3,83	234,55±3,91
	Після лікування	248,90±4,67	256,04±4,75	261,51±2,98	269,27±3,27	261,56±3,88	268,38±3,79
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>1а-2а, 1б-2б</sub>	0,05	0,01	0,01 0,05	0,01 0,05	0,01 0,05 0,05	0,01 0,05 0,05
ФК стено- кардії	До лікування	2,17±0,09	2,13±0,07	2,16±0,08	2,17±0,07	2,16±0,08	2,14±0,07
	Після лікування	1,96±0,04	1,83±0,08	1,86±0,05	1,82±0,06	1,84±0,04	1,81±0,06
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>1а-2а, 1б-2б</sub>	0,05	0,01	0,01 0,05	0,05 0,05	0,01 0,05 0,05	0,01 0,1 0,05

Примітки: 1. R<sub>до-після</sub> – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2. R<sub>К-ОІ, К-ОП</sub> – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3. R<sub>1а-2а, 1б-2б</sub> – значимість розбіжностей між підгрупами 1а та 2а і 1б та 2б основних груп після лікування;

Так, в контрольній групі статистично значимо підвищилася максимальна потужність навантаження та подвійний добуток (р 0,05), знизився (р 0,05) функціональний клас стенокардії. Але у хворих основних груп ці показники покращилися достовірно більш значимо (р 0,05) в порівнянні з групою, яка отримувала тільки медикаментозне лікування. В основній групі 2а максимальна потужність навантаження складала 9,68±0,39 Кгс × м/сек до лікування та 11,67±0,26 Кгс × м/сек після лікування. В основній групі 2б максимальна потужність навантаження становила відповідно 9,42±0,37 Кгс × м/сек та 11,86±0,20 Кгс × м/сек. Подвійний добуток в групі 2а до лікування дорівнював 235,13±3,83 од., після лікування 261,56±3,88 од., в групі 1б –



234,55±3,91 од. та 268,38±3,79 од. відповідно; в групі Іа – 236,12±3,52 од. та 261,51±2,98 од., в групі Іб – 235,34±3,92 од. та 269,27±3,27 од. з рівнем значущості  $p < 0,01$ . Значимість розбіжностей між основними групами та контрольною становила  $p < 0,05$ , при цьому достовірних розбіжностей в показниках між основними групами після лікування не було.

Функціональний клас стенокардії в групах до лікування статистично значимо не відрізнявся і складав в групі Ка – 2,17±0,09, в групі Кб – 2,13±0,07; в групі Іа – 2,16±0,08, в групі Іб – 2,14±0,07; в групі Па – 2,16±0,08, в групі Пб – 2,14±0,07. Після лікування ФК стенокардії достовірно ( $p < 0,01$ ) знизився у всіх групах, але більш значимо ( $p < 0,05$ ) у хворих основних груп без феномену ВЗКА. В групі Ка – 1,96±0,04, в групі Кб – 1,83±0,08; в групі Іа – 1,86±0,05, в групі Іб – 1,82±0,06; в групі Па – 1,84±0,04, в групі Пб – 1,81±0,06. У хворих з феноменом ВЗКА статистично значущих розбіжностей між основними і контрольною групою не було ( $p=0,1$ ).

Викладене указує, що застосування озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на коронарний синдром Х забезпечує максимальний статистично достовірний позитивний вплив на суб'єктивні та об'єктивні прояви стенокардії та перебіг хвороби, покращуючи показники фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя підвищуючи максимальну потужність навантаження та подвійного добутку, зменшуючи функціональний клас стенокардії.

При дослідженні ішемії міокарда за даних добового моніторингу ЕКГ (ДМ ЕКГ) за Холтером було отримано показники, які представлені у таблиці 4.9.

У хворих всіх груп максимальна та мінімальна ЧСС достовірно не змінилися, але середня ЧСС в основних групах стала достовірно ( $p < 0,05$ ) нижче, чим в контролі, без значимій різниці між основними групами. У хворих усіх груп достовірно менше після лікування стали кількість та подовженість епізодів ішемії міокарда.

Таблиця 4.9.

Динаміка показників ішемії міокарда за даними ДМ ЕКГ під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
Мінімальна ЧСС чсс/хв.	До лікування	66,7±2,2	67,1±2,1	66,9±2,1	68,1±2,3	66,8±2,3	67,9±2,4
	Після лікування	61,9±1,9	63,4±1,9	62,8±1,5	62,5±1,9	62,2±1,6	62,7±1,8
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
Максимальна ЧСС чсс/хв.	До лікування	126,7±4,7	125,5±4,8	127,7±4,4	126,1±4,6	126,3±4,9	124,6±4,9
	Після лікування	128,7±4,5	127,3±4,5	127,1±4,6	128,2±4,7	127,4±4,7	126,4±4,5
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1
Середня ЧСС чсс/хв.	До лікування	79,7±2,1	78,6±2,3	79,1±2,2	79,1±2,1	78,9±2,2	78,9±2,1
	Після лікування	78,8±2,1	79,2±2,2	72,6±1,9	72,5±1,9	73,1±1,8	73,1±1,8
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,8	0,8	0,05 0,05	0,05 0,05	0,05 0,05 0,05	0,05 0,05 0,05
Кількість епізодів за добу	До лікування	7,90±0,08	7,99±0,08	7,84±0,08	8,08±0,09	7,84±0,08	8,12±0,08
	Після лікування	6,53±0,07	6,64±0,08	6,17±0,08	6,16±0,07	6,13±0,06	6,27±0,08
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,001	0,001 0,05	0,001 0,01	0,001 0,01 0,05	0,001 0,01 0,05
Середній тривалість епізоду хв.	До лікування	5,25±0,08	5,18±0,08	5,07±0,08	5,13±0,07	5,09±0,08	5,22±0,07
	Після лікування	4,06±0,08	4,17±0,08	3,71±0,08	3,79±0,07	3,68±0,08	3,60±0,07
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,01	0,01	0,001 0,01	0,001 0,01	0,001 0,01 0,05	0,001 0,01 0,05
Депресія сегменту ST мм	До лікування	1,85±0,04	1,83±0,04	1,81±0,04	1,83±0,04	1,89±0,04	1,82±0,04
	Після лікування	1,79±0,04	1,80±0,04	1,82±0,04	1,82±0,04	1,78±0,04	1,80±0,04
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1

Примітки: 1)  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2)  $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3)  $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування;

Але в основних групах ці показники були достовірно більш кращими, ніж у хворих контрольної групи. Виключення склали лише хворі групи Іб, де кількість епізодів ішемії не відрізнялася від контролю, та хворі груп Іб та ІІб, де в порівнянні з контролем достовірно не зменшилася подовженість епізодів ішемії. Ступень депресії сегменту ST в групах після лікування достовірно не змінився.

Також у хворих усіх груп спостерігалася регресивна динаміка порушень серцевого ритму та провідності (таблиця 4.10.).

Отримані дані свідчать про статистично значиме ( $p < 0,001$ ) зниження кількості НШЕ в групі Ка на 32,3%, в групі Кб на 24,6%, в групі Іа на 36,5%, в групі Іб на 34,8%, в групі ІІа на 37,1% та в групі ІІб – на 35,4%. При цьому відмінності між контрольною та основною групою після лікування були достовірними ( $p < 0,05$ ). Також мало місце статистично значиме ( $p < 0,001$ ) зниження кількості ШЕ в групі Ка на 18,5%, в групі Кб на 19,4%, в групі Іа на 23,8%, в групі Іб на 24,6%, в групі ІІа на 25,9% та в групі ІІб – на 25,4%, також з різницею між контрольною та основними групами ( $p < 0,05$ ). Кількість пароксизмів НШТ, склавши в групі Ка  $7,6 \pm 0,3$  епізодів, в групі Кб –  $7,3 \pm 0,2$  епізодів, в групі Іа  $7,5 \pm 0,2$  епізодів в групі Іб –  $7,4 \pm 0,2$  епізодів, в групі ІІа –  $6,9 \pm 0,2$  епізодів та в групі ІІб –  $7,8 \pm 0,2$  епізодів до лікування достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилися в групі Ка до  $5,31 \pm 0,09$  епізодів, в групі Кб – до  $5,64 \pm 0,09$  епізодів, в групі Іа до  $3,17 \pm 0,08$  епізодів в групі Іб –  $2,21 \pm 0,08$  епізодів, в групі ІІа –  $3,09 \pm 0,08$  епізодів та в групі ІІб –  $3,12 \pm 0,08$  епізодів з достовірною ( $p < 0,05$ ) різницею між контрольною та основними групами.

Таблиця 4.10.

Динаміка показників порушень серцевого ритму за даними ДМ ЕКГ під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група		Основна група I		Основна група II	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
Кількість НШЕ (комплекс)	До лікування	1573,2±32,8	1512,1±33,5	1623,9±31,9	1682,1±34,4	1560,4±29,7	1667,9±2,4
	Після лікування	955,9±19,5	963,3±19,9	867,3±19,7	878,6±20,1	852,8±17,6	879,7±18,4
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,001	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05 0,1	0,001 0,05 0,1
Кількість НШТ (епізод).	До лікування	7,6±0,3	7,3±0,2	7,5±0,2	7,4±0,2	6,9±0,2	7,8±0,2
	Після лікування	5,31±0,09	5,64±0,09	3,17±0,08	2,21±0,08	3,09±0,08	3,12±0,08
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,05	0,05 0,05	0,05 0,05	0,05 0,05 0,8	0,05 0,05 0,8
Кількість комплексів в епізоді НШЕ	До лікування	17,3±0,7	16,6±0,6	16,8±0,6	17,5±0,7	17,9±0,6	17,1±0,6
	Після лікування	11,9±0,5	10,8±0,5	8,5±0,4	7,9±0,4	8,7±0,4	8,4±0,4
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,001	0,001 0,01	0,001 0,01	0,001 0,01 0,05	0,001 0,01 0,05
Кількість ШЕ (комплекс)	До лікування	1500,8±25,4	1487,7±23,5	1507,2±22,8	1489,9±24,2	1506,1±24,1	1493,3±22,4
	Після лікування	1265,1±15,7	1162,6±13,1	1110,3±14,1	1015,9±13,8	1122,8±13,6	1103,2±14,4
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,001	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05 0,1	0,001 0,05 0,1

Примітки: 1.  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2.  $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3.  $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування;

Структурно-геометричні та функціональні показники серця за даними ЕхоКС достовірних розходжень до та після лікування у всіх групах не мали.

### Висновки:

1. Застосування електросну в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х на госпітальному та амбулаторному етапах сприяє корекції ендотеліальної дисфункції, підвищує рівень ендотелій-залежної вазоділятації плечової артерії при збереженої ендотелій-незалежній вазоділятації, знижує індекс резистентності плечової артерії, але у відносно меншому ступеню знижує рівень асиметричного діметіларгініну, ніж в поєднанні з озонотерапією; підвищує антиангінальну та антиішемічну ефективність терапії, зменшуючи число та інтенсивність нападів стенокардії, стабілізуючи її перебіг, підвищуючи толерантність до фізичних навантажень, потужність навантаження та подвійний добуток, зменшуючи функціональний клас стенокардії, зменшуючи частоту серцевих аритмій, покращуючи задоволення лікуванням та якість життя, незалежно від наявності феномену вираженої звитості коронарних артерій.

2. Застосування електросну в поєднанні з озонотерапією в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х на госпітальному та амбулаторному за впливом на ендотеліальну дисфункцію та клінічною ефективністю аналогічна електросну, але в більшому ступеню чим при застосуванні тільки електросну знижує рівень асиметричного діметіларгініну, незалежно від наявності феномену вираженої звитості коронарних артерій.

3. Застосування електросну маючи корегуючий вплив на функцію ендотелію, збільшуючи показник ендотелій – залежної дилактації плечової артерії, підвищуючи рівень діастолічного кровоплину в судині; але достовірно в меншому ступеню зменшуючи рівень асиметричного діметіларгініну, може бути рекомендований в комплексному відновлювальному лікуванні на госпітальному та амбулаторному етапах для корекції ендотеліальної дисфункції у даної категорії хворих при відсутності значного підвищення рівню асиметричного діметіларгініну або при наявності протипоказань до озонотерапії чи побічних ефектів озонотерапії.

Список праць, опублікованих за темою розділу:

1. Маркіна К. В. Ефективність озонотерапії та електросну при коронарному синдромі Х / К. В. Маркіна // Медична реабілітація, курортологія і фізіотерапія. — 2014. — № 4 (80). — С. 13—16.

2. Патент 66398 UA. МПК (2006. 01) А61Н36/14 (2006. 01) А61N1/18 (2006/01) Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х / Якименко О. О., Себов Д. М., Маркіна К. В ; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет. — № u 201113645 ; заявл. 21.11.2011 ; опубл. 26.12.2011, Бюл. № 24. *(Дисертантом проведено патентний пошук, клінічне обстеження хворих, аналіз результатів).*

3. Маркина Е. В. Эффективность озонотерапии в лечении коронарного синдрома Х / Д. М. Себов, Е. В. Маркина // Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения : IX междунар. науч.-практ конф. — Астрахань, 2013. — С. 59—60. *(Дисертантом проведено клінічне спостереження, статистичний аналіз, підготовку тез до друку).*

4. Маркіна К. В. Ефективність озонотерапії та електросну при коронарному синдромі Х / К. В. Маркіна // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства. — Одеса, 2015. — С. 21.

## РОЗДІЛ V.

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕЛЕКТРОСНУ ТА ОЗОНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІХС З КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ Х (заключення)

Коронарний синдром Х (КСХ), який згідно міжнародної класифікації хвороб Х перегляду (МКХ Х) відносять до клінічних форм ішемічної

хвороби серця (ІХС) інших форм стенокардії (І20.8), клінічно проявляється стенокардією з наявністю об'єктивних ознак ішемії міокарда за даними навантажувальних тестів та інтактними коронарними артеріями без ознак вазоспазму при коронарній ангіографії [6]. Поширеність КСХ у хворих з клінічно оформленою стенокардією варіює від 3 до 11 % досягає, за деякими даними, 20 % [3, 5].

Центральним патогенетичним механізмом ішемії при КСХ в теперішній час вважають ендотеліальну дисфункцію [3, 20, 22, 23, 26, 30, 31, 34 – 37]. Сьогодні ЕД отводять рішучу роль не тільки у патогенезі КСХ, але й в розвитку та прогресуванні серцево-судинної патології та атеросклерозу [34, 50, 52, 80, 121 – 137]. Тому корекцію ЕД ставлять однією з важливіших задач профілактики і лікування серцево-судинних захворювань [282]. Водночас нормалізація функції ендотелію є складовою часткою в рішенні задач по органопротекції [282].

Лікування хворих ІХС з КСХ залишається до кінця не розробленим, але правильна терапевтична стратегія може поліпшити якість життя пацієнтів та знизити фінансові витрати охорони здоров'я. Цім хворим, згідно Наказу МОЗ України № 436 от 03.07.2006 р., рекомендована стандартна терапія ІХС. У тому числі базисна антіангінальна медикаментозна терапія з включенням бета-адреноблокаторів (БАБ), антагоністів кальцію (АК), ацетілсаліцилової кислоти (АСК). Застосовують інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, статини, психотропні препарати, нікаранділ, замісну терапію естрагенами, метілксантини. Але ефективність антіангінальної та інших видів терапії, що з успіхом застосовується у осіб зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій є недостатньо високою при КСХ, значна частка пацієнтів не задоволена лікуванням. В одночас вплив стандартної терапії ІХС на порушену функцію ендотелію вивчений недостатньо.

В сучасній літературі відсутні розробки стандартного лікування стенокардії неатеросклеротичної природи, тому дуже актуальні питання включення в терапію немедикаментозних, у тому числі фізичних чинників,

які мають патогенетичну спрямованість, зокрема на ендотеліальну функцію, та можуть підвищити ефективність лікування КСХ.

У арсеналі сучасної фізіотерапії є фізичні фактори (ФФ), що потенційно здатні позитивно впливати на функцію ендотелію (ФЕ), структурні та механічні властивості коронарного артеріального русла – ключові патогенетичні фактори КСХ. Є роботи, що довели корегуючу дію озонотерапії (ОТ) на ЕД при ІХС, її клінічну ефективність [55, 59]. Такі властивості електросну (ЕС) як зменшення адренергічної рецепції, симпатиколітичний та аналгетичний ефекти можуть благотворно впливати на функцію ендотелію, сприяти зменшенню больової чутливості та збільшенню коронарного резерву і покращенню симптоматології КСХ [74].

У дисертаційному дослідженні на основі клінічного, лабораторного та інструментального обстеження вивчено клінічний перебіг захворювання, суб'єктивні та об'єктивні прояви ішемії міокарду, стан функції ендотелію, структурно-геометричні, функціональні та електрофізіологічні показники серця у 138 хворих на ІХС з коронарним синдромом Х, з наявністю синдрому ВЗКА та без нього, середній вік  $52,25 \pm 0,45$  років зі суб'єктивними та об'єктивними ознаками стабільної стенокардії I – II ФК, підтвердженими навантажувальними тестами та коронарографічно інтактними коронарними артеріями і відсутністю вазоспазма при коронарній ангиографії. Вивчено вплив та електросну окремо та в комбінації з озонотерапією на клінічні показники, функцію ендотелію, структурно-геометричні, функціональні та електрофізіологічні показники серця у хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х зі стабільною стенокардією I – II ФК на госпітальному та амбулаторному етапах комплексного відновлювального лікування.

