

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**АЙТЕН ДИЛЬГАМ ГЫЗЫ КУЛИЕВА**

**ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МАГНИЯ НА КЛИНИКО-  
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ  
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ  
ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

3218.01 – Кардиология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора философии по медицине

БАКУ – 2018

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте  
кардиологии им. Д.М.Абдуллаева Министерства Здравоохранения  
Азербайджанской Республики

**Научный руководитель:**

Доктор наук по медицине, профессор

**Р.Ф.АБДУЛЛАЕВ**

**Официальные оппоненты:**

Доктор наук по медицине, профессор

**В.А.АЗИЗОВ**

Доктор наук по медицине, профессор

**И.Г.АЛИЗАДЕ**

**Ведущее учреждение:** Азербайджанский государственный институт  
усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра кардиологии

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на  
заседании Диссертационного Совета D 03.012 при Азербайджанском  
медицинском университете.

Адрес: AZ1007, г. Баку, ул. А. Гасымзаде 14. Азербайджанский  
Медицинский Университет (административное здание, II этаж,  
конференц-зал)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского  
медицинского университета

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета D 03.012

доктор наук по медицине

**Н.Г.СУЛТАНОВА**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на достижения современной медицины, сердечно-сосудистые заболевания во всем мире остаются одним из самых распространенных заболеваний [Бахшалиев А.Б. и соавт., 2015; Азизов В.А. и соавт., 2016; Шальнова С.А. и соавт., 2012; Глезер М.Г., 2008; Ezatti M. et.al., 2016]. В этой связи чрезвычайно важной является оптимизация фармакотерапии с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а поиск индивидуального подхода к ведению больных и дифференцированный выбор лекарственных средств остается актуальной проблемой практической кардиологии.

Последнее время немаловажную роль в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний отводится нарушениям электролитного баланса, в частности магния [Трисветова Е.Л., 2014; Kolte D. et.al., 2014; Cruber U. et.al., 2015].

Дефицит магния, который занимает одно из ведущих мест в патологиях человека, и, согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, регистрируется как отдельное заболевание – E 61.2 [Classen H.G., 2004; Bourre J.M., 2006].

По данным разных авторов, дефицит магния встречается у 20-40% населения [Fox C.H. et.al., 1999; Shimatscek H.F., 2001]. В России это цифра достигает 40-47,8% пациентов обратившихся в лечебные учреждения [Громова О.А. и соавт., 2013; Шилов А.М. и соавт., 2013], в Польше – у 46 % населения [Seremuzynski L. et.al., 2000].

Вместе с тем, следует указать, что, несмотря на определенный успех в изучении роли обмена магния у больных ИБС, многие аспекты связанные с нарушением магниевых гомеостаза остаются мало изученными и противоречивыми. В частности, не полностью освещены проблемы концентрации магния в крови у больных стабильной стенокардией напряжения (СШ) в зависимости от тяжести клинического течения ИБС, выраженности факторов риска электрической нестабильности миокарда, липидного спектра крови, функционального состояния миокарда и эндотелиальной дисфункции артерий.

В настоящее время доказано, что напряжение сосудистой стенки увеличивает экспрессию пептида эндотелиального происхождения, обладающим мощным сосудосуживающим действием эндотелина-1 (ЭТ-1) и уменьшает степень активности эндотелиальной NO-синтазы [Бабушкина И.В. и соавт., 2015]. Это приводит к усилению атерогенеза

[Landmesser U. et. al., 2004; Chhabra N., 2009]. Между тем, мы в литературе не встретили работ, касающаяся исследованию взаимосвязи между уровнем магния и ЭТ-1 в крови у больных стабильной стенокардией напряжения.

К настоящему времени в литературе имеются малочисленные сведения о влиянии препаратов магния на течение и исход ИБС. В то же время эти работы не полностью раскрывают эффективность препаратов магния у больных хронической ИБС и их влияние на толерантность к физической нагрузке, на динамику интервала QT и его дисперсии, выраженность желудочковых аритмий, липидный профиль, состояние эндотелиальной функции и уровень ЭТ-1. В этой связи перспективным представляется изучение кардио- и вазопротективных свойств препаратов магния и обоснование их эффективного применения в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами, используемых в лечении стабильной стенокардии напряжения.

**Целью исследования** явилось комплексная оценка клинико-инструментальных и лабораторных показателей в зависимости от уровня магния в сыворотке крови и возможности их медикаментозной коррекции у больных стабильной стенокардией напряжения.

**Задачи исследования:**

1. Изучить содержание магния в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения в зависимости от функционального класса и перенесенного инфаркта миокарда, а также у практически здоровых лиц;
2. Определить уровень эндотелина-1 в зависимости от функционального класса и перенесенного инфаркта миокарда у больных стабильной стенокардией напряжения и у практически здоровых лиц;
3. Установить взаимосвязь между концентрацией магния и выраженностью ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, интервала QT и его дисперсии, толерантностью к физической нагрузке, а также функциональным состоянием сердца и липидного спектра крови у больных со стабильной стенокардией напряжения;
4. Исследовать состояние вазодилатирующей и вазоконстрикторной функции эндотелия в зависимости от уровня магния и эндотелина-1 в крови с применением доплерографии плечевой артерии у больных стабильной стенокардией напряжения;
5. Оценить влияние препарата магнерот на выраженность эпизодов ишемии, толерантность к физической нагрузке, частоту нарушений ритма сердца, продолжительность интервала QT и его

дисперсии, а также на липидный профиль и функциональное состояние сердца у больных стабильной стенокардией напряжения;

6. Оценить эффективность препарата магнерот на эндотелиальную дисфункцию на основе определения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у больных стабильной стенокардией напряжения;

**Научная новизна.** Изучена распространенность и выраженность дефицита магния, а также уровень эндотелина-1 в крови в зависимости от функционального класса стенокардии и перенесенного инфаркта миокарда.

