

ДИНАМИКА УРОВНЯ МИОГЛОБИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ЭПИЗОДАМИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Бебешко С.Я., Ардаматская Т.Н., Рождественская Т.В., Бурлака А.Н., Иванова И.А.

Лаборатория артериальной гипертензии Саратовского НИИ кардиологии

Резюме

Целью исследования являлось изучение клинического значения динамики уровня миоглобина сыворотки крови у больных гипертонической болезнью с эпизодами безболевой ишемии гипертрофированного миокарда. 128 больным (из них 23 женщины) ГБ II стадии (по классификации ВОЗ, 1993 г.) в возрасте от 35 до 58 лет (средний возраст $52,3 \pm 1,2$ года) проводилась чреспищеводная стимуляция предсердий, осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ, исследовался 24-х часовой профиль сывороточного Мг. Проанализирован характер структурных и функциональных изменений миокарда, их взаимосвязь с частотой эпизодов безболевой ишемии миокарда. Установлено, что длительность безболевой депрессии сегмента ST прямо пропорционально и достоверно коррелировала с ММЛЖ ($r=0,88$ $p<0,01$). Выявлено, что группа больных ГБ II с повышением уровня Мг после ЧПСИ пробы достоверно отличалась как по количеству эпизодов безболевой депрессии сегмента ST ($12,5 \pm 2,69$ против $5,66 \pm 0,86$ $p<0,002$), так и по их продолжительности ($4,1 \pm 1,02$ против $2,45 \pm 0,41$ мин., соответственно, $p<0,001$). Определена клиническая значимость повышения уровня Мг у больных ГБ II стадии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда, безболевая ишемия, сывороточный миоглобин.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) как патологическое состояние миокарда ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. Несмотря на исходно адаптативный характер, ГЛЖ при АГ приводит к ряду негативных патофизиологических последствий. Так, развивающееся в процессе гипертонической гипертрофии, ремоделирование миокарда левого желудочка сопровождается биохимическими, структурными, электрокардиографическими изменениями кардиомиоцитов, а также изменениями коллагенового матрикса и интрамуральной коронарной циркуляции [3, 4, 5]. В работах ряда авторов показана связь ГЛЖ у больных артериальной гипертензией с частотой развития безболевой ишемии миокарда [6, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинического значения динамики уровня миоглобина сыворотки крови у больных гипертонической болезнью с эпизодами безболевой ишемии гипертрофированного миокарда. Особенно важным представлялось исследование взаимосвязи степени ГЛЖ, частоты эпизодов безболевой ишемии миокарда и выраженностью миоглобинемии.

Материалы и методы

Обследовано 128 больных (из них 23 женщины) ГБ II стадии (по классификации ВОЗ, 1993 г.), в возрасте от 35 до 58 лет. Средний возраст обследованных составил $52,3 \pm 1,2$ года, продолжительность ГБ - $7,5 \pm 2,3$ года. Симптоматический генез эссенциальной гипертензии у всех пациентов был отвергнут в результате тщательного обследования с использованием ультразвуковых, рентгенологических методик, биохимических и гормональных методов исследования крови и мочи, согласно общепринятым критериям [9]. В исследование не включались больные с перенесенным ИМ в анамнезе, сердечной недостаточностью, блокадой левой ножки пучка

Гиса, мерцательной аритмией, сопутствующими клапанными пороками сердца, почечной недостаточностью, сахарным диабетом. Все исследования проводились на фоне отмены лекарственных препаратов.

Определение функционального состояния сердца и степени гипертрофии левого желудочка проводили по данным эхокардиографии на аппарате "Arogee 3123" (США), датчик 3,25 МГц, в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Teichholtz (1976). Согласно критериям, описанным в литературе [10], выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ММЛЖ более 200 г.) отмечена в 45,3% случаев ($n=58$), умеренная гипертрофия (ММЛЖ 150-200 г.) - в 28,1% ($n=36$). В 26,6% случаев ($n=34$) ММЛЖ составила менее 150 г.

Чреспищеводную стимуляцию предсердий (ЧПСИ) проводили по стандартной методике при помощи кардиостимулятора "Cordelectro-4" (Литва). Результаты проб оценивались по клинико-электрокардиографическим критериям [11].