В залежності від методів лікування хворі були розподілені на 3 групи (дві основні та одну контрольну).

У контрольну групу (КГ) увійшли 46 пацієнтів з КСХ, які отримували стандартну терапію, яка включала амлодипін у добовій дозі 2,5 – 10 мг,



також призначався L-аргінін, розчин 4,2% внутрішньовенно крапельно 100 мл при швидкості до 30 крапель/хв. Добове дозування препарату складала 4,2 грама протягом 10 днів. Потім призначали препарат у розчині для перорального застосування, 5 мл (1,0 г) на прийом 4 рази на добу протягом 10 днів з перервою на 10 днів та двома послідовними пероральними курсам по 20 днів з перервою у 10 днів. Також призначалась АСК 100 мг на добу та цільова доза аторвастатину при підвищенні ліпопротеїдів низької щільності. У якості антиангінального препарату при нападах ангінозного болю рекомендувався молсидомін у дозуванні 2 – 4 мг на прийом. Група КГ була розподілена на 2 підгрупи в залежності від особливостей коронарної анатомії. В підгрупу «Ка» увійшли 23 хворих на КСХ без вираженої зв'язності коронарних артерій (ВЗКА), у підгрупу «Кб» - 23 хворих з ВЗКА.

В першу основну групу (ОГ I) увійшли 46 пацієнти з ІХС та КСХ, з аналогічною контрольною групою (КГ) терапією, та додатково призначались тільки процедури електросну як і у хворих основної групи I за очно-потиличною методикою прямокутними імпульсами мінливої шпаруватості тривалістю до 0,2 мс зі зростаючою частотою від 150 до 1000 Гц (за індивідуальним відчуттям пацієнта) зі середньою силою струму до 2 мА.

В другу основну групу (ОГ II) увійшло 46 пацієнти з ІХС та КСХ, з ідентичною основної групи I медикаментозною терапією. Додатково пацієнтам призначалось три курси озонотерапії та електросон-терапії. Озонотерапії – по 10 щоденних процедур з інтервалами між ними в 30 днів, у формі внутрішньовенного крапельного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію об'ємом 100 мл тривалістю 30 хв, з постійною автоматизованою підтримкою концентрацією озону в розчині 2 мг/л. Процедури електросну проводилися за очно-потиличною методикою прямокутними імпульсами мінливої шпаруватості тривалістю до 0,2 мс зі зростаючою частотою від 150 до 1000 Гц (за індивідуальним відчуттям пацієнта) зі середньою силою струму до 2 мА.

Хворі основних груп також були розподілені на 2 підгрупи в залежності від особливостей коронарної анатомії. В підгрупу «Ia» та «IIa» увійшли по 23 хворих на КСХ без ВЗКА, у підгрупу «Iб» та «IIб» - по 23 хворих з ВЗКА.

На етапі відбору хворих проаналізовано 1475 КАГ хворих зі стабільною стенокардією. Інтактні коронарні артерії – КСХ виявилися у 214 (14,7 %) пацієнтів з об'єктивними ознаками ішемії міокарда, у тому числі у 131 жінки та 96 чоловіків, початковий атеросклероз коронарних артерій (ПАКА) – у 308 (20,9 %) хворих. Аналіз взаємозв'язку клінічних та агіографічних показників хворих на ІХС з КСХ продемонстрував, що у 113 (52,07%) хворих був встановлений діагноз I ФК стенокардії, у 102 (47 %) – II ФК, у 2 (0,93 %) – III ФК. У хворих ПАКА відповідно 93 (30,19 %), 135 (43,83%) та 80 (25,98 %). Таким чином, й при інтактних коронарних сосудах може бути стенокардія високих класів. Дані КАГ показали агіографічну неоднорідність КСХ. Так, у 148 (68,2 %) діагностований феномен ВЗКА.

У зв'язку з недостатньо визначено клінічною значимістю феномена ВЗКА було проведено порівняльний аналіз вікових, гендерних, анамнестичних та клінічних особливостей хворих на ІХС зі стабільною стенокардією I-II ФК з КСХ (217 пацієнтів) та ПАКА (228 пацієнтів). Мали місце статистично значущі ( $p < 0,001$ ) вікові розбіжності між хворими груп КСХ –  $52,26 \pm 0,45$  років та ПАКА –  $60,33 \pm 0,81$  років. Не було вікових розбіжностей між хворими КСХ без ВЗКА (69 хворих) –  $52,31 \pm 0,46$  років та з ВЗКА (148 хворих) –  $52,21 \pm 0,44$  років ( $p=0,2$ ). Гендерних розбіжностей між групами КСХ та ПАКА не було, але в групі КСХ з ВЗКА достовірно ( $p < 0,05$ ) перебільшувала кількість жінок – 91 особа (61,5%), в порівнянні с хворими КСХ без ВЗКА – 30 осіб (43,5%) та ПАКА – 109 осіб (47,8%). Не визначалося достовірних відмінностей між усіма групами, що порівнювалися по рівню АТ, «стажу» АГ, індексу маси тіла (ІМТ), але в групі КСХ без ВЗКА достовірно ( $p < 0,01$ ) частіше зустрічалися хворі з метаболічним синдромом (МС) –  $36,23 \pm 5,79$  % хворих, відповідно в групі ПАКА –  $20,74 \pm 2,75$  % та групі КСХ з ВЗКА –  $24,32 \pm 3,50$  %. У хворих усіх груп ІМТ був на рівні

надлишкової маси тіла. Одже в нашій когорті хворих КСХ мала місце деяка метаболічна неоднорідність. За оцінкою суб'єктивних проявів хвороби за даними SAQ хворі КСХ без ВЗКА не відрізнялися від хворих з ПАКА за показниками ступені обмеження фізичної активності, стабільності перебігу захворювання, задоволення лікуванням, якості життя та стану здоров'я. Але були достовірні відмінності між групами ПАКА та КСХ без ВЗКА були по частоті ангінозних нападів –  $67,53 \pm 1,45$  ед.  $62,09 \pm 0,87$  ед. відповідно ( $p = 0,01$ ), та між хворими КСХ з ВЗКА та без ВЗКА по частоті нападів стенокардії ( $69,71 \pm 1,68$  ед. та  $62,09 \pm 0,87$  ед. відповідно,  $p = 0,002$ ) та ступеню зниження фізичної активності ( $68,73 \pm 1,36$  ед. та  $66,83 \pm 1,31$  ед. відповідно,  $p = 0,05$ ), що може доводити про наявність додаткових факторів, що впливають на обмеження коронарного кровообігу у пацієнтів КСХ з ВЗКА. А хворі КСХ с ВЗКА і хворі ПАКА між собою по указаним показникам не відрізнялися.

За даними ДМ ЕКГ оцінювали максимальну, мінімальну та середньодобову ЧСС, кількість та тривалість епізодів ішемії міокарда, ступень депресії ST, частку безбольової ішемії міокарда у структурі ішемічних епізодів; вираженість порушень серцевого ритму та проводимості. Групи хворих з ПАКА та КСХ без феномену ВЗКА і з ВЗКА статистично значимо не відрізнялися по середньодобовій ЧСС, добовій кількості епізодів ішемії міокарда та ступеню депресії ST. Однак у хворих КСХ статистично значимо ( $p = 0,05$ ) були вище такі показники як мінімальна та максимальна ЧСС. У хворих КСХ, незалежно від наявності ВЗКА відмічалася достовірно ( $p = 0,05$ ) більша тривалість епізоду ішемії міокарда. Так, в групі ПАКА тривалість ішемії склала  $4,49 \pm 0,07$  хв. В групі КСХ без ВЗКА термін ішемії був  $5,12 \pm 0,07$  хв. в групі КСХ з ВЗКА –  $5,15 \pm 0,07$  хв. без статистично значимих розбіжностей між групами хворих КСХ. При цьому у хворих ПАКА частіше виявлявся зв'язок ішемії міокарда, ангінального болю і підвищення ЧСС, чим у хворих КСХ. У хворих КСХ рідше, чим у хворих ПАКА реєструвався зв'язок ішемії міокарда та нападу стенокардії. Відсоток

епізодів ішемії міокарда що не супроводжуються стенокардією (безбольова ішемія міокарда) був достовірно ( $p < 0,05$ ) вище при КСХ. В групі хворих КСХ без ВЗКА безбольова ішемія склала  $49,42 \pm 0,9$  %, в групі ВЗКА –  $47,42 \pm 0,9$  %, а в групі ПАКА –  $29,07 \pm 0,9$  %. При оцінці порушень серцевого ритму та провідності, отримані нами дані свідчать про відсутність статистично значимих розбіжностей між хворими з ПАКА и КСХ с ВЗКА по частоті їх зустрічаємості. Однак у хворих КСХ без феномену ВЗКА аритмії і блокади зустрічалися достовірно ( $P < 0.01$ ) рідше. Але ось змінення процесів реполяризації в виді синдрому передчасної реполяризації шлуночків і різних варіантів девіації сегменту ST достовірно частіше реєструвалися у хворих КСХ з ВЗКА ( $p < 0,001$ ). При цьому надшлуночкові аритмії (НША) та шлуночкові аритмії (ША) були більш виражені у хворих з КСХ як з ВЗКА так і без. Зокрема кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) у ПАКА було на 18,4 % менше, чим у хворих групи КСХ з ВЗКА і на 15,9% менше, чим у хворих групи КСХ без ВЗКА, с достовірною ( $p < 0,05$ ) різницею в показниках. Також статистично значимо ( $p < 0,05$ ) відрізнялися кількість пароксизмів надшлуночкової тахікардії (НШТ) (передсердної і АВ-вузлової), склавши в групі ПАКА  $3,6 \pm 0,07$  епізодів, в групі КСХ без ВЗКА –  $7,7 \pm 0,3$  епізоду, и  $6,9 \pm 0,2$  епізоду в групі КСХ з ВЗКА. При цьому число комплексів в пароксизмі в групах КСХ було достовірно ( $p < 0,05$ ) більше, склавши в групі КСХ без ВЗКА  $17,1 \pm 0,6$ , КСХ з ВЗКА –  $16,5 \pm 0,6$  і групі ПАКА –  $10,7 \pm 0,5$ . Такі ж розбіжності в вказаних групах відмічалися по відношенню до шлуночкової екстрасистолії (ШЕ), кількість ШЕ у хворих ПАКА було на 25,1 % менше, ніж у хворих групи КСХ з ВЗКА і на 27,5% менше, чим у хворих групи КСХ без ВЗКА, з достовірною ( $p < 0,05$ ) різницею. Статистично значимих відмінностей в кількості епізодів шлуночкової тахікардії (ШТ) і комплексів, що їх складають між групами не відмічалось. При цьому у хворих неатеросклеротичною ІХС в обоїх групах, на відміність от пацієнтів з ПАКА не було вираженого зв'язку НША та ША з ішемією міокарда.

Згідно критеріям діагностики КСХ слід виключити виражену неконтрольовану АГ, ГС та клапанні вади серця. Хворі КСХ, незалежно від наявності ВЗКА характеризувалися нормальними значеннями структурно-геометричних та функціональних показників лівого шлуночка (ЛШ). Це в групі КСХ без ВЗКА виражалось в не відрізняючихся від нормальних значеннях кінцево-діастолічного (КДР) и кінцево-систоличного (КСР) розмірів ЛШ, склавши відповідно –  $4,85 \pm 0,11$  см і  $3,18 \pm 0,08$  см; товщини стінок ЛШ - товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) склала  $0,98 \pm 0,01$  см, товщина задньої стінки (ТЗС) –  $0,95 \pm 0,01$  см; маси міокарда ЛШ - індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) склав  $87,8 \pm 0,7$  г/м<sup>2</sup>. У хворих КСХ мали місце нормальні показники індексу сферичності ЛШ (ІСЛШ), який склав  $0,61 \pm 0,02$  усл. од. та відносна товщина стінок ЛШ (ВТС), що склала  $0,40 \pm 0,02$  усл. од. При цьому у хворих КСХ виявлялася нормальна геометрична модель серця: ІММЛШ  $125$  г/м<sup>2</sup> и ВТС  $0,45$  усл. од. В КСХ групі з ВЗКА показники були рівні значенням, що достовірно не відрізнялися від групи КСХ без ВЗКА. В групі ПАКА КДР був  $5,25 \pm 0,08$  см, КСР –  $3,58 \pm 0,08$  см, ТМШП –  $1,18 \pm 0,02$  см, ТЗС –  $1,1 \pm 0,02$  см, що було значимо ( $p < 0,01$ ) більше, ніж в групах КСХ. Відповідно в указаній групі були достовірно ( $p < 0,01$ ) вище масові та геометричні показники: ІММЛШ, що складав  $126,7 \pm 0,5$  г/м<sup>2</sup> и ОТС ЛШ –  $0,43 \pm 0,02$  усл. од., ІС ЛШ склав  $0,69 \pm 0,02$  усл. од. Фракція викиду ЛШ (ФВ ЛШ), залишаючись у рамках нормальних значень була нижче, ніж в групі КСХ, склавши  $56,9 \pm 0,7$  %. При цьому, в групі хворих ПАКА преобладаючим типом патологічного ремоделювання серця була концентрична гіпертрофія (ІММЛШ  $125$  г/м<sup>2</sup>) – вона реєструвалася у 73 % хворих; ексцентрична гіпертрофія (ІММЛШ  $125$  г/м<sup>2</sup> и ОТС  $0,45$  усл.ед.) – у 20 %, що обумовлено, можливо, супутньою АГ та більше подовженим «стажем» ІХС. Оцінка діастолічної функції ЛШ по показникам трансмітрального току крові у хворих КСХ, виявила нормальні швидкості раннього діастолічного наповнення ( $M_1$ ), що склали  $77,1 \pm 0,2$  см/с в

групі КСХ без ВЗКА та  $77,3 \pm 0,2$  см/с в групі КСХ з ВЗКА и співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення и систоли передсердій (співвідношення  $M_1/M_2$ ), що склало відповідно  $1,15 \pm 0,003$  усл. од. и  $1,16 \pm 0,02$  усл. од., співвідношення E/A склало  $1,44 \pm 0,005$  усл. од.  $1,47 \pm 0,2$  усл. од., що не відрізняється от показників у здорових осіб. У хворих ПАКА, було виявлено достовірне зниження на 15,7% швидкості раннього діастолічного наповнення ( $M_1$ ), що склало  $66,4 \pm 0,2$  см/с. Мало місце зменшення на 22,2 % співвідношення швидкості раннього діастолічного наповнення і систоли передсердій (співвідношення  $M_1/M_2$ ), що склало  $0,88 \pm 0,002$  усл. од. У хворих групи ПАКА, була виявлена помірно виражена тенденція к сферизації ЛШ, що проявлялося збільшенням ІСЛШ, котрий складав  $0,69 \pm 0,02$  усл. од. ВТС ЛШ не відрізнялася від показника у здорових осіб та хворих групи КСХ, що при збільшенні ТЗС ЛШ і ТМШП обумовлено збільшенням порожнини ЛШ. Збільшення потоку в систолу передсердій призвело до зменшення співвідношення E/A, котре склало в групі больных ПАКА  $0,9 \pm 0,005$  усл. од., що було на 55,6% нижче, чим в групі КСХ. Така зміна показників трансмітрального току свідчить про порушення діастолічного наповнення ЛШ у больных групи ПАКА і характеризує т.з. аномальне розслаблення ЛШ. Подібна діастолічна дисфункція є слідством гіпертрофії ЛШ, і характерно для осіб старіше 60 років [362].

З 217 пацієнтів на КСХ ВЗКА зустрічалася у 148 осіб (68,2% випадків), що склало трохи більше двох третин пацієнтів, причому у жінок феномен ВЗКА зустрічався достовірно частіше ( $p < 0,01$ ): у 91 пацієнтки (61,5%) і у 57 чоловіків (38,5%).

При цьому ВЗКА ізольовано в одній артерії була представлена у 87 пацієнтів (58,8%), у решти 61 пацієнтів (41,2%) звивистість простежувалася в двох або трьох великих коронарних артеріях, однак найчастіше визначалася в передній міжшлуночкової артерії (ПМША) - в 75,7% випадків, домінантно в обвідній гілці (ОГ ЛКА) - у 15,5% випадків, у 8,8% була виявлена переважно виражена звивистість правої коронарної артерії (ПКА).

Згідно зібраним даним SAQ, в групі пацієнтів без ВЗКА зворотний показник частоти нападів стенокардії був достовірно нижче, ніж у контрольній групі ( $p < 0,01$ ), що свідчить про більшу часту нападів стенокардії у пацієнтів з КСХ і ВЗКА.

При дослідженні взаємозв'язку між показником частоти нападів стенокардії та кількістю витків великої епікардіальної артерії, де визначено ВЗКА, визначено, що існує достовірна залежність між кількістю нападів стенокардії та ступенем ВЗКА (коефіцієнт кореляції –  $(-0,72)$ ), що описується рівнянням регресії:  $yx = -0.11 x + 12.65$ .

