

# ОБМЕН МАГНИЯ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А.В. Ежов<sup>1\*</sup>, Л.Т. Пименов<sup>1</sup>, М.И. Макарова<sup>2</sup>, Т.В. Савельева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ижевская государственная медицинская академия. 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть №3. 426063, Ижевск, ул. Промышленная, 52

## Обмен магния и клиничко-функциональные характеристики больных стабильной ишемической болезнью сердца

А.В. Ежов<sup>1\*</sup>, Л.Т. Пименов<sup>1</sup>, М.И. Макарова<sup>2</sup>, Т.В. Савельева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ижевская государственная медицинская академия. 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть №3. 426063, Ижевск, ул. Промышленная, 52

**Цель.** Изучить связь клинического состояния и функциональных параметров сердца с показателями обмена магния у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включены 480 больных стабильной стенокардией II-III функционального класса. Оценивали клиническое течение заболевания, выраженность тревожно-депрессивного синдрома, толерантность к физической нагрузке, электролитный спектр крови и мочи, систолическую и диастолическую функции левого желудочка, состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, проводили тест с парентеральной магниевой нагрузкой, холтеровское мониторирование ЭКГ.

**Результаты.** Выявлена широкая распространенность системного дефицита магния (17,9 и 37,5%, соответственно, по сывороточному уровню и содержанию в эритроцитах) у больных ИБС. Выраженность дефицита магния у больных ИБС связана с длительностью заболевания, наличием инфаркта миокарда в анамнезе, глубиной ишемии миокарда, нарушением вазодилатирующей функции эндотелия и диастолического расслабления левого желудочка, тяжестью сопутствующего тревожного расстройства. Дефицит магния у больных ИБС сопровождается изменениями нагрузочных проб.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют считать, что дефицит магния вовлечен в патогенез ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, дефицит магния, тревожно-депрессивный синдром, внутрисердечная гемодинамика, эндотелий-зависимая вазодилатация.

РФК 2010;6(4):461-468

## Magnesium metabolism and clinical characteristics of patients with chronic ischemic heart disease

A.V. Yezhov<sup>1\*</sup>, L.T. Pimenov<sup>1</sup>, M.A. Makarova<sup>2</sup>, T.V. Savelyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy. Kommunarov ul. 281, Izhevsk, 426034 Russia

<sup>2</sup> Medical and sanitary hospital №3. Promyshlennaya ul. 52, Izhevsk, 426063 Russia

**Aim.** To study relationship of the clinical state and cardiac functional parameters with magnesium metabolism indices in patients with chronic ischemic heart disease (IHD).

**Material and methods.** Patients with stable angina pectoris, II-III class (n=480) were involved into the study. Evaluation of the following items was performed: disease course, anxiodepressive syndrome intensity, exercise tolerance, blood and urine electrolyte profile, systolic and diastolic left ventricle function, endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, i/v magnesium load test, Holter electrocardiogram monitoring.

**Results.** High prevalence of systemic magnesium deficiency (17.9 and 37.5% according to serum and erythrocyte levels, respectively) was found in IHD patients. Severity of magnesium deficiency in IHD patients depended on duration of disease, experience of myocardial infarction, myocardial ischemia seriousness, disorders of endothelium vasodilating function and left ventricle diastolic function, severity of concomitant anxiety. Exercise tests were changed in IHD patients with magnesium deficiency.

**Conclusion.** The study data let to consider that magnesium deficiency involves into the IHD pathogenesis.

**Key words:** ischemic heart disease, magnesium deficiency, anxiodepressive syndrome, intracardiac hemodynamic, endothelium-dependent vasodilatation.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):461-468

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andigel2@rambler.ru

Магний по распространенности в организме человека занимает четвертое место после натрия, калия и кальция и второе — внутри клетки после калия [1]. Этот макроэлемент со свойствами микроэлемента является обязательным компонентом многих физиологических и биохимических ферментативных процессов. С его участием происходят энергетические и метаболические процессы, катион выступает в роли естественного антагониста ионов кальция на всех уровнях кле-

точной системы и облигатной составляющей баланса электролитов [2, 3]. Эти и многие другие эффекты магния лежат в основе функции кардиомиоцитов, регуляции тонуса артериальных сосудов и в итоге являются важнейшим звеном нормальной деятельности сердечно-сосудистой системы в целом.

В серии отечественных и зарубежных исследований показано, что нарушение обмена магния, проявляющееся в виде его дефицита, является важной составляющей формирования ишемии миокарда, артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений сердечного ритма, характерно для патологического течения климактерия и других состояний [4-9]. Отсутствие комплексных работ, посвященных изучению баланса магния у больных стабильной стенокардией (СК) во взаимосвязи с клиническими и функциональными особенностями течения заболевания в условиях нагрузочных тестов, опре-

Сведения об авторах:

**Ежов Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ИГМА

**Пименов Леонид Тимофеевич**, д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

**Макарова Марина Ивановна**, соискатель ученой степени к.м.н. при той же кафедре, заведующая терапевтическим отделением МСЧ №3

**Савельева Татьяна Викторовна**, к.м.н., доцент той же кафедры

делило актуальность настоящего исследования. В связи с этим была поставлена цель проведения анализа клинического состояния и гемодинамических характеристик у больных с хронической ишемией миокарда с различными показателями обмена магния.