Установлено снижение уровня магния и повышение содержания эндотелина-1 в крови, коррелирующее с тяжестью нарушения эндотелийзависимой вазодилатации сосудов у больных стабильной стенокардией напряжения.

На основании комплексного обследования больных, выявлены пациенты с нарушениями толерантности к физической нагрузке, электрической нестабильности миокарда, функционального состояния сердца, липидного спектра и эндотелиальной функции артерии в зависимости от концентрации магния в крови у больных стабильной стенокардией напряжения.

Установлено положительное влияние 12 недельной терапии препаратами магния на тяжесть эпизодов ишемии, толерантность к физической нагрузке, функциональное состояние сердца и эндотелия сосудов, электрическую стабильность миокарда, липидный спектр крови у больных стабильной стенокардией напряжения.

Установлено выраженное вазопротективное действие препарата магнерот, обусловленное как вазодилатирующим, так и эндотелина-1-снижающим действием препаратов магния.

**Практическая значимость.** Результаты исследования обосновывают целесообразность проведения скрининга уровня магния в крови у больных стабильной стенокардией напряжения, как в стационарных, так и в амбулаторно-поликлинических условиях. В связи с отрицательным влиянием дефицита магния на клинико-инструментальные и лабораторные показатели, доказана необходимость применения препаратов магния в сочетании с препаратами, традиционно используемыми для лечения стабильной стенокардии напряжения.

Для выявления тяжести эндотелиальной дисфункции артерий, наряду с выполнением пробы с реактивной гиперемией необходимо исследовать уровни магния и эндотелина-1 в крови у больных ССН.

## **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Нарушение содержания магния является одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе течения ИБС, нарушения толерантности к физической нагрузке, диастолической дисфункции левого желудочка, тяжести электрической нестабильности миокарда и дислипидемии у больных стабильной стенокардией напряжения.

2. У больных стабильной стенокардией напряжения имеет место эндотелиальной дисфункции, характеризующейся нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, тяжесть которой тесно связано со снижением уровня магния и повышением содержания эндотелина-1 в крови.

3. Терапия препаратами магния обладая кардио- и вазопротективными свойствами наряду с традиционными антиангинальными препаратами ИБС способствует коррекции клинико-инструментальных и лабораторных показателей, а также снижению уровня эндотелина-1 в крови у больных стабильной стенокардией напряжения.

**Результаты исследования внедрены** в практическую работу клиники НИИ кардиологии имени ак. Дж. М.Абдуллаева, клинической больницы №5 и городской поликлиники №1 г. Баку.

**Апробация диссертации.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на заседании ученого совета НИИ кардиологии им. акад. Дж.М.Абдуллаева (17.07.2017, протокол № 3), на заседании апробационной комиссии при специализированном Учёном Совете АМУ (20.12.2017, протокол № 12).

Результаты исследования доложены на III и VI национальном конгрессе кардиологов Азербайджана (Баку, 2014; 2017), на международной научно-практической конференции «Профилактика» (Москва, 2015), на IV и V международном форуме кардиологов и терапевтов России (Москва, 2015, 2016 г.), VII конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (Махачкала, 2017).

По теме диссертации опубликованы 14 научных работ (9 статей, 5 тезисов).

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 152 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов использованных в исследовании, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 22 таблицами. Список литературы включает 243 источника, из них 4 отечественных и 239 иностранных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач были обследованы 116 больных хронической ИБС, стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III функционального класса (ФК). Все больные представляли лиц мужского пола. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, средний возраст которых составил  $48,2 \pm 3,5$  лет.

**Тредмил-тест** выполнялся на компьютеризированном аппарате “Carello Stress Test RHC 500” по стандартному модифицированному протоколу Bruce R.

**Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ)** выполнялось на аппарате VIVID- I (США) с секторальным датчиком (частота 2,5 МГц) в М и В режимах. Для оценки систолической функции левого желудочка (ЛЖ) анализировались конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ и величина фракции выброса (ФВ%). Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли пиковые скорости раннего диастолического наполнения (Е), позднего диастолического наполнения (систола предсердий) (А), их соотношение Е/А, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (ДТ).

**Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ)** с компьютерной обработкой данных осуществлялось с помощью двухканальной системы на аппарате “BTL-0,8 Holter Made in China”.

**Допплероэхография плечевой артерии (ПА)** проводилась по методике D.S.Celermajer и соавт. (1992) в модификации О.В.Ивановой и соавт. (1997). Использовалась ультразвуковая система “Mindray” в режиме 2-мерного ультразвукового сканирования, датчиком с частотой 7,5 МГц. Определяли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) на исходе и на высоте реактивной гиперемии (мм), максимальную скорость кровотока  $V_{max}$  (мм/сек), толщину интима-медиа (ТИМ), индекс стенка/просвет (с/п) т.е. отношение ТИМ к диаметру просвета ПА (усл. ед.).

**Продолжительность корригированного интервала QT и дисперсии интервала QT** определяли по формуле Bazett.

**Содержания магния в сыворотке крови** определяли колориметрическим методом с помощью набора реактивов PRESTIGE 24; LG CALCIUM (Польша) на аппарате Biolis 24; Premium (Япония) и выражали в ммоль/л. За нормальное содержание магния считали его уровень в пределах 0,75-1,2 ммоль/л (ВОЗ, 2002). Под гиппомagneмией

принимали снижение содержания магния в сыворотке крови ниже 0,75 ммоль/л.

**Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови** определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью микропланшетного ридера Infinite F-50 с 8-ми канальным фотометром фирмы TECAN (Швейцария) и выражали в фмоль/мл.

**Оценка липидного спектра в сыворотке крови** проводилась колориметрическим методом с помощью реактивов системы VITROS 350 (США-Америка-Джонсон). Определяли уровень общего холестерина (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеидов низкой (ХСЛПНП) и очень низкой плотности (ХСЛПОНП) а также триглицериды (ТГ) и индекс атерогенности (ИА).

#### **Методика применения препарата магнерот.**

Все больные ИБС в течение всего периода наблюдения находились на традиционной базисной антиангинальной терапии, включавшую  $\beta$ -адреноблокаторы, антитромботические препараты, статины и при необходимости пролонгированные нитраты, а также кардиопротективные препараты. Больные основной группы помимо базисной терапии дополнительно получали препарат «Магнерот» фирмы Worgag Pharma, GmbH, Co. KG, Германия. Магнерот назначали в течение 12 недель по следующей схеме: первую неделю 2 таблетки три раза в день, затем одна таблетка три раза в день в течение последующих 11 недель. До и после окончания курса лечения повторяли клинические и лабораторно-инструментальные исследования.

**Статистическая обработка** полученных данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica-6.0 for Windows.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Содержание магния в сыворотке крови определяли у всех обследованных 116 больных в зависимости от тяжести стенокардии и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда.

Как видно из табл. 1, в общей группе больных ИБС концентрация магния в сыворотке крови составила в среднем  $0,81 \pm 0,02$  ммоль/л, а у практически здоровых лиц (контрольная группа) –  $0,97 \pm 0,03$  ммоль/л, что был существенно выше, чем у больных (ССН) (общая группа ИБС)



( $p < 0,01$ ). Анализ уровня магния в зависимости от тяжести ФК стенокардии показал, что у больных ССН II и III ФК уровень магния был в среднем  $0,87 \pm 0,03$  и  $0,84 \pm 0,03$  ммоль/л соответственно, а разница между ними была недостоверной ( $p > 0,05$ ). В группе больных с постинфарктным кардиосклерозом уровень магния был достоверно меньше, чем у больных со ССН и составил в среднем  $0,77 \pm 0,03$  ммоль/л; ( $p < 0,01$ ).

Изучение частоты встречаемости гипомагниемии ( $Mg^{++} < 0,75$  ммоль/л) показало, что в общей группе больных ИБС она составила 41,4% случаев, а у практически здоровых лиц 8,0% случаев ( $p < 0,01$ ). В группе больных ССН II ФК гипомагниемия была выявлена у 35,9 %, III ФК – у 38,7 % больных, а в группе с перенесенным инфарктом миокарда 47,8% случаев, что было достоверно больше, чем у больных без перенесенного инфаркта миокарда ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Содержание магния в сыворотке крови у больных хронической ИБС и практически здоровых лиц

Группа больных	Общая группа больных ИБС, n=116	Стенокардия напряжения II ФК, n=39	Стенокардия напряжения III ФК, n=31	Постинфарктный кардиосклероз, n=46	Контрольная группа, n=25
$Mg^{++}$ ммоль/л	$0,81 \pm 0,02^{**}$ (0,45-1,18)	$0,87 \pm 0,03^*$ (0,67-1,17)	$0,84 \pm 0,03^*$ (0,65-1,08)	$0,77 \pm 0,03^{***+}$ (0,45-0,93)	$0,97 \pm 0,03$ (0,78-1,22)

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой;  
+ -  $p < 0,01$  по сравнению с больными стенокардией напряжения II–III ФК

При исследовании уровня магния в зависимости от глубины смещения сегмента ST во время тредмил-теста (ТТ) у больных ССН установлено, что у больных 1-й группы (смещение сегмента ST до 1 мм) содержание магния в сыворотке крови было  $0,90 \pm 0,02$  ммоль/л, у больных 2-й группы (смещение сегмента ST до 2 мм) –  $0,85 \pm 0,02$  ммоль/л, а у больных 3-й группы (депрессия сегмента ST более 2 мм) –  $0,77 \pm 0,03$  ммоль/л. Последний показатель был достоверно меньше, чем у больных 1-й и 2-й группы ( $p < 0,01$ ). Этим самым нами установлена обратная зависимость между уровнем магния в крови и глубиной смещения сегмента ST при нагрузочных пробах у больных ССН.

Мы в своей работе изучили продолжительность и дисперсию скорректированного интервала QT как в покое, так и в процессе

выполнения физической нагрузки на ТТ. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=20) с продолжительностью интервала QT<sub>кор</sub> до 440 мсек и дисперсии QT<sub>кор</sub> (dQT<sub>кор</sub>) до 50 мсек, 2-я (n=25) с интервалом QT<sub>кор</sub> более 440 мсек и dQT<sub>кор</sub> >50 мсек. Показатели, полученные как в покое, так и при ТТ, сопоставляли с уровнем магния в сыворотке крови.

Результаты исследования показали, что у больных 1-й группы содержание магния в крови составило 0,88±0,02 ммоль/л а у больных 2-й группы—0,80±0,03 ммоль/л (p<0,05). В процессе выполнения ТТ у больных 1-й группы произошло увеличение интервала QT<sub>кор</sub> на 7,7% (450,6±7,2 мсек; p<0,05), dQT<sub>кор</sub> на 6,2% (68,1±3,2 мсек; p<0,05). Однако у больных 2-й группы на высоте физической нагрузки прирост интервала QT<sub>кор</sub> был на 14,2%, а dQT<sub>кор</sub> на 16,9% больше, чем в покое и составили 520,4±7,1 мсек и 76,5±4,0 мсек соответственно (p<0,05 и <0,01). Этим самым нами подтверждена мысль о негативном влиянии гипомагниемии на электрическую стабильность миокарда (Морозова Ю.В. и соавт., 2014).