У хворих КСХ виявлені також виражені порушення ендотеліальної функції, що виявилися в знижених показниках внутрішнього діаметру плечової артерії (ДПА) –  $3,85 \pm 0,04$  мм в групі хворих без феномену ВЗКА і  $3,84 \pm 0,04$  мм в групі хворих з ВЗКА. В групі ПАКА даний показник значимо не відрізнявся від групи КСХ и склав  $3,88 \pm 0,04$  мм. Після проби з реактивною гіперемією рівень ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) визначався по відносному приросту ДПА. У хворих КСХ мала місце недостатня ЕЗВД –  $7,27 \pm 0,24$  % в групі без ВЗКА і  $7,55 \pm 0,24$  % в групі хворих з ВЗКА. В групі ПАКА ЕЗВД також була недостатня, склавши  $7,22 \pm 0,24$  %. Статистично значимих відмінностей в групах по даному показнику не було ( $p > 0,1$ ). У 14 (6,14 %) хворих КСХ и 16 (7%) хворих ПАКА при пробі з реактивною гіперемією визначалася парадоксальна вазоконстрикторна реакція, що свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію, це може бути пов'язано з виникаючим при КСХ дисбалансом між синтезом вазодилаторних та вазоконстрикторних речовин. Також встановлено, що внаслідок збиточної активації симпатичної нервової системи при ІХС підвищується чутливість судинної стінки до пресорних стимулів [368]. Показник ЕЗВД склав в групі ПАКА  $17,99 \pm 0,58$  %, в групі КСХ без ВЗКА –  $18,70 \pm 0,58$  %, КСХ з ВЗКА –  $19,53 \pm 0,59$  % без достовірної різниці між групами. Це ще раз свідчить про ураження ендотелію і формуванні ЕД уже на ранніх етапах ІХС. Мало місце також значне підвищення індексу

резистентності ПА (IP) у хворих на ІХС –  $0,58 \pm 0,002$  усл.од. в групах ПАКА і КСХ без ВЗКА та  $0,57 \pm 0,002$  усл.од. в групі КСХ з ВЗКА. Представлені данні свідчать про значне порушення функції ендотелію у хворих КСХ, незалежно феномену ВЗКА, що виразилося в зменшеному ДПА, зниженні ЕЗВД та IP при збереженні нормальної ЕНЗВД, що не відрізняється від показників у хворих з початковим атеросклерозом.

Приймаючи до уваги різницю в клінічній та ангіографічній картині між хворими КСХ і ПАКА, а також ангіографічну неоднорідність хворих КСХ наступною задачею стала оцінка ефективності медикаментозного лікування хворих КСХ.

На цьому етапі хворі були розподілені на 3 групи. Перша група (I): 46 пацієнтів з КСХ зі стабільною стенокардією I – II ФК, що отримували: бісопролол 2,5 – 10 мг на добу, аспирин 100 мг на добу; при дисліпідемії – аторвастатин 5 – 20 мг на добу. При стенокардії – молсідомін 2 – 4 мг на прийом. Друга група (II): 46 пацієнтів з КСХ зі стабільною стенокардією I-II ФК, яким назначалися: амлодипін 2,5 – 10 мг на доб., L-аргінін 4,2 % розчин в/в краплинно 100 мл, 30 краплин/хв., добова доза 4,2 г протягом 10 днів, потім у розчині для перорального застосування 5 мл (1,0 г) на прийом 4 рази на добу, 10 днів з перервою на 10 днів та двома послідовними курсами по 20 днів з перервою на 10 днів. Також призначалися аспирин 100 мг на добу та цільова доза аторвастатину. При стенокардії – молсідомін, 2 – 4 мг на прийом. Групи I і II були розділені на дві підгрупи, у підгрупу «а» входило по 23 хворих без ВЗКА, у підгрупу «б» по 23 пацієнта з ВЗКА. Контрольну групу (К) склали 23 хворих з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія I – II ФК з ПАКА, які отримували лікування аналогічне групі I. Результати оцінювались через 90 днів від початку лікування за даними SAQ та BEM.

Динаміка показників стану здоров'я за даними опитувальника SAQ та BEM в результаті лікування хворих на ІХС: стабільну стенокардію I-II ФК та КСХ і ПАКА представлена у таблиці 5.1.



Таблиця 5.1.

Динаміка показників за даними опитувальника SAQ та BEM в результаті лікування хворих на ІХС: стабільну стенокардію I-II ФК та КСХ і ПАКА ( $M \pm m$ ).

Показник		Група К (n=23)	Група I (n=46)		Група II (n=46)	
			Ia (n=23)	Iб(n=23)	IIa(n=23)	IIб(n=23)
Обмеження фізичної активності, од.	До лікування	67,63±1,41	66,91±1,36	67,87±1,13	66,79±1,29	68,12±1,10
	Після	71,62±1,49	69,81±1,20	69,20±0,98	76,09±1,65	72,34±1,09
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,1	0,1	0,001 0,01	0,01 0,05
Стабільність перебігу стенокардії, од.	До лікування	42,39±2,91	43,48±2,34	46,74±1,8	44,57±2,7	45,65±3,18
	Після	53,26±1,8	48,91±2,47	50,00±1,57	58,7±2,54	55,43±2,25
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,01	0,1	0,2	0,001 0,01	0,01 0,05
Частота нападів стенокардії, од.	До лікування	54,78±2,72	54,35±2,86	55,22±3,07	53,91±3,2	56,62±3,38
	Після	67,83±3,15	57,39±2,89	58,7±2,82	63,04±2,91	57,39±2,42
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,01	0,45	0,4	0,05 0,2	0,8 0,72
Задоволення лікуванням, од.	До лікування	52,17±1,78	51,36±1,76	51,09±1,55	51,90±0,83	52,99±0,87
	Після	58,15±1,73	54,62±1,85	55,71±1,71	60,33±2,06	59,24±2,18
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Ia-2a, Iб-2б}}$	0,05	0,2	0,05	0,001 0,05	0,01 0,2
Якість життя, од.	До лікування	44,57±1,74	43,84±1,87	43,12±1,66	44,57±1,02	43,48±1,07
	Після	49,28±2,46	48,19±1,77	47,83±2,62	49,64±0,84	55,07±2,38
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,05	0,1	0,001 0,5	0,001 0,05
Мах потужність навантаження, кгс·м/с	До лікування	9,53±1,35	9,76±0,26	9,65±0,39	9,58±0,39	9,62±0,3
	Після	10,53±0,33	10,20±0,16	10,13±0,33	10,55±0,24	11,09±0,3
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,2	0,3	0,05 0,2	0,001 0,05
Подвійний добуток, од.	До лікування	231,67±2,92	232,27±3,83	234,86±4,12	234,83±4,56	237,14±2,93
	Після	243,14±3,89	237,62±3,47	239,67±3,70	248,90±4,67	256,04±4,75
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,3	0,4	0,05 0,05	0,001 0,01

Примітки: 1)  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; 2)  $P_{\text{К-ОІ}}$ ,  $P_{\text{К-ОІІ}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; 3)  $P_{\text{Ia-IIa}}$ ,  $P_{\text{Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування

Розрахунок за шкалою обмеження фізичної активності показав, що після лікування у пацієнтів контрольної групи бальний показник фізичної

активності достовірно виріс ( $p < 0,05$ ), також є позитивна достовірна динаміка зі сторони стабільності стенокардії, частоти ангінозних приступів, підвищення балів за шкалою задоволення лікуванням ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно).

Проте, хворі групи I показали недостовірне покращення даних показників як в підгрупі пацієнтів без ВЗКА, так і з ВЗКА ( $p > 0,05$  у всіх показниках), що свідчить про меншу ефективність стандартного лікування ІХС у пацієнтів з КСХ. Друга група показала значну позитивну динаміку зі сторони обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії. При цьому результати лікування достовірно відрізнялися від таких же в групі I, причому незалежно від ВЗКА. Але, у пацієнтів з КСХ при наявності ВЗКА була відсутня позитивна динаміка по частоті стенокардії і задоволення лікуванням, що свідчить про те, що ВЗКА потребує додаткового вивчення та, можливо, розробки індивідуальних підходів до лікування. В результаті застосування L-аргініну та амлодіпіну в лікуванні хворих на КСХ мало місце достовірне підвищення толерантності до фізичного навантаження ( $p < 0,05$  і  $p < 0,01$  відповідно), в групах БАБ приросту не сталося ( $p > 0,05$ ). Також мало місце достовірне зниження ФК стенокардії в групі II, як і в групі K.

В групі I, ФК стенокардії в результаті лікування зменшився недостовірно, що в черговий раз свідчить про більшу ефективність дигідропіридинів в порівнянні з бета-блокаторами у пацієнтів з неатеросклеротичною ІХС.

Таким чином, хворі на ІХС з КСХ характеризувалися суб'єктивними та об'єктивними ознаками ішемії міокарда при інтактних коронарних артеріях та відсутністю коронароспазму. У 68,2% був діагностований феномен ВЗКА. Клінічна характеристика хворих з КСХ в основному не відрізнялася від хворих з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій відповідного ФК, але мали місце деякі відмінності. У хворих на КСХ достовірно частіше реєструвалася безбольова ішемія міокарду, порушення серцевого ритму та провідності, частота та подовженість нападів стенокардії були більшими. Хворі з КСХ мають значне порушення функції ендотелію, що виражається в

зниженні ЕЗВД ПА, збільшенні ІР ПА, підвищенні рівня АДМА. Стандартне лікування ІХС не достатньо ефективно у цій категорії хворих.

Динаміка показників функції ендотелію під впливом ОТ та ЕС у комплексному лікуванні хворих на КСХ представлена у таблиці 5.2.

У контрольній групі зміна діаметру плечової артерії після проби з реактивною гіперемією була достовірною ( $p < 0,05$ ), корекція показника ЕЗВД отримала достовірну значущість ( $p < 0,01$ ) незалежно від наявності ВЗКА. Дані основної групи I показали достовірну відміну в порівнянні з результатами до лікування, зокрема за показником ЕЗВД ( $p < 0,01$ ), результати даних основної групи II були статистично значущими за усіма показниками, що доводить максимальний коригуючий вплив ОТ та ЕС на функцію ендотелію. Початковий рівень АДМА у пацієнтів контрольних та основних груп перевищував референтні показники (в середньому на 17,6%). В результаті лікування у контрольній та основних групах I і II рівень АДМА достовірно ( $p < 0,02$ ) знизився після лікування. Але в основних групах на відміну від контрольної рівень АДМА був достовірно нижче ( $p < 0,05$ ) в основній групі I та в основній групі II ( $p < 0,01$ ), що доказує коригуючий вплив ОТ та ЕС на маркер ЕД - асиметричний диметіларгінін. При цьому ефективність озонотерапії була достовірно вище ( $p < 0,05$ ) за даним показником, ніж у групі ЕС.

Таблиця 5.2.

Динаміка показників функції ендотелію під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група n=46		Основна група I n=46		Основна група II n=46	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
ДПА <sub>0</sub> мм	До лікування	3,80±0,05	3,83±0,05	3,81±0,05	3,83±0,05	3,81±0,05	3,82±0,05
	Після лікування	4,14±0,05	4,15±0,05	4,16±0,05	4,15±0,05	4,16±0,05	4,14±0,05
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-2a, Iб-2б</sub>	<0,001	<0,001	<0,001 0,1	<0,001 0,1	<0,001 0,1	<0,001 0,1
ДПА <sub>1</sub> мм	До лікування	4,12±0,05	4,13±0,05	4,13±0,05	4,12±0,05	4,12±0,05	4,15±0,05
	Після лікування	4,65±0,06	4,64±0,06	4,80±0,06	4,76±0,06	4,78±0,06	4,74±0,06
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-2a, Iб-2б</sub>	<0,001	<0,001	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05 0,1	<0,001 <0,05 0,1
ЕЗВД %	До лікування	8,9±0,56	8,33±0,54	8,40±0,56	8,62±0,56	8,14±0,53	8,65±0,52
	Після лікування	11,35±0,81	11,80±0,80	15,38±0,85	14,70±0,85	16,02±0,78	14,74±0,78
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	<0,05	<0,01	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05 0,1	<0,01 <0,05 0,1
ДПА <sub>2</sub> мм	До лікування	4,56±0,05	4,52±0,05	4,57±0,05	4,58±0,05	4,54±0,05	4,56±0,05
	Після лікування	4,96±0,07	4,97±0,07	4,98±0,07	4,98±0,07	4,99±0,07	4,96±0,07
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	<0,01 0,02	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05	<0,01 <0,05 0,1	<0,01 <0,05 0,1
ЕНЗВ Д %	До лікування	19,89±0,88	18,01±0,85	19,83±0,88	19,59±0,88	18,85±0,86	19,36±0,88
	Після лікування	19,80±0,81	19,76±0,87	19,70±0,81	20,00±0,81	19,95±0,81	19,80±0,81
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1
АДМА	До лікування	0,75±0,05	0,76±0,05	0,79±0,05	0,78±0,05	0,77±0,05	0,78±0,05
	Після лікування	0,58±0,04	0,59±0,04	0,48±0,02	0,49±0,02	0,38±0,02	0,39±0,02
	R <sub>до-після</sub> R <sub>К-ОІ, К-ОП</sub> R <sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub>	0,02	0,02	<0,001 <0,05	<0,001 <0,05	<0,001 <0,01 <0,05	<0,001 <0,01 <0,05

Примітка: R<sub>до-після</sub> – значимість розбіжностей в групі до та після лікування; R<sub>К-ОІ, К-ОП</sub> – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування; R<sub>Ia-IIa, Iб-IIб</sub> – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Iб та IIб основних груп після лікування.

Результати оцінки суб'єктивних показників стенокардії, стану здоров'я та якості життя за даними опитувальника SAQ представлений в таблиці 5.3. За результатами лікування в контрольній групі були отримані позитивні результати по ряду показників. Так, мали місце достовірне поліпшення ( $p < 0,05$ ) зі сторони обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя. Але у пацієнтів з ВЗКА була відсутня достовірна ( $p = 0,8$ ) позитивна динаміка по відношенню до частоти нападів болю ( $56,62 \pm 3,38$  од та  $57,39 \pm 2,42$  од), що свідчить про недостатню ефективність медикаментозної терапії у хворих на КСХ з синдромом ВЗКА, і необхідності подальшого вивчення клінічної значущості ВЗКА та патогенетичного обґрунтування лікувальних заходів при ВЗКА.

У хворих основної групи I, в яких до терапевтичного комплексу були залучені процедури електросну показники обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя були статистично значимо ( $p < 0,05$ ) кращі як після лікування, так і по відношенню до контрольної групи. Тільки в підгрупі хворих з ВЗКА не було статистично значущої різниці в порівнянні з контрольною групою по показнику задоволення лікуванням та якості життя. У хворих основної групи II, де в лікувальний комплекс додатково включалися процедури електросну та озонотерапії також відмічалася достовірна ( $p < 0,05$ ) позитивна динаміка показників обмеження фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя як після курсу лікування, так в порівнянні з контрольною групою. Також, як і в основній групі I, хворі з ВЗКА не відрізнялися від хворих контрольної групи по показнику задоволення лікуванням (відповідно  $59,24 \pm 2,18$  од та  $64,07 \pm 1,31$  од) та якості життя (відповідно  $55,07 \pm 2,38$  од та  $56,00 \pm 1,28$  од). Слід відмітити, що значимих розбіжностей в показниках між основними групами після лікування не сталося.

Таблиця 5.3.

Динаміка показників опитувальника SAQ під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група n=46		Основна група I n=46		Основна група II n=46	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
Обмеження фізичної активності, од.	До лікування	66,79±1,29	68,12±1,10	66,79±1,09	67,05±1,08	66,68±1,29	67,21±1,07
	Після лікування	76,09±1,65	72,34±1,09	78,88±1,15	76,46±1,19	80,27±1,16	76,73±1,20
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,01	0,001 0,05	0,01 0,05	0,001 0,05	0,01 0,05
Стабільність перебігу стенокардії, од.	До лікування	44,57±2,7	45,65±3,18	45,17±1,47	45,15±2,11	45,13±1,94	44,46±1,89
	Після лікування	58,7±2,54	55,43±2,25	65,4±1,68	62,12±1,87	66,34±1,71	63,24±1,85
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,01	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05
Частота нападів стенокардії, од.	До лікування	53,91±3,2	56,62±3,38	55,01±2,12	55,14±1,97	54,19±2,64	54,33±2,39
	Після лікування	63,04±2,91	57,39±2,42	70,46±1,98	67,52±2,10	71,12±2,14	67,41±2,36
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,8	0,05 0,05	0,01 0,05	0,05 0,05	0,05 0,05
Зодоволення лікуванням, од.	До лікування	51,90±0,83	52,99±0,87	52,40±1,02	51,88±0,99	51,24±1,22	52,02±1,08
	Після лікування	60,33±2,06	59,24±2,18	66,14±2,12	63,66±1,76	65,35±1,16	64,07±1,31
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,05	0,0001 0,05	0,001 0,1	0,001 0,05	0,001 0,08 0,05
Якість життя, од.	До лікування	44,57±1,02	43,48±1,07	44,57±1,02	43,83±1,07	44,04±0,74	43,48±1,07
	Після лікування	49,64±0,84	55,07±2,38	52,71±1,04	54,99±1,11	53,38±1,27	56,00±1,28
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,05	0,001 0,01	0,001 0,1	0,001 0,01	0,001 0,1 0,05

Примітка:  $R_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування;  $R_{\text{К-ОІ, К-ОП}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування;  $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування

За даними ВЕМ (таблиця 5.4.) у хворих усіх груп після лікування мала місце достовірна позитивна динаміка показників, достовірно більш виражена у хворих, яки додатково отримували процедури ЕС та ОТ.

Таблиця 5.4.

Динаміка показників велоергометрії під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ ).