## Материал и методы

В условиях поликлиники и клинического кардиологического отделения на условиях добровольного информированного согласия обследовано 480 пациентов с подтвержденным по общепринятым критериям диагнозом СК напряжения II или III функционального класса (ФК) с подобранной стандартной антиангинальной (антиишемической) терапией (средний возраст —  $57,3 \pm 1,3$  лет, мужчин —  $61,5\%$ ). Исходя из распространенности ИБС в популяции г. Ижевска мы сделали предварительный расчет выборки по Л. Заксу. Полученные данные позволили считать взятое количество больных достаточно репрезентативным по сравнению с теоретически рассчитанным объемом выборки (97 больных). Формирование групп осуществлялось методом типологического отбора. Критериями исключения являлись наличие острого коронарного синдрома и признаков острого нарушения мозгового кровообращения на момент включения; перенесенный острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; АГ 3-й степени (ВОЗ, 1999), ХСН IV ФК и необходимость длительной терапии высокими дозами диуретиков; сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания; клинически выраженные тревога или депрессия, требующие назначения специальной терапии; злоупотребление алкоголем. Сбор анамнеза и физическое исследование пациентов выполнялись в соответствии с общепринятыми методиками. Оценка выраженности тревожно-депрессивного синдрома проведена с применением госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS, 1983). Толерантность к физической нагрузке определялась по результатам велоэргометрической пробы (ВЭП), проводившейся на аппарате Cycle-ergometer RE 830 (Швеция) на фоне приема медикаментозных средств.

Лабораторный контроль включал определение на автоанализаторах AG-II, Easylyte электролитного спектра крови и мочи (содержание магния, натрия, калия и кальция), а также внутриэритроцитарной концентрации магния. Явный дефицит магния (ДМ) диагностировался при пороговой сывороточной концентрации катиона менее  $0,7$  ммоль/л, ДМ по его внутриэритроцитарному содержанию устанавливался при уровне менее  $1,65$  ммоль/л [10, 11].

Парентеральная магниевая нагрузка представляла собой двукратное в течение суток внутривенное введение  $20,0$  мл  $25\%$  раствора магния сульфата (МС) в  $200,0$  мл  $0,9\%$  раствора хлорида натрия, обеспечивающее поступление  $171$  мг ( $48,8$  ммоль) магния. Изменение режима введения МС и его дозировок по сравнению с методикой, предложенной N. W. Tietz [11], было осуществлено с целью уменьшения трудоемкости проведения пробы, а также лучшей переносимости терапии и достижения максимального комплаенса. До введения МС больными собиралась суточная моча, перед началом инфузии МС пациенты опорожнялись мочевой пузырь, повторный сбор суточной мочи начинался с момента введения препарата. Определение содержания  $Mg^{++}$ ,  $K^{+}$ ,  $Ca^{++}$  и  $Na^{+}$  проводилось в собранных порциях суточной мочи, в сыворотке крови, а магния — внутри эритроцитов до и после введения МС. Исходное содержание катионов в суточной моче и крови расценивалось как базальное, после инфузии МС — как нагрузочное. За прирост выведения магния с мочой (ммоль) принималась разность между его суточным содержанием в ней после и до проведения пробы ( $Mg_{\text{прирост}} = Mg_{\text{после теста}} - Mg_{\text{исходный}}$ ). Количество задержавшегося магния (ммоль) рассчитывалось как разность между объемом введенного катиона и приростом выведения ( $Mg_{\text{задержанный}} = Mg_{\text{введенный}} - Mg_{\text{прирост}}$ ). Коэффициент задержки магния (КЗМ) в ходе проведения нагрузочного теста определялся как отношение задержавшегося магния к количеству введенного, выраженное в процентах ( $KЗМ = (Mg_{\text{задержанный}}/Mg_{\text{введенный}}) \times 100\%$ ).

Оценка состояния систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проводилась на ультразвуковом аппарате Sonos 100 CF (Hewlett Packard, США) по стандартной методике. Исследование выполнялось в М- и В-режимах секторным датчиком  $2,5$  МГц с применением импульсного и постоянно-волнового доплеровского режима.

Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭЗВД и ЭНЗВД) оценивалось на ультразвуковом аппарате «АЛОКА — 4000» с помощью линейного датчика  $7,5$  МГц по относительному увеличению диаметра плечевой артерии при проведении проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином (D. S. Celermajer, 1992). Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось на регистраторе-анализаторе Hewlett Packard по стандартной методике.