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили на аппарате "Holter - Premier - II - DLC 300" (США) за день до ЧПСИ и в день проведения пробы. Горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST от точки $j+80$ мсек, амплитудой более 1 мм от исходного уровня ST, продолжительностью равной или более 1 минуты и не сопровождавшееся появлением каких-либо ощущений в области сердца, расценивалось как эпизод безболевой депрессии сегмента ST. По данным холтер-мониторирования ЭКГ учитывалось количество, суммарное время безболевой депрессии сегмента ST.

Параллельно с проведением функциональных проб и холтер-мониторированием ЭКГ осуществляли отбор венозной крови исходно и через 6, 12, 24 часа с определе-

нием в ней уровня сывороточного миоглобина (Мг) радиоиммунным методом с помощью коммерческих наборов "Immunotech" (Чехия) на гамма-счетчике "Wizard-1470" ("Wallac OY", Финляндия).

Результаты исследования обработаны с использованием стандартных статистических программ (Statistica for Windows 97). Достоверность различий оценивали с применением t-критерия Стьюдента. Далее в тексте данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Холтер-мониторирование ЭКГ в покое выявило бессимптомное смещение сегмента ST на 1 мм или более в течение 1 мин или более у 16 (12,5%) больных. Частота эпизодов безболевой ишемии колебалась от 1 до 31 в течение суток, наиболее часто они возникали в период пробуждения, утренние и вечерние часы. Степень депрессии сегмента ST составляла от 1 до 2,4 мм.

Следует отметить, что, по мере увеличения ММЛЖ (развития гипертрофии ЛЖ), наблюдалось увеличение частоты и продолжительности эпизодов безболевой депрессии сегмента ST. Так, в первой группе больных (ММЛЖ < 150 г) частота эпизодов безболевой депрессии сегмента ST составила 3, продолжительность их - 4 мин, в группе с умеренной (вторая группа, ММЛЖ 150-200 г) и выраженной ГЛЖ (третья группа, ММЛЖ > 200 г) 9 и 17 мин., 14 и 31 мин, соответственно.

Исследования по изучению уровня сывороточного Мг в динамике в течение суток позволили установить, что у больных первой группы уровень Мг не превысил границ нормы и составил $41,4 \pm 4,1$ нг/мл. Напротив, у отдельных пациентов второй и, особенно, третьей группы наблюдалось повышение Мг, достигавшее верхней границы нормы, а порой и превышающее ее, что привело к росту этого показателя в среднем по группам ($52,9 \pm 8,3$ и $56,4 \pm 13,4$ нг/мл, соответственно). Это повышение уровня Мг чаще всего регистрировалось в шестичасовой интервал после эпизода безболевой депрессии сегмента ST по данным холтер-мониторирования ЭКГ.

Электрокардиографические признаки безболевой ишемии миокарда (БИМ) при проведении пробы ЧПСР выявлены у 2 (5,9%) из 34 больных первой группы, у 13 (36,1%) - второй, и у 33 (56,9%) - третьей. Таким образом, во всех группах пациентов процент положительного результата ЧПСР пробы возрастал параллельно с увеличением ММЛЖ, и наиболее высокий процент безболевой депрессии сегмента ST зарегистрирован у лиц с выраженной ГЛЖ. При анализе положительных результатов ЧПСР пробы отмечено два вида смещения сегмента ST - его депрессия (у 44 человек - 34,4%) и элевация (у 6 пациентов - 4,7%). При этом все случаи девиации сегмента ST были безболевыми.

Измерение АД при проведении ЧПСР пробы показало три типа реакции: первый - в 14,8% случаев (у 19 пациентов), когда АД оставалось на исходном уровне; второй - в 5,5% случаев (у 7 человек) оно снизилось, в среднем, на $8,5 \pm 4,1$ мм. рт. ст.; третий - в 77,3% (у 99 человек) АД увеличилось, в среднем, на $14,8 \pm 7,2$ мм. рт. ст.

Только у 3 человек из 128 (2,3%) при ЧПСР развились высокие подъемы АД, потребовавшие дополнительной терапии, что лишний раз свидетельствует о безопасности применения ЧПСР пробы у больных ГБ.

После проведения ЧПСР при холтер-мониторировании ЭКГ во всех группах обследованных возрастало как число случаев БИМ - 47 (36,7%), количество эпизодов (61), так и их суммарная продолжительность (95 мин). При этом длительность депрессии сегмента ST прямо пропорционально и достоверно коррелировала с ММЛЖ ($r=0,88$; $p<0,01$). В таблице 1 приводится динамика уровня Мг после ЧПСР у больных ГБ в зависимости от выраженности ГЛЖ.

Анализ данных, приведенных в таблице 1, показывает, что Мг достигал своего максимального уровня через 6 - 12 часов после нагрузки. Именно в этот период отмечены пиковые значения Мг в каждой группе. Обращает на себя внимание тот факт, что превышение верхней границы нормы концентрации Мг наблюдалось у лиц с выраженной и умеренной ГЛЖ. У пациентов первой группы уровень пептида в среднем по группе не выходил за рамки верхней границы нормы. Результаты проведенного корреляционного анализа подтвердили наличие тесной, прямой и достоверной связи между пиковым значением Мг и ММЛЖ ($r=0,93$; $p<0,01$).

При анализе уровня Мг внутри каждой группы отмечалось превышение границ нормы у отдельных пациентов, так: в первой группе - у 5 человек (14,7%), во второй - у 13 (36,1%) и в третьей - у 27 (46,6%). Указанное повышение Мг регистрировалось не ранее, чем через 6 часов после выполнения ЧПСР. Заслуживает внимание и то обстоятельство, что отсутствовала достоверная разница в показателях пикового значения Мг у больных с умеренной и выраженной гипертрофией ЛЖ, что предполагает общность протекающего патофизиологического процесса в миокарде.

Исходя из данных литературы о быстром выходе Мг из миоцитов при их повреждении в магистральный кровоток [12], о возможности наличия в миокарде микронекрозов у больных стенокардией [12, 13], доказанного снижения перфузии [14] и возможности развития латентной коронарной недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью [15], а также, учитывая патогенетическую общность механизмов развития болевой и безболевой ишемии миокарда,

Таблица 1

Динамика уровня миоглобина у больных ГБ после ЧПСР в зависимости от ММЛЖ

Группы больных (по ММЛЖ)	Динамика уровня миоглобина после ЧПСР (нг/мл)			
	исх.	6 ч.	12 ч.	24 ч.
1 группа (<150 г) n=34	$50,2 \pm 5,6$	$63,9 \pm 4,4$	$57,2 \pm 6,8$	$51,1 \pm 3,5$
2 группа (150-200 г) n=36	$56,2 \pm 4,3$	$79,2 \pm 11,8^*$	$74,9 \pm 11,6^*$	$57,8 \pm 13,9$
3 группа (>200 г) n=58	$62,7 \pm 3,3$	$99,7 \pm 10,8^{**}$	$94,2 \pm 13,5^*$	$67,9 \pm 8,6$

Примечание: достоверность различий * - $p<0,05$; ** - $p<0,002$.

Таблица 2

Сравнительный анализ эпизодов безболевой ишемии миокарда в зависимости от наличия повышения уровня сывороточного миоглобина

Группы больных	1 группа (без повышения Мг) n=83	2 группа (с повышением Мг) n=45
Динамика Мг в течение суток, нг/мл:		
исходно	40,58±4,5	82,32±10,1**
через 6 часов	37,48±2,6	88,76±10,4**
через 12 часов	36,9±4,4	94,48±11,4**
через 24 часа	43,8±4,1	88,39±9,6**
Количество эпизодов безболевой депрессии сегмента ST за сутки	5,66±0,86	12,5±2,69*
Средняя длительность эпизода безболевой депрессии сегмента ST за сутки, мин	2,45±0,41	4,1±1,02**

Примечание: достоверность различий * - $p < 0,002$, ** - $p < 0,001$.

можно предположить следующее.

У больных ГБ в условиях гипертрофированного миокарда, имеющего повышенную потребность в кислороде, учащение сердечных сокращений при выполнении нагрузки усугубляет ее, и у ряда пациентов может вызвать обратимые, либо необратимые повреждения определенной части кардиомиоцитов, что сопровождается динамическими изменениями уровня Мг в сыворотке крови. Очевидным является тот факт, что, чем выше степень гипертрофии ЛЖ при всех равных прочих условиях, тем выраженнее провоцирующее ишемическое воздействие нагрузки на миокард, тем выше уровень Мг и продолжительнее его подъем, тем больше, по-видимому, процент поврежденных кардиомиоцитов.

В таблице 2 проводится сравнение характеристик эпизодов безболевой депрессии сегмента ST в зависимости от динамики уровня Мг. Как следует из анализируемых данных, группа больных с повышением уровня Мг после выполнения ЧПСР пробы статистически достоверно отличалась, как по количеству эпизодов безболевой депрессии сегмента ST (12,5±2,69 против 5,66±0,86, $p < 0,002$), так и по их продолжительности (4,1±1,02 против 2,45±0,41 мин., соответственно, $p < 0,001$).

Литература

1. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. // J.Hypertens 1991; 9(2): S3-S9.
2. Юрнев А.П., Геращенко Ю.С., Дубов П.Б. О прогнозе течения заболевания у больных гипертонической болезнью с коронарной недостаточностью. // Тер. арх. 1994; 4: 9-11.
3. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. 1999; 2: 49-55.
4. Филатова Н.П., Савина Л.В., Мальшева Н.В., Метелица В.Н. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией: клинические особенности и прогностическое значение. // Кардиология. 1993; 6: 34-36.
5. Devereux R.B., Pickering T.G. Relationship between ambulatory and exercise blood pressure and cardiac structure. // Amer. Heart J. 1988; 116(4): 1124-1133.

Это является подтверждением мнения ряда авторов [16] о том, что развитие ГЛЖ и поражение мелких коронарных сосудов при артериальной гипертонии даже в отсутствие атеросклероза крупных эпикардиальных артерий может обуславливать относительную ишемию миокарда за счет уменьшения коронарного резерва гипертрофированного миокарда.

Нарушение коронарного кровообращения при ГЛЖ проявляется уменьшением вазодилатирующего резерва и недостаточной перфузией субэндокардиальных слоев миокарда, что, в свою очередь, увеличивает частоту развития ишемии миокарда, в том числе и безболевой ее формы, и, как следствие, - инфаркт миокарда или внезапную смерть, что подтверждается данными эпидемиологических исследований [1].

При годичном проспективном исследовании выделенных групп больных выявлено, что в группе пациентов с повышением уровня Мг после ЧПСР пробы частота инфаркта миокарда составила 11%, ухудшение состояния в виде стойкого повышения АД, болевых ощущений в области сердца, за грудиной, присоединения нарушений ритма отмечено у 30% больных. Положительный Мг-тест сохранялся при этом у 89% пациентов. Напротив, в группе пациентов без динамики Мг не было диагностировано ни одного случая развития ИМ. Ухудшение состояния и самочувствия (по указанным выше критериям) отмечено у 16% пациентов этой группы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения миоглобинового теста больным артериальной гипертонией с умеренной и выраженной ГЛЖ, по данным УЗИ исследования, для выявления латентно протекающей коронарной недостаточности и оптимизации дальнейшей тактики лечения.

Выводы

1. Степень гипертрофии миокарда левого желудочка играет важную роль в возникновении эпизодов безболевой ишемии миокарда у больных гипертонической болезнью.
2. Клиническое течение и прогноз заболевания в значительной мере зависит от степени гипертрофии миокарда и проявлений латентной коронарной недостаточности (положительный Мг-тест).

6. Фофанова Т.В., Юрнев А.П. "Немая" ишемия миокарда при артериальной гипертонии. // Кардиология. 1992; 9-10: 70-74.
7. Дубов П.Б., Фофанова Т.В., Остроумов Е.Н., Юрнев А.П. Миокардиальный резерв перфузии и гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью и "немой" ишемией миокарда. // Кардиология. 1994; 6: 126-128.
8. Юрнев А.П., De Quattro V., Дубов П.Б. соав. "Немая" ишемия у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. 1992; 2: 26-30.
9. Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертонии. / В: Чазов Е.И. (ред.) Руководство по кардиологии. М: Медицина; 1982. - т. 4. - 67-76.
10. Шхвацабая И.К., Юрнев А.П., Чарыев Х.Э. Регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью в процессе длительного лечения β-адренергическими блокаторами. // Кардиология. 1986; 3: 28-33.

11. Диагностические и лечебные возможности чреспищеводной электрокардиостимуляции. Методические рекомендации. Аникин В.В., Чирейкин Л.В. (ред.). Ленинград; 1990, 31.
12. Бондарева З.Г., Бредихин А.В., Шабалин А.В. Определение концентрации миоглобина в крови в диагностике нестабильной (прогрессирