

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

© М.В. Рішко, О.О. Куцин, 2012

УДК 612.13/17 : 616.1] – 057.65 (23.0:1-4)

М.В. РІШКО, О.О. КУЦИН

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра госпітальної терапії, Ужгород

СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У ГІРСЬКИХ РЕГІОНАХ

У науковому огляді приведені дані щодо впливу гірських умов на стан серцево-судинної системи і розвиток пристосувальних змін до висоти як у корінних, так і у тимчасових мешканців. Проведено аналіз інформації щодо поширеності факторів ризику у різних гірських популяціях та можливість використання природних та модельованих гірських умов із метою лікування ішемічної хвороби серця

Ключові слова: висотні умови, серцево-судинна система, ішемічна хвороба серця, фактори ризику, ліпідний профіль, періодична барокамерна гіпоксія, хронічна та гостра гірські хвороби

Вступ. Разом із глобальною поширеністю хвороб серця продовжує також зростати і популяція людей, які живуть у висотних умовах по всьому світу. Більше 140 млн. людей живуть вище 2500 м над рівнем моря. Завдяки розвитку транспортних сполучень зростає кількість людей, в тому числі з преморбідними станами, що відвідують гірські місцевості. Вплив високогір'я запускає серію фізіологічних відповідей, що направлені на підтримку адекватної тканинної оксигенації. Сучасні наукові дані щодо системних та молекулярних механізмів, залучених до гострого, інтермітуючого та хронічного впливу висоти, є дискусійними. Навіть у здорових осіб спостерігається велика різноманітність у реакціях на висотні умови, які можуть змінюватися під впливом таких зовнішніх факторів, як холодна температура, низька вологість, вправи, стрес. Ці пристосувальні механізми, хоча і допустимі для більшості здорових осіб, можуть викликати певні проблеми у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), у яких функціональні резерви уже є обмеженими. Значна мінливість та непередбачуваність пристосовчої відповіді мала б стимулювати лікарів до знання можливих наслідків впливу висоти на таких пацієнтів. Попередня оцінка можливого впливу висоти на пацієнтів здатна мінімізувати ризик та визначити протипокази до підйому на висоту.

Генетичні пристосування організму до висоти

У деяких регіонах світу, наприклад, на високогір'ї Перу, Східної Африки та Центральної Азії, окремі групи населення живуть на висотах понад 4000 м, де рівень доступного кисню в навколишньому середовищі малий і складає 60% від доступного на рівні моря [43]. Однак ці 3 популяції не однаково адаптовані до гірського життя [77]. Теорія міграції пробає вирішити цю нерівність говорячи, що ступінь адаптованості популяції до висоти залежить від того, як довго популяція є корінним населенням даної міс-

цевості. Результати дослідження серед високогірних перуанців, тибетців та ефіопців показують коливання спектра гіпоксичної адаптації між перуанцями, які здаються найменш адаптованими, та ефіопцями, котрі є найбільш адаптованими до висоти [97]. На основі теорії людської міграції висунута гіпотеза, що ефіопці є найбільш пристосованими завдяки їх тривалішому проживанню на такій висоті, як-не-як, *Homo sapiens* вперше з'явилися саме в Кенії та Ефіопії.

Незважаючи на проживання на висоті протягом всього життя, у деяких мешканців, особливо жителів Анд, може розвиватися синдром поганого пристосування, відомий також як хронічна гірська хвороба (ХГХ) [43]. Найбільш визначальна характеристика цього стану – надмірна поліцитемія, причина якої пов'язується з дисфункцією периферичних хеморецепторів. Надмірна в'язкість крові призводить до легеневої гіпертензії, симптомів церебральної гіперфузії і правошлуночкової серцевої недостатності.

Менша поширеність ХГХ серед тибетців імовірно пов'язана і з тим, що вони є корінними жителями цієї зони і генетичні особливості є більш сформованими, в той час як жителі Анд у переважній більшості переселилися з Європи у XVI-XVII ст., відповідно і адаптація їх до висоти не є настільки ефективною [29].

Район Гімалаїв є більшим, географічно віддаленим і також заселений людьми протягом довгого періоду часу, ніж у Андах, та має менше змішування чи зміни генофонду. Порівняно з жителями Анд чи Скелястих гір тибетці демонструють меншу затримку внутрішньоутробного розвитку, більшу стійкість до перерозподілу кровотоку, коли під час вагітності зростають потреби у забезпеченні організму киснем, вищі рівні вентиляції у спокої, меншу легеневу вазоконстрикцію у відповідь на гіпоксію. Населення, що тривалий час проживає в Андах або Гімалаях, при порівнянні з акліматизованими новими переселенцями має меншу затримку внутрішньоутробного

розвитку, кращу неонатальну оксигенацію та більш зрілу серцево-судинну систему (ССС) на момент народження, збільшений об'єм легень, знижений альвеолярно-судинний градієнт дифузії кисню та вищу здатність переносити максимальне фізичне навантаження [61]. До того ж, тибетці демонструють більш тривале та стійке підвищення мозкового кровотоку протягом навантаження, меншу концентрацію гемоглобіну та меншу сприйнятливості до ХГХ, ніж акліматизовані переселенці.

Спадковість відіграє важливу роль у виникненні висотних хвороб (ВХ). Це підтверджується відмінністю у сприйнятливості до ВХ як окремих осіб і популяцій, так і сімейними варіантами хвороб. Більшість генетичних досліджень вивчали зв'язок специфічних варіантів генів з імовірними тригерами ВХ. Усього було протестовано 58 генів, генетичні варіанти 17 з них асоціювалися з однією чи більше ВХ. Немає жодної ВХ, виникнення якої б визначалося лише одним геном, навпаки, ці стани є полігенними, залежать від кількох генів та їх взаємодії [53].

Wang et colleagues [91] повідомили, що аллель гену NOS₃ (ген кодує ендотеліальну NO синтетазу), яка асоціюється з гострою гірською хворобою (ГГХ), була менш поширена серед кечуа (плем'я у Андах), ніж серед низинних америндів (американських індіанців) та жителів Непалу, у яких ГГХ виникає частіше. Роль NO у пошкодженні та захисті ССС залишається суперечливою. І донори NO, і інгібітори NO синтетази були відзначені як такі, що захищають від міокардального ішемічного пошкодження [24, 26, 41, 51, 72]. NO може захищати міокард через зростання коронарного кровотоку [69], зниження накопичення нейтрофілів [71], підтримання функції ендотелію [94], збереження чутливості до кальцію та скоротливої функції без збільшення потреби в енергії [44], зменшення споживання кисню міокардом [83]. В Азії алель 5160A у гені CYP11B2, що кодує синтез альдостерону, поширена серед низинних індійців та асоціюється з високогірним набряком легень (ВНЛ); ця алель значно менш поширена серед корінних жителів Гімалаїв [74].

Нещодавні генетичні дослідження серед тибетців відкрили кілька високоселективних генів, які відіграють роль у підтриманні гематокриту і мають значення у їх стійкості до хронічної гірської хвороби (ХГХ), зокрема EGLN₁ та EPAS₁, які кодують HIF (фактор, що індукується гіпоксією) [23]; FANCA та PKLR беруть участь у продукції та підтриманні рівня еритроцитів [98].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє ключову роль у підтриманні об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та регуляції артеріального тиску (АТ). Враховуючи, що зміни ОЦК та АТ у відповідь на гіпоксію імовірно мають значення у пристосуванні до висоти, багато генів, що кодують компоненти цієї системи, вивчаються у генетичних дослідженнях щодо висотних хвороб. Серед цих генів найважливішими є: AGT, ACE, AGTR1, and CYP11B2. Останні 3 гени асоціюються з виникненням високогірного набряку легень (ВНЛ). Charu et al. [33] виявили що є 3 генотипи людей з геном ACE: люди з генотипами ACE I/D та ACE D/D є чутливи-

ми до виникнення ВНЛ; особи з генотипом ACE I/I при умові сполучення з геном EDN1, навпаки, резистентні до ВНЛ.

Аполіпопротеїн В (АроВ) ген кодує аполіпопротеїн В – первинний аполіпопротеїн для хіломікронів та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), який необхідний для зв'язування частинки ЛПНЩ з їхніми рецепторами і поступлення в гепатоцити. Концентрація Аро В у крові генетично детермінована. Постулат про те, що вплив ЛПНЩ на АТ та стан судин може відігравати роль у висотних хворобах був перевірений Buroker and colleagues [30] серед китайців із та без ГГХ та тибетців із та без ХГХ; однак ніякого зв'язку для жодної когорти не було знайдено.

Гостра інтермітуюча гіпоксія (ІГ) може виявляти кардіопротекцію подібно до феномену прекодиціювання, частково через активацію транскрипції генів bcl-xL та gata4 [14]. Це було виявлено експериментально при клонуванні мишачого gata4 промотера, при цьому визначили ділянку, що реагує на ІГ. Мишу піддали впливу тривалої ІГ і в результаті отримали зниження рівня чутливості до ішемічно-реперфузійного пошкодження.

Зміни сатурації, дихання, опору легеневих судин, автономної регуляції та метаболізму в умовах висоти

Насичення гемоглобіну киснем (Sat_{O₂}) на рівні моря складає від 98% to 100%. Під час швидкого підйому на висоту 4300 м у неакліматизованої особи Sat_{O₂} падає до рівня близько 80%, а парціальний тиск кисню в артеріальній крові складає близько 40 мм.рт.ст. Це означає, що вміст кисню у крові є нижчим, ніж на рівні моря, і менша кількість кисню переноситься кров'ю [58].

Початкова відповідь на висоту – спроба отримати більше кисню через зростання хвилинного об'єму дихання шляхом зростання частоти дихальних рухів чи об'єму вдихуваного повітря [45]. Опір легеневих судин протягом 5 хвилин з моменту впливу висоти зростає з 50 до 300 %. Цей процес запускається пригніченням кисневих чутливих K⁺ каналів та активацією Ca²⁺ каналів L-типу, наслідком чого є вхід іонів Ca²⁺ у клітину та вазоконстрикція. Цей каскад реакцій називається гіпоксичною легеневою вазоконстрикцією чи генералізованим рефлексом Ейлера-Лільєстранда [65].