Для сравнительного анализа показателей лабораторных и инструментальных методов диагностики обследовано 50 практически здоровых лиц ( $42$  мужчин и  $8$  женщин, средний возраст  $55,3 \pm 1,6$  лет) без клинических и функциональных признаков ишемической болезни сердца (ИБС) и отягощенной наследственности относительно болезней сердечно-сосудистой си-

стемы и метаболических нарушений, составивших контрольную группу.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для установления достоверности различий использовался критерий  $t$  Стьюдента. Для сравнения рядов распределения использовался критерий согласия (соответствия) Пирсона ( $\chi^2$ ). Взаимосвязь между двумя непрерывными признаками определялась методом линейного корреляционного анализа с вычислением коэффициента парной корреляции Пирсона ( $r$ ). Оценка взаимосвязи качественных признаков проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Достоверным считался уровень значимости при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с помощью приложения Microsoft® Excel 2000.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ИБС (основная группа) и здоровых лиц (контрольная группа)**

| Показатель                                                                                     | Больные ИБС (n=480) | Группа контроля (n=50) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|
| Пол: мужчины/женщины, %                                                                        | 61,5/38,5           | 84/16*                 |
| Возраст, лет                                                                                   | 57,3±1,3            | 55,3±1,6               |
| Абдоминальное ожирение, %                                                                      | 28,3                | 26,0                   |
| АГ, %                                                                                          | 65,0                | 40,0*                  |
| Общий холестерин сыворотки > 5,0 ммоль/л, %                                                    | 76,7                | 47,5*                  |
| Нарушенная толерантность к глюкозе, %                                                          | 9,6                 | 5,0*                   |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта, не сопровождающиеся нарушением всасывания, %           | 77,1                | 45,0                   |
| Заболевания почек с нормальным уровнем креатинина, %                                           | 16,7                | 17,5                   |
| <b>Частота нарушений ритма сердца (по данным ЭКГ)</b>                                          |                     |                        |
| Наджелудочковая экстрасистолия, %                                                              | 8,5                 | 2,5*                   |
| Желудочковая экстрасистолия, %                                                                 | 4,8                 | 0*                     |
| Фибрилляция предсердий, %                                                                      | 2,5                 | 0*                     |
| <b>Проводимая фармакотерапия</b>                                                               |                     |                        |
| Аспирин, %                                                                                     | 83,3                | 0*                     |
| Бета-адреноблокаторы, %                                                                        | 69,4                | 5,0*                   |
| Антагонисты кальция, %                                                                         | 16,7                | 10,0*                  |
| Продленные нитраты, %                                                                          | 34,6                | 0*                     |
| Миокардиальные цитопротекторы, %                                                               | 11,0                | 0*                     |
| Ингибиторы АПФ, %                                                                              | 77,1                | 50,0*                  |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II, %                                                        | 2,1                 | 0                      |
| Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, %                                                       | 25,2                | 25,0                   |
| Амиодарон, %                                                                                   | 5,2                 | 0*                     |
| Статины, %                                                                                     | 10,8                | 0*                     |
| * — достоверность различий показателей между больными ИБС и контрольной группой ( $p < 0,05$ ) |                     |                        |

## Результаты

При сравнении основных характеристик больных ИБС и лиц, вошедших в группу контроля (табл. 1), не выявлено различий по возрасту (при преобладании мужчин в группе контроля), наличию абдоминальной формы ожирения, заболеваний желудочно-кишечного тракта, не сопровождавшихся нарушением всасывания, почечной патологии. При этом у больных ИБС в процентном отношении чаще присутствовали АГ, повышенное содержание общего холестерина ( $> 5,0$  ммоль/л), нарушенная толерантность к глюкозе, признаки нарушений сердечного ритма по данным стандартной ЭКГ. Использование сердечно-сосудистых фармакологических средств в контрольной группе ограничивалось применением препаратов для лечения АГ, из которых только по тиазидным и тиазидоподобным диуретикам не наблюдалось достоверных различий по сравнению с пациентами с ИБС.

За нормальные значения концентраций исследованных электролитов в крови и в моче принимался интервал показателей  $M \pm m$ , определенный у лиц контрольной группы. По сравнению со здоровыми у больных ИБС в целом были выявлены достоверные различия уровней электролитов, находящиеся в пределах референсных лабораторных норм [10, 11]: пониженное содержание сывороточного и внутриэритроцитарного магния ( $p < 0,001$ ) и повышенное — сывороточного калия ( $p < 0,01$ ). Различий в содержании кальция и натрия сыворотки, а также содержания электролитов в моче у больных ИБС и здоровых лиц не зафиксировано (табл. 2).

Распределение обследованных больных на две категории в зависимости от уровня сывороточного и внутриэритроцитарного магния позволило провести анализ распространенности у них дефицита магния (ДМ) и содержания электролитов в сыворотке и в моче в зависимости от состояния обмена этого катиона (к лицам с нормальным обменом магния условно относились пациенты без лабораторных признаков ДМ). Снижение содержания магния в сыворотке крови ниже пороговых величин выявлено у 17,9%, в эритроцитах — у 37,5% обследованных больных СК. При этом у 96,5% лиц с признаками сывороточного ДМ была выявлена его сниженная внутриэритроцитарная концентрация, а у всех больных с внутриэритроцитарным ДМ зафиксировано снижение сывороточного магния, что позволило судить о нарушении магниевых балансов (лабораторном синдроме ДМ) по содержанию катиона в эритроцитах.

По сравнению со здоровыми лицами у больных СК с уровнем магния выше пороговых значений (без признаков явного ДМ) выявлено достоверно меньшее сывороточное и внутриэритроцитарное содержание этого катиона ( $0,96 \pm 0,04$  ммоль/л и  $1,13 \pm 0,03$  ммоль/л

Таблица 2. Содержание катионов у больных ИБС и у здоровых лиц

| Параметры                                                                                                  | Больные ИБС (n=480) | Группа контроля (n=50) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|
| <b>Содержание катионов в сыворотке крови, ммоль/л</b>                                                      |                     |                        |
| Магний сыворотки                                                                                           | 0,60±0,05           | 1,13±0,03**            |
| Магний эритроцитов                                                                                         | 1,79±0,06           | 2,28±0,05**            |
| Калий                                                                                                      | 5,01±0,09           | 4,37±0,10*             |
| Натрий                                                                                                     | 137,77±1,44         | 137,13±1,19            |
| Кальций                                                                                                    | 1,99±0,07           | 1,97±0,08              |
| <b>Мочевая экскреция катионов, ммоль/сут</b>                                                               |                     |                        |
| Магний                                                                                                     | 7,55±1,44           | 8,18±1,66              |
| Калий                                                                                                      | 45,66±2,77          | 42,34±3,30             |
| Натрий                                                                                                     | 188,43±12,01        | 185,11±15,40           |
| Кальций                                                                                                    | 3,14±0,17           | 3,18±0,23              |
| * – достоверность различий показателей между больными ИБС и контрольной группой (* – p<0,01, ** – p<0,001) |                     |                        |

– в сыворотке; 1,80±0,07 ммоль/л и 2,28±0,05 ммоль/л – в эритроцитах, соответственно; p<0,001) при отсутствии различий в содержании других исследованных электролитов (табл. 3).

У больных ИБС с внутриэритроцитарным ДМ кроме достоверно меньшего содержания магния в сыворотке и в эритроцитах по сравнению с больными ИБС без ДМ и здоровыми лицами дополнительно зафиксировано значимое уменьшение его суточной мочевой экскреции (4,67±0,34 ммоль/сут, 7,50±0,75 ммоль/сут и 8,18±1,66 ммоль/сут, соответственно). При этом содержание магния в эритроцитах и моче, а

также в сыворотке и эритроцитах у больных с ДМ прямо коррелировали между собой ( $r_{\text{эр-моча}}=0,75$ ,  $r_{\text{сыв-эр}}=0,35$ ; p<0,05), связь между объемом суточной экскреции магния и его сывороточной концентрацией была недостоверна ( $r_{\text{сыв-моча}}=0,55$ ).

У больных ИБС и здоровых лиц (контрольная группа) в ходе анализа результатов теста с модифицированной парентеральной магниевой нагрузкой определялась степень задержки введенного магния для выявления и оценки выраженности ДМ у обследованных лиц и уточнялись другие параметры обмена электролитов. Оценка данных проводилась с учетом исходного состояния баланса магния у больных СК (табл. 3.). После нагрузки у здоровых лиц произошло увеличение количества выводимых с мочой за сутки магния и кальция (p<0,001) без значимой динамики других исследованных параметров. Доля задержавшегося магния (КЗМ) составила 51,8±7,1% от его введенного количества. У больных ИБС без признаков ДМ, как и у здоровых лиц, выявлен статистически значимый (p<0,001) прирост содержания магния и кальция в суточной моче после нагрузки без существенной динамики других исследованных показателей. КЗМ у этой категории больных составил 59,7±2,8% (p>0,05 по сравнению с показателем в группе контроля). В свою очередь, у больных ИБС с наличием ДМ выявлен прирост концентрации магния в сыворотке (с 0,66±0,02 до 0,92±0,03 ммоль/л; p<0,001; p>0,05 в сопоставлении с посленагрузочными значениями у лиц без признаков ДМ), при этом внутриэритроцитарное содержание катиона осталось на исходном уровне. Введение

Таблица 3. Исходное содержание электролитов у обследованных больных в зависимости от уровня внутриэритроцитарного магния и их динамика в ходе проведения теста с парентеральной магниевой нагрузкой

| Параметры                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Больные СК с ДМ (n=180)  |                               | Больные СК без ДМ (n=300) |                           | Группа контроля (n=50) |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1                        | 2                             | 1                         | 2                         | 1                      | 2                         |
| Содержание катионов в сыворотке крови/эритроцитах, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          |                               |                           |                           |                        |                           |
| Магний сыворотки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,66±0,02 <sup>bbb</sup> | 0,92±0,03 <sup>aaa</sup>      | 0,96±0,04 <sup>ccc</sup>  | 0,98±0,06                 | 1,13±0,03              | 1,12±0,04                 |
| Магний эритроцитов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1,55±0,08 <sup>bbb</sup> | 1,56±0,07 <sup>ddd</sup>      | 1,80±0,07 <sup>ccc</sup>  | 1,85±0,07                 | 2,28±0,05              | 2,26±0,07                 |
| Калий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 4,88±0,12 <sup>bbb</sup> | 4,93±0,09 <sup>d</sup>        | 4,47±0,13                 | 4,42±0,23                 | 4,37±0,10              | 4,42±0,12                 |
| Натрий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 136,1±2,3                | 135,3±2                       | 136,5±1,3                 | 139,7±1,2                 | 137,1±1,2              | 135,6±1,8                 |
| Кальций                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2,00±0,10                | 1,98±0,11                     | 1,93±0,09                 | 2,01±0,10                 | 1,97±0,08              | 1,89±0,08                 |
| Мочевая экскреция катионов, ммоль/сут                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                               |                           |                           |                        |                           |
| Магний                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4,67±0,34 <sup>bbb</sup> | 17,33±0,56 <sup>aaa ddd</sup> | 7,50±0,75                 | 27,16±0,99 <sup>aaa</sup> | 8,18±1,66              | 31,72±1,33 <sup>aaa</sup> |
| Калий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 44,13±3,28               | 35,13±2,18 <sup>a d</sup>     | 41,66±2,92                | 43,44±3,19                | 42,34±3,30             | 44,14±2,45                |
| Натрий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 187,2±13,1               | 190,4±16,4                    | 191,3±12,4                | 185,3±14,4                | 185,1±15,4             | 190,6±13,4                |
| Кальций                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 3,01±0,12                | 8,27±0,16 <sup>aaa</sup>      | 3,12±0,19                 | 7,16±0,22 <sup>aaa</sup>  | 3,18±0,23              | 8,18±0,23 <sup>aaa</sup>  |
| КЗМ, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 74,1±3,3 <sup>dd</sup>   |                               | 59,7±2,8                  |                           | 51,8±7,1               |                           |
| 1 – базальное содержание катионов; 2 – посленагрузочное содержание катионов; КЗМ – коэффициент задержки магния; а – достоверность различий между исходными и посленагрузочными показателями внутри групп (а – р<0,05, ааа – р<0,001); b – достоверность различий в зависимости от исходного состояния обмена магния до проведения нагрузки МС (bbb – р<0,001); с – достоверность различий между больными без ДМ по сравнению с группой контроля до проведения нагрузки МС (ccc – р<0,001); d – достоверность различий между больными с ДМ по сравнению с больными без ДМ и группой контроля после проведения нагрузки МС (d – р<0,05, dd – р<0,01, ddd – р<0,001) |                          |                               |                           |                           |                        |                           |

МС обеспечило достоверное увеличение объема суточной экскреции магния с мочой. Вместе с тем его посленагрузочный уровень остался значимо меньше, чем у больных без ДМ и здоровых лиц; КЗМ составил  $74,1 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,01$  по сравнению с больными ИБС без признаков ДМ и в группе контроля). Дополнительно к этому статистически значимо уменьшилось содержание калия в суточной моче (на  $9,1 \pm 2,1\%$ ), что обусловило различие показателя по сравнению с посленагрузочными значениями у здоровых и больных без признаков ДМ ( $p < 0,05$ ). Так же, как у здоровых лиц и у больных ИБС без лабораторных признаков ДМ, выявлен значимый прирост суточной экскреции кальция в 2,75 раза. Динамики содержания сывороточного натрия, калия и кальция, а также мочевой экскреции натрия не установлено.

У 94 обследованных больных СК в ходе проведения ВЭП определялась сывороточная концентрация магния, натрия, калия, кальция и внутриэритроцитарное содержание магния в покое и на высоте достигнутой нагрузки (табл. 4). У больных ИБС с ДМ значимых изменений в содержании катионов на пике физической нагрузки по сравнению с их концентрацией в состоянии покоя не выявлено. В отличие от этого у больных СК без ДМ на максимуме ВЭП зафиксирована тенденция к снижению сывороточной концентрации магния с достоверным приростом его внутриэритроцитарного содержания (в среднем с  $1,89 \pm 0,05$  ммоль/л до  $2,06 \pm 0,05$  ммоль/л) относительно состояния покоя. Выявленная динамика показателей магниевых обмена у больных этой группы на пике физической нагрузки сопровождалась тенденцией к снижению сывороточной концентрации калия ( $0,05 < p < 0,1$ ).

При анализе особенностей обмена магния в сопоставлении с клиническими характеристиками больных и показателями, характеризующими ишемию миокарда, выявлено следующее. Базальные уровни внутриэритроцитарного/сывороточного магния не были достоверно связаны с ФК больных СК ( $p = -0,22 / -0,42$ ),

а также с ФК ХСН ( $p = -0,19 / -0,36$ ). Значимая обратная связь средней выраженности выявлена между внутриэритроцитарным содержанием магния и давностью течения ИБС, наличием инфаркта миокарда в анамнезе ( $p = -0,55$  и  $p = -0,66$ , соответственно), а также абсолютной величиной увеличения времени резидуальной ишемической депрессии сегмента ST и нормализации частоты сердечных сокращений в восстановительном периоде после физической нагрузки ( $r = -0,45$  и  $r = -0,34$ , соответственно). При сопоставлении исходного содержания магния с полом больных, индексом массы тела, стажем курения, уровнем артериального давления, параметрами, отражающими наличие и выраженность транзиторной ишемии миокарда (по данным суточного мониторирования ЭКГ), а также с пороговой мощностью нагрузки (по результатам ВЭП), значимой или достаточно тесной корреляции не выявлено.

По данным анкетирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии, у 51,5% обследованных выявлено тревожное, а у 35,0% — депрессивное расстройство различной выраженности. При этом выраженность депрессивного синдрома находилась в прямой связи с возрастом ( $p = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), длительностью коронарного анамнеза ( $p = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), наличием стрессовых ситуаций ( $p = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), а также ФК больных ( $p = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленность тревожности прямо коррелировала с ФК больных, продолжительностью анамнеза ИБС, фактом наличия инфаркта миокарда и стресса в анамнезе ( $p = 0,46$ ,  $p = 0,44$ ,  $p = 0,26$ ,  $p = 0,54$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). Особого интереса заслуживает обратная корреляция между базальным содержанием внутриэритроцитарного магния и выраженностью тревожного синдрома ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ) без значимой связи параметров магниевых обмена с тяжестью депрессии.

Сопоставление данных ЭхоКГ-исследования и параметров обмена магния достоверной связи между сывороточным или внутриэритроцитарным содержанием

Таблица 4. Динамика катионного спектра крови в ходе проведения ВЭП у обследованных больных ИБС

| Уровень электролитов (ммоль/л) |             | Категории пациентов в зависимости от состояния обмена магния |                        |
|--------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                |             | Больные СК без ДМ (n=47)                                     | Больные СК с ДМ (n=47) |
| Магний сыворотки               | До ВЭП      | $0,96 \pm 0,03$                                              | $0,64 \pm 0,06$        |
|                                | На пике ВЭП | $0,84 \pm 0,04$                                              | $0,63 \pm 0,05$        |
| Магний эритроцитов             | До ВЭП      | $1,88 \pm 0,05$                                              | $1,52 \pm 0,07$        |
|                                | На пике ВЭП | $2,04 \pm 0,04^*$                                            | $1,54 \pm 0,06$        |
| Калий сыворотки                | До ВЭП      | $4,50 \pm 0,10$                                              | $4,81 \pm 0,11$        |
|                                | На пике ВЭП | $4,17 \pm 0,13$                                              | $4,79 \pm 0,15$        |
| Натрий сыворотки               | До ВЭП      | $138,55 \pm 1,31$                                            | $137,81 \pm 1,77$      |
|                                | На пике ВЭП | $137,22 \pm 1,94$                                            | $139,38 \pm 2,16$      |
| Кальций сыворотки              | До ВЭП      | $1,93 \pm 0,08$                                              | $2,09 \pm 0,16$        |
|                                | На пике ВЭП | $1,90 \pm 0,08$                                              | $2,14 \pm 0,13$        |

\* — достоверность различий между показателями внутри групп до и после нагрузки (\*  $p < 0,05$ )

ем катиона и объемными показателями, фракцией выброса ЛЖ у обследованных больных не выявило. У больных с нерестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ была зафиксирована прямая связь между внутриэритроцитарным содержанием магния и скоростью трансмитрального диастолического потока в период раннего наполнения ЛЖ ( $V_e$ ), а также величиной отношения максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ( $E/A$ ) ( $r=0,43$  и  $r=0,58$ ). У больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции подобной корреляции не установлено.

Ультразвуковое исследование плечевой артерии у больных стабильной СК на фоне подобранной антиангинальной терапии проведено в сравнении с практически здоровыми лицами (контрольная группа). Исходный диаметр плечевой артерии у больных ИБС составил  $4,3 \pm 0,1$  мм и достоверно не различался с показателем у здоровых ( $4,2 \pm 0,2$  мм). При оценке ЭЗВД в ходе теста с постишемической гиперемией выявлено, что у больных СК прирост диаметра плечевой артерии составил  $12,3 \pm 1,4\%$ , что достоверно отличалось от соответствующего показателя у здоровых лиц ( $17,3 \pm 1,2\%$ ). При анализе величины ЭЗВД в зависимости от ФК СК статистически значимых различий не выявлено; у 7 из 8 обследованных, перенесших ИМ, определен прирост исходного диаметра плечевой артерии после ишемии менее  $10\%$  ( $\chi^2=5,04$ ;  $n=1$ ;  $p<0,05$ ). Прирост диаметра плечевой артерии при оценке ЭЗВД после приема нитроглицерина составил  $17,6 \pm 1,9\%$  и  $24,4 \pm 2,1\%$  у больных ИБС и практически здоровых, соответственно ( $p<0,05$ ). Сниженный ответ ( $<19\%$  от исходного диаметра плечевой артерии) на ЭЗВД у больных ИБС выявлен у 45 обследованных ( $81,8 \pm 5,3\%$ ), что достоверно отличалось от доли лиц с измененной реакцией плечевой артерии в группе здоровых (4 человека —  $20,0 \pm 9,2\%$ ).