Показник		Контрольна група n=46		Основна група I n=46		Основна група II n=46	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
Максимальна потужність навантаження Кгс м/сек	До лікування	9,58±0,39	9,62±0,3	9,79±0,36	9,55±0,38	9,68±0,39	9,42±0,37
	Після лікування	10,55±0,24	11,09±0,3	11,68±0,25	11,88±0,19	11,67±0,26	11,86±0,20
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,001	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05	0,001 0,05
Подвійний добуток, од.	До лікування	234,83±4,56	237,14±2,93	236,12±3,52	235,24±3,92	235,13±3,83	234,55±3,91
	Після лікування	248,90±4,67	256,04±4,75	261,51±2,98	269,27±3,27	261,56±3,88	268,38±3,79
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,04	0,01	0,01 0,05	0,01 0,05	0,01 0,05	0,01 0,05
Функціональний клас стенокардії	До лікування	2,17±0,09	2,13±0,07	2,16±0,08	2,14±0,07	2,16±0,08	2,14±0,07
	Після лікування	1,96±0,04	1,83±0,08	1,86±0,05	1,82±0,06	1,84±0,04	1,81±0,06
	$R_{\text{до-після}}$ $R_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,05	0,01	0,01 0,05	0,01 0,1	0,01 0,05	0,01 0,05

Примітка:  $R_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування;  $R_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування;  $R_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування

Так, в контрольній групі статистично значимо підвищилася максимальна потужність навантаження та подвійний добуток ( $p < 0,05$ ), знизився ( $p < 0,05$ ) функціональний клас стенокардії. Але у хворих основних груп ці показники покращилися достовірно більш значимо ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з групою, яка отримувала тільки медикаментозне лікування. В основній групі IIa максимальна потужність навантаження складала  $9,68 \pm 0,39$  Кгс  $\times$  м/сек до лікування та  $11,67 \pm 0,26$  Кгс  $\times$  м/сек після лікування. В основній групі IIб

максимальна потужність навантаження складала відповідно  $9,42 \pm 0,37$  Кгс  $\times$  м/сек та  $11,86 \pm 0,20$  Кгс  $\times$  м/сек. Подвійний добуток в групі Іа до лікування дорівнював  $235,13 \pm 3,83$  од., після лікування  $261,56 \pm 3,88$  од., в групі Іб –  $234,55 \pm 3,91$  од. та  $268,38 \pm 3,79$  од. відповідно; в групі Іа –  $236,12 \pm 3,52$  од. та  $261,51 \pm 2,98$  од., в групі Іб –  $235,34 \pm 3,92$  од. та  $269,27 \pm 3,27$  од. з рівнем значимості  $p = 0,01$ . Значимість розбіжностей між основними групами та контрольною становила  $p = 0,05$ , при цьому значимих розбіжностей в показниках між основними групами після лікування не було. Функціональний клас стенокардії в групах до лікування статистично значимо не відрізнявся і становив в групі Ка –  $2,17 \pm 0,09$ , в групі Кб –  $2,13 \pm 0,07$ ; в групі Іа –  $2,16 \pm 0,08$ , в групі Іб –  $2,14 \pm 0,07$ ; в групі Іа –  $2,16 \pm 0,08$ , в групі Іб –  $2,14 \pm 0,07$ .

Після лікування ФК стенокардії достовірно ( $p = 0,01$ ) знизився у всіх групах, але більш значимо ( $p = 0,05$ ) у хворих основних груп без феномену ВЗКА. В групі Ка –  $1,96 \pm 0,04$ , в групі Кб –  $1,83 \pm 0,08$ ; в групі Іа –  $1,86 \pm 0,05$ , в групі Іб –  $1,82 \pm 0,06$ ; в групі Іа –  $1,84 \pm 0,04$ , в групі Іб –  $1,81 \pm 0,06$ . У хворих з феноменом ВЗКА статистично значущих розбіжностей між основними і контрольною групою не було ( $p = 0,1$ ).

Викладене вказує, що застосування озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на коронарний синдром Х забезпечує максимальний статистично достовірний позитивний вплив на суб'єктивні та об'єктивні прояви стенокардії та перебіг хвороби, покращуючи показники фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії, задоволення лікуванням та якості життя підвищуючи максимальну потужність навантаження та подвійного добутку, зменшуючи функціональний клас стенокардії.

При аналізі ішемії міокарда по даних добового моніторингу ЕКГ (ДМ ЕКГ) за Холтером отримано показники, які представлені у таблиці 5.5.



Таблиця 5.5.

Динаміка показників ішемії міокарда за даними ДМ ЕКГ під впливом озонотерапії та електросну у комплексному лікуванні хворих на КСХ ( $M \pm m$ )

Показник		Контрольна група n=46		Основна група I n=46		Основна група II n=46	
		Ка, n=23	Кб, n=23	Ia, n=23	Iб, n=23	IIa, n=23	IIб, n=23
Мінімальна ЧСС чсс/хв.	До лікування	66,7±2,2	67,1±2,1	66,9±2,1	68,1±2,3	66,8±2,3	67,9±2,4
	Після лікування	61,9±1,9	63,4±1,9	62,8±1,5	62,5±1,9	62,2±1,6	62,7±1,8
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1
Максимальна ЧСС чсс/хв.	До лікування	126,7±4,7	125,5±4,8	127,7±4,4	126,1±4,6	126,3±4,9	124,6±4,9
	Після лікування	128,7±4,5	127,3±4,5	127,1±4,6	128,2±4,7	127,4±4,7	126,4±4,5
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1
Середня ЧСС чсс/хв.	До лікування	79,7±2,1	78,6±2,3	79,1±2,2	79,1±2,1	78,9±2,2	78,9±2,1
	Після лікування	78,8±2,1	79,2±2,2	72,6±1,9	72,5±1,9	73,1±1,8	73,1±1,8
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,05 0,05	0,05 0,05	0,05 0,05	0,05 0,05
Кількість епізодів за добу	До лікування	7,90±0,08	7,99±0,08	7,84±0,08	8,08±0,09	7,84±0,08	8,12±0,08
	Після лікування	6,53±0,07	6,64±0,08	6,17±0,08	6,16±0,07	6,13±0,06	6,27±0,08
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,001	0,001	0,0001 0,05	0,001 0,01	0,001 0,01 0,05	0,001 0,01 0,05
Середній термін епізоду хв..	До лікування	5,25±0,08	5,18±0,08	5,07±0,08	5,13±0,07	5,09±0,08	5,22±0,07
	Після лікування	4,06±0,08	4,17±0,08	3,71±0,08	3,79±0,07	3,68±0,08	3,60±0,07
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,01	0,01	0,001 0,01	0,001 0,01	0,001 0,01 0,05	0,001 0,01 0,05
Депресія сегменту ST мм	До лікування	1,85±0,04	1,83±0,04	1,81±0,04	1,83±0,04	1,89±0,04	1,82±0,04
	Після лікування	1,79±0,04	1,80±0,04	1,82±0,04	1,82±0,04	1,78±0,04	1,80±0,04
	$P_{\text{до-після}}$ $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$ $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$	0,1	0,1	0,1 0,1	0,1 0,1	0,1 0,1 0,1	0,1 0,1 0,1

Примітка:  $P_{\text{до-після}}$  – значимість розбіжностей в групі до та після лікування;  $P_{\text{К-ОІ, К-ОІІ}}$  – значимість розбіжностей між контрольною та основними групами після лікування;  $P_{\text{Ia-IIa, Iб-IIб}}$  – значимість розбіжностей між підгрупами Ia та IIa і Ib та IIб основних груп після лікування

У хворих усіх груп максимальна та мінімальна ЧСС достовірно не змінилися, але середня ЧСС в основних групах стала достовірно ( $p < 0,05$ ) нижче, чим в контролі, без значимій різниці між основними групами. У

хворих усіх груп достовірно менше після лікування стали кількість та подовженість епізодів ішемії міокарда. Але в основних групах ці показники були достовірно більш кращими, ніж у хворих контрольної групи. Виключення склали лише хворі групи Пб, де кількість епізодів ішемії не відрізнялася від контролю, та хворі груп Іб та Пб, де в порівнянні з контролем достовірно не зменшилася подовженість епізодів ішемії. Ступень депресії сегменту ST в групах після лікування достовірно не змінився. Також у хворих усіх груп спостерігалася регресивна динаміка порушень серцевого ритму та проводимості. Отримані нами дані свідчать про статистично значиме ( $p < 0,001$ ) зниження кількості НШЕ в групі Ка на 32,3%, в групі Кб на 24,6%, в групі Іа на 36,5%, в групі Іб на 34,8%, в групі Па на 37,1% та в групі Пб – на 35,4%. При цьому відмінності між контрольною та основною групою після лікування були достовірними ( $p < 0,05$ ).

Також мало місце статистично значиме ( $p < 0,001$ ) зниження кількості ШЕ в групі Ка на 18,5%, в групі Кб на 19,4%, в групі Іа на 23,8%, в групі Іб на 24,6%, в групі Па на 25,9% та в групі Пб – на 25,4%, також є достовірною різницею між контрольною та основними групами ( $p < 0,05$ ). Кількість пароксизмів НШТ, склавши до лікування в групі Ка  $7,6 \pm 0,3$  епізодів, в групі Кб –  $7,3 \pm 0,2$  епізодів, в групі Іа  $7,5 \pm 0,2$  епізодів в групі Іб –  $7,4 \pm 0,2$  епізодів, в групі Па –  $6,9 \pm 0,2$  епізодів та в групі Пб –  $7,8 \pm 0,2$  епізодів достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилися в групі Ка до  $5,31 \pm 0,09$  епізодів, в групі Кб – до  $5,64 \pm 0,09$  епізодів, в групі Іа до  $3,17 \pm 0,08$  епізодів в групі Іб –  $2,21 \pm 0,08$  епізодів, в групі Па –  $3,09 \pm 0,08$  епізодів та в групі Пб –  $3,12 \pm 0,08$  епізодів з достовірною ( $p < 0,05$ ) різницею між контрольною та основними групами.

Структурно-геометричні та функціональні показники серця за даними ЕхоКС достовірних розходжень до та після лікування у всіх групах не мали.

Таким чином, відповідно до мети і задач дослідження в дисертації вивчена клінічна, антиангінальна, антиішемічна ефективність ОТ і ЕС у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X на госпітальному та амбулаторному

етапах. Вивчено вплив зазначених ФФ на клінічні показники, функцію ендотелію, структурно-геометричні, функціональні і електрофізіологічні показники серця у даної категорії хворих. Проведено порівняльний аналіз ефективності застосування ОТ та НМТ в комплексному відновлювальному лікуванні за даними безпосередніх і віддалених результатів (на госпітальному й амбулаторному етапах) і розроблені методики їхнього застосування у хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х.

#### Список праць, опублікованих за темою розділу:

1. Метод комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х (методичні рекомендації) / О. О. Якименко, Л. Н. Єфременкова, Д. М. Себов, К. В. Маркіна; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр науково-медичної та патентно-ліцензійної роботи. – Київ, 2016. – 13 с.

2. Маркіна К. В. Комплексний підхід у лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х / К. В. Маркіна // Інновації та доказова медицина : наук.-практ. конф. — Одеса, 2016. — С. 34.

#### ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення наукового завдання, суть якого полягає у підвищенні ефективності відновлювального лікування хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х на госпітальному та амбулаторному етапах шляхом використання в комплексному лікуванні озонотерапії та електросну.

1. Хворим на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х притаманні суб'єктивні та об'єктивні ознаки ішемії міокарду, у тому числі в навантажувальних пробах при інтактних коронарних артеріях та відсутністю коронароспазму, з ангіографічними відмінностями, оскільки у 68,2% хворих діагностований феномен вираженої звитості коронарних артерій. Клінічна

характеристика хворих з коронарним синдромом X в основному не відрізнялася від хворих з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій відповідного ФК, але у хворих з коронарним синдромом X достовірно частіше реєструвалася безбольова ішемія міокарду та порушення серцевого ритму та провідності, частота та подовженість нападів стенокардії були достовірно більшою. Хворі з коронарним синдромом X, незалежно від наявності феномену вираженої звитості коронарних артерій, мають значне порушення функції ендотелію, що виражається в зниженні ендотелій залежної вазодилатації, збільшенні індексу резистивності плечової артерії, підвищенні рівня асиметричного діметіларгініну.

2. Стандартна медикаментозна терапія ІХС з застосуванням бета-адреноблокаторів у хворих на ІХС з коронарним синдромом X є недостатньо ефективною не призводячи до достовірного покращення суб'єктивних та об'єктивних проявів ІХС, достовірно більш ефективною є медикаментозна терапія з застосуванням антагоністів кальцію в поєднанні з L-агрініном, що призводила до покращення суб'єктивних (підвищення фізичної активності, стабільності перебігу стенокардії) та об'єктивних (підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення ФК стенокардії) проявів захворювання незалежно від наявності феномену вираженої звитості коронарних артерій.

3. Застосування електросну в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом X на госпітальному та амбулаторному етапах сприяє корекції ендотеліальної дисфункції, підвищує рівень ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії, у середньому на 81,8%, при збереженій ендотелій-незалежній вазодилатації, знижує індекс резистентності плечової артерії, але недостатньо впливає на рівень асиметричного діметіларгініну; підвищує антиангінальну та антиішемічну ефективність терапії, зменшуючи число та інтенсивність нападів стенокардії, у середньому на 26,8%, стабілізуючи її перебіг, підвищуючи толерантність до фізичних навантажень, потужність навантаження та подвійний добуток, у

середньому на 23,4%, зменшуючи функціональний клас стенокардії, у середньому на 24,1%, зменшуючи частоту серцевих аритмій, у середньому на 30%, покращуючи задоволення лікуванням та якість життя, незалежно від наявності феномену вираженої звитості коронарних артерій.

4. Застосування електросну в поєднанні з озонотерапією в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ІХС з коронарним синдромом Х на госпітальному та амбулаторному за впливом на ендотеліальну дисфункцію та клінічною ефективністю аналогічна дії комплексу з електросном, але в більшому ступеню, в середньому на 76%, знижує рівень асиметричного диметиларгініну, незалежно від наявності феномену вираженої звитості коронарних артерій.

5. Найбільш стійкий позитивний ефект комплексного відновлювального лікування хворих на ІХС з коронарним синдромом Х з застосуванням у лікувальному комплексі електросну окремо або в поєднанні з озонотерапією визначається та зберігається після проведення після проведення 3 послідовних курсів.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення антиангінальної та антиішемічної ефективності, корекції ендотеліальної дисфункції, зменшення медикаментозного навантаження у хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х на госпітальному та амбулаторному етапах показане проведення комплексного відновлювального лікування з включенням електросну окремо або в поєднанні з озонотерапією.

2. При обстеженні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом Х показане проведення проби з реактивною гіперемією плечової артерії для визначення зниження вазодилататорного резерву та рівня асиметричного диметиларгініну як ознак ендотеліальної дисфункції для вибору методу фізіотерапії з метою її корекції в комплексному лікуванні.

3. Електросон показаний для застосування в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X, стабільною стенокардією I – II ФК і стадією серцевої недостатності I-IIA при відсутності підвищення рівню асиметричного диметиларгініну. Ефективною є методика з 3 курсів по 10 щоденних процедур за очно-потиличною методикою прямокутними імпульсами мінливої шпаруватості тривалістю до 0,2 мс зі зростаючою частотою від 150 до 1000 Гц (за індивідуальним відчуттям пацієнта) зі середньою силою струму до 2 мА. Інтервали між курсами – 30 днів.

4. Електросон в комбінації з озонотерапією показаний для застосування в комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з коронарним синдромом X, стабільною стенокардією I – II ФК і стадією серцевої недостатності I-IIA при підвищенні рівню асиметричного диметиларгініну. Оптимальною є методика – 3 курси по 10 щоденних процедур з інтервалами між ними в 30 днів, у формі внутрішньовенного крапельного введення озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію об'ємом 100 мл тривалістю 30 хв, з постійною автоматизованою підтримкою концентрацією озону в розчині 2 мг/л. Така методика озонотерапії не приводить до перевантаження судинного русла рідиною.

## Перелік літератури

1. The anginal syndrome associated with normal coronary arterograms. Report of a six year experience / H. G. Kemp, P. S. Vokolas, P. F. Chn, R. Gorlin // *The American journal of medicine*. – 1973. – Vol. 54, N 6. – P. 735–742.
2. Lanza G. A. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives / G. A. Lanza // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, N 2. – P. 159–166.
3. Park J. J. Microvascular angina: angina that predominantly affects women / J. J. Park, S. J. Park, D. J. Choi // *The Korean journal of internal medicine*. – 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 140–147.
4. Kaski J. C. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management / J. C. Kaski, G. Aldama, J. Cosín–Sales // *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. – 2004. – Vol. 3, N 4. – P. 179–194.
5. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data / I. A. Vermeltoort, P. G. Raijmakers, I. I. Riphagen [et al.] // *Clinical research in cardiology*. – 2010. – Vol. 8, N 99. – P. 475–481.
6. Настанова з кардіології / за ред. В. М. Коваленка. – К. : МОПІОН, 2009. – 1368 с.
7. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34, N 38. – P. 2949–3003.
8. Kemp H. J. The anginal syndrome with normal coronary arteriography / H. J. Kemp, W. C. Elliott, R. Gorlin // *Transactions of the Association of American Physicians*. – 1967. – Vol. 80. – P. 59–70.
9. Linkoff W. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease /

- W. Linkoff, B. L. Segal, H. Kasparian // *The New England journal of medicine*. – 1967. – Vol. 276, N 19. – P. 1063–1066.
10. Себов Д. М. Виражена звітність коронарних артерій як незалежний фактор розвитку серйозних кардіоваскулярних подій: результати п'ятирічного спостереження / Д. М. Себов // *Кардіологія: от науки к практике*. – 2015. – № 5 (18). – С. 33–39.
11. Coronary tortuosity: a long and winding road / E. S. Zegers, B. T. Meursing, E. B. Zegers, A. J. Oude Ophuis // *Netherlands heart journal*. – 2007. – Vol. 15, N 5. – P. 191–195.
12. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease / S. S. Groves, A. C. Jain, B. E. Warden [et al.] // *The West Virginia medical journal*. – 2009. – Vol. 105, N 4. – P. 14–17.
13. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina: Evidence of a generalized disorder of vascular function? / F. L. Sax, R. O. Cannon, C. Hanson, S. E. Epstein // *The New England journal of medicine*. – 1987. – Vol. 317, N 22. – P. 1366–1370.
14. Suzuki H. Different definition of microvascular angina / H. Suzuki // *European journal of clinical investigation*. – 2015. – Vol. 45, N 12. – P. 1360–1366.
15. Phan A. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease / A. Phan, C. Shufelt, C. N. Merz // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, N 14. – P. 1468–1474.
16. Kaski J. C. Cardiac syndrome X pathogenesis and management / J. C. Kaski, K. Iqbal // *Heart and Metabolism*. – 2008. – Vol. 40. – P. 30–35.
17. Beitman B. D. Panic disorder in patients with angiographically normal coronary arteries / B. D. Beitman // *The American journal of medicine*. – 1992. – Vol. 92, N 5A. – P. 335–405.
18. Cannon R. O. The sensitive heart: A syndrome of abnormal cardiac pain perception / R. O. Cannon // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273, N 11. – P. 883–887.



19. Жилиев Е. В. Кардиальный синдром X: изменение взглядов на проблему / Е. В. Жилиев, Д. А. Пономарев, К. И. Теблоев // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – Приложение 2. – С. 72–80.
20. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment / T. Hurst, T. H. Olson, L. E. Olson, C. P. Appleton // The American journal of medicine. – 2006. – Vol. 119, N 7. – P. 560–556.
21. Kaski J. C. Cardiac syndrome X in women: role of oestrogen deficiency / J. C. Kaski // Heart. – 2006. – Vol. 92. – Suppl. 3. – P. 5–9.
22. Shaw L. J. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge / L. J. Shaw, R. Bugiardini C. N. Merz // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54, N 17. – P. 1561–1575.
23. Jones E. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction / E. Jones, W. Eteiba, N. B. Merz // Trends in cardiovascular medicine. – 2012. – Vol. 6, N 22. – P. 161–168.
24. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies / M. A. Marinescu, A. I. Loffler, M. Ouellette [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2015. – Vol. 8, N 2. – P. 210–220.
25. Coronary Microvascular Dysfunction: An Under-Appreciated Segment of Coronary Artery Disease / F. I. Khaled, S. K. Banerjee, T. Parvin [et al.] // University Heart Journal. – 2013. – Vol. 9, N 2. – P. 107–111.
26. Ong P. Coronary microvascular dysfunction : Clinical aspects, diagnosis and therapy / P. Ong, U. Sechtem // Herz. – 2016. – Vol. 41, N 4. – P. 351–360.
27. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries / R. O. Cannon, R. M. Watson, D. R. Rosing, S. E. Epstein // Journal of the American College of Cardiology. – 1983. – Vol. 1, N 6. – P. 1359–1373.
28. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X / S. Adamopoulos, G. M. Rosano, P. Ponikowski [et al.] // The American journal of cardiology. – 1998. – Vol. 82, N 7. – P. 862–868.

29. Camici P. G. Coronary microvascular dysfunction / P. G. Camici, F. Crea // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 356, N 8. – P. 830–840.
30. Crea F. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P. G. Camici, C. N. Bairey Merz // *European heart journal*. – 2014. – Vol. 35, N 17. – P. 110–1111.
31. Jones E. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction / E. Jones, W. Eteiba, N. B. Merz // *Trends in cardiovascular medicine*. – 2012. – Vol. 22, N 6. – P. 161–168.
32. Kothamede K. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis and management / K. Kothamede, C. N. Bairey Merz // *Current problems in cardiology*. – 2011. – Vol. 36, N 8. – P. 291–318.
33. Ватутин Н. Т. Эндотелины и сердечно–сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Л. Демидова // *Український кардіологічний журнал*. – 2006. – № 1. – С. 101–106.
34. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase / A. Ito, P. S. Tsao, S. Adimoolam [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, N 24. – P. 3092–3095.
35. Deanfield J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 10. – P. 1285–1295.
36. Therapeutic development in cardiac syndrome X: a need to target the underlying pathophysiology / T. K. Lim, A. J. Choy, F. Khan [et al.] // *Cardiovascular therapeutics*. – 2009. – Vol. 27, N 1. – P. 49–58.
37. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с кардиальным синдромом X, пациентов с ИБС (атеросклерозом коронарных артерий) и пациентов с гипертонической болезнью / А. С. Липунова, А. Г. Манасян, В. С. Феоктистова [и др.] // *Проблемы женского здоровья и пути их решения : VI Всерос. конф., 9–10 февр. 2012 г., Москва : материалы*. – М., 2012. – С. 71.

38. Kaski J. C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X) / J. C. Kaski // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 5. – P. 568 – 572.
39. The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X) / N. Melikian, B. De Bruyne, W. F. Fearon, P. A. MacCarthy // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2008. – Vol. 50, N 4. – P. 294 – 310.
40. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation / L. J. Shaw, C. N. Merz, C. J. Pepine [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, N 9. – P. 894 – 904.
41. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease / H. M. Arthur, P. Campbell, P. J. Harvey [et al.] // *The Canadian journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 28. – Suppl. 2. – P. 42 – 49.
42. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. // Міністерство охорони здоров’я України : офіційний веб–сайт. – Режим доступу : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060703\\_436.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060703_436.html)
43. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, N 11. – P. 1341–1381.
44. Park J. J. Microvascular angina: angina that predominantly affects women / J. J. Park, S. J. Park, D. J. Choi // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 140 – 147.
45. Lanza G. A. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management / G. A. Lanza, F. Crea // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, N 121. – P. 2317–2325.

46. Lanza G. A. Management of Microvascular Angina Pectoris / G. A. Lanza, R. Parrinello, S. Figliozzi // American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions. – 2014. – Vol. 14, N 1. – P. 31 – 40.
47. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome X1 / M. Kayikcioglu, S. Payzin, O. Yavuzgil [et al.] // European heart journal. – 2003. – Vol. 24, N 22. – P. 1999 – 2005.
48. Вермель А. Е. Кардиальный синдром X / А. Е. Вермель // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, № 6. – С. 5–9.
49. Алексеева О. П. Кардиальный синдром X (особенности патогенеза и лечения) / О. П. Алексеева, И. В. Долбин, А. А. Федоренко. – Н. Новгород : НГМА. – 2007. – 120 с.
50. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction / A. Samim, L. Nugent, P. K. Mehta [et al.]. // Current treatment options in cardiovascular medicine. – 2010. – Vol. 12, N 4. – P. 355–364.
51. Agrawal S. Cardiac Syndrome X: update / S. Agrawal, P. K. Mehta, C. N. Bairey Merz // Cardiology clinics. – 2014. – Vol. 32, N 3. – P. 463–478.
52. Petersen J. W. Microvascular coronary dysfunction and ischemic heart disease: where are we in 2014 / J. W. Petersen, C. J Pepine // Trends in cardiovascular medicine. – 2015. – Vol. 25, N 2. – P. 98–103.
53. Тондий Л. Д. Методики озонотерапії : метод. рекомендації / Л. Д. Тондий, В. В. Ганичев. – К., 2001. – 24 с.
54. Змызгова А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова, В. А. Максимов. – М. : НПЦ озонотерапии, 2003. – 287 с.
55. Якименко Е. А. Влияние озонотерапии на эндотелиальную дисфункцию у больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Якименко, С. Н. Коломиец, А. В. Артеменко // Озон в биологии и медицине : первая укр.–рус. науч.–практ. конф., 28–30 апр. 2003 г., Одесса : материалы. – Одесса, 2003. – С. 31–33.
56. Якименко О. О. Вплив озонотерапії на ендотеліальну дисфункцію та стан перекисного окислення ліпідів у хворих на ІХС, ускладнену хронічною

серцевою недостатністю / О. О. Якименко, С. М. Коломієць, О. В. Артьоменко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2004. – № 1. – С. 21–23.

57. Пат. 60916 Україна, МПК 7 А61N1/44. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на атеросклеротичну хворобу серця / Якименко О. О., Артьоменко О. В., Коломієць С. М. ; заявник та патентовласник Одес.держ. мед. ун–т. – № 2003043440 ; заявл. 16.04.2003 ; опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10. – 3 с.

58. Пат. 60917 Україна, МПК 7 А61N1/44. Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця / Якименко О. О., Артьоменко О. В., Коломієць С. М. ; заявник та патентовласник Одес.держ. мед. ун–т. – № 2003043441 ; заявл. 16.04.2003 ; опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10. – 3 с.

59. Артьоменко О. В. Застосування озонотерапії у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця: дис... канд. мед.наук / Артьоменко О. В. – Одеса, 2004. – 256 с.

60. Быков А. Т. Влияние озона на биохимические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца / А. Т. Быков, К. Н. Конторщикова, Е. И. Сычева // Озон и методы эфферентной терапии в медицине : 4–я Всерос. науч.–практ. конф., 2000, Нижний Новгород : тез. Докл. Н. Новгород, 2000. – С. 47.

61. Сычева Е. И. Отдаленные результаты озонотерапии у больных стенокардией / Е. И. Сычева // Озон в биологии и медицине : первая укр.–рус. науч.–практ. конф., 28–30 апр. 2003 г., Одесса : материалы. – Одесса, 2003. – С. 33–34.

62. Алехина С. П. Озонотерапия: клинически экспериментальные аспекты / С. П. Алехина, Т. Г. Щербатюк. – Н. Новгород : Литера, 2003. – 240 с.

63. Основные принципы и тактика озонотерапии (пособие для врачей) / А. А. Миненков, Р. М. Филимонов, В. И. Покровский [и др.]. – М., 2001. – С. 39.

64. Масленников О. В. Озонотерапия: внутренние болезни : пособие / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2003. – 54 с.
65. Белянин И. И. Биологические и лечебные свойства озона: авторизованный аналитический обзор / И. И. Белянин. – М. : РАМН, 1998. – 88 с.
66. Иванченко С. А. Современное обоснование применения озона в медицине / С. А. Иванченко // Врачебное дело. – 1998. – № 3. – С. 40–41.
67. Влияние системной озонотерапии на уровень продукции фактора фон Виллебранда при локальной холодовой травме / М. Ю. Юрьева, Ю. С. Винник, Е. Н. Анисимова [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 351–355.
68. Панченко В. М. Ишемическая болезнь сердца: профилактика и реабилитация / В. М. Панченко, В. Н. Свистухин. – М. : Знание, 1987. – 48 с.
69. Сорокина Е. И. Физические методы лечения в кардиологии / Е. И. Сорокина. – М. : Медицина, 1989. – 384 с.
70. Панасюк Е. М. Загальна фізіотерапія і курортологія / Е. М. Панасюк, Я. М. Федорів, В. М. Могилевський. – Л. : Світ, 1990. – 136 с.
71. Бабов К. Д. Немедикаментозное лечение в клинике внутренних болезней / К. Д. Бабов, М. А. Блиндер, Н. Н. Богданов. – К. : Здоров'я. – 1995. – С. 322–382.
72. Боголюбов В. М. Физические факторы в лечении и реабилитации сердечно–сосудистых болезней / В. М. Боголюбов, Т. А. Князева // Болезни сердца и сосудов : в 4–х томах. – М. : Медицина. – 1993. – Т. 4. – С. 361–397.
73. Физиотерапия и курортология : рук-во // под ред. В. М. Боголюбова. – М. : Бином, 2008. – Т. 1. – 312 с.
74. Ерохина Г. А. Физические факторы влечения ишемической болезни сердца / Г. А. Ерохина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 44–47.

75. Gingham C. Modern risk stratification in coronary heart disease / C. Gingham, I. Bejan, C. D. Ceck // *Journal of medicine and life*. – 2011. – Vol. 4, N 4. – P. 377–386.
76. Ратманова А. Сердечно–сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008) / А. Ратманова // *MedicineReview*. – 2009. – № 1 (06). – С. 6–12.
77. Merz C. N. Stable angina in women: lessons from the National Heart, Lung and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation / C. N. Merz, L. J. Shaw // *Journal of cardiovascular medicine*. – 2011. – Vol. 2, N 12. – P. 85–87.
78. Ong P. Gender aspects in patients with angina and unobstructed coronary arteries / P. Ong, A. Athanasiadis, U. Sechtem // *Clinical Research in Cardiology Supplements*. – 2013. – Vol. 8. – Suppl. 1. – P. 25–31.
79. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинически рекомендации. – М., 2013. – 69 с.
80. Кардиальный синдром X / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, Е. В. Склянная, О. С. Хитренко // *Серце і судини*. – 2010. – № 3 (31). – С. 95–100.
81. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов : в 10–ти томах / А. Н. Огороков. – М. : Мед.лит–ра, 2008. –  
Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. – М. : Мед.лит–ра, 2008. – 465 с.
82. Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O. et al. Braunwald’s heartdisease: a textbook of cardiovascular medicine, 8 edn. Saunders–Elsevier, Philadelphia 66. Zorc–Pleskovic R., Vraspir–Porenta O., Zorc M. et al. 2008.
83. Low diagnostic yield of elective coronary angiography / M. R. Patel, E. D. Peterson, D. Dai [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2010. – Vol. 362, N 10. – P. 886–895.
84. Central neural contributon to the perception of chest pain in cardiac syndrome X / S. D. Rosen, E. Paulesu, R. J. Wise, P. G Camici // *Heart*. – 2002. – Vol. 87, N 6. – P. 513–519.

85. Clinical implications of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation: interrelationships between symptoms, psychosocial factors and cardiovascular outcomes / E. M. Handberg, J. A. Eastwood, W. Eteiba [et al.] // *Women's Health*. – 2013. – Vol. 9, N 5. – P. 479–490.
86. Особенности психовегетативного статуса, перфузии миокарда и нейрохимического состава крови у больных с кардиальным синдромом X / С. Ю. Горельцева, Л. Е. Самойленко, Г. Н. Соболева [и др.] // *Кардиология*. – 2008. – Т. 48, № 4. – С. 4–9.
87. Monti L. D. Role of endothelial dysfunction and insulin resistance in angina pectoris and normal coronary angiogram / L. D. Monti, P. M. Piatti // *Herz*. – 2005. – Vol. 30, N 1. – P. 48–54.
88. Seven-year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS Registry study / H. G. Kemp, R. A. Kronmal, R. E. Vlietstra et al., R. L. Frye // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1986. – Vol. 7, N 3. – P. 479–483.
89. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X") / D. Opherk, G. Schuler, K. Wetterauer [et al.] // *Circulation*. – 1989. – Vol. 80, N 6. – P. 1610–1616.
90. Амосова Е. Н. Микрососудистая стенокардия: иллюзия или реальность? / Е. Н. Амосова // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – № 10 (1). – С. 14.
91. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X / P. Lamendola, G. A. Lanza, A. Spinelli [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 140, N 2. – P. 197–199.
92. Sex-specific factors in microvascular angina / T. Sedlak, M. Izadnegahdar, K. H. Humphries, C. N. Bairey Merz // *The Canadian journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 30, N 7. – P. 747–755.
93. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S. Z. Abildstrom [et al.] // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33, N 6. – P. 734–744.



94. Coronary microvascular dysfunction. An update / P. I. Lamendola, F. A. Di, P. Tarzia [et al.] // *Recenti progressi in medicina*. – 2011. – Vol. 102, N 9. – P. 329–337.
95. Significant improvement in short-term mortality in women undergoing coronary artery bypass surgery (1991 to 2004) / K. H. Humphries, M. Gao, A. Pu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, N 14. – P. 1552–1558.
96. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH–NHLBI–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study / B. D. Johnson, L. J. Shaw, C. J. Pepine [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, N 12. – P. 1408–1415.
97. K. M. Gürses Stable primary microvascular angina / K. M. Gürses, A. Oto [Electronic resource] // *E–Journal of Cardiology Practice*. – 2014. – Vol. 12, N 30. – Access mode : <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/Stable-primary-microvascular-angina>
98. Галин П. Ю. Кардиальный синдром X как проявление некоронарогенной ишемии миокарда / П. Ю. Галин, Т. Е. Губанова, Н. К. Енов // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1–3. – С. 634–641.
99. Cannon R. O. Microvascular Angina and the Continuing Dilemma of Chest Pain with Normal Coronary Angiograms / R. O. Cannon // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, N 10. – P. 877–885.
100. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X / X. Zhang, Q. Li, J. Zhao [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2014. – Vol. 25, N 1. – P. 40–44.
101. Klimusina J. Cardiac X syndrome: an overview of the literature and the local experience in Southern Switzerland / J. Klimusina, A. P. Porretta, J. M. Segatto // *Cardiovascular Medicine*. – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 20–28.
102. Medical treatment of myocardial ischemia in coronary artery disease: effect of drug regime and irregular dosing in the CAPEII trial / J. E. Deanfield, J. M. Detry,

- V. P. Sellieretal [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 40, N 5. – P. 917–925.
103. Kaplan N. M. Kaplan's clinical hypertension / N. M. Kaplan, R.G. Victor. – LWW, 2010. – P. 469.
104. Opie L. H. Drugs for the heart / L. H. Opie, B. J. Hersh. – LWW, 2010. – P. 36.
105. Khan M. G. Cardiac drug therapy / M. G. Khan. – Totowa : Humana Press, 2007. – 436 p.
106. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Sixth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // European heart journal. – 2016. – Vol. 37, N 29. – P. 2315–2381.
107. Bugiardini R. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy / R. Bugiardini, C. N. Bairey Merz // JAMA. – 2005. – Vol. 293, N 4. – P. 477–484.
108. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators / N. Taira // The American journal of cardiology. – 1989. – Vol. 63, N 21. – P. 18J–24J.
109. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina / J. W. Chen, W. L. Lee, N. W. Hsu [et al.] // The American journal of cardiology. – 1997. – Vol. 80, N 1. – P. 32–38.
110. Short-term effect of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms / M. Roque, M. Heras, E. Roig [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – Vol. 31, N 1. – P. 139–143.
111. Adamson D. L. Esterified estrogens combined with methyltestosterone improve emotional well-being in postmenopausal women with chest pain and

normal coronary angiograms / D. L. Adamson, C. M. Webb, P. Collins // *Menopause*. – 2001. – Vol. 81, N 4. – P. 233–238.

112. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow / M. Caliskan, D. Erdogan, H. Gullu [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2007. – Vol. 30, N 9. – P. 475–479.

113. Selective estrogen receptor modulators promising for cardiac syndrome X / Y. X. Chen, N. S. Luo, Y. Q. Lin // *Journal of postgraduate medicine*. – 2010. – Vol. 56, N 4. – P. 328–331.

114. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X / H. Yoshin, M. Shinuzu, Y. Kita [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – Vol. 25, N 7. – P. 1547–1551.

115. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris / A. Villano, A. Di Franco, R. Nerlaet [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 112, N 1. – P. 8–13.

116. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X / S. D. Rosen, N. G. Uren, J. C. Kaski [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, N 1. – P. 50–60.

117. Chierchia S. L. Angina with normal coronary arteries: diagnosis, pathophysiology and treatment / S. L. Chierchia, G. Fragasso // *European heart journal*. – 1996. – Vol. 17. – Suppl. G. – P. 14–19.

118. Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina / M. Wu, A. Villano, G. Russo [et al.] // *Cardiology*. – 2015. – Vol. 130, N 4. – P. 201–206.

119. Mosca L. American Heart Association Cardiology patientpage Heart disease prevention in women / L. Mosca // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 10. – P. e158–e160.

120. Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease / H.

- Tunstall Pedoe, K. Kuulasmaa, M. Mahonen [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1547–1557.
121. Cardiac Syndrome X and Endothelial Dysfunction: New Concepts in Prognosis and Treatment / T. Hurst, T. H. Olson, L. E. Olson, C. P. Appleton // *The American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119, N 7. – P. 560–566
122. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Х. : Торсинг, 2000. – 432 с.
123. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art / M. Radenkovic, M. Stojanovic, T. Potpara, M. Prostran // *BioMed research international*. – 2013. – doi: 10.1155/2013/252158.
124. The Assessment of Endothelial Function : From Research Into Clinical Practice / A. J. Flammer, T. Anderson, D. S. Celermajer [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, N 6. – P. 753–767.
125. Булаева Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // *Креативная кардиология*. – 2013. – № 1. – С. 14–21.
126. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease / E. Gutiérrez, A. J. Flammer, L. O. Lerman [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – 34. – P. 3175–3181.
127. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. J. Esper, R. A. Nordaby, J. O. Vilarino [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2006. – Vol. 5. – P. 4.
128. Microvascular function, metabolic syndrome, and novel risk factor status in women with cardiac syndrome X / S. T. Jadhav, W. R. Ferrell, J. R. Petrie [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2006. – Vol. 97, N 12. – P. 1727–1731.
129. Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis / P. M. Vanhoutte // *Circulation journal*. – 2009. – Vol. 73, N 4. – P. 595–601.

130. Phan A. Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease / A. Phan, C. Shufelt, C. N. Merz // JAMA. – 2009. – Vol. 301, N 14. – P. 1468–1474.
131. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О. О. Абрагамович, А. Ф. Файник, О. В. Нечай [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 81–87.
132. Денисюк В. І.  
Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення захворювань серцево-судинної системи / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва // Серце і судини. – 2006. – № 3 (15). – С. 104–107.
133. Денисюк В. І. Ендотеліальна та міокардіальна дисфункції у хворих з ішемічною хворобою серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва // Галицький медичний вісник. – 2005. – Т. 12, № 3. – С. 31–33.
134. Денисюк В. І. Значення ендотеліальної функції в розвитку ускладнень ішемічної хвороби серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 6 міс. терапії / В. І. Денисюк, С. В. Валуєва // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. – 2007. – Т. 11, № 2/1. – С. 630–632.
135. Валуєва С. В. Значення ліпідного спектру при ішемічній хворобі серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою та його корекція під впливом стандартної 6 міс. терапії / С. В. Валуєва // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. – 2007. – Т. 11, № 1/2. – С. 426–428.
136. Роль дисфункцій ендотеліа в генезі серцево-судинних захворювань / В. Н. Ельський, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51–62.
137. Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / М. П. Бойчак // Therapia. – 2010. – № 9. – С. 79–82.

138. The Assessment of Endothelial Function: From Research In to Clinical Practice / A. J. Flammer, T. Anderson, D. S. Celermajer [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, N 6. – P. 753–767.
139. Ткаченко М. М. Оксид азоту та судинна регуляція / М. М. Ткаченко // *Теоретична медицина*. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 241–254.
140. Ватутин Н. Т. Эндотелини и сердечно–сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. П. Демидова // *Український кардіологічний журнал*. – 2006. – № 1. – С. 101–106.
141. Flammer A. J. Human endothelialdysfunction: EDRFs / A. J. Flammer, T. F. Luscher // *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. – 2010. – Vol. 459, N 6. – P. 1005–1013.
142. Viridis A. Human endothelial dysfunction: EDCFs / A. Viridis, L. Ghiadoni, S. Taddei // *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. – 2010. – Vol. 459, N 6. – P. 1015–1023.
143. Bryan N. S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N. S. Bryan, K. Bian, F. Murad // *Frontiers in bioscience*. – 2009. – Vol. 14. – P. 1–18.
144. Петухов В. А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам симпозиума) / В. А. Петухов // *Consiliummedicum. Хирургия*. – 2008. – №1. – Приложение.– С. 3–11.
145. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // *Consiliummedicum*. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
146. Boulanger C. Endothelial NO–synthase / C. Boulanger // *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*. – 1995. – Vol. 189, N 6. – P. 1069–1079.
147. eNOS–overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro / K. Kader, R. Akella, N. Ziats [et al.] // *Tissue engineering*. – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 241–251.

148. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Forstermann, W. C. Sessa // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33, N 7. – P. 829–837.
149. Flammer A. J. Human endothelial dysfunction: EDRFs / A. J. Flammer, T. F. Luscher // *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. – 2010. – Vol. 459, N 6. – P. 1005–1013.
150. Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease / D. Versari, E. Daghini, A. Viridis [et al.] // *Diabetes care*. – 2009. – Vol. 32. – Suppl. 2. – P. S314–S321.
151. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications / D. Ruggiero, S. Paolillo, G. D. Ratta [et al.] // *Arch Chest Dis*. – 2013. – № 3. – P. 106–110.
152. Verma S. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist / S. Verma, T. Anderson // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 5. – P. 546–549.
153. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans / A. Nohria, M. Gerhard–Herman, M. A. Creager [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 2006. – Vol. 101, N 2. – P. 545–548.
154. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques / S. Lavi, J. H. Bae, C. S. Rihal [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95, N 19. – P. 1525–1530.
155. Feletou M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium–dependent responses / M. Feletou, R. Kohler, P. M. Vanhoutte // *Annals of medicine*. – 2012. – Vol. 44, N 7. – P. 694–716.
156. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // *Clinical and experimental hypertension*. – 1996. – Vol. 18, N 3–4. – P. 323–335.
157. Endothelial function in hypertension / P. Mattei, A. Viridis, L. Ghiadoni [et al.] // *Journal of nephrology*. – 1997. – Vol. 10, N 4. – P. 192–197.

158. Palmer R. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine / R. Palmer, D. Ashton, S. Moncada // *Nature*. – 1988. – Vol. 333, N 6174. – P. 664–666.
159. Visek W. J. Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation / W. J. Visek // *The Journal of nutrition*. – 1986. – Vol. 116, N 1. – P. 36–46.
160. Wu G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S. M. Morris // *The Biochemical journal*. – 1998. – Vol. 336, pt. 1. – P. 1–17.
161. Böger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / R. H. Böger // *The Journal of nutrition*. – 2007. – Vol. 137, N 6. – Suppl. 2. – P. 1650S–1655S.
162. Bryan N. S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N. S. Bryan, K. Bian, F. Murad // *Frontiers in bioscience*. – 2009. – Vol. 14. – P. 1–18.
163. Derbyshire E. R. Biochemistry of soluble guanylate cyclase / E. R. Derbyshire, M. A. Marletta // *Handbook of experimental pharmacology*. – 2009. – Vol. 191. – P. 17–31.
164. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы) / Е. В. Андронов, В. Ф. Киричук, А. Н. Иванов, Н. В. Мамонтова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2007. – № 3 (17). – С. 39–44.
165. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli, F. Mach // *Journal of nephrology*. – 2011. – Vol. 24, N 1. – P. 23–34
166. Lefler A. Nitric oxide: nature's naturally occurring leukocyte inhibitor / A. Lefler // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, N 3. – P. 553–554.
167. Zeiker A. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein I in cultured human endothelial cells / A. Zeiker, B. Fisslthaler, B. Schray-Utz, R. Busse // *Circulation research*. – 1995. – Vol. 76, N 6. – P. 980–986.
168. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1 / P. Tsao, B. Wang, R. Buitrago [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, N 3. – P. 934–940.



169. Kubes P. Nitric oxide modulates microvascular permeability / P. Kubes, D. Granger // *The American journal of physiology*. – 1992. – Vol. 262, N 2, pt. 2. – P. 611–615.
170. Austin M. A. Plasma triglyceride and coronary heart disease / M. A. Austin // *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. – 1991. – Vol. 11, N 1. – P. 2–14.
171. Kolpakov V. Nitric oxide–generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells / V. Kolpakov, D. Gordon, T. Kulik // *Circulation research*. – 1995. – Vol. 76, N 2. – P. 305–309.
172. L–arginine inhibits balloon catheter–induced intimal hyperplasia / D. McNamara, B. Bedi, H. Aurora [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1993. – Vol. 193, N 1. – P. 291–296.
173. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits / A. J. Cayatte, J. J. Palacino, K. Horten, R. A. Cohen // *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology* – 1994. – Vol. 14, N 5. – P. 753–759.
174. Tarry W. L–arginine improves endothelium dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty / W. Tarry, R. Makhoul // *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology*. – 1994. – Vol. 14, N 6. – P. 938–943.
175. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / подред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. :Морион, 2008. – 2270 с.
176. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions / J. C. De Graaf, J. D. Banga, S. Moncada et al [et al.] // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85, N 6. – P. 2284–2290.
177. Stamler J. S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide / J. S. Stamler // *Cell*. – 1994. – Vol. 78, N 6. – P. 931–938.
178. *Endothelial Dysfunctions and Vascular Disease* / ed. by R. De Caterina, P. Libby. – Blackwell Publishing, 2007. – 424 p.

179. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior / Y. S. Chatzizisis, A. U. Coskun, M. Jonas [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, N 25. – P. 2379–2393.
180. No functional involvement of 5–hydroxytryptamine receptors in nitric oxide dependent dilation caused by serotonin in the human forearm vascular bed / T. A. Bruning, P. A. van Zwieten, G. J. Blauw, P. C. Chang // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 1994. – Vol. 24, N 3. – P. 454–461.
181. Role of impaired endothelin–dependent vasodilation in ischemic manifestations at coronary artery disease / I. Meredith, A. Yeung, F. Weidinger [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87 (SV). – P. 56–66.
182. Microvascular distribution of coronary vascular resistance in the beating left ventricle / W. M. Chilian, C. L. Eastham, M. L. Marcus // *The American journal of physiology*. – 1986. – Vol. 251, N 4, pt. 2. – P. 11779–11788.
183. Impaired endothelin–dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise–induced myocardial ischemia / A. Zeiher, T. Krause, V. Schachinger [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91, N 9. – P. 2345–2352.
184. Sharma N. Free Radicals, Antioxidants and Disease / N. Sharma // *Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 214–220.
185. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. / U. Landmesser, S. Spiekermann, C. Preuss, S. Sorrentino [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2007. – Vol. 27 (4). – P. 943–948.
186. Hemodynamic Regulation of Reactive Oxygen Species: Implications for Vascular Diseases / U. Raaz, R. Toh, L. Maegdefessel [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2014. – 20 (6). – P. 914–928.
187. Paravicini T. M. Redox signaling in hypertension. / T. M. Paravicini, R. M. Touyz // *Cardiovasc Res*. – 2006. – Vol. 71 (2). – P. 247–258.

188. Birukov K. G. Cyclic Stretch, Reactive Oxygen Species, and Vascular Remodeling / K. G. Birukov // *Antioxidants & Redox Signaling* . – 2009. – 11 (7). – P. 1651–667.
189. Keshav N. P. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease / N. P. Keshav, R. Paudel, K. Parajuli // *Adv Med*. – 2016. – 91(5). – P. 27–32.
190. Csányi G. Oxidative stress in cardiovascular disease / G. Csányi, F. J. Miller // *International journal of molecular sciences*. – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 6002–6008.
191. Schnabel R. Oxidative stress and cardiovascular disease: Successful Translation From Bench to Bedside? / R. Schnabel, S. Blankenberg // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, N 12. – P. 1338–1340.
192. Oxidative stress in cardiovascular disease. / S. V. Lakshmi, G. Padmaja, P. Kuppusamy [et al.] // *Indian J Biochem Biophys*. – 2009. – 46 (6). – P. 421–440.
193. Impact of sympathetic nervous system activity on post-exercise flow-mediated dilatation in humans. / C. L. Atkinson, N. C. Lewis, H. H. Carter H [et al.] // *J. Physiol*. – 2015. – 593 (23). – P. 5145–56.
194. Effect of acute sympathetic nervous system activation on flow-mediated dilation of brachial artery / K. S. Dyson, J. K. Shoemaker, R. L. Hughson [et al.] // *Hughson RL. J Physiol*. – 2015. – Vol. – 593 (23). – P. 5145 – 56.
195. Грицай Н. М. Вільнорадикальні процеси, системна та регіонарна гемодинаміка у хворих з порушенням кровообігу / Н. М. Грицай // *Український вісник психоневрології*. – 1996. – Т. 3, № 10. – С. 116–117.
196. Lubos E. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis / E. Lubos, D.E.Handy, A. Loscalzo // *Frontiers in bioscience*. – 2008. – Vol. 13. – P.5323–5344.
197. Яковлева О.О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / О.О. Яковлева, Н.П. Савченко, О.В. Стопінчук // *Новости медицины и фармации*. – 2004. – № 4 (44). – С. 6.

198. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед.наук / Е.А.Васькина. – Новосибирск, 2004. – 35 с.
199. Кульчицкий О.К. Система оксиду азоту та вік / О.К. Кульчицкий //Буковинський медичний вісник. – 2005. – №9(2). – С. 143–144.
200. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // *Vascular pharmacology*. – 2008. – Vol. 49, N 4/6. – P. 134–140.
201. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М. : Слово, 2006. – 553 с.
202. Lubos E. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis / E. Lubos, D.E.Handy, A. Loscalzo // *Frontiers in bioscience*. – 2008. – Vol. 13. – P.5323–5344.
203. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – № 11 (4). – С. 93–100.
204. Lüscher T. F. Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone / T. F. Lüscher // *Basic research in cardiology*. – 1993. – Vol. 88. – Suppl. 1. – P. 15–24.
205. Dzau V. J. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension / V. J. Dzau, G. H. Gibbons // *Hypertension*. – 1991. – Vol. 18. – Suppl. 5. – P. 115–121.
206. Griendling K. K. Oxidative stress and cardiovascular disease / K. K. Griendling, R. W. Alexander // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3264–3265.
207. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes / M. K. Misra, M. Sarwat, P. Bhakuni [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2009. – 15(10). – RA 209–219.
208. Vane J. R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting // *The New England journal of medicine*. – 1990. – Vol. 323, N 1. – P. 27–36.