Після швидкого підйому на висоту парасимпатичний відділ нервової системи є пригніченим, і спостерігається суттєве переважання симпатичної відповіді як на системному, так і на регіональному рівнях [32,43]. Наслідком специфічних прямих (стимуляція мозкової речовини наднирників) та непрямих (хеморецепторні рефлексів та змінена барорецепторна функція) ефектів гіпобаричної гіпоксії є вивільнення адреналіну протягом кількох хвилин-годин із моменту підйому. Чим вища висота, тим нижча сатурація киснем і тим вища концентрація адреналіну в крові [58]. Цей підйом рівня адреналіну збільшує хвилинний об'єм кровообігу (ХОК) [15]. Разом ці ефекти направлені на покращення периферичного транспорту та доставки кисню. Щодо норадреналіну, то більшість вчених зна-

ходять незначні зміни його концентрації на висоті в умовах спокою [58].

Зміни метаболізму на висоті відбуваються у вигляді підвищення глікогенолізу, стимульованого адреналіном, що приводить до підвищення рівня глюкози та до підвищення її споживання у спокої та при фізичному навантаженні. При цьому в умовах гіпоксії продуктом утилізації стає молочна кислота, рівень якої на висоті суттєво вищий, ніж на низині, і приводить до розвитку молочнокислого парадоксу [25]. В той же час збільшене використання глюкози для максимального добування енергії на одиницю кисню приводить до більш швидкого вичерпування обмежених запасів вуглеводів [27].

Зміни хвилинного об'єму кровообігу, частоти серцевих скорочень та артеріального тиску

Зважаючи на те, що доставка кисню залежить від ХОК та вмісту кисню в артеріальній крові, ХОК повинен бути збільшений для підтримання доставки кисню на необхідному рівні. Тому на будь-яке суб-максимальне навантаження ХОК, зазвичай, є вищим, ніж на таке саме навантаження на рівні моря [68].

ХОК залежить від ударного об'єму (УО) та частоти серцевих скорочень (ЧСС). У межах 1 години перебування на висоті спостерігається швидке зменшення об'єму плазми через зростання втрат рідини при диханні, з сечею та через шкіру [80,88]. Наслідком є зростання гематокриту та приріст кількості кисню на одиницю об'єму крові [80]. Внаслідок зниження об'єму плазми УО не змінюється чи дещо зменшується [88]. Через незначні зміни в УО, ХОК зростає переважно за рахунок збільшення ЧСС. При гострому впливі висоти ЧСС у спокої зростає, і на висоті 4300 м спостерігається приріст ЧСС від 10 до 30 % [43]. В той же час спостерігається зменшення відповіді ЧСС на максимальне фізичне навантаження та, відповідно, зменшення максимального ХОК. Причина зниження ЧСС у відповідь на максимальне фізичне навантаження при тривалому впливі гіпоксії – зміни в автономній нервовій системі: зниження чутливості до β -адренергічного впливу та підвищення чутливості до мускарин-чутливого впливу, що сприяє обмеженню споживання кисню, знижуючи потребу в ньому при максимальному фізичному навантаженні [39].

Немає суттєвої різниці між систолічним, діастолічним чи середнім артеріальним тиском (АТ) на плечовій артерії на рівні моря та на висоті [64, 66].

Коли жителі низовини підіймаються на висоту та проходять акліматизацію від кількох днів до тижнів, максимальна здатність переносити фізичне навантаження та максимальний ХОК зменшуються порівняно з рівнем моря [90]. Аеробна витривалість знижується внаслідок зміни складу артеріальної крові, зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі та зниження ХОК через зниження максимальної ЧСС [29].

Ключовим елементом акліматизації до умов висоти є намагання забезпечити доставку кисню до органів та тканин організму з оптимальним напруженням кисню в артеріальній крові [21]. Об'єм плазми зменшується лише протягом перших 24–48 годин

перебування на висоті для покращення кисневого транспорту крові, а у подальшому відновлюється протягом тривалого перебування в умовах висоти через посилення еритропоезу і збільшення рівня гемоглобіну (Hb), дозволяючи частково чи повністю відновити ОЦК та газовий склад крові.

Більшість цих пристосувань спостерігаються, починаючи з досить низької висоти (близько 1000 м над рівнем моря), і стають помітними на висоті понад 2000 м. На таких висотах додаткові зміни відбуваються через зменшення максимальної ЧСС і, відповідно, зниження ХОК. Коли постає питання важливості зменшення максимального ХОК на висоті, доступний досвід показує, що ХОК не є головним обмежувальним показником.

Hanspeter Brunner [60] підсумував, що на сьогодні немає даних про те, що кардіальна дисфункція обмежує виконання фізичних вправ на висоті. Обмеження максимального серцевого викиду є наслідком зменшення максимального споживання кисню, а не навпаки.

Електрокардіографічні та ехокардіографічні зміни

Зміни частоти, ритму та морфології електрокардіограми (ЕКГ) при підйомі на висоту є відображенням падіння парціального тиску кисню, що вдихається та пристосованою відповіддю людського організму [96]. Гіпоксична легенева вазоконстрикція приводить до підвищення тиску у малому колі кровообігу та до морфологічних змін на ЕКГ. Anand et al. повідомили про інверсію Т у відведеннях V_1 – V_6 у 21 пацієнта через легеневу артеріальну гіпертензію (АГ) [17]. Відхилення електричної осі вправо, блокада правої ніжки пучка Гіса та зміни амплітуди зубців Р і Т є звичайними знахідками при підйомі на висоту і правильно інтерпретуються лише при поверненні на звичну висоту [17, 60, 96]. Хоча передсердна та шлуночкові ектопічні активності також є звичайними, тахіаритмії у здорових осіб трапляються рідше. Однак у осіб із суттєвими серцевими захворюваннями гіпоксичне середовище може бути небезпечним, може викликати ішемію та підвищувати ризик раптової кардіальної смерті [96].

У дослідженні італійських вчених [60] немає даних про те, що висота є фактором ризику для виникнення коронарної оклюзії. Відхилення від норми на ЕКГ в умовах висоти є звичайними, але довготривалі спостереження після завершення досліджень вказують на відсутність кореляції змін на ЕКГ із кардіальними проблемами.

Дослідження, що проводилося у Скарду з вересня 2003 по вересень 2004 [56], мало на меті визначити роль ішемічної хвороби серця (ІХС) як причини інверсії зубця Т на ЕКГ у попередньо здорових солдатів. 54 досліджувані пацієнти були евакуйовані з висоти понад 4000 м із симптомами болів у грудях та ЕКГ змінами у вигляді інверсії зубців Т у тих відведеннях, у яких Т під час включення у дослідження були нормальними. ЕхоКГ та тест толерантності до фізичного навантаження (ТТФН) були виконані у всіх пацієнтів. 36 з 54 пацієнтів (66,7%) мали нормальний ТТФН. Іншим 18 пацієнтам (33,34%) з сумнів-

ними чи непереконливими результатами ТТФН було виконано КАГ, у 4 з них було виявлено порушення. У 2 військових (3,70%) КАГ підтвердила ІХС. Ще 2 солдатів також мали відхилення на КАГ, але ці дані не свідчили на користь ІХС. Інверсія зубця Т у висотних умовах, що дає змогу запідозрити ІХС, насправді не є істинним показником захворювання коронарних артерій. Біль у грудях та інверсія Т є звичайними серед солдатів, які служать на високогір'ї. Ці зміни переважно виникають через легеневу гіпертензію та рідко викликані ІХС.

Хоча коронарний кровотік у гірських умовах знижується, вивільнення кисню з артеріальної крові зростає для забезпечення доставки необхідного об'єму кисню до міокарду [48]. Скоротливість міокарда не погіршується навіть під впливом вираженої гіпоксії [92]. На фоні альвеолярної гіпоксії спостерігається зниження системного АТ, в той час як легеневий АТ підвищується [70]. Гіпобарична гіпоксія викликає судинне звуження ЛА [63]. Поліциємія [20], напружена фізична праця та судиннозвужуючий ефект холоду [95] ще більше погіршують легеневу гіпертензію. Тривале знаходження в умовах висоти викликає потовщення стінок ЛА [75].

Після швидкого підйому на висоту кілька досліджень здорових чоловіків та жінок у стані спокою виявляють такі ЕхоКГ зміни: зростання середнього тиску в ЛА, зміна діастолічної функції правого шлуночка (ПШ) та лівого шлуночка (ЛШ) зі збільшенням часу ізоволюмічного розслаблення, збереження систолічної функції ПШ та покращення систолічної функції ЛШ [16,64]. Подібні зміни спостерігалися у здорових осіб і після фізичного навантаження [25].

Стан ССС вивчався у 500 корінних жителів високх та екстремальних висот у Гімалаях (3000-5500 м) [82]. ЕКГ 160 осіб (120 чоловіків та 40 жінок) старше 25 р. показали наявність гіпертрофії ПШ у 8 осіб (5%), 6 з яких жили на висоті вище 4800 м. ЕхоКГ виявила нормальну функцію ЛШ у всіх, у той час як 27 % корінних мешканців на висоті 4,5-5 тис. метрів мали дані про легеневу гіпертензію та зростання тривалості діастолі ПШ. Не було знайдено жодного випадку вродженої вади серця, ревматичної хвороби серця. Було відзначено суттєве підвищення як систолічного, так і діастолічного АТ з віком. Ліпідний профіль, який оцінювався у 148 пацієнтів, показав, що з підвищенням висоти підвищується рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), в той час як холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), відношення загального ХС/ХС ЛПВЩ та відношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ знижуються.

Протягом голландської «серцевої експедиції» у 2007 році на Аконкагуа (6960 м) оцінювали вплив високогір'я на структуру і функцію серця у 8 пацієнтів із захворюванням коронарних судин (інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, вік 53±8 років, фракція викиду (ФВ) ЛШ 54±6%) у порівнянні з групою контролю (7 здорових) [37]. ТТФН та ЕхоКГ з метою порівняння були виконані на рівні моря та у базовому таборі на висоті 4200 м. Не спостерігалось жодної значимої різниці щодо загальної функції ЛШ та рухливості стінок на високогір'ї порівняно з рівнем моря

серед пацієнтів обох груп. Значиме збільшення діаметра ПШ спостерігалось у групі хворих на висоті 4200 порівняно з діаметром ПШ на рівні моря. Крім того спостерігалось зниження систолічної екскурсії трикуспідального кільця та зниження Е' як рання ознака діастолічної дисфункції ПШ. Ніяких симптомів чи ЕхоКГ ознак ішемії міокарда не було виявлено у пацієнтів з ІХС у анамнезі ні під час виконання фізичного навантаження на висоті 4200 м, ні після його завершення.