Нами исследовано, также содержание магния в сыворотке крови в зависимости от функционального состояния миокарда ЛЖ у больных ССН. 1-я группа (n=20) больных имела только систолическую дисфункцию (ФВ<55%), 2-я группа (n=36) с нарушением только диастолической функции (E/A<1,0), 3-я группа (n=18) имела и систолическую и диастолическую дисфункцию и 4-я группа – без нарушения систоло-диастолической функции ЛЖ (n=42). При этом самый низкий уровень магния наблюдался у пациентов с сочетанным нарушением как систолической, так и диастолической функции ЛЖ (0,76±0,01 ммоль/л). Наоборот, у больных без нарушения систолической и диас-толической функций ЛЖ уровень магния был самым высоким (0,85±0,03 ммоль/л; p<0,05). Однако у больных с изолированными нарушениями систолической и диастолической функции, уровни магния практически не различались между собой (p>0,05).

Для исследования липидного спектра крови больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 19 больных с гипомагниемией (Mg<sup>++</sup><0,75 ммоль/л), а 2-ю 23 больных (Mg<sup>++</sup>>0,75 ммоль/л). Результаты исследования показали, что у больных 1-й группы уровень холестерина ЛПВП на 7,4% меньше, холестерин ЛПНП был на 3,8% выше и холестерина ЛПОНП на 7,8% выше, чем у больных 2-й группы больных. Однако разница между ними было статистически недостоверной. Вместе с тем, у больных 1-й группы уровень общего холестерина был на 12,7% (p<0,05), триглицеридов на 20,2% (p<0,05), а

индекса атерогенности на 23,2% больше, чем у больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Для выяснения роли дефицита магния в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) обследовали 116 больных ССН II-III ФК и 25 практически здоровых. Результаты исследования показали, что ЭЗВД плечевой артерии у практически здоровых лиц в начале реактивной гиперемии (РГ) составила  $14,6 \pm 2,4\%$ . Средний уровень магния у них был в пределах  $0,97 \pm 0,03$  ммоль/л. Однако, у больных ССН во время пробы с РГ, у большинства из них была обнаружена ЭД II степени (44%). У 21,5% выявлена ЭД I степени, а у 19,0% ЭД III степени. Вазоконстрикторная реакция, т.е. ЭД IV степени была обнаружена у 8,6% больных. Только у 6,9% больных была определена нормальная реакция плечевой артерии на пробу с РГ (0 степени). Исследование концентрации магния в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести ЭД показало, что по мере прогрессирования степени тяжести ЭД параллельно происходит уменьшение содержания магния в крови. Самый низкий уровень магния имел место у больных с IV степенью тяжести ЭД ( $0,68 \pm 0,02$  ммоль/л) и статистически значимо (на 24,4%) отличался от содержания магния в группе больных с 0 степенью ЭД ( $p < 0,001$ ), где уровень магния было самым высоким ( $0,90 \pm 0,02$  ммоль/л). У больных со II и III степенью тяжести ЭД содержание магния в сыворотке крови составило  $0,78 \pm 0,02$  и  $0,70 \pm 0,03$  ммоль/л соответственно ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). Корреляционный анализ между концентрацией магния и степенью тяжести ЭД у больных ССН показал наличие статистически достоверной связи между этими двумя показателями ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ).

При анализе частоты выявляемости гипомagneмии в зависимости от тяжести ЭД, самая низкая частота гипомagneмии наблюдалась у больных с 0 степенью ЭД (12,5%), а самая высокая частота у больных с III и IV степенью тяжести ЭД (63,6 и 80,0% случаев соответственно).

Для изучения влияния уровня магния на выраженность нарушений ритма сердца обследованы 45 больных со ССН II-III ФК. По данным ХМ ЭКГ у 5 из них аритмии отсутствовали, у 12 – были суправентрикулярные аритмии, у 18 ЖА низкой градации, а у 10 – высокие градации (по Lown-Wolf). Анализ полученных данных показал, что максимально низкий уровень магния наблюдался у больных с высокими градациями ЖА ( $0,74 \pm 0,03$  ммоль/л), а максимально высокое содержание магния было обнаружено у

больных без нарушений ритма сердца ( $0,82 \pm 0,03$  ммоль/л). Однако уровни магния у больных с суправентрикулярными и ЖА низких градаций существенно не различались между собой ( $p > 0,05$ ).

Изучение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови у больных ССН и у практически здоровых лиц показало, что у лиц контрольной группы (практически здоровые) концентрация ЭТ-1 было в среднем  $0,52 \pm 0,13$  фмоль/мл. Однако у больных ССН получены следующие данные: у пациентов II ФК ЭТ-1 составил в среднем  $0,86 \pm 0,19$  фмоль/мл, III ФК –  $1,15 \pm 0,24$  фмоль/мл, а у лиц с постинфарктным кардиосклерозом –  $1,58 \pm 0,35$  фмоль/мл.