Среди всех больных СК, обследованных на состояние вазодилатирующей функции эндотелия, исходный дефицит катиона в эритроцитах выявлен у 23 человек ( $41,8\%$ ). При распределении пациентов в зависимости от степени прироста диаметра плечевой артерии после ишемии выявлено, что градиент показателя менее  $10\%$  (т.е. явное наличие дисфункции эндотелия) был зафиксирован у 18 из 23 больных с признаками внутриэритроцитарного ДМ и у 9 из 22 — с нормальным содержанием магния ( $\chi^2=6,3$ ;  $n'=1$ ;  $p<0,05$ ). Следовательно, у больных ИБС, по критерию согласия Пирсона, имеет место связь между ДМ и нарушением вазодилатирующей функции эндотелия.

## Обсуждение

Нами обследованы 480 пациентов с ИБС, отобранных из числа обратившихся за медицинской по-

мощью, в количестве, обеспечивающем достоверность результата исследования с вероятностью  $95,5\%$ . Формирование группы больных ИБС имело ограничение по возрасту (от 52 до 65 лет) и отсутствию острых заболеваний сердечно-сосудистой системы, тяжелых форм АГ, ХСН и выраженной патологии внутренних органов. При сравнительной оценке у больных ИБС по сравнению с группой контроля выявлено более частое наличие АГ, гиперхолестеринемии, нарушенной толерантности к глюкозе, признаков различных нарушений сердечного ритма по результатам стандартной ЭКГ, что можно связать с отбором в контрольную группу лиц без признаков отягощенной наследственности относительно болезней сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений. Естественным образом у больных стабильной стенокардией значимо чаще применялись сердечно-сосудистые средства, за исключением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, последний факт позволил пренебречь возможным влиянием лекарственных средств на содержание электролитов в крови и моче.

Сопряженность клинического состояния больных СК, показателей миокардиальной ишемии с содержанием магния в организме подтвердилась выявленной обратной связью между концентрацией катиона в эритроцитах и длительностью коронарного «стажа», наличием инфаркта миокарда в анамнезе, то есть установлено усугубление магниевых дисбаланса в процессе «естественного» течения ИБС. Однако у обследованных пациентов не было зафиксировано корреляции показателей обмена катиона с ФК больных, параметрами, отражающими наличие и выраженность транзиторной ишемии миокарда (по суточному мониторингу ЭКГ), а также с пороговой мощностью нагрузки (ВЭП). С другой стороны, выявленная связь увеличения резидуальной ишемической депрессии сегмента ST, времени нормализации частоты сердечных сокращений в восстановительном периоде после физической нагрузки со снижением содержания внутриэритроцитарного магния демонстрирует развитие более глубокой ишемии миокарда на фоне формирования ДМ. Следовательно, ДМ у больных СК при отсутствии явного влияния на проявления ангиального синдрома и объективные признаки ишемии миокарда способствует формированию механизмов, приводящих к нарушению адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам.

Специально отметим, что у половины обследованных нами пациентов выявлены депрессивное и/или тревожное расстройства; при этом выраженность их проявлений находилась в прямой связи с возрастом, длительностью коронарного анамнеза, наличием стрессовых ситуаций, функциональными возможностями больных. Кроме того, установлена обратная связь

между содержанием внутриэритроцитарного магния и степенью тревожного синдрома у больных ИБС. Иными словами, можно считать, что нарушение обмена магния является составной развития тревожного синдрома у больных СК.

У больных с диастолической дисфункцией ЛЖ нерестриктивного типа была зафиксирована прямая связь между внутриэритроцитарным содержанием магния и скоростью трансмитрального диастолического потока в период раннего наполнения левого желудочка (Ve), а также величиной отношения максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения (E/A). Связь внутриэритроцитарного содержания магния с параметрами, характеризующими функцию расслабления у больных с нерестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ, может быть объяснена активным участием катиона в процессах релаксации миокарда. Отсутствие подобных соотношений у пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции, вероятно, обусловлено увеличением жесткости миокарда вследствие развития гипертрофии и фиброза. Дисфункция эндотелия в ходе теста на ЭЗВД была зафиксирована преимущественно у больных с признаками внутриэритроцитарного ДМ, что согласуется с данными экспериментальных исследований, в которых продемонстрировано индуцированное магнием улучшение эндотелий-зависимой релаксации сосудов. У пациентов с ДМ зафиксировано значимое уменьшение мочевой экскреции магния за сутки. При этом содержание магния в эритроцитах и моче, а также в сыворотке и эритроцитах в этой группе больных находилось в прямой корреляции между собой. У пациентов с лабораторным синдромом ДМ зафиксировано увеличение в пределах нормальных значений сывороточного содержания калия.