Метою болівійських вчених було дослідити функцію ПШ та ЛШ у акліматизованих «білих» жителів низовини та порівняти їх з корінними горцями [46]. Стандартна ЕхоКГ та тканинний доплер були проведені у 15 здорових жителів низовини на рівні моря, далі у межах 24 годин з моменту підйому в Ла Пас на висоту 3750 м та через 10 діб після акліматизації та підйому у Гайяна Потосі на висоту 4850 м. Результати порівняли з тими, які було отримано від 15 підібраних за віком та габаритами корінних мешканців Оруро, на висоті 4000 м. Різкий підйом на висоту у жителів низовини викликав підвищення середнього тиску у ЛА з 20 до 25 мм.рт.ст. та зміну діастолічної функції ЛШ та ПШ з подовженням часу ізоволюмічного розслаблення, підвищення ПШ індексу Тея. Ці показники суттєво не змінилися після акліматизації та підйому на висоту 4850 м, за винятком зростання тиску у ЛА. Корінні мешканці Оруро мали нижчий тиск у ЛА, але більш явні зміни діастолічної функції, зниження екскурсії та S-хвилі трикусткового кільця та підвищення ПШ індексу Тея. Серцева адаптація до високогір'я була якісно подібна у акліматизованих жителів низовини та корінних жителів високогір'я.

Чилійське одномоментне поглиблене дослідження проводилося з метою оцінки стану здоров'я осіб, які щотижнево мігрували між рівнем моря та висотою у 3550 м протягом 12 років [28]. Було обстежено 50 здорових вояків (чоловіків) віком 48,7 ± 2,0 року, що 4 дні працювали в Путре на висоті у 3550 м, а потім 3 дні відпочивали на рівні моря в Аріці. АТ, ЧСС, SatO₂ та висотні симптоми визначалися в умовах висоти (дні 1, 2 та 4) та на рівні моря (дні 1, 2 та 3). Гематологічні показники, ліпідний профіль, ниркова функція та ЕхоКГ визначалися на рівні моря у день 1. Результати показали ознаки гострого впливу гіпоксії (тахікардія, високий АТ, низька сатурація), симптоми ГГХ та порушення сну на день 1, які швидко зменшувалися на день 2. На додаток, ЕхоКГ знахідки виявили легеневу гіпертензію (тиск у ЛА > 25 мм.рт.ст., розширені праве передсердя (ПП) та ПШ) у 2 осіб (4%), а тиск у ЛА > 20 мм.рт.ст у 14%, розширення ПШ > 40 мм у 12%. Гематокрит (Ht) (45 ± 2,7 %) та Hb (150 ± 10 г/л) були підвищені, але нижчими, ніж у постійних мешканців. Спостерігався незвично високий рівень тригліцеридів (ТГ) – 238 ± 162 мг/дл та помірне зниження рівня клубочкової фільтрації (34% нижче 90 мл/хв та 8% нижче 80 мл/хв. кліренс креатиніну). Під впливом хронічної інтермітуючої гіпоксії навіть протягом тривалого періоду (12 років) у більшості осіб переважно з'являлися симптоми ГГХ, тоді як ознак ішемії не виникло у жодного з досліджуваних.

17 здоровим особам, що були залучені до датського дослідження, виконували трансторакальну ЕхоКГ, включаючи тканинний доплер в ділянці перетинки, мітрального кільця та базальних сегментів до та після 18-годинного нічного перебування в камері з моделюванням умов висоти (парціальний тиск кисню 12%, модельована висота близько 4000 м) [49]. У модельованих висотних умовах показник співвідношення Е/А зріс на 22% ($p < 0,001$), а індекс роботи міокарда зріс на 30% ($p < 0,01$) завдяки зростанню на 58% часу ізоволюмічного розслаблення ($p < 0,001$). Зростання тиску наповнення ЛШ та часу ізоволюмічного розслаблення при незмінній систолічній функції вказує на те, що гіпоксія викликає помірну діастолічну дисфункцію у молодих здорових осіб.

Навіть пацієнти з серцевою недостатністю не мали зміни ФВ на висоті 2874 м, у них було виявлено хорошу кореляцію між виконанням навантажень на рівні моря та на висоті [60].

Оцінка ефектів низької висоти на фізичну працездатність та ішемію міокарда проводилася шляхом порівняння 12 пацієнтів з ІХС та 6 здорових (група контролю), яким після велоергометрії (або тредмілу) проводили ЕхоКГ дослідження у Хайфі (402 м над рівнем моря) та біля Мертвого моря (130 м) [13]. Біля Мертвого моря тривалість навантаження зросла на 15% ($p < 0,05$) і у групі пацієнтів, і у контрольній групі, та індекс руху стінок покращувався у стані спокою та після навантаження. Це вказує на те, що спуск до рівня Мертвого моря для пацієнтів з ІХС є безпечним, покращує фізичну працездатність і зменшує прояви ішемії.

Ожиріння, цукровий діабет та метаболічний синдром як фактори ризику ішемічної хвороби серця серед гірських жителів

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

Три перехресні дослідження з простою рандомізацією шляхом відбору включали 617 чоловіків та жінок, що жили на різних висотах: 1200, 2900 та 3700 м над рівнем моря у Тибеті та Непалі; оцінювали вплив висоти на ІМТ, окружність живота та співвідношення окружності живота до зросту [33]. Усі 3 показники знижувалися з підвищенням висоти. Вірогідно, що фізичні кондиції, зокрема, низька температура та низький рівень кисню, мають прямий катаболічний ефект. На 1 км підйому ІМТ знижувався на $1,43 \text{ кг/м}^2$, а окружність живота – на 1,12 см після стандартизації за всіма показниками.

Дослідження серед корінних жителів гір та жителів низовини, акліматизованих до високогір'я, інформують про зниження алетиту та втрату ваги під впливом гіпоксичних умов [42,87,93]. На противагу цим даним, Santos et al. [79] повідомили, що поширеність ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) серед племені аймара склала 23,5% (в дослідженні брали участь 196 осіб із цього племені, котрі живуть на висоті понад 2000 м), що свідчить про те, що ожиріння є суспільною проблемою навіть у бідних високогірних популяціях.

Дослідження у Гангтоку (Індія) проводилося, щоб побачити ефект поліцитемії на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та визначити ступінь кореляції між Hb, HbA1c, глюкозою крові та ліпідним профілем у хворих із ЦД II типу, що живуть на висоті 1768 м над рівнем моря [31]. HbA1c використовувався як предиктор ризику довгострокових ускладнень ЦД, зокрема ІХС. Досліджувана когорта складалася з групи I (чоловіки з ЦД II типу з постпрандіальним рівнем глікемії (ППГ) $< 200 \text{ мг/дл}$), групи II (чоловіки з ЦД II типу з ППГ $> 200 \text{ мг/дл}$) та контрольної групи (здорові чоловіки, підібрані за віком). У групі I рівень HbA1c мав позитивну кореляцію з індексом атерогенності плазми, але не з рівнем співвідношення ЗХС/ХС ЛПВЩ. У групі II ППГ та HbA1c мали позитивну кореляцію з ЗХС, ХС ЛПНЩ та співвідношенням ЗХС/ХС ЛПВЩ. Це показує, що вищий рівень ППГ асоціюється з більш атерогенним ліпідним профілем. Дослідження також виявило вищий рівень HbA1c у групі контролю у 7,61% та позитивну його кореляцію з ППГ ($r = 0,92$). Для передбачення ризику розвитку у майбутньому ІХС, рівні ППГ та індексу атерогенності можуть бути використані як додаткові параметри.

У австрійських Альпах аналізувалися зміни ССС (АТ у спокої та ЧСС виміряні за допомогою 24-годинного моніторингу АТ та холтерівського моніторингу (ХМ)), глікемічні параметри та ліпідний спектр осіб, що мають метаболічний синдром, протягом тритижневого перебування на висоті у 1700 м [81]. Загалом було відібрано 22 особи чоловічої статі з метаболічним синдромом. Початкове дослідження було проведено в Інсбруку (500 м над рівнем моря). Протягом 3 тижнів перебування на висоті 1700 м учасники чергували відпочинок та помірну спортивну активність. Дослідження були проведені на 1, 4, 9, та 19 доби. Після повернення до Інсбрука дослідження були проведені через 7-10 діб та 6-7 тижнів відповідно. 24-годинний моніторинг АТ та ХМ ЕКГ виявили зниження середнього значення ЧСС, АТ та подвійного добутку через 3 тижні від початку перебування на висоті. У деяких пацієнтів відбулося збільшення кількості шлуночкових екстрасистол наприкінці перебування на висоті порівняно з початком перебування. ХМ не виявив ішемічних змін сегмента ST. Максимальна толерантність до фізичного навантаження, визначена за допомогою максимального навантаження при велоергометрії, залишалася незмінною протягом дослідження. Через 6 тижнів після впливу висоти АТ знову зріс і повернувся до попереднього рівня. Після перебування в умовах помірної висоти резистентність до інсуліну суттєво зменшилася; рівень глюкози крові, визначений після проведення тесту толерантності також був значно нижчим порівняно з початковим рівнем. Після 3-тижневого впливу помірної висоти на пацієнтів із метаболічним синдромом виявилось, що:

- 1) перебування на таких висотах не викликало жодних фізичних проблем;
- 2) розвинулися короткотермінові сприятливі ефекти з боку ССС;

3) відбулося суттєве покращення глікемічних параметрів та паралельно суттєве підвищення ХС ЛПВЩ.