При сопоставлении показателей ЭТ-1 и магния в крови у одних и тех же больных, установлена обратная зависимость между ними. Она характеризовалась повышением уровня ЭТ-1 и снижением концентрации магния в крови по мере ухудшения тяжести клинического течения ИБС. Самая высокая концентрация ЭТ-1 и самый низкий уровень магния наблюдались у больных с постинфарктным кардиосклерозом ( $1,58 \pm 0,35$  фмоль/мл и  $0,77 \pm 0,12$  ммоль/л соответственно) При оценке корреляционной связи между уровнями ЭТ-1 и магния выявлена отрицательная связь между ними. Причем, по мере ухудшения тяжести течения ИБС возрастала и степень отрицательной корреляции. У больных ССН II ФК степень этой связи составляла  $r = -0,45$  ( $p < 0,05$ ), III ФК  $r = -0,58$  ( $p < 0,05$ ), а у больных постинфарктным кардиосклерозом  $r = -0,75$  ( $p < 0,01$ ) (рис.).

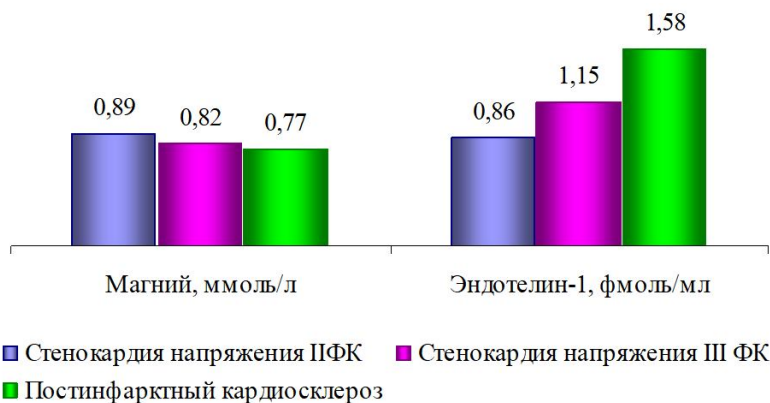


Рис. Уровень эндотелина-1 и магния в сыворотке крови у больных хронической ИБС (n = 58)

Изучение концентрации ЭТ-1 в зависимости от степени тяжести ЭД по данным пробы с РГ показало, что у больных нормальной реакцией на механическую стимуляцию артерии (0 степень ЭД) уровень ЭТ-1 в крови был самым низким ( $0,42 \pm 0,14$  фмоль/мл). Наибольшая концентрация уровня ЭТ-1 была установлена у больных с III и IV степенью тяжести ЭД ( $1,85 \pm 0,29$  и  $2,44 \pm 0,38$  фмоль/мл соответственно), что было больше, чем у больных 0 степенью ЭД ( $p < 0,01$ ).

Проведение корреляционного анализа также показало высокодостоверную отрицательную зависимость между степенью ЭД и концентрацией ЭТ-1 ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ).

В соответствии с поставленными задачами нами было изучено влияние препаратов магния на лабораторно-инструментальные показатели у больных со ССН. Больные основной группы получали дополнительно препарат Магнерот, а контрольная группа только базисную терапию.

При проведении ТТ получено достоверное повышение всех показателей толерантности к физической нагрузке в обеих группах по сравнению с исходом. Однако при сравнении конечных результатов, (после повторного ТТ) между группами было обнаружено, что продолжительность нагрузки, время до появления и восстановления депрессии сегмента ST, а также показатель ME были достоверно больше в основной группе ( $n=22$ ), чем у пациентов контрольной группы ( $n=20$ ), ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ). Показатель двойного произведения в основной группе был достоверно меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Мы исследовали также динамику интервала  $QT_{кор}$  и  $dQT_{кор}$  на фоне приема препаратов магния как в покое, так и после нагрузочной пробы на ТТ. До лечения интервал  $QT_{кор}$  и  $dQT_{кор}$  на пике нагрузки увеличились статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) на 30,9 и 45,7% соответственно. После лечения препаратом магнерот уже в покое наблюдались низкие показатели как интервал  $QT_{кор}$  ( $390,5 \pm 7,0$  мсек), так и  $dQT_{кор}$  ( $42,0 \pm 2,5$  мсек) по сравнению с показателями в покое до начала лечения магнеротом ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении этих показателей на высоте ТТ мы установили, что прирост этих величин составил для интервала  $QT_{кор}$  всего на 16,1%, т.е. в 2,4 раза меньше, чем до лечения, а для интервала  $dQT_{кор}$  – прирост был на 23,8%, т.е. в 2 раза меньше, чем до лечения препаратом магнерот ( $p < 0,05$ ). Другими словами, прием препарата магнерот способствовал уменьшению прироста интервала  $QT_{кор}$  и его дисперсии на 15,5 и на 40% соответственно.

На фоне лечения препаратами магния получен отчетливый антиаритмический эффект. По результатам двух ХМ ЭКГ (до и после лечения) установлено, что в основной группе больных (n=28) суправентрикулярные аритмии уменьшились на 42,1% (p<0,01), а в контрольной группе (n=21) на 30,0% (p<0,05). ЖА в конце лечения также уменьшились достоверно (ЖА низкой градации на 52%; p<0,05, а высокие градации на 48,5%; p<0,01). Однако в контрольной группе антиаритмический эффект составил 17% для низких градаций (p<0,05) и 22,2% для высоких градаций ЖА (p<0,05). При сопоставлении конечных результатов между собой, антиаритмический эффект в основной группе был достоверно больше, чем в контрольной группе больных (p<0,05).

Оценка влияния препарата магнерот на динамику сегмента ST проведена с помощью ХМ ЭКГ. После лечения у больных основной группы (n=21) среднее количество эпизодов ишемии миокарда уменьшилось на 53,3%, а у больных контрольной группы (n=17) на 30% (p<0,05). Средняя суммарная величина смещения сегмента ST в основной группе уменьшилась на 57,8%, в контрольной группе только на 26,3% (p<0,05). Уменьшение средней продолжительности эпизодов депрессии сегмента ST также было больше характерно у лиц основной группы (46 и 26,7% соответственно, p<0,05).

Изучение влияния препаратов магния на липидный спектр крови показало, что в группе больных получавших магнерот (n=22), на фоне базисной терапии, отмечалось недостоверное снижение уровня общего холестерина, а у больных контрольной группы (n=23), достоверное повышение этого показателя. Холестерин ЛПВП к концу лечения имел тенденцию к повышению, а у больных контрольной группы к снижению (p>0,05). Отмечалось недостоверное снижение холестерина ЛПНП в основной, и достоверное повышение в контрольной группе. Наблюдалось достоверное снижение уровня триглицеридов в основной группе, и недостоверное повышение его в контрольной группе. Показатель индекса атерогенности (ИА) в основной группе снизился с  $4,36 \pm 0,15$  до  $3,22 \pm 0,19$  (p<0,05), а в контрольной группе, наоборот, повысился с  $4,55 \pm 0,15$  до  $5,78 \pm 0,18$  (p<0,05). При сравнении конечных результатов между собой определена статистически достоверная разница между группами.

Нами исследованы также изменения систолической и диастолической функции миокарда в процессе лечения препаратами магния. Результаты лечения больных ССН в основной группе (n=40) и

у больных контрольной группы (n=34) показали улучшение всех параметров систолической функции миокарда ЛЖ. Однако, в обеих группах эти изменения не достигали статистически достоверной значимости ( $p > 0,05$ ). Между тем, анализ показателей диастолической функции ЛЖ у больных основной группы показал достоверное увеличение скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) на 14,2%, ( $p < 0,05$ ), уменьшение скорости позднего наполнения ЛЖ (А) на 13,5% ( $p < 0,05$ ), улучшение глобальной диастолической функции ЛЖ (Е/А) на 31,3% ( $p < 0,05$ ). Отмечалось также достоверное уменьшение и времени замедления раннего диастолического наполнения (ДТ) на 9,5% ( $p < 0,05$ ) у больных основной группы. Однако у больных контрольной группы эти изменения были менее выраженными и статистически недостоверными. При сопоставлении конечных результатов между группами, была отмечена недостоверная разница показателей систолической функции, и достоверная разница показателей диастолической функции миокарда ЛЖ.

Оценка влияния препарата магнерот на функциональное состояние эндотелия у больных ССН представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика доплерэхографических показателей ПА у больных стабильной стенокардией напряжения в пробе с РГ на фоне лечения препаратом “Магнерот”

Показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	после лечения	р	до лечения	после лечения	р
D <sub>1</sub> , мм	3,25±0,45	3,60±0,30*	<0,05	3,20±0,33	3,25±0,21	>0,05
D <sub>2</sub> , мм	3,42±0,52	3,92±0,42*	<0,05	3,44±0,35	3,51±0,41	>0,05
ЭЗВД, %	5,2±0,28	8,9±0,24**	<0,01	5,0±3,5	5,6±3,0	>0,05
ТИМ, мм	0,92±0,07	0,81±0,05*	<0,05	0,90±0,05	0,89±0,04	>0,05
Индекс с/п	0,27±0,02	0,21±0,02**	<0,05	0,28±0,02	0,27±0,02	>0,05
v <sub>max</sub> , м/с	0,75±0,04	0,62±0,03**	<0,01	0,73±0,03	0,71±0,05	>0,05

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой после лечения

Через 12 недель терапии препаратами магния у больных основной группы (n=80) отмечено увеличение диаметра ПА на 18% ( $p < 0,05$ ), достоверный прирост ЭЗВД на 71,1% (с 5,2±2,8 до 8,9±2,4%,  $p < 0,01$ ), достоверное уменьшение ТИМ на 12%, ПА (V<sub>max</sub>) на 17,3% и индекса (с/п) на 22,2%. Однако у больных контрольной группы эти показатели

не претерпели существенных изменений. Необходимо подчеркнуть, что после курсовой терапии препаратом магнерот проведение повторной пробы на РГ показало, что из 74 больных с ЭД у 55 (74,3%) произошла нормализация функции эндотелия, где показатель ЭЗВД был в пределах 10% и выше. Однако у лиц контрольной группы этот показатель остался в прежних пределах.

Нами также проведена оценка возможности коррекции уровня ЭТ-1 с помощью препаратов магния у больных ССН. На момент лечения по уровню ЭТ-1 в сыворотке крови больные основной (n=38) и контрольной группы (n=28) практически не отличались между собой. После лечения препаратом магнерот у больных основной группы уровень ЭТ-1 снизился на 34,7% по сравнению с исходным ( $p < 0,01$ ). Однако у больных контрольной группы уровень ЭТ-1 имел тенденцию к незначительному и недостоверному снижению. При сравнении конечных результатов обеих групп различие между ними было статистически достоверным ( $0,83 \pm 0,18$  и  $1,26 \pm 0,21$  fmol/ml;  $p < 0,01$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Уровень магния в сыворотке крови и частота выявления гипомagneмии у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК не зависят от тяжести функционального класса стенокардии. У больных с постинфарктным кардиосклерозом отмечается достоверно низкий уровень магния ( $0,77 \pm 0,03$  ммоль/л) и достоверно высокая частота гипомagneмии (47,8%), чем у лиц без перенесенного инфаркта миокарда.

2. Снижение уровня магния в крови проявляется более выраженным смещением сегмента ST ниже изолинии, удлинением интервала QT<sub>кор</sub> и его дисперсии, снижением толерантности к физической нагрузке по данным ТТ и часто ассоциируется со сложными градациями желудочковых аритмий при ХМ ЭКГ.