По данным исследования, независимо от исходного уровня сывороточного и внутриэритроцитарного магния у больных стабильной стенокардией и у здоровых лиц объем его суточной экскреции находился в пределах 3,0-8,0 ммоль/л, что явно меньше 18,0 ммоль/л, определяемого N. Tietz в качестве нижней границы нормы [11]. Отсутствие различий этого показателя у больных ИБС (независимо от состояния обмена магния) и у здоровых можно объяснить данными агрохимического мониторинга в регионе проживания обследованного континента (Удмуртская Республика — регион Предуралья). Его результаты показывают низкое и очень низкое содержание магния в 40% пахотных почв (данные ГУП УР «Республиканский центр агрохимической службы «Удмуртский», 2004 г.), что определяет возникновение алиментарного ДМ. Следовательно, в геохимической местности с дефицитом катиона в почве у здоровых лиц при нормальных показателях в сыворотке и эритроцитах имеет место относительное снижение

объема его мочевой экскреции, обусловленное компенсаторной задержкой. Таким образом, изолированное исследование мочевой экскреции магния может быть использовано в качестве скрининг-теста на ДМ с учетом его содержания в почве региона проживания обследуемого контингента.

При парентеральной нагрузке сульфатом магния у больных ИБС без ДМ и у здоровых лиц различия в характере обмена магния и других катионов отсутствовали: выявлены эквивалентный по величине прирост содержания магния и кальция в суточной моче и одинаковая степень задержки магния. Коэффициент задержки магния составил  $74,1 \pm 3,3\%$ , что значимо превышало его значение у больных без ДМ и у здоровых лиц. Наряду с этим произошло уменьшение суточной экскреции калия и, как и у здоровых лиц и у больных без ДМ, увеличение суточной кальциурии. Степень задержки магния у больных ИБС с признаками его дефицита (более 70,0%) превосходила соответствующий показатель у пациентов с нормальным обменом катиона и у здоровых, что позволяет рассматривать ее как пороговый уровень для верификации диагноза системного ДМ. Полученные результаты отличаются от критериев интерпретации нагрузочного теста по H. S. Rasmussen [12], что можно объяснить коррекцией доз сульфата магния и модификацией режима его введения и выполнением исследования у лиц, проживающих, как указывалось, в магнии-дефицитном регионе. В ходе пробы с дозированной физической нагрузкой проведено уточнение взаимоотношений катионов у больных ИБС. У лиц без ДМ на пике ВЭП выявлена тенденция к снижению сывороточного содержания магния и калия с одновременным достоверным приростом внутриэритроцитарной концентрации магния. Подобные сдвиги у пациентов с ДМ отсутствовали. Полученные результаты объяснимы увеличивающейся потребностью во внутриклеточном магнии для обеспечения энергетических затрат в ходе физической нагрузки. У лиц с признаками ДМ подобной динамики катионов не выявлено, что, вероятно, свидетельствует об «истощении» ферментных систем, отвечающих за внутриклеточный ток магния и калия.

## Заключение

Таким образом, системный дефицит магния у больных стабильной стенокардией, проживающих в регионе Предуралья, выявлен у 37,5% обследованных, что указывает на его высокую распространенность среди лиц с хронической ишемией миокарда. В ходе проведенного исследования показано, что выраженность дефицита магния у больных ИБС находится в связи с длительностью заболевания, наличием инфаркта миокарда в анамнезе, глубиной ишемии миокарда, нарушением вазодилатирующей функции эндотелия, диасто-

лического расслабления левого желудочка и тяжестью сопутствующего тревожного расстройства. Полученные результаты позволяют считать нарушение баланса магния составляющей патогенеза хронической ишемии миокарда. Формирование дефицита магния у больных стенокардией сопровождается сдвигами, выявляемыми в ходе нагрузочных проб, а на фоне парентерального введения сульфата магния снижается выделение калия с мочой. Тест с парентеральной нагрузкой сульфатом магния может быть использован для уточ-

нения диагноза дефицита магния, при этом интерпретацию его результатов следует проводить с коррекцией пороговых значений задержки магния, учитывая алиментарное поступление катиона и геохимические особенности местности (содержание магния в почве и воде). У лиц, проживающих в регионе с низким содержанием магния в почве, задержка более 70,0% от количества введенного катиона свидетельствует о наличии его системного дефицита.

## Литература

1. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: Прото-Тип; 2006.
2. Sontia B., Touyz R.M. Role of magnesium in hypertension. Arch Biochem Biophys 2007; 458(1): 33–9.
3. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
4. Изможерова Н.В., Попов А.А., Фоминых М.И. и др. Дефицит магния в климактерическом периоде. Клиническая медицина 2007; 85(5): 62–64.
5. Bhudia S.K., Cosgrove D.M., Naugle R.I. et al. Magnesium as a neuro-protectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131 (4): 853–61.
6. Ma B., Lawson A.B., et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. Am J Epidemiol 2006; 164 (5): 449–58.
7. Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. Pediatr Int 2006; 48 (2): 112–7.
8. He K. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. Circulation 2006; 113: 1675–82.
9. Witte K.K., Clark A.L. Micronutrients and their supplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. Heart Fail Rev 2006; 11(1): 65–74.
10. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
11. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М.: Лабинформ; 1997.
12. Rasmussen H.S., McNair P., Gøransson L. et al. Magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease with and without acute myocardial infarction uncovered by an intravenous loading test. Arch Intern Med 1988; 148(2):329–32.

Поступила 11.10.2009  
Принята в печать 18.05.2010