Незважаючи на високу поширеність цукрового діабету (ЦД), ожиріння та АГ у популяціях, що живуть на помірних висотах, смертність у цих популяціях нижча, ніж у низинних. Для вивчення питання, чи існують метаболічні та гемодинамічні відмінності, які можуть пояснити цей явний парадокс, провели одномоментне поглиблене дослідження загальної популяції, відібраної на Канарських островах в Іспанії чисельністю 6729 осіб [32]. Фіксували висоту проживання, вік, ЧСС, АТ, індекс маси тіла (ІМТ), соціальну групу, фізичну активність, енергетичні витрати, вживання алкоголю, куріння, поширеність ЦД II типу та АГ. У підгрупі з 903 осіб визначили концентрацію загального холестерину (ЗХС) сироватки, глюкози, С-пептиду, лептину, резистину, розчинних лептинових рецепторів, розчинних CD40 лігандів (pCD40л) і оцінили інсулінорезистентність та індекс вільного лептину. Було знайдено зворотний зв'язок між висотою та ЧСС ($p < 0,001$), рівнем лептину ($p < 0,001$), індексом вільного лептину ($p < 0,001$), рівнем резистину ($p < 0,001$) та pCD40л ($p < 0,05$), прямий зв'язок між висотою та АГ ($p < 0,01$), глікемією ($p < 0,05$), С-пептидом ($p < 0,001$), інсулінорезистентністю ($p < 0,001$), розчинними лептиновими рецепторами ($p < 0,05$). Зв'язок між сироватковим рівнем лептину, висотою, ожирінням та іншими факторами серцево-судинного ризику був проаналізований за допомогою біваріативних та мультіваріативних тестів [73]. Рівні лептину показали зворотню кореляцію з висотою, вираженою в метрах ($r = -0,10$). Особи з ожирінням мають цю лептин-висотну асоціацію ($r = -0,19$), але у них також виявлена пряма кореляція між лептином та рівнем ХС ЛПВЩ ($r = 0,27$) та зворотня кореляція між лептином та співвідношенням ЗХС/ХСЛПВЩ ($r = -0,34$), ТГ ($r = -0,29$), апо В ($r = -0,21$) та глікемією ($r = -0,19$). Особи без ожиріння мали лише лептин-висотну асоціацію ($r = -0,11$). Сироватковий рівень лептину знижується при зростанні висоти і ця асоціація може допомогти пояснити нижчий рівень серцево-судинної смертності на висоті. Зважаючи на те, що у осіб з ожирінням є прямий зв'язок між лептином і ЛПВЩ та зворотний з атерогенними ліпідними фракціями, було запропоновано гіпотезу про різні ролі зв'язаного і вільного лептину, причому вільний лептин є фактором серцево-судинного захисту у осіб з ожирінням.

Зміни ліпідного профілю у корінних жителів гір

Дані щодо впливу висотних умов на ліпідний спектр крові є досить спірними та неоднозначними. Є кілька досліджень, що свідчать про широку розповсюдженість гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та зниженого рівня ХС ЛПВЩ серед горян [78, 79, 84, 85]. В той же час, нижчий рівень смертності у гірських популяціях є незаперечним фактом і частина дослідників головною причиною цього явища вважає високий рівень ХС ЛПВЩ та низький рівень ЗХС серед гірських мешканців [1, 22, 35, 36]. Корінні гірські жителі та переселенці у гори відчують на

собі корисний ефект висоти, яка впливає на весь ліпідний спектр та зменшує рівень серцево-судинних подій [28, 31, 46, 49].

У жителів тибетського високогір'я (Лхаза, висота 3660 м) поширеність гіперхолестеринемії була високою серед обох статей (31,0% у чоловіків та 32,3% серед жінок) [84]. Поширеність зниженого рівня ХС ЛПВЩ була на рівні 24,3%, причому серед жінок поширеність була вищою. Середнє значення ЗХС та ХС ЛПНЩ значно зростало при збільшенні віку, тоді як середнє значення ТГ було вищим серед чоловіків (18,8%) порівняно з жінками (8,3%) та зростало у тих, хто мав вищий рівень Нв. Середні стандартизовані значення ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ не відрізнялися від нестандартизованих показників. Найбільше зростання рівня ТГ, ЗХС та ХС ЛПНЩ було відзначено зі зростанням співвідношення талія/стегно. Збільшення цього співвідношення на одинокі асоціювалося зі збільшенням ТГ на 2,55 ммоль/л, ЗХС – на 2,37 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – на 1,85 ммоль/л відповідно. Поширеність середнього та високого ($\geq 10\%$) річного ризику виникнення ІХС (за Фремінгемською шкалою ризику) серед осіб обох статей від 30 до 69 років була високою серед чоловіків (20,1%) та низькою серед жінок (0,9%), а після стандартизації за віком – 16,3% та 0,6% відповідно.

Головні знахідки дослідження – широка розповсюдженість гіпертригліцеридемії серед чоловіків, висока поширеність низького рівня ХС ЛПВЩ серед жінок та висока поширеність гіперхолестеринемії серед осіб обох статей. Високе середнє значення ТГ та ЗХС із підвищенням рівня Нв у цьому дослідженні може бути пояснене вищою концентрацією заліза сироватки, що розглядається як фактор ризику розвитку ІМ [62,79]. Дуже низький СС ризик серед жінок можливий завдяки нездатності Фремінгемської шкали ризику оцінити всі інші невідомі ризики у гірській популяції.

Ось результати двох інших досліджень серед гірських популяцій, які підтримують думку щодо високої розповсюдженості гіперхолестеринемії та низького рівня ХС ЛПВЩ. Перше дослідження було проведено у дорослій популяції після 30 років у м. Сан Педро де Кахас (Перу) на висоті 4100 м над рівнем моря [78]. 102 представники цієї популяції (38 чоловіків та 64 жінки) були включені у дослідження. Середнє значення ІМТ склало $25,4 \pm 3,7$. Спостерігалася висока поширеність гіперхолестеринемії (34,3%) та гіпертригліцеридемії (53,9%) серед осіб обох статей. Вища поширеність зниженого рівня ХС ЛПВЩ (45,3%), надмірна окружність живота (64%), та ожиріння (14,1%) були знайдені у жінок ($p < 0,001$). Вища поширеність низького рівня ХС ЛПВЩ у людей з надмірною вагою/ожирінням (74,2%) та надмірною окружністю талії (77,4%) була очевидною ($p < 0,001$). Інше дослідження у Північному Чилі [79] (на висотах від 2000 до 4500 м) інформує, що поширеність гіперхолестеринемії серед чоловіків складає 36,8%, а серед жінок – 37,4%, а поширеність низького рівня ХС ЛПВЩ – 26,3% серед чоловіків та 24,4% серед жінок.

Нещодавно була описана значима позитивна кореляція між Нт та ЗХС [85]. Акліматизація до висоти

та активація в результаті цього еритропоезу можуть підвищувати рівень ЗХС сироватки і, відповідно, підвищувати ризик ІХС. Зв'язок між Ht та ЗХС був оцінений у низинній та високогірній клініках: у Медісоні, штат Вісконсин (264 м) та Ледвілі, штат Колорадо (3105 м), серед пацієнтів, яким ЗХС та Ht визначали в один і той же день [85]. Виключали пацієнтів зі станами чи прийомом препаратів, які б могли вплинути на рівень ЗХС, пацієнтів із високим рівнем глюкози та ТГ, пацієнтів із занадто високим рівнем ЗХС. Усі пацієнти (по 153 у кожній висотній групі) були підібрані за статтю та віком. Середні значення Ht та ЗХС були порівняні за допомогою варіаційного аналізу. Лінійна залежність між Ht та ЗХС була порівняна за допомогою коваріаційного аналізу. Середній рівень Ht був помітно вищим на висоті (47,5% проти 41,3%; $p < 0,0005$), так само, як і середній рівень ЗХС (190 мг/дл проти 177 мг/дл; $p < 0,002$). Тоді як ніякої значимої різниці не було знайдено між висотами ні за рівнем ХС ЛПНЩ, ні за рівнем ХС ЛПВЩ, співвідношення ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ було значимо вищим на висоті (на 23%, $p = 0,04$). Рівень ТГ сироватки був суттєво вищим у жителів високогір'я (172 мг/дл проти 138 мг/дл, $p < 0,001$). Середній рівень ТГ був підвищеним у майже 25% горян. Більш того, значимо більше пацієнтів в умовах висоти мали концентрацію ЗХС ≥ 240 мг/дл (19 проти 7; $X^2 = 6,052$; $p < 0,025$). Щодо зменшення ризику під впливом ліпідзнижуючих факторів [52] можна сказати, що для пацієнтів, які живуть на висоті 3105 м, порівняно з пацієнтами, які живуть на висоті 264 м, ризик ССЗ зростає на 15-16%. З іншого боку, проживання на високогір'ї може супроводжуватися повільним зниженням ризику гіпертензії [47, 76], і це може нівелювати ефекти підвищеного рівня ліпідів.

Нижчий рівень смертності від ІХС у популяціях, які живуть в умовах висоти, пов'язують з підвищенням рівня ХС ЛПВЩ на висоті [22]. Вищі рівні ХС ЛПВЩ визначають у тих, хто живе у горах, а у популяції, які мігрували з низинних регіонів у гірські рівні ХС ЛПВЩ також підвищуються [35]. Цей факт треба враховувати, при порівнянні серцево-судинного ризику популяцій, що живуть на різних висотах.

ХС ЛПВЩ та інші ліпіди крові досліджувалися у осіб чоловічої статі віком 40-59 років, корінного населення гір Киргизії [1]. Концентрація ХС ЛПВЩ та його відношення до ЗХС серед горців було помітно вищими, якщо порівнювати зі зразками крові жителів підніжжя гір. У той же час показники ЗХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, ТГ та коефіцієнт атерогенності (КА) були суттєво нижчими серед жителів гір порівняно з мешканцями підніжжя. Гіпоксія, екстремальні кліматичні умови та особливості харчування можуть відповідати за зміни, які спостерігаються у ліпідному складі крові.

Щоб визначити взаємозв'язок між висотою, атерогенними та антиатерогенними фракціями ліпопротеїдів (ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ відповідно), було обстежено 136 та 94 венесуельських метисів, що живуть на висотах у 1000 та 3500 м відповідно [36]. 2 групи не відрізнялися за такими показниками, як

зріст, вага, етнічна група, соціальний та економічний статус, спосіб харчування, вік та освіта. В обох групах був високий рівень щоденної фізичної активності, зумовлений необхідністю працювати в сільському господарстві. Чоловіки та жінки, що жили на вищій висоті, мали значно нижчий рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ та дещо нижчий рівень ХС ЛПВЩ, ніж жителі нижчої висоти. Це наштовхує на думку, що зниження рівня захворюваності на ІХС у гірських умовах може бути пов'язано з нижчими рівнями атерогенних ЗХС та ХС ЛПНЩ.

Фактори ризику ІХС у 35 тибетських горців досліджувалися та порівнювалися з групою контролю – 30 чоловіками (здорові японці), підібраними за віком та статтю [40]. Хоча тибетці мали незвично великий рівень гематокриту та знижений рівень ейкозопентаєнової кислоти (можливо, через особливості харчування), всупереч цьому поширеність ІХС серед них була дуже низькою. Можливі “фактори захисту”: серед тибетців рідко спостерігається систолічна АГ, вони мають нижчі рівні ЗХС апо В та співвідношення апо В/апо А. На додаток, у тибетських горців було виявлено зниження рівня пальмітинової кислоти та підвищення рівня ліноленової кислоти у сироватці, що, можливо, впливає на розповсюдження атеросклерозу.

Одномоментне поглиблене дослідження було проведено серед дорослої популяції віком 30-64 роки острова Ель Гіерро (Канарські острови, Іспанія) [35]. Горбиста топографія Ель Гіерро (максимальна висота – 1501 м та площа 287 км²) робить його островом з 2-им найвищим градієнтом висот у світі; такі умови були ідеальними для цього дослідження. У всіх 594 учасників, жителів Ель Гіерро, були зареєстровані вік, стать, місце проживання та висота проживання. Досліджувані фактори: ХС ЛПВЩ, висота проживання, ІМТ, куріння, вживання алкоголю, ЦД, менопауза у жінок, фізична активність та особливості харчування. Особи були поділені на 3 висотні групи: прибережна група (висота проживання до 350 м над рівнем моря), проміжна група (351–799 м), гірська група (800–1050 м). Рівень ХС ЛПВЩ показав позитивну кореляцію з висотою проживання ($r = 0,14$, $p < 0,01$) та негативну з ІМТ ($r = -0,19$, $p < 0,01$). Середнє значення ХС ЛПВЩ було $1,38 \pm 0,38$ ммоль/л (чоловіки – $1,30 \pm 0,37$ ммоль/л, жінки – $1,47 \pm 0,38$ ммоль/л) ($p < 0,01$). Рівень ХС ЛПВЩ був значимо нижчим у прибережній групі, ніж у інших двох групах ($p < 0,01$). Курці мали нижчий рівень ХС ЛПВЩ, ніж не курці ($p < 0,05$). Чоловіки, які помірно вживали алкоголь, мали вищий рівень ХС ЛПВЩ, ніж ті, які вживали алкоголь надмірно, рідко чи не вживали взагалі ($p < 0,01$). Було повідомлено, що рівні ХС ЛПВЩ мають тенденцію до зниження у жінок кліматичного віку [57]. Дані не показали очікуваного зв'язку між ХС ЛПВЩ та ЦД і менопаузою у жінок (можливо через низьку статистичну кількість цих підгруп). Була виявлена кореляція між висотою та глікемією ($r = 0,1$, $p < 0,01$) як до, так і після стандартизації за іншими показникам. Інші фактори ризику, зокрема ТГ ($r = -0,01$, $P = 0,86$), САТ ($r = 0,05$, $P = 0,27$) та ДАТ ($r = 0,01$, $P = 0,28$) не мали асоціації з висотою. Регресійний аналіз із ХС ЛПВЩ, як залеж-

ною змінною функцією, виявив асоціацію між ХС ЛПВЩ та постійною висотою, якщо розглядати висоту як неперервну змінну. Рівень ХС ЛПВЩ лінійно та суттєво підвищувався, коли висота проживання зростала. Цей факт треба враховувати, коли порівнюється серцево-судинний ризик популяцій, які проживають на різних висотах.

Використання природних та модельованих гірських умов із метою лікування ішемічної хвороби серця

Гірські умови (природні чи штучно створені за допомогою барокамер) можуть успішно використовуватися для лікування порушень ліпідного спектра у хворих на ІХС.

З метою вивчення можливості корекції гіперхолестеринемії високогірним тренуванням у 46 хворих зі стенокардією напруження І-ІІ ФК до початку та наприкінці їх 4-тижневого перебування у високогірному стаціонарі (перевал Туя-Ашу, 3200 м над рівнем моря) досліджували вміст у сироватці крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ та апо А [6]. Показано, що під впливом гірського тренування відбувається достовірне ($p < 0,05$) зниження у сироватці крові середніх рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та апо А, які зберігаються навіть через 1 міс. після високогірної адаптації. Зроблений висновок, що високогірна клімато-терапія може бути використана як немедикаментозний метод корекції гіперхолестеринемії та профілактики ІХС.

Лікування інтермітуючою гіпоксією (ІГ) викликає корисні гемодинамічні зміни, підвищуючи скоротливість міокарда, виявляє постійний антиаритмічний ефект у пацієнтів з вегето-судинною дистонією, що супроводжується шлуночковими чи надшлуночковими екстрасистолами [55]. Адаптація до гіпоксії покращує скоротливість міокарда у пацієнтів з ІХС. ІГ, проведена з 7 по 27 добу з моменту ІМ, покращувала відновлення гемодинамічної роботи серця та толерантності до фізичного навантаження порівняно з нелікованими пацієнтами [8]. Переконаливо показана можливість корекції атерогенних дисліпіпротеїдемії у осіб з факторами ризику ІХС гірським кліматичним лікуванням [2,5,7], адаптацією до періодичної барокамерної гіпоксії (АПБГ) [3] та інтервальним нормобаричним гіпоксичним тренуванням [9]. Доведений антиатерогенний ефект санаторно-курортного лікування в низькогір'ї та курсового впливу середньогір'я у хворих на ІХС [7, 10].

Стимульований ІГ ангиогенез може мати захисний вплив. ІГ модифікує водно-сольовий метаболізм [59], змінює міогенний тонус судин [19] та підвищує синтез судинно-розширюючих факторів [54]. Ці впливи, поєднуючись, створюють антигіпертензивний ефект. І дійсно, програми ІГ уже довели ефективність щодо лікування АГ [11], включаючи преекспозицію у вагітних [4]. Існує і протилежна думка, що хронічна чи інтермітуюча гіпоксія можуть мати серйозні патофізіологічні наслідки, включаючи легеневу гіпертензію, АГ, ІМ, ГПМК та когнітивні розлади [67], залежні від глибини та важкості впливу гіпоксії.

У одному з досліджень з використанням барокамерної гіпоксії було обстежено 60 чоловіків з ІМ (2-4

місяці з моменту розвитку), середній вік яких склав $51,8 \pm 2,7$ року [12]. До першої групи увійшли 45 пацієнтів, які проходили курс АПБГ, що складався з 22 тригодинних сеансів на «висоті» 3500 м (460 мм рт. ст.), які щоденно проводилися в барокамері зниженого тиску «Урал-1». Перші сеанси проводилися з поступовим підвищенням висоти, починаючи з 1000 м і далі, щодня додаючи по 500 м до досягнення максимальної «висоти» у 3500 м. Швидкість «підйому» та «спуску» складала 2-3 м/с. Контрольну групу склали 15 хворих з ІМ у анамнезі, що проходили звичайний курс реабілітації: хворі отримували базисну терапію нітратами, бета-блокаторами, інгібіторами АПФ, дезагрегантами. Місячний курс АПБГ призвів до достовірного зниження ЗХС на 12% та підвищення ЛПВЩ на 7%, що, у кінцевому результаті, знизило КА на 20%. Крім того, відбулося достовірне зниження ТГ на четвертину, ЛПНЩ та ЛПДНЩ на 14% і 25% відповідно. У хворих контрольної групи спостерігалось достовірне зменшення ЗХС та КА, але вміст ТГ у крові дещо зріс. Спостерігалось помітне збільшення співвідношення АроВ/АроА₁ при АПБГ, що є позитивним моментом адаптаційного впливу, показуючи зсув метаболічних процесів обміну ХС у бік його окислення та елімінації з організму. При цьому у контрольній групі співвідношення зменшилося на 4 %, що, без сумніву, свідчило про відсутність позитивних змін на рівні основних метаболічних шляхів обміну ХС.

Ще одне подібне дослідження було проведено з метою аналізу метаболічних ефектів ІГ у пацієнтів з ІХС [86]. У дослідження залучили 46 осіб чоловічої статі: 30 з них мали ІМ в анамнезі, у 16 інших були задокументовані ішемічні епізоди під час велоергометрії, тредмілу чи холтерівського моніторингу. Адаптацію проводили у багатомістній медичній барокамері. Курс лікування складався з 22 тригодинних сеансів впливу атмосферним тиском, який відповідав висоті 3500 м над рівнем моря. Ліпідний профіль, включаючи КА, був оцінений на початку дослідження, під час завершення та через 3, 6 та 10 місяців після завершення дослідження (табл. 1).

ЗХС знизився на 7% на момент завершення АПБГ, на 9% через 3 місяці і тримався на цьому рівні до 6-го місяця. Рівні ХС ЛПВЩ підвищилися на 12% порівняно з вихідними через 3 місяці після закінчення ІГ і залишалися значимо вищими від початкового рівня до 6-го місяця. Рівні ХС ЛПНЩ знизилися на момент закінчення ІГ, але найвираженіші зміни спостерігалися на 3-му (-13%) і 6-му (-11%) місяцях після завершення ІГ. Подібні зміни спостерігалися і щодо рівнів ЛПДНЩ та ТГ. КА знизився на 26 % на момент завершення, на 37% через 3 місяці після завершення і повернувся до початкового рівня через 10 місяців після завершення курсу АПБГ (рис. 1). Не відбулося явних змін у ліпідному профілі у пацієнтів із КА < 3 ($n = 22$), тоді як у пацієнтів з КА > 3 ($n = 24$) корисний ефект був явним. АПБГ у пацієнтів з ІХС з порушеним метаболізмом ліпідів приводить до сприятливих змін ліпідного спектра, які тривають ще протягом 6 місяців із моменту завершення курсу ІГ.

Таблиця 1

Вплив адаптації до періодичної барокамерної гіпоксії на рівень ліпідів крові у хворих на ішемічну хворобу серця, $M \pm m$ [86]

Показник	До АПБГ (1) n=46	Після АПБГ (2) n=46	p_{1-2}	Через 3 міс. (3) n=44	p_{2-3}	Через 6 міс. (4) n=40	p_{3-4}	Через 10 міс. (5) n=37	p_{1-5}	p_{4-5}
ХС, ммоль/л	5,29	4,96	<0,002	4,89	нд	4,86	нд	5,18	Нд	<0,0005
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28	1,36	<0,02	1,41	<0,005	1,33	<0,003	1,29	Нд	нд
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,30	0,26	<0,01	0,26	нд	0,28	<0,05	0,33	Нд	<0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,70	3,33	<0,0004	3,22	нд	3,26	нд	3,55	Нд	<0,0004
ТГ, ммоль/л	1,49	1,29	<0,007	1,31	нд	1,41	нд	1,65	Нд	нд
КА	3,56	2,83	<0,0001	2,60	<0,02	2,82	<0,01	3,27	Нд	<0,0002

Примітка: АПБГ – адаптація до періодичної барокамерної гіпоксії; ХС – холестерин; ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ – ліпопротеїди високої, дуже низької та низької щільності; ТГ – тригліцериди; КА – коефіцієнт атерогенності, нд – не достовірна різниця

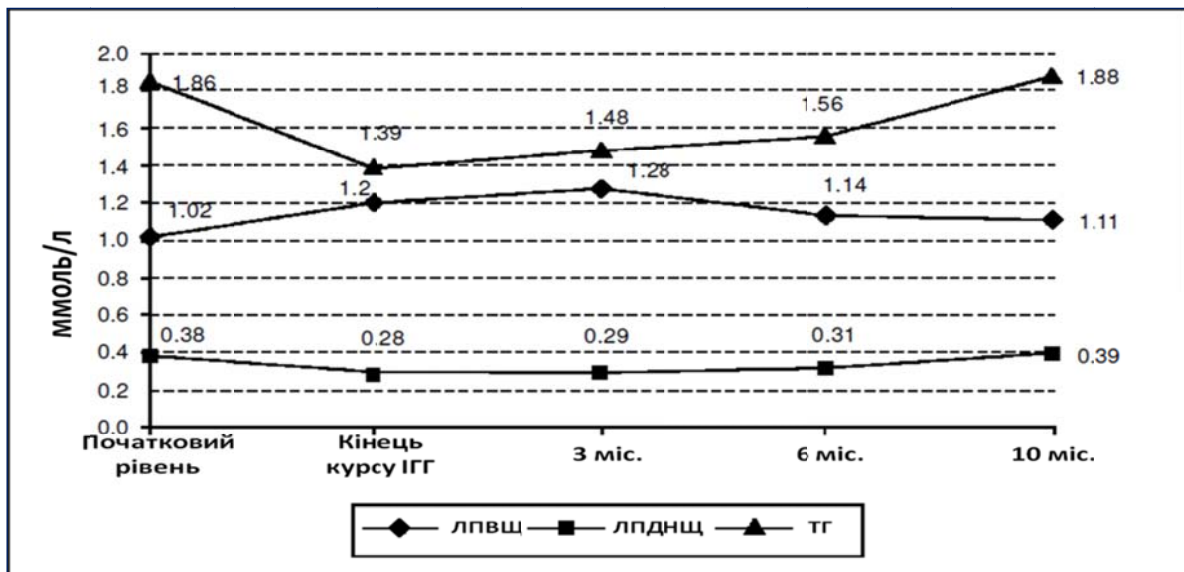


Рис. 1. Ефекти інтермітуючої гострої гіпоксії на ліпідний спектр плазми крові у пацієнтів із початковим коефіцієнтом атерогенності (КА) > 3

Інші можливі корисні ефекти висоти

Інтермітуючий та хронічний впливи висоти супроводжуються зростанням коронарного колатерального кровотоку, зменшенням інфарктної зони та забезпеченням більш ефективного метаболізму та ліпшої роботи серця у постішемічний період [89]. Механізми, які демонструються в цих ситуаціях опосередковані фактором, індукованим гіпоксією, різновидами активних форм кисню, конкретними іонними каналами та протеїнкіназами.

Недостатність вітаміну D може робити внесок у високу загальносвітову поширеність ССЗ [18]. Рівень

вітаміну D у людини у першу чергу залежить від впливу на шкіру ультра-фіолетового (УФ) спектра сонячного світла. Епідеміологічні дані показують, що географічна широта, висота над рівнем моря, сезон та місце проживання (місто чи село) асоціюються з рівнем серцево-судинної смертності. На кожні 300 м підйому на висоту, рівень УФ зростає до 10%, і УФ випромінювання є значно сильнішим на висоті, ніж на рівнині. Особливе значення має високий рівень УФ випромінювання у горах і протягом зими, тоді як в рівнинних умовах взимку рівень опромінення значно знижується, що підвищує ризик виникнення ССЗ.

Захисний ефект УФ променів може бути опосередкований підвищенням концентрації вітаміну D чи зниженням АТ. Кілька механізмів можуть відповідати за захисну роль вітаміну D щодо ССЗ. Ці механізми включають пригнічення проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, пригнічення кальцифікації судин, пригнічення вироблення прозапальних та активація протизапальних цитокінів та дія вітаміну D як негативного ендокринного регулятора РААС. Інтервенційне дослідження виявило, що вітамін D може пригнітити вироблення маркерів серцево-судинного ризику. Цей висновок потребує подальшого всебічного вивчення.

Висновки.

1. Фізіологічні зміни в організмі є подібними як серед корінних жителів гір, так і серед неакліматизованих осіб і направлені на підтримку адекватної тканинної оксигенації у спокої та при навантаженні. Ступінь пристосування і послідовність змін залежить від тривалості перебування /проживання у гіпоксичних умовах.

2. Зміни на ЕКГ та ЕхоКГ, що спостерігаються у корінних чи тимчасових мешканців гірських регіонів

без попереднього анамнезу ІХС, як правило, є відображенням фізіологічних пристосовчих змін і повертаються до норми (у тимчасових мешканців) при поверненні до звичної висоти проживання.

3. Дані щодо впливу висотних умов на ліпідний спектр крові є досить спірними та неоднозначними: є повідомлення про широку розповсюдженість гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та зниженого рівня ХС ЛПВЩ серед горян; з іншого боку, нижчий рівень смертності у гірських популяціях є незаперечним фактом і передумовою цього явища вважається лінійне та суттєве підвищення рівня ХС ЛПВЩ при зростанні висоти. Природні чи штучно створені гірські умови можуть успішно використовуватися для лікування порушень ліпідного спектра у хворих на ІХС.

4. На сьогодні залишаються ще маловивченими особливості стану ССС (поширеність факторів ризику, ліпідний профіль, стан в'язового русла) жителів різних гірських регіонів світу. Стан серцево-судинної системи мешканців різних висотних зон Закарпаття також потребує детального вивчення, що і є перспективою для подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Айтбаев К.А. Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности и других липидов у коренных жителей горного региона Киргизии / К.А. Айтбаев // Вопросы медицинской химии. — 1985. — № 31(1). — С. 58—61.
2. Алёшин И.А. Опыт в лечении пациентов с помощью адаптации к периодической барокамерной гипоксии / И.А. Алёшин, А.Н. Тиньков, Я.И. Коц, В.П. Твердохлиб // Терапевтический архив. — 1997. — №69. — С.54—58.
3. Алёшин И.А. Немедикаментозное лечение больных гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры / И.А. Алёшин, Я.И. Коц, В.П. Твердохлиб // Кардиология. — 1993. — №4. — С. 23—28.
4. Блощинская И.А. Беременность, эндотелиальная дисфункция, гестозы / И.А. Блощинская, И.М. Давыдович, Т.А. Паршина // Российский вестник акушера и гинеколога. — 2003. — №6. — С. 4—7.
5. Дудукало Д.П. Опыт профилактики ишемической болезни сердца по некоторым факторам риска на пятигорском курорте / Д.П. Дудукало, В.В. Рыжук, А.Ф. Ликов, Р.Л. Школенко // Терапевтический архив. — 1987. — №7. — С. 89—91.
6. Миррахимов М.М. О возможности коррекции гиперхолестеринемии высокогорной тренировкой / М.М. Миррахимов, К.А. Айтбаев, Т.М. Мураталиев // Кардиология. — 2001. — №7. — С. 9—11
7. Мураталиев Т.М. Влияние климатического лечения в условиях среднегорья на содержание липидов, кортизола, ренина, и альдостерона крови у больных острым инфарктом миокарда / Т.М. Мураталиев, К.С. Чалтабаев, К.А. Айтбаев, З.Т. Сатыканалиева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1991. — № 1. — С. 23—26.
8. Сабданбеков Т.Д. Эффект гипоксической адаптации на клинико—гемодинамические показатели и физическую работоспособность пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда / Т.Д. Сабданбеков // Кардиология. — 1987. — № 27. — С. 59—62.
9. Ткачук Е.Н. Адаптация к интервальной гипоксии с целью профилактики и лечения. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Е.Н. Ткачук, А.А. Горбаченков, А.З. Колчинская. — Москва: Нур. Med. Ltd, 1993. — 331 с.
10. Топурия Д.И. Влияние комплексного санаторно-курортного лечения в Кисловодске на липидный обмен у больных хронической ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом / Д.И. Топурия // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1975. — № 3. — С. 247—250.
11. Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике и лечении гипертонической болезни / А.Я. Чижов, В.И. Потиевская. — Москва: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2002. — 188 с.
12. Яковлев Д.И. Гиполипидемические эффекты курса барокамерной гипоксии у больных инфарктом миокарда / Д.И. Яковлев, А.Б. Прокофьев, А.Н Тиньков, А.А. Никоноров // Вестник ОГУ. — 2009. — №12(106). — С. 139—142
13. Abinader E.G. Effect of low altitude (Dead Sea location) on exertion performance and wall motion in patients with coronary artery disease / E.G. Abinader, D. Sharif, S. Rauchfleisch [et al.] // The American journal of cardiology. — 1999. — Vol. 215(83). — P. 250—251
14. Ah—Mee Park. Antioxidants & Redox Signaling Effects of Intermittent Hypoxia on the Heart / Park Ah—Mee, Nagase Hiroko, Vinod Kumar Shilpashree, and J. Suzuki Yuichiro // Antioxidants & Redox Signaling. — 2007. — Vol. 9(6). — P. 723—729.
15. Alexander J.K. Coronary heart disease at altitude / J.K. Alexander// Tex Heart Inst J. — 1994 — Vol. 21. — P. 261—266.
16. Allemann Y. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude / Y. Allemann, M. Rotter, D. Hutter [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2004. — Vol. 286. — P. 856—862.

17. Anand I.S. Adult subacute mountain sickness—a syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude / I.S. Anand, R.M. Malhotra, Y. Chandrashekhar [et al.] // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335. — P. 561—565.
18. Anderson J.D. The Effect of Altitude-Induced Hypoxia on Heart Disease: Do Acute, Intermittent, and Chronic Exposures Provide Cardioprotection? / J.D. Anderson and H. Benjamin // *High Altitude Medicine & Biology*. — 2011. — Vol. 12(1). — P. 45—55.
19. Baker J.E. Adaptation to chronic hypoxia confers tolerance to subsequent myocardial ischemia by increased nitric oxide production / J.E. Baker, P. Holman, B. Kalyanaraman [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. — 1999. — Vol. 874. — P. 236—253.
20. Barer G.R. Contribution of polycythemia to pulmonary hypotension in simulated high altitude rats / G.R. Barer, D. Bee, R.A. Wach // *J physiol*. — 1983. — Vol. 336. — P. 27—38.
21. Bärtsch P. Scand General introduction to altitude adaptation and mountain sickness / P. Bärtsch, B. Saltin // *J Med Sci Sports*. — 2008. — Vol. 18. — P. 1—10.
22. Baumann G.H. Comparative evaluation of three assays—terms for automated determination of haemoglobin A1c / G.H. Baumann, S. Katzensteiner, W. Schnedl [et al.] // *Clin Chem*. — 1997. — Vol. 43. — P. 511—7.
23. Beall C.M. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders / C.M. Beall, G.L. Cavalleri, L. Deng, R.C. Elston [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 107. — P. 11459—11464.
24. Beguin P.C. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia / P.C. Beguin, M. Joyeux—Faure, D. Godin—Ribuot [et al.] // *J Appl Physiol*. — 2005. — Vol. 99. — P. 1064—1069.
25. Bernheim A.M. Acute changes in pulmonary artery pressures due to exercise and exposure to high altitude do not cause left ventricular diastolic dysfunction / A.M. Bernheim, S. Kiencke, M. Fischler [et al.] // *Chest*. — 2007. — Vol. 132. — P. 380—387.
26. Bolli R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research / R. Bolli // *J Mol Cell Cardiol*. — 2001. — Vol. 33. — P. 1897—1918.
27. Braun B. Effects of high altitude on substrate use and metabolic economy: cause and effect? / B. Braun // *Med Sci Sports Exerc*. — 2008. — Vol. 40. — P. 1495—1500.
28. Brito J. Chronic Intermittent Hypoxia at High Altitude Exposure for over 12 Years: Assessment of Hematological, Cardiovascular, and Renal Effects / J. Brito, S. Patricia, L.—V. Fabiola, J. De La Cruz [et al.] // *High Altitude Medicine & Biology*. — 2007 — Vol. 8(3). — P. 236—244.
29. Brugniaux G.V. Cerebrovascular responses to altitude / G.V. Brugniaux [et al.] // *Respiratory physiology & neurobiology*. — 2007. — Vol. 158. — P. 212—223.
30. Buroker N.E. Genetic associations with mountain sickness in Han and Tibetan residents at the Qinghai—Tibetan Plateau / N.E. Buroker, X.H. Ning, Z.N. Zhou [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. — Vol. 411. — P. 1466—1473.
31. Cabrera de León Antonio. Leptin and Altitude in the Cardiovascular Diseases / A. Cabrera de León, G.D. Almeida, M.L. Pérez [et al.] // *Obesity Research*. — 2004. — Vol. 12. — P. 1492—1498.
32. Cabrera de León Antonio. Hemodynamics and metabolism at low versus moderate altitudes / A. Cabrera de León, M.C. Rodríguez Periz, G.D. Almeida [et al.] // *High Alt. Med. Biol.* — 2011. — Vol. 12. — P. 179—186.
33. Charu R. Susceptibility to high altitude pulmonary oedema: role of ACE and ET—1 polymorphisms / R. Charu, T. Stobdan, R.B. Ram [et al.] // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61. — P. 1011—1012.
34. Chen Y.C. Effect of rapid ascent to high altitude on autonomic cardiovascular modulation / Y.C. Chen, F.C. Lin, G.M. Shiao [et al.] // *Am J Med Sci*. — 2008. — Vol. 336. — P. 248—253.
35. Coello S.D. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude / S.D. Coello, A.C. León, F.B. Ojeda [et al.] // *Int J Epidemiol*. — 2000. — Vol. 29. — P. 65—70.
36. de Mendoza S. Lipids and lipoproteins in subjects at 1,000 and 3,500 meter altitudes. / S. de Mendoza, H. Nucete, E. Ineichen [et al.] // *Arch Environ Health*. — 1979. — Vol. 34(5). — P. 308—311.
37. de Vries S.T. Impact of high altitude on echocardiographically determined cardiac morphology and function in patients with coronary artery disease and healthy controls. / S.T. de Vries, S.A. Kleijn, A.W. van 't Hof [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. — 2010. — Vol. 11. — P. 446—450.
38. de Vries S.T. Effects of altitude on exercise level and heart rate in patients with coronary artery disease and healthy controls / S.T. de Vries, P. Komdeur, S. Aalbersberg [et al.] // *Neth Heart J*. — 2010. — Vol. 18(3). — P. 118—121.
39. Favret F. Exercise and hypoxia: the role of the autonomic nervous system. / F. Favret F, J.P. Richalet // *Respir Physiol Neurobiol*. — 2007. — Vol. 158. — P. 280—286.
40. Fujimoto N. The risk factors for ischemic heart disease in Tibetan highlanders. / N. Fujimoto, K. Matsubayashi, T. Miyahara, A. Murai [et al.] // *Jpn. Heart J*. — 1998 — Vol. 30. — P. 27—34.
41. Gourine A.V. Cardioprotective effect induced by brief exposure to nitric oxide before myocardial ischemia—reperfusion in vivo. / A.V. Gourine, A.A. Bulhak, A.T. Gonon, J. Pernow, P.O. Sjoquist // *Nitric Oxide*. — 2002. — Vol. 7. — P. 210—216.
42. Guillard J.C. Nutritional alterations at high altitude in man / J.C. Guillard, J. Klepping // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol*. — 1985. — Vol. 54. — P. 517—523.
43. Hainsworth R. Cardiovascular adjustments for life at high altitude / R. Hainsworth, M.J. Drinkhill // *Respir Physiol Neurobiol*. — 2007. — Vol. 158. — P. 204—211.
44. Heusch G. Endogenous nitric oxide and myocardial adaptation to ischemia / G. Heusch, H. Post, M.C. Michel, M. Kelm, R. Schulz // *Circ Res*. — 2000. — Vol. 87. — P. 146—152.
45. Higgins John P. Altitude and the Heart: Is Going High Safe for Your Cardiac Patient? / J.P. Higgins, T. Tuttle; J.A. Higgins // *Am Heart Journal*. — 2010. — Vol. 159. — P. 25—32.
46. Huez S. Echocardiographic and tissue Doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders / S. Huez, V. Faoro, H. Guénard [et al.] // *Am J Cardiol*. — 2009 — Vol. 103. — P. 1879—1913.

47. Hultgren H.N. Reduction of systemic arterial blood pressure at high altitude / H.N. Hultgren // *Adv Cardiol.* — 1970. — Vol. 5. — P. 49—55.
48. Kaijser L. Coronary circulation in acute hypoxia / L. Kaijser, J. Grubbstrom, B. Berglund // *Clin Physiol.* — 1990. — Vol. 10. — P. 259—263.
49. Kjaergaard J. The effect of 18 h of simulated high altitude on left ventricular function / J. Kjaergaard, E.M. Snyder, C. Hassager [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* — 2006. — Vol. 98(4). — P. 411—418.
50. Lhamo Y. Sherpa. Obesity in Tibetans Aged 30-70 Living at Different Altitudes under the North and South Faces of Mt. Everest / Y. Sherpa Lhamo, D.S. Hein, C. Virasakdi, S.Dag // *Everest Public Health.* — 2010. — Vol. 7. — P. 1670—1680.
51. Li W. Nitric oxide opens second window of protection in ischemic preconditioning via induction of heat-shock protein 72 / W. Li, G. Jia, W. Guo, H. Wang // *Chin Med J.* — 2003. — Vol. 116. — P. 258—262.
52. Lipid Research Clinics Panel. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. — *JAMA.* — Vol. 251. — P. 351—364.
53. Mac Innis. Evidence for a genetic basis for altitude illness: 2010 update / Innis Mac, J.Martin, S. Koehle Michael [et al.] // *High Alt. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 349—368.
54. Manukhina E.B. Role of free NO and NO stores in protective effects of adaptation to hypoxia / E.B. Manukhina, I.Y. Malyshev // *Adaptation Biology and Medicine.* — 2005. — Vol. 4. — P. 82—94.
55. Manukhina E.B. Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia / E.B. Manukhina, H.F. Downey and T.R. Mallet // *Experimental Biology and Medicine.* — 2006. — Vol. 231. — P. 343—365.
56. Matloob Ur Rehman Muhammad. Coronary artery disease and T wave inversions in electrocardiogram at high altitude / U.R. Muhammad Matloob, A. Hayat, S.A. Hameed [et al.] // *Pakistan Armed Forces Medical Journal.* — 2009. — Vol. 4. — P. 23—32.
57. Matthews K.A. Menopause and risk factors for coronary heart disease / K.A. Matthews, E. Meilahn, L.H. Kuller [et al.] // *N Engl J Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 641—46.
58. Mazzeo R.S. Adrenergic contribution during acclimatization to high altitude: perspectives from Pikes Peak / R.S. Mazzeo, J.T. Reeves // *Exerc Sport Sci Rev.* — 2003. — Vol. 31. — P. 13—18.
59. Meerson F.Z. Essentials of Adaptive Medicine: Protective effects of adaptation / F.Z. Meerson // *Moscow: Hypoxia Medical LTD.* — 1994. — P. 67—87.
60. Milledge J.S. 25th Anniversary of Research in High Altitude Physiology and Medicine at the New Capanna Margherita Varallo, Italy / J.S. Milledge // *High Altitude Medicine & Biology.* — 2008. — Vol. 10. — P. 97—100.
61. Moore L.G. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives / L.G. Moore, S. Niermeyer, S. Zamudio // *Am J Phys Anthropol.* — 1998. — Vol. 27. — P. 25—64.
62. Morrison H.I. Serum iron and risk of fatal acute myocardial infarction / H.I. Morrison, R.M. Semenciw, Y. Mao, and D.T. Wigle // *Epidemiology.* — 1994. — Vol. 5. — P. 243—246.
63. Moudgil R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction / R. Moudgil, E.D. Michelakis, S.L. Archer // *J Appl Physiol.* — 2005. — Vol. 1. — P. 390—403.
64. Mytton O.T. Manual assessment of the initial fall in blood pressure after orthostatic challenge at high altitude / O.T. Mytton, A. Simpson, A.A. Thompson [et al.] // *Wilderness Environ Med.* — 2008. — Vol. 19. — P. 225—232.
65. Naeije R. Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure / R. Naeije, S. Brimiouille // *Crit Care.* — 2001. — Vol. 5. — P. 67—71.
66. Nault P. Ankle-brachial index on Kilimanjaro: lessons from high altitude / P. Nault, S. Halman, J. Paradis // *Wilderness Environ Med.* — 2009. — Vol. 20. — P. 72—76.
67. Neubauer J.A. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia / J.A. Neubauer // *J Appl Physiol.* — 2001. — Vol. 90. — P. 1593—1599.
68. Nishihara F. Rate pressure product and oxygen saturation in tourists at approximately 3000 m above sea level / F. Nishihara, H. Shimada, S. Saito // *Int Arch Occup Environ Health.* — 1998. — Vol. 71. — P. 520—524.
69. Node K. Increased release of NO during ischemia reduces myocardial contractility and improves metabolic dysfunction / K. Node, M. Kitakaze, H. Kosaka [et al.] // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93. — P. 356—364.
70. Oelz O. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema / O. Oelz, M. Maggiorini, M. Ritter [et al.] // *Lancet.* — 1989. — Vol. 2. — P. 1241—1244.
71. Pabla R. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion / R. Pabla, A.J. Buda, D.M. Flynn [et al.] // *Circ Res.* — 1996. — Vol. 78. — P. 65—72.
72. Patel V.C. Inhibition of nitric oxide limits infarct size in the in situ rabbit heart / V.C. Patel, D.M. Yellon, K.J. Singh [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1993. — Vol. 194. — P. 234—238.
73. Rajashekar R.B. Diabetes Mellitus, GHb, Lipid profiles, and Altitude Study on Correlations Between Glycated Haemoglobin, Lipid Profiles and Blood Glucose Levels in Type 2 Diabetics Living at Moderate High Altitude / R.B. Rajashekar, P.B. Parineetha and R.V. Venkata // *The International Medical Journal Malaysia.* — 2010. — Vol. 9. — № 2. — P. 39—44
74. Rajput C. Predominance of interaction among wild-type alleles of CYP11B2 in Himalayan natives associates with high-altitude adaptation / C. Rajput, E. Arif, A. Vibhuti [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 348. — P. 735—740.
75. Reeves J.T. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension / J.T. Reeves, R.F. Grover // *J of Appl Physiol.* — 2005. — Vol. 98. — P. 384—389.
76. Ruiz L. Altitude and hypertension / L. Ruiz, D. Penalzoa // *Mayo Clin Proc.* — 1977. — Vol. 52. — P. 442—445.
77. Sahota I. Research at Altitude: Conducting Human Research in Populations in the Highlands of Ethiopia. <http://www.thelancetstudent.com/legacy/2010/03/18/research-at-altitude-conducting-human-research-in-populations-in-the-highlands-of-ethiopia>.
78. Salim Mohanna. Lipid Profile, Waist Circumference, and Body Mass Index in a High Altitude Population / M. Salim, B. Rossana, and S. Segundo // *High Altitude Medicine & Biology.* — 2006. — Vol. 7(3). — P. 245—255.

79. Santos J.L. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile / J.L. Santos, F. Perez—Bravo, E. Carrasco [et al.] // *Nutrition*. — 2001. — Vol. 17. — P. 305—309.
80. Sawka M.N. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness / M.N. Sawka, V.A. Convertino, E.R. Eichner [et al.] // *Med Sci Sports Exerc*. — 2000. — Vol. 32. — P. 332—348.
81. Schobersberger W. Austrian Moderate Altitude Study 2000 (AMAS 2000). The effects of moderate altitude (1,700 m) on cardiovascular and metabolic variables in patients with metabolic syndrome / W. Schobersberger, P. Schmid, M. Lechleitner [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. — 2003. — Vol. 88. — Vol. 6. — P. 506—514.
82. Sharma S. Source Clinical, biochemical, electrocardiographic and noninvasive hemodynamic assessment of cardiovascular status in natives at high to extreme altitudes (3000m—5500m) of the Himalayan region / S. Sharma / *Indian Heart J*. — 1990. — Vol. 42(5). — P. 375—379.
83. Shen W. Role of nitric oxide in the regulation of oxygen consumption in conscious dogs / W. Shen, X. Xu, M. Ochoa [et al.] // *Circ Res*. — 1994. — Vol. 75. — P. 1086—1095.
84. Sherpa Y. Lipid Profile and Its Association with Risk Factors for Coronary Heart Disease in the Highlanders of Lhasa, Tibet / Y. Sherpa, S. Hein, C. Virasakdi [et al.] // *High Alt Med Biol*. — 2011. — Vol. 12(1). P. 57—63.
85. Temte J.L. Elevation of serum cholesterol at high altitude and its relationship to hematocrit / J.L. Temte // *Wilderness and Environmental Medicine*. — 1996. — Vol. 3. — P. 216—224.
86. Tin'kov A.N. Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia on Blood Lipid Concentrations in Male Coronary Heart Disease Patients / A.N. Tin'kov, V.A. Aksenov // *High altitude medicine & biology*. — 2002. — Vol. 3. — P. 277—282.
87. Tschoop M. Raised leptin concentrations at high altitude associated with loss of appetite / M. Tschoop, C.J. Strasburger, G. Hartmann [et al.] // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 1119—1120.
88. Valli G. Relationship between individual ventilatory response and acute renal water excretion at high altitude / G. Valli, D. Bonardi, F. Campigotto [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol*. — 2008. — Vol. 162. — P. 103—108.
89. Vargas E.P. Chronic Mountain Sickness, Optimal Hemoglobin, and Heart Disease / E.P. Vargas, H. Spielvogel // *High Altitude Medicine & Biology*. — 2006. — Vol. 7. — P. 138—149.
90. Wagner P.D. Reduced maximal cardiac output at altitude—mechanisms and significance / P.D. Wagner // *Respiration Physiology*. — 2000. — Vol. 120. — P. 1—11.
91. Wang P. Genotype at the missense G894T polymorphism (Glu298Asp) in the NOS3 gene is associated with the susceptibility to acute mountain sickness / P. Wang, M.S. Koehle, and J.L. Rupert // *High Alt. Med. Biol*. — 2009. — Vol. 10. — P. 261—267.
92. West J.B. Limiting factors for exercise at extreme altitudes / J.B. West // *Clin Physiol*. — 1990. — Vol. 10. — P. 265—272.
93. Westerterp—Plantenga M.S. Appetite at high altitude [Operation Everest III (Comex— 97)]: a simulated ascent of Mount Everest / M.S. Westerterp—Plantenga, K.R. Westerterp, M. Rubbens [et al.] // *J. Appl. Physiol*. — 1999. — Vol. 87. — P. 391—399.
94. Weyrich A.S. The role of L-arginine in ameliorating reperfusion injury after myocardial ischemia / A.S. Weyrich, X.L. Ma, A.M. Lefer // *Circulation*. — 1992. — Vol. 86. — P. 279—288.
95. Will D.H. Cold induced pulmonary hypertension in cattle / D.H. Will, J.T. Reeves, R.F. Grover // *J Appl Physiol*. — 1978. — Vol. 45. — P. 469—473.
96. Windsor J.S. A Review of Electrocardiography in the High Altitude Environment / J.S. Windsor, G.W. Rodway, and H.E. Montgomery // *High Altitude Medicine & Biology*. — 2010. — Vol. 11. — P. 51—60.
97. Xing G. Adaptation and mal-adaptation to Ambient Hypoxia: Andean, Ethiopian and Himalayan patterns / G. Xing [et al.] // *PLoS ONE*. — 2008. — Vol. 3. — P. 23—42.
98. Yi X. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptive adaptation to high altitude / X. Yi, Y. Liang, E. Huerta-Sanchez [et al.] // *Science*. — 2010. — Vol. 329. — P. 75—78.

M.V. RISHKO, O.O. KUTSYN

Uzhhorod National University, Medical Department, Chair of Hospital Therapy, Uzhhorod

CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PERSONS RESIDING IN THE MOUNTAINOUS AREAS

In the scientific review presented data of the impact of mountain conditions on cardiovascular system and the development of adaptive changes in indigenous and temporary residents. The analysis of information on the prevalence of risk factors in different mountain populations and possibility of using natural and simulated mountain environments to treat coronary heart disease

Key words: high-altitude environment, cardiovascular system, coronary heart disease, risk factor, lipid profile, intermittent altitude chamber hypoxia, chronic and acute mountain sickness

Стаття надійшла до редакції: 17.04.2012 р.