209. Lüscher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Lüscher, M. Barton // *Clinical cardiology*. – 1997. – Vol. 10, N 11. – Suppl. 2.– P. 3–10.
210. Поливода С. Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // *Український ревматологічний журнал*. – 2000. – № 1. – С. 13–18.
211. Лутай М. І. Концентрація ендотеліну–1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження / М. І. Лутай, В. А. Слободський, Т. І. Гавриленко // *Український медичний часопис*. – 2004. – № 4. – С. 105–108.
212. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. / M. Shechter, A. Shechter, N. Koren-Morag [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2014. –113 (1). – P. 162 – 167.
213. Bonetti P. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk / P. Bonetti, L. Lerman, A. Lerman // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2003. – Vol. 23, N 2. – P. 168–175.
214. Cannon R. O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium / R. O. Cannon // *Clinical Chemistry*. – 1998. – Vol. 44, N 8, pt. 2. – P. 1809–1819.
215. Schachinger V. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long–Term Outcome of Coronary Heart Disease / V. Schachinger, M. B. Britten, A. M. Zeither // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, N 16. – P. 1899–1906.
216. Surgical left ventricular remodeling leads to better long–term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy / O. Dzemali, P. Risteski, F. Bakhtiary [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2009. – Vol. 138, N 3. – P. 663–668.
217. Risk Stratification for Postoperative Cardiovascular Events via Noninvasive Assessment of Endothelial Function / N. Gokce, J. Keaney, L. Hunter [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 13. – P. 1567.

218. Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions. / I. Sudano, L. E. Spieker, F. Hermann [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2006. – 47 Suppl 2. – S 136–150.
219. Rauramaa R. Exercise Training and Endothelial Function / R. Rauramaa, M. Hassinen // *Current Cardiovascular Risk Reports.* – 2011. – Volume 5, Issue 4. – P. –323–330.
220. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. / D. J. Green, A. Spence, J. R. Halliwill, [et al.] // *J Physiol.* 2009. – 587 (Pt 23). – P. 5551 – 5558.
221. Артющкова Е. Б. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции препаратами с различными механизмами действия (экспериментальное исследование) : дис. ... доктора биол. наук / Артющкова Е. Б. – Курск, 2008. – 350 с.
222. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца / Ж. М. Сизова, Н. В. Козлова, В. Л. Захарова, Е. С. Шамеева // *Кардиология.* – 2015. – Т. 55, № 2. – С. 10 – 15.
223. Купновицька І. Г. Дозування, ефективність і безпечність блокаторів ангіотензинових рецепторів першого типу в лікуванні артеріальної гіпертензії різного генезу / І. Г. Купновицька // *Галицький лікарський вісник.* – 2006. – № 13(2). – С. 36–38.
224. Лишневская В. Ю. Эндотелиопротекторы в клинической практике / В. Ю. Лишневская // *Кровообіг та гемостаз.* – 2003. – № 2. – С. 101–106.
225. Малая Л. Т. Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии (обзор литературы и собственных исследований) / Л. Т. Малая, Л. Б. Балковая, А. Н. Корж // *Журнал АМН України.* – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 39–53.

226. Дзяк Г. В. Застосування селективного  $\beta$ -адреноблокатора бісопрололу в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю / Г. В. Дзяк, О. С. Гончаров // Кардіологу–практику. – 2006. – № 1(4). – С. 1–5.
227. Жарінов О. Й. Тридцять років використання  $\beta$ -адреноблокаторів для лікування хронічної серцевої недостатності: чи поставлені крапки над «і»? / О. Й. Жарінов // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 4. – С. 15–24.
228. Cameron A. C. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health / A. C. Cameron, N. N. Lang, R. M. Touyz // Drugs. – 2016. – Vol. 76, N 16. – P. 1529–1550.
229. Дія ірбезартану – антагоніста АТ1–рецепторів ангіотензину II – на обмін аргініну за умов артеріальної гіпертензії / А. В. Коцюруба, Є. П. Свіщенко, О. М. Буханевич [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2002. – № 48 (3). – С. 22–28.
230. Динаміка активності фактора Віллебранда на тлі лікування небівололом хворих стенокардією напруги в поєднанні з гіпертонічною хворобою / В.І. Кошля, С.М. Дмитрієва, Л.М. Зеленська [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 1. – С. 54.
231. Кошля В. І. Особливості змін антикоагулянтних і фібринолітичних властивостей ендотелію в процесі шестимісячного лікування хворих гіпертонічною хворобою периндоприлом в поєднанні з триметазидином / В. І. Кошля, О. В. Клочко // Вісник Сумського державного університету. Серія : Медицина. – 2006. – № 2. – С. 126–131.
232. Поливода С. М. Вплив телмісартану на метаболізм факторів росту судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / С. М. Поливода, О. О. Черепок, Д. Г. Рекалов // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 6. – С. 38–41.
233. Поливода С. Н. Оценка вазоактивного пула азота оксида у больных гипертонической болезнью и его изменений при медикаментозной терапии / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // Серце і судини. – 2006. – № 1. – С. 58–62.

234. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome X / H. Erdamar, N. Sen, Y. Tavitl [et al.] // *Coronary artery disease*. – 2009. – Vol. 20, N 3. – P. 238–244.
235. Comparative effects of azelnidipine and other Ca<sup>2+</sup>-channel blockers on the induction of inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells / J. Ma, S. Kishida, G. Q. Wang [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. – V. 47. № 2. – P. 314–321.
236. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension / K. K. Koh, S. H. Han, J. Y. Ahn [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – V. 133. № 1. – P. 23 – 31.
237. Сичов Р. О. Зворотний розвиток порушень метаболізму сполучної тканини у пацієнтів з гіпертонічною хворобою під впливом комбінованої блокади ефектів ренін–ангіотензинової системи / Р. О. Сичов, О. О. Черепок, С. М. Поливода // *Буковинський медичний вісник*. – 2004. – № 8 (3–4). – С. 77–79.
238. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni, A. Magagna, D. Versari [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – V. 41. № 6. – P. 1281–1286.
239. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер, И. В. Осипова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 129–136.
240. Кузьміна Н. В. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Н. В. Кузьміна, В. К. Серкова // *Український медичний часопис*. – 2008. – № 2 (64). – С. 66–74.
241. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия (часть II) / С. Д. Маянская, А. А. Попова, Н. Н. Маянская [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. – 2009. – Т. 2, вып. 3. – С. 43–48.
242. Association of Leukocyte Telomere Length with Circulating Biomarkers of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System: The Framingham Heart Study / R. S.



- Vasan, S. Demissie, M. Kimura [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N 9. – P. 138–144.
243. Statins and renin–angiotensin system inhibitor combination treatment to prevent cardiovascular disease / H. Y. Lee, I. Sakuma, S. H. Ihm [et al.] // *Circulation journal*. – 2014. – Vol. 78, N 2. – P. 281–287.
244. Ренин–ангиотензин–альдостероновая система и старение сосудов / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская [идр.] // *Кардиология*. – 2013. – Т. 53, № 7. – С. 78–84.
245. Pitt B. Effect of ACE inhibitors on endothelial dysfunction: unanswered questions and implications for further investigation and therapy/ B. Pitt // *Cardiovascular drugs and therapy*. – 1996. – Vol. 10, N 4. – P. 469–473.
246. Angiotensin–Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study / J. Mancini, G. Henry, C. Macaya [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, N 3. – P. 258–265.
247. Parmley W. W. Evolution of angiotensin–converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection / W.W. Parmley // *The American journal of medicine*. – 1998. – Vol. 105, N 1A. – P. 27S–31S.
248. Коваленко В. Н. Ренин–ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Часть 1 / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // *Український кардіологічний журнал*. – 2012. – № 3. – С. 105–129.
249. Коваленко В. Н. Ренин–ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Часть 2 / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // *Український кардіологічний журнал*. – 2012. – № 4. – С. 109–129.
250. Identification of angiotensin II receptor subtypes / A. Chiu, W. Herblin, D. McCall [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1989. – Vol. 165, N 1. – P. 196–203.
251. Rodrigo E. Endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: consequences of chronic treatment with losartan or captopril / E. Rodrigo, R.

Maeso, R. Mucoz Garcia [et al.] // Journal of hypertension. – 1997. – Vol. 15, N 6. – P. 613–618.

252. Beneficial effects of combination therapy with angiotensin II receptor blocker and angiotensin–converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function / S. Morimoto, K. Maki, Y. Aota [et al.] // Hypertension research. – 2008. – Vol. 31, N 8. – P. 1603–1610.

253. Welch W. AT1–receptor antagonist combats oxidative stress and restores nitric oxide signaling in the SHR / W. Welch, C. Wilcox // Kidney international. – 2001. – Vol. 59, N 4. – P. 1257–1263.

254. Angiotensin converting enzyme inhibitors and AT1receptor antagonist restore nitric oxide synthase (NOS) activity and neuronal NOS expression in the adrenal glands of spontaneously hypertensive rats / F. Qadri, T. Arens, E. Schwartz [et al.] // Japanese journal of pharmacology. – 2001. – Vol. 85, N 4. – P. 365–369.

255. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by the Angiotensin Receptor Antagonist Losartan / E. Schiffrin, J. Park, H. D. Intengan, R. Touyz // Circulation. – 2000. – Vol. 101, N 14. – P. 163–165.

256. Novel angiotensin II AT(1) receptor antagonist irbesartan prevents thromboxane A(2)induced vasoconstriction in canine coronary arteries and human platelet aggregation / P. Li, M. Fukuhara, D. Diz [et al.] // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2000. – Vol. 292, N 1. – P. 238–246.

257. Effect of the Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Candesartan on Endothelial Function in Patients With Essential Hypertension / L. Ghiadoni, A. Viridis, A. Magagna [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 35, N 1, pt. 2. – P. 501.

258. Siragy H. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartaninduced hypotension in conscious rats / H. Siragy, M. de Gasparo, R. M. Carey // Hypertension. – 2000. – Vol. 35, N 5. – P. 1074–1077.

259. Ledingham J. Basil arartery remodeling in the genetically hypertensive rat: effects of nitric oxidesynthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril

/ J. Ledingham, R. Laverty // *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. – 2000. – Vol. 27, N 8. – P. 42–46.

260. Zhang X. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome / X. Zhang, Q. Li, J. Zhao // *Coronary artery disease*. – 2014. – Vol. 25, iss. 1. – P. 40–44.

261. Чернявская Т. К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией / Т. К. Чернявская // *Лечебное дело*. – 2013. – № 2. – С. 118–130.

262. The effects of amlodipine and S(–)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension / Y. He, D. Si, C. Yang [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2014. – Vol. 27, N 1. – P. 27–31.

263. Wei D. Effect of nisoldipine and olmesartan on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients / D. Wei, W. Y. He, Q. Z. Lv // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2012. – Vol. 18, N 5. – P. 400–405.

264. Yao K. Pharmacological, pharmacokinetic, and clinical properties of benidipine hydrochloride, a novel, long-acting calcium channel blocker / K. Yao, K. Nagashima, H. Miki // *Journal of pharmacological sciences*. – 2006. – Vol. 100, N 4. – P. 243–261.

265. Effects of barnidipine in comparison with hydrochlorothiazide on endothelial function, as assessed by flow mediated vasodilatation in hypertensive patients / M. L. Muiesan, M. Salvetti, E. Belotti [et al.] // *Blood pressure*. – 2011. – Vol. 20, N 4. – P. 244–251.

266. Channon K. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury: insights from experimental gene therapy / K. Channon, H. Qian, S. E. George // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2000. – Vol. 20, N 8. – P. 1873–1881.

267. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS / J. Downs, M. Clearfield, S. Weis [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279, N 20. – P. 1615–1622.

268. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344, N 8934. – P. 1383–1389.
269. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *The New England journal of medicine*. – 1998. – Vol. 339, N 19. – P. 1349–1357.
270. Role of Atorvastatin on Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular / D. Kumar, S. Purushothaman, P. Ponnaiya [et al.] // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2016. – Vol. 6, N 6. – P. 151–154.
271. The influencing aspects of atorvastatin on C-reactive protein and Lipid profile in patients with stroke / A. Vijaya Anand, M. Chandrasekharan, S. Kalavathy [et al.] // *International journal of Biological Chemistry*. – 2009. – Vol. 3, iss. 1. – P. 30–34.
272. Sexton T. Anti-Thrombotic Effects of Statins in Acute Coronary Syndromes: At the Intersection of Thrombosis, Inflammation, and Platelet-Leukocyte Interactions / T. Sexton, E. L. Wallace, S. S. Smyth // *Current cardiology reviews*. – 2016. – Vol. 12, N 4. – P. 324–329.
273. Aikawa M. An HMG-KoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro / M. Aikawa, E. Rabkin, S. Sugiyama [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, N 2. – P. 276–283.
274. Chirkov Y. Stable angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets / Y. Chirkov, A. Hons, S. Willoughby [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37, N 7. – P. 1851–1857.
275. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering / S. Azen, D. Qian, W. Mack [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, N 10. – P. 2369–2372.

276. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G. Levine, B. Frei, S. Koulouris [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, N 6. – P. 1107–1113.
277. Яковлева О. О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / О. О. Яковлева, Н. П. Савченко, О. В. Стопінчук // *Новости медицины и фармации*. – 2004. – № 4 (44). – С. 6.
278. Effects of sheath injury and trimetazidine on endothelial dysfunction of radial artery after transradial catheterization / K. H. Park, D. W. Park, M. K. Kim [et al.] // *Journal of interventional cardiology*. – 2012. – Vol. 25, N 4. – P. 411–417.
279. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 14–25.
280. Яковлева О. О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / О.О. Яковлева, Н.П. Савченко, О.В. Стопінчук // *Лікі України*. – 2004. – №9. – С. 87–89.
281. Surai P. F. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications / P. F. Surai // *EC Veterinary Science*. – 2015. – Vol. 2, N 1. – P. 66–84.
282. Münzel T. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? / T. Münzel, T. Gori, R. M. Bruno, S. Taddei // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31 (22). – P. 2741–2748.
283. Кириченко А. А. Влияние терапии ливиадом на сердечнососудистую систему и липидный спектр крови в постменопаузе / А. А. Кириченко, Ю. Н. Новичкова, Ж. С. Никулина [и др.] // *Русский медицинский журнал*. – 2001. – №. 9. – С. 377–381.
284. Recruitment of Participants for the Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) Trial. A Comparison of Costs, Yields, and Participant Characteristics from Community- and Hospital-Based Recruitment Strategies / S. Folmar, F. Oates-Williams, P. Sharp [et al.] // *Controlled clinical trials*. – 2001. – Vol. 22, N 1. – P. 13–25.

285. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов / А. Н. Шишкин, Н. В. Худякова, И. Ю. Пчелин, Н. В. Иванов // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21 (4). – С. 349–355.
286. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women / V. Guetta, A. Quyyumi, A. Prasad [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96, N 9. – P. 795–801.
287. Cell Surface Estrogen Receptors Mediate Calcium Dependent Nitric Oxide Release in Human Endothelia / G. Stefano, V. Prevot, J. Beauvillain [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101, N 13. – P. 1594.
288. Auer J. Antiischemia effect of estrogens / J. Auer, R. Berent, H. Mayr [et al.] // Zeitschrift fur Kardiologie. – 2000. – Vol. 89(5). – P. 434–441.
289. Волков В. И. Гормональная заместительная терапия: польза и риск для профилактики ишемической болезни сердца / В. И. Волков, А. С. Исаева, В. И. Страна // Практична ангіологія. – 2010. – № 3 (32). – С. 45–47.
290. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group / S. Hulley, D. Grady, T. Bush [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 280, N 7. – P. 605–613.
291. Kusnoor A. V. Ischemic heart disease in women: a review for primary care physicians/ A. V. Kusnoor, A. D. Ferguson, R. Falik // Southern medical journal. – 2011. – Vol. 104, N 3. – P. 200–204.
292. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity / A. J. Maxwell, B. Anderson, M. P. Zapien, J. P. Cooke // Cardiovascular drugs and therapy. – 2000. – Vol. 14, N 3. – P. 309–316.
293. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією / М. І. Лутай, В. В. Бугаєнко, О. І. Моїсеєнко [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 96–107.

294. L-arginine preferentially dilates stenotic segments of coronary arteries thereby increasing coronary flow / T. Lauer, P. Kleinbongard, J. Rath [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2008. – Vol. 264, N 3. – P. 237–244.
295. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P. Lucotti, L. Monti, E. Setola [et al.] // *Metabolism: clinical and experimental*. – 2009. – Vol. 58, N 9. – P. 1270–1276.
296. Bode-Boger S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / S. M. Bode-Boger // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2006 – Vol. 62. – Suppl. 13. – P. 91–99.
297. Gornik H. L. Arginine and endothelial and vascular health / H. L. Gornik, M. A. Creager // *The Journal of nutrition*. – 2004. – Vol. 134. – Suppl. 10. – P. 2880S–2887S.
298. L-Arginine as a Nutritional Prophylaxis Against Vascular Endothelial Dysfunction With Aging // K. S. Heffernan, C. A. Fahs, M. Sushant, M. S. Ranadive // *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. – 2010. – Vol. 15, N 1. – P. 17–23.
299. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial / B. Bednarz, T. Jaxa-Chamiec, P. Maciejewski [et al.] // *Kardiologia polska*. – 2005. – Vol. 62, N 5. – P. 421–427.
300. Effects of nitric oxide synthase inhibition and L-arginine on renal haemodynamics in young patients at high cardiovascular risk / M. P. Schlaich, S. Oehmer, M. P. Schneider [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 192, N 1. – P. 155–160.
301. Аргинин в медицинской практике / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // *Журнал АМН України*. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.
302. Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспаратат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В. А.