3. По мере ухудшения функционального состояния миокарда левого желудочка наблюдается параллельное снижение уровня магния в крови, более выраженное у лиц с сочетанным нарушением систолической и диастолической функции левого желудочка ( $0,70 \pm 0,01$  ммоль/л).

4. У больных с гипомagneмией установлены достоверно высокие показатели общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности, что может указать на роль дефицита магния в атерогенезе.



5. У больных стабильной стенокардией II–III ФК выявлено повышение содержания эндотелина-1 и снижение уровня магния в сыворотке крови пропорционально степени тяжести нарушения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Установлена обратная корреляция между концентрациями магния и эндотелина-1 ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

6. Магнерот в комплексе с традиционными антиангинальными препаратами способствует уменьшению тяжести эпизодов ишемии, менее выраженному приросту интервала  $QT_{кор}$  и его дисперсии, повышению толерантности к физической нагрузке при ТТ, достоверному уменьшению количества желудочковых аритмий по данным ХМ ЭКГ, повышению диастолической функции левого желудочка, снижению некоторых показателей липидного спектра крови, а также более эффективной коррекции ЭД характеризующееся нормализацией ЭЗВД сосудов и снижением уровня эндотелина-1 в крови, чем у лиц получающих только базисную терапию стабильной стенокардии напряжения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение уровня магния в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного информативного диагностического теста тяжести клинического течения и оценки прогноза ИБС у больных стабильной стенокардией напряжения.

2. Для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции при ИБС целесообразно комплексное исследование эндотелийзависимой вазодилатации сосудов и определение уровня магния и эндотелина-1 в сыворотке крови.

3. Для оптимизации лечения больных со стабильной стенокардией напряжения наряду с традиционной антиангинальной терапией обосновано назначение препарата магнерот, обладающего как кардиотак и вазопротективным действием.

## СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания (обзор) // Sağlamlıq jurnalı, 2014, №5, с. 7-14 (соавт., Р.Ф.Абдуллаев)
2. Ürəyin işemik xəstəliyi zamanı periferik damarların endotelinin funksional vəziyyətinə maqnezium preparatlarının təsiri / Azərbaycan kardiologiya jurnalı, 2014, №2, səh. 57 (həmm., F.Abdullayev, L.M.Nacibəbırova, R.R.Hüseynzadə)
3. Содержание магния в сыворотке крови у больных хронической ишемической болезнью сердца // Azərbaycan tibb jurnalı, 2015, №2, с.13-16 (соавт., Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р. Гусейнзаде)
4. Функциональное состояния эндотелия и содержание магния в крови у больных стабильной стенокардией напряжения // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri jurnalı, 2015, №3, с. 53-57 (соавт. Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р. Гусейнзаде)
5. Эффективность терапии эндотелиальной дисфункции препаратом магнерот у больных ишемической болезнью сердца / Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015г; 14 (июнь), г. Москва, с.33 (соавт. Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р. Гусейнзаде)
6. Изучение влияния препаратов магния на функциональное состояние эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения / IV Международный форум Кардиологов и терапевтов. г. Москва, 2015 г. 14 марта, с. 6 (соавт. Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р. Гусейнзаде)
7. Оценка концентрации эндотелина-1 и магния в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца // Казанский медицинский журнал. 2016, №4, том ХСVII, с. 486-492 (соавт. Р.Ф.Абдуллаев, А.Б.Бахшалиев, Р.Р. Гусейнзаде)
8. Вазорегулирующая функция эндотелия и эндотелин-1 у больных стабильной стенокардией напряжения // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. 2016. №2 (116); февраль, с. 58-61 (соавт. Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р. Гусейнзаде)
9. Изучение уровня эндотелина-1 и магния в сыворотке крови у больных стабильной стенокардией напряжения / IV Международный форум Кардиологов и терапевтов. 2016, 29-31 марта, г. Москва, с.5-6 (соавт. Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р. Гусейнзаде)
10. Применение препаратов магния в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Азербайджанский фармацевтический и

фармакотерапевтический журнал, 2016, №-2, с. 24-27 (соавт. А.Б.Бахшалиев, Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р.Гусейнзаде)

11. Уровень эндотелина-1 – и возможности его коррекции у больных ишемической болезнью сердца // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri jurnalı, 2016, №4, s. 194-197 (həmm., R.F.Abdullayev, R.R. Hüseynzadə)
12. Ürəyin işemik xəstəliyi zamanı miokardın elektrik sabitliyinin qorunmasında maqnezium orotatın effektivliyinin öyrənilməsi // Azərbaycan Kardiologiya Jurnalı, 2016, №1 (9), s. 37-40 (həmm., R.F.Abdullayev, R.R. Hüseynzadə)
13. Ürəyin xronik işemik xəstəliyi zamanı qanda maqneziumun səviyyəsi ilə endotelin funksional vəziyyəti arasındakı əlaqənin öyrənilməsi // Sağlamlıq, 2017, № 1, s. 77-82
14. Изучение связи между уровнем магния в крови и глубиной смещения сегмента ST на ЭКГ у больных хронической ИБС / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. VII Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа, посвященная 85-летию Дагестанского Медицинского Университета 2017, 18-19 октября, г. Махачкала, с. 3-4 (соавт. Р.Ф.Абдуллаев, Р.Р. Гусейнзаде)

## AYTƏN DİLQƏM qızı QULİYEVA

### SABİT GƏRGİNLİK STENOKARDİYASI OLAN XƏSTƏLƏRDƏ MAQNEZIUMUN KLİNİK-İSTRUMENTAL VƏ LABORATOR GÖSTƏRİCİLƏRƏ TƏSİRİ VƏ ONLARIN MEDİKAMENTOZ KORREKSİYA İMKANLARI

#### XÜLASƏ

Tədqiqatın məqsədi qanda maqneziumun səviyyəsindən asılı olaraq sabit gərginlik stenokardiyası (SGS) olan xəstələrdə klinik-instrumental və laborator göstəricilərinin kompleks şəkildə qiymətləndirilməsi və onların medikamentoz korreksiyası olmuşdur.

Bu məqsədlə SGS olan 116 xəstə (orta yaş  $53,5 \pm 1,2$  il) müayinə edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, maqneziumun səviyyəsi SGS-ni funksional sinfindən asılı deyil. Hipomaqneziumemiya ən çox postinfarkt kardiosklerozlu xəstələrdə olmuşdur (47,8 %).

Aydınlaşdırılmışdır ki, qanda maqneziumun səviyyəsinin azalması Tredmil – test zamanı ST segmentinin depressiyasının daha dərin olması, EKQ-nin Holter monitorlanması zamanı mürəkkəb mədəcik aritmiyalar ilə və fiziki yükləməyə tolerantlığın azalması ilə və miokardın funksional vəziyyətinin pisləşməsi ilə müşayiət olunur.

Aşkar edilmişdir ki, hipomaqneziumiyası olan SGS-lı xəstələrdə ümumi xolesterinin, triqliseridlərin və aterogenlik indeksinin daha yüksək olması təsadüf edilir.

SGS-li xəstələrdə qanda endotelin-1-in səviyyəsinin artması və maqneziumun səviyyəsinin azalması endoteldənasilı vazodilatasiyanın pozulması ilə düz mütənasibdir. ET-1-lə maqneziumun səviyyəsi arasında mənfi korrelyasiya aşkar edilmişdir ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

Müəyyən edilmişdir ki, maqnerot preparatının ənənəvi müalicə ilə yanaşı tətbiq edilməsi xəstələrdə işemiya epizodlarının azalmasına, QT intervalının və onun dispersiyasının az uzanmasına, fiziki yükləməyə qarşı tolerantlığının artmasına mədəcik aritmiyalarının və bəzi lipid göstəricilərinin azalmasına və eyni zamanda miokardın funksional vəziyyətinin yaxşılaşmasına səbəb olur. Bununla yanaşı maqnerotun qəbulu qanda ET-1-in səviyyəsinin azalmasına və endotelin funksional vəziyyətinin yaxşılaşmasına səbəb olur.

## **AYTEN DILGEM GULIYEVA**

### **EFFEKT OF MAGNESIUM LEVEL ON CLINIKAL- INSTRUMENTAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA AND THEIR MEDICO- CORRECTION CAPABILITIES**

#### **SUMMARY**

The purpose of the research was to evaluate clinical-instrumental and laboratory parameters in patients with stable strain stenocardia (SSS) depending on the level of magnesium in the blood and their medico-correction.

For this purpose, 116 patients with SSS (mean age  $53.5 \pm 1.2$  years) were examined. It was determined that the level of magnesium does not depend on the SSS functional class. Hypomagnesiumemia was most commonly found in patients with postinfarkt cardiac sclerosis (47.8%).

It has been revealed that the magnesium in the blood is accompanied by the presence of the deeper depression of the ST segment during the Treadmill test, the complicated pelvic arrhythmias, and the reduced physical tolerance of the ECG and deteriorating myocardial functional status.

It has been discovered to be higher rate of total cholesterol, triglyceride and atherogenicity index in patients with SSS who have hypomagnesium.

The increasing levels of endothelin-1 in the blood and a decrease in magnesium levels in patients with SSS are directly proportional to the violation of endothelial vasodilation. Negative correlation was found between ET-1 and magnesium levels ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

It has been determined that the application of magnerot drug with conventional treatment can result in decreased ischemia episodes in the patients, a being longer of QT interval and its dispersion, increased tolerance to physical loading, decrease in the number of lipid indications and pelvic arrhythmias, and at the same time improving the myocardial functional status.

Along with application of magnerotus result in decreases the level of ET-1 in the blood and improving endothelium's functional status.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$D_0$	– исходный диаметр
$D_1$	– диаметр на высоте реактивной гиперемии
ДП	– двойное произведение
ЖА	– желудочковые аритмии
ИА	– индекс атерогенности
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ЛЖ	– левый желудочек
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ПА	– плечевая артерия
РГ	– реактивная гиперемия
ССН	– стабильная стенокардия напряжения
С/П	– стенка-просвет
ТГ	– триглицериды
ТИМ	– толщина интима-медиа
ТТ	– тредмил тест
ФВ	– фракция выброса
ХМ ЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭТ -1	– эндотелин-1
ЭхоКГ	– эхокардиография
$\Delta D$	– изменение диаметра плечевой артерии
NO	– оксид азота
$V_{max}$	– максимальная скорость кровотока

Kağız formatı 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Sifariş 867. Tiraj 100.

---

Azərbaycan Tibb Universitetinin  
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI  
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

*Əlyazması hüququnda*

**AYTƏN DİLQƏM qızı QULİYEVA**

**SABİT GƏRGİNLİK STENOKARDİYASI OLAN  
XƏSTƏLƏRDƏ MAQNEZİUMUN SƏVİYYƏSİNİN  
KLİNİK-INSTRUMENTAL VƏ LABORATOR  
GÖSTƏRİCİLƏRƏ TƏSİRİ VƏ ONLARIN  
MEDİKAMENTOZ KORREKSİYA İMKANLARI**

3218.01 – Kardiologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün  
təqdim edilmiş dissertasiyanın

**A V T O R E F E R A T I**

BAKİ – 2018