- Слободський // Український медичний часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 40–43.
303. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass / P. Lucotti, L. Monti, E. Setola [et al.] // *Metabolism*. – 2009. – Vol. 58, N 9. – P. 1270–1276.
304. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 43–48.
305. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2010. – № 6 (74). – С. 43–48.
306. Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская // Український медичний часопис. – 2011. – № 5. – С. 97–109.
307. Wolf H. H. *Das medizinische Ozon* / H. Wolf H. – Heidelberg, 1977. – 585 p.
308. Перетягин С. П. Механизмы лечебного действия озона при гипоксии / С. П. Перетягин // *Озон в биологии и медицине : первая Всерос. науч.–практ. конф., 25–26 июня 1992 г., Нижний Новгород : материалы*. – Н. Новгород, 1992. – С. 4–5.
309. Bocci V. *Ozone as a Bioregulator. Pharmacology and Toxicology of Ozonotherapy Today* / V. Bocci // *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. – 1996. – Vol. 10, N 2/3. – P. 31–53.
310. Rilling S. The basis clinical application of ozone therapy / S. Rilling // *Ozonachrichten*. – 1985. – Vol. 4. – P. 7–17.
311. Рикельми П. Озоно–кислородная терапия / П. Рикельми, М. Франзини, Л. Вальденасси; пер. с англ. – L., 1995. – 26 с.
312. Коррекция озоном уровня перекисного окисления липидов при проведении общей управляемой гипертермии у онкологических больных / А. Г. Бояринов, М. Е. Горячев, Ю. Д. Бричкин [та ін.] // *Озон в биологии и*



- медицине: первая укр.–рус. науч.–практ. конф., 28–30 апр. 2003 г., Одесса: материалы. – Одесса, 2003. – С. 54–55.
313. Горячев М.Е. Застосування озону на етапі підготовки до гіпертермії з метою корекції перикисного окислення ліпідів в постгіпертермічному періоді у онкологічних хворих / М.Е. Горячев, А.Г.Бояринов, Ю. Д.Бричкин // Озон в биологии и медицине: первая укр.–рус. науч.–практ. конф., 28–30 апр. 2003 г., Одесса: материалы. – Одесса, 2003. – С. 56–57.
314. Белянин И.И. Биологические и лечебные свойства озона: авторизированный аналитический обзор / И.И. Белянин.– М., 1998.– 88с.
315. Сичова Є.І. Озонотерапія у багатофакторній профілактиці атеросклерозу / Є.І. Сичова // Озон в биологии и медицине : первая укр.–рус. науч.–практ. конф., 28–30 апр. 2003 г., Одесса: материалы. – Одесса, 2003. – С. 39–41.
316. Viebahn R. The biochemical process underlying ozone therapy / R. Viebahn // OzoNachrichten. – 1985. – Vol. 4, N 4. – P. 18–30.
317. Конторщикова К. Н. К вопросу о биорегуляторном эффекте озона / К. Н. Конторщикова // Озон и методы эфферентной терапии в медицине : 3–я Всерос. науч.–практ. конф.: материалы. – Н. Новгород, 1998. – С. 12.
318. Влияние озона на устойчивость эритроцитов к действию детергентов / Г. В. Калер, Л. И. Рачковский, В. К. Матус, С. В. Конев // Биологические мембраны. – 1990. – Т. 7, №1. – С. 41–46.
319. Мирошин С. И. Применение озона в хирургии. Военно–медицинские аспекты: дис. ... доктора мед.наук / Мирошин С. И. – М., 1995. – 256 с.
320. Обухова Е. О. Возможности озонотерапии в комплексном лечении гипертонической болезни / Е. О. Обухова, В. М. Леванов, П. И. Рыхтин // Озон в биологии и медицине: II Всерос. науч.–практ. конф. с междунар. участием, 6–8 сент. 1995 г., Нижний Новгород : материалы. – Н. Новгород, 1995. – С. 70–71.
321. Конторщикова К. Н. Озон и перекисное окисление липидов // Озон в биологии и медицине: I Всерос. науч.–практ. конф.: тезисы. – Н. Новгород, 1992. – С. 6–7.

322. Laszezyea P. Lipid peroxidation and activity of antioxidative enzymes in the rat model of ozone therapy / P. Laszezyea, E. Kawka–Serwecinska, I. Witas // *Materia Medica Polona*. – 1998. – Vol. 28, N 4. – P. 155–160.
323. Leon O. S. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals / O. S. Leon, S. Menendez, N. Merino [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 1998. – Vol. 7. – P. 289–294.
324. Клінічна оцінка нового методу озонної терапії Alekhina S, Pigalova G, Peretyagin S, Kontorsehikova C / / Другий Міжнародний Симпозіум по Застосуванню Озона Гавана, Куба, 24–26 березня 1997, Анотації доповідей, Ч.2. *Ozone News*. – 1997, Vol. 25, 4 P. 39. Part 2.
325. Банщиков В. М. Электросон в практической медицине / В. М. Банщиков. – М., 1972. – С. 72.
326. Электросон / В. А. Гиляровский, Н. М. Ливенцев, Ю. Е. Сегаль, Е. А. Кириллова. – М., 1958. – 45 с.
327. Боголюбов В. М. Общая физиотерапия / В. М. Боголюбов, Г. Н. Пономаренко. – СПб., 1998. – 480 с.
328. Календаров Г. С. Физиология механизмов и стадии развития электронаркоза // Г. С. Календаров, Е. И. Лебединская // *Физиологический журнал СССР*. – 1953. – Т. 39, № 2. – С. 146–152.
329. Верещак А. П. Электронные физиотерапевтические аппараты : учеб.пособие / А. П. Верещак. – Х.: НТУ «ХПИ», 2001. – 131 с.
330. Ройтенбурд С. Р. Влияние электросна на адаптационные возможности организма / С. Р. Ройтенбурд // *Физиология человека*. – 1978. Т. 4, № 1. – С. 90–94.
331. Методика применения электросна в медицинской практике / С. Р. Ройтенбурд, Е. И. Куликова–Лебединская, Н. А. Костюхина, О. О. Примакова // *Электросон и его применение в практической медицине*. – М., 1976. – С. 23–33.

332. Эфендиева А. Т. Влияние электросна на адреналовую систему больных хронической болезнью сердца со стенокардией / А. Т. Эфендиева // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 1976. – № 1. – С. 26–32.
333. Михно Л. Е. Результаты воздействия электросна на репаративные процессы в сердечной мышце при остром инфаркте миокарда / Л. Е. Михно // Некоторые вопросы проблем электросна и электроанестезии. – М., 1981. – С. 67–70.
334. Михно Л. Е. Лечение электросном больных с психо–вегетативным синдромом в после–инфарктном периоде / Л. Е. Михно, Т. И. Арабаджи, Ф. А. Белявский // Теоретические и клинические аспекты проблем электросна и электроанестезии. – М., 1976. – С. 179–183.
335. Ушаков А. А. Практическая физиотерапия / А. А. Ушаков. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 690 с.
336. Частная физиотерапия: учебное пособие / под ред. Пономаренко Г. Н. – М. : Медицина, 2005. – 744 с.
337. Анохин П. К. Корково–подкорковые соотношения в условиях электронаркоза / П. К. Анохин, К. В. Судаков // Доклады АН СССР. – 1969. – Т. 3. – С. 681–684.
338. Некоторые вопросы проблем электросна и электроанестезии // VI симпозиум по проблемам электросна и электроанестезии (электронаркоза) ; IV Всерос. съезд невропатологов и психиатров, сент. 1980 г., Уфа : материалы / под общ.ред. В. М. Банщикова, Е. И. Куликовой (Лебединской). – М.: Всерос. науч. о-во невропатологов и психиатров, 1981. – 95 с.
339. Теоретические и клинические аспекты электросна и электроанестезии (электронаркоза) // V симпозиум по электросну и электроанестезии (электронаркозу), 1–2 июня 1976 г., Пушкино-на-Оке: тезисы докл.; под ред. В. М. Банщикова, С. Р. Ройтенбурда. – М., 1976. – 255 с.
340. F. M. Wageneder. Report on 8 Year experience in the area of CST–In: Proc. of 2nd Int. symp. on ES and EA. Exc. med. found., Amsterdam, 1970, pp. 192–193.;

341. Schirmer A. Zur Therapie der Hypertonie mit Impulsströmen : thesis (doctoral) / A. Schirmer. – Würzburg : Julius-Maximilians-Universität, 1971. – 46 p.
342. Michaylow S. The influence of ES therapy in hyper-tenies / S. Michaylow, G. Iliev // 3dInternational Symposium on Electrosleep and electroanaesthesia, 1972, Varna. – Varna, 1972. – P. 55–56.
343. Kemp H. G. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary angiograms / H. G. Kemp // American Journal of Cardiology. – 1973. – Vol. 32, № 3. – P. 375–376.
344. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorenson, V. M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
345. Клиническая ультразвуковая диагностика / под ред. Н. М. Мухорлямова. – М.: Медицина, 1987. – Т. 1. – 143 с.
346. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease / J. A. Spertus, J. A. Winder, T. A. Dewhurst [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 25. – P. 333–341.
347. Redwood D. R. Uses and limitations of stress testing in the evaluation of ischemic heart disease / D. R. Redwood, S. E. Epstein // Circulation. – 1972. – Vol. 46. – P. 1115–1131.
348. Baim D. Coronary angiography / D. Baim // Grossman's Cardiac Catheterization, angiography and Intervention. – 7-th ed. – Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, 2006. – P. 24–57.
349. Coronary angiography and other intracoronary diagnostic techniques. Catheterization and interventional cardiology in adult patients [Electronic recourse] / P. Widimsky, H. Suryapranata, A. Vahanian [et al.] // Oxford University Press. – 2010. – P. 45–70. –doi:10.1093/med/9780199558872.003.0005
350. Клінічна доплерівська ультрасонографія / за ред. П. Л. Алана [таін.]. – Львів : Медицинасвіту. – 2001. – 293с.

351. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations / T. J. Anderson, A. Uehata, M. D. Gerhard [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – Vol. 26. – P. 1235–1241.
352. Simpson M. B. Use of signal in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction / M. B. Simpson // *Circulation*. – 1981. – Vol. 64. – P. 235–242.
353. Инструментальные методы исследования сердечно–сосудистой системы: справочник / под ред. Т. С. Виноградовой. – М.: Медицина, 1986. – 416 с.
354. Савченко В. Кардиальный синдром Х: патогенез, диагностика и терапевтические стратегии / В. Савченко // *Практическая ангиология*. – 2009. – № 5. – С. 35–41.
355. Себов Д. М. Науковий твір: Виражена звитість коронарних артерій: залежність клінічних ознак ішемії міокарда від вираженості звитості коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця та коронарний синдром Х / Д. М. Себов, О. О. Якименко, А. О. Борисюк. Свідectvo про реєстрацію авторського права на твір №54366. 02.04.2014.
356. Кнышов Г. В. Клиническое значение коронарной извитости у пациентов с ишемической болезнью сердца и интактными коронарными артериями / Г. В. Кнышов, Е. О. Лебедева, А. Ю. Гаврилишин // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2013. – Т. 16, № 3. – Ч. 1. – С. 218–254 (Современная кардиология и кардиохирургия – путь от проблем к решению : науч.–практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти кардиохирурга Л. Н. Сидоренко, 7–8 окт. 2013 г., Судак : материалы).
357. Чумакова А.Г. Клиническое значение патологической извитости коронарных артерий // Чумакова А.Г., Подковыркин Г.А. / *Сердце: журнал для практикующих врачей*.–2010.–№2.–том 9.– 59,
358. Себов Д. М. Виражена звитість коронарних артерій: оцінка залежності клінічних ознак ішемії міокарда від звивистості / Д. М. Себов, О. О. Якименко, Д. А. Кукса // *Одеський медичний журнал*. – 2014. – № 2. – С. 48–51.

359. Effectsofcyclicflexionofcoronaryarteriesonprogressionofatherosclerosis / P. D. Stein, M. S. Hamid, K. Shivkumar [etal.] // American Journal of Cardiology. – 1994. – Vol. 73. – P. 431–437.
360. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (2007) ESH/ESC // Практична ангіологія. – 2007. – № 5(10). – С. 5–26.
361. FactorS. M. Pathofisiologyofmyocardialischemia / S. M. Factor, R. J. Bache // TheHeart / R. C. Schlant, R. W. Alexander, R. A. O'Rourke [etal.]. – 8thed. – N. Y.: McGraw–Hill, 1994. – P. 1033–1053.
362. Современная эхокардиография / Р. Я. Абдуллаев, Ю. С. Соболев, Н. Б. Шиллер [и др.]. – Х.: Фортуна–Пресс, 1998. – 248 с.
363. Impaired vasodilation of forearmresistance vessels in hypercholesterolemic humans / M. A. Creager, I. P. Cooke, M. E. Mendelsohn [et al.] //Journal of Clinical Investigation. – 1990. – Vol. 86. – P. 228–234.
364. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium – derived nitric oxide / I. T. Meredith, K. E. Currie, T. J. Anderson [et al.] // American Journal of Physiology. – 1996. – Vol. 270. – P. H1435–H1440.
365. Abnormal endothelium–dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension / J. A. Panza, A. A. Quyyumi, J. E. Brush, S. E. Epstein // The New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 323. – P. 22–27.
366. Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. – СПб. : Изд–во СПбГМУ, 2003. – 154 с.
367. Fuster V. Mechanisms of disease: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes / V. Fuster, L. Badimon, J. Badimon [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1992. – Vol. 326. – P. 310–318.
368. Грацианский Н. А. Связь реакции коронарных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца / Н. А. Грацианский, Д. В. Качалков, С. А. Давыдов // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 39.
369. Sessa W. The nitricoxidesynthase family of proteins / W. Sessa // Journal of Vascular Research. – 1994. – Vol. 31. – P. 131–143.

370. Сидорова И. С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И. С. Сидорова, И. Л. Галинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 75–81.
371. Vaughan D. E. Endothelial function, fibrinolysis, and angiotensin-converting enzyme inhibition / D. E. Vaughan // *Clinical Cardiology*. – 1997. – Vol. 20. – P. 34–37.
372. Angiotensin II stimulates NADH and NADH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells / K. K. Griendling, C. A. Minieri, J. D. Ollerenshaw, R. W. Alexander // *Circulation Research*. – 1994. – Vol. 74. – P. 1141–1145.
373. Accumulation of endogenous inhibitor of nitric oxide synthetase in chronic renal failure / P. Valance, A. Leone, A. Calier [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 330. – N 8792. – P. 572–575.
374. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X / J. W. Chen, N. W. Hsu, T. C. Wu [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 90, N 9. – P. 974–982.
375. Жлоба А. А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции / А. А. Жлоба // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2006. – Т. 6, № 3(23). – С. 4–14.
376. Жлоба А. А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции / А. А. Жлоба // *Артериальная гипертензия*. – 2007. – № 2. – С. 119–127.
377. Kielshtein J. T. Asymmetrical Dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming an age? / J. T. Kielshtein, C. Zoccali // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2005. – Vol. 46, N 2. – P. 186–202.
378. Boger R. H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-arginine paradox” and acts as a novel

- cardiovascular risk factor / R. H. Boger // *Nutrition*. – 2004. – Vol. 134. – P. 2842S–2847S.
379. Maas Pharmacotherapies and the influence on ADMA // *Vascular Medicine*. – 2005. – Vol. 10. – P. 540–557.
380. Ким В. М. Ранняя оценка и коррекция эндотелийзависимых расстройств гемодинамики в рамках профилактики атеросклероза у молодых мужчин : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед.наук. / В. М. Ким. –Томск, 2006. – 34 с.
381. Impact of Asymmetric Dimethylarginine on Mortality After Acute Myocardial Infarction / M. Zeller, C. Korandji, J. C. Guillard, P. Sicard // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28. – P. 954–960.
382. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the Cardiovascular Risk in Young Finns study / M. Jounala, J. S. A. Viikari, G. Alfthan // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 1367–1373.
383. Asymmetric dimethylarginine predicts major adverse cardiovascular events in patients with advanced peripheral artery disease / F. Mittermayer, K. Krzyzanowska, M. Exner [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, № 11. – P. 2536–2540.
384. Warner T. D. Relationships between the endothelin and nitric oxide pathways. Clinical and Experimental / T. D. Warner // *Pharmacology and Physiology*. – 1999. – Vol. 26. – P. 247–252.
385. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: correlation with asymmetric dimethylarginine levels / P. Piatti, G. Fragasso, L. D. Monti [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 3. – P. 429–436.
386. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance / T. Teerlink // *Vascular Medicine*. – 2005. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. S73–S81.



387. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline / H. J. Dick, M. A. Thijssen, K. E. Black. [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2011. – Vol. 300 (1). – H2–H12.
388. Rossi R. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. / R. Rossi, A. Nuzzo, G. Origliani, M. G. Modena // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – 51 (10). – P. 997– 002.
389. Corretti M. C. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. C. Corretti, D.-J. Celermajer // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
390. Панина И. Ю. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек / И. Ю. Панина // *Нефрология*. – 2006.–Т. 10, № 2. – С. 33–37.
391. Мазуров В. И. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме / В. И. Мазуров, В. А. Якушева // *Эфферентная терапия*. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 19–25.
392. Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus / M. K. Piper, K. Raza, S. L. Nuttall [et al.] // *Lupus*. – 2007. – Vol. 16. – P. 84–88.
393. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus / S. A. Wright, F. M. O'Prey, D. J. Rea [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26. – P. 2281–2287.
394. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. / M. Charakida, S. Masi, T. F. Lüscher, J. J. Kastelein, [et al.] // *Eur Heart J*. 2010. – 31 (23). – P. 2854–61.
395. Лутай М. И. Взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и толерантностью к физической нагрузке / М. И. Лутай, В. А. Слободский // *Укр. мед. часопис*. – 2005. – № 5. – С. 101–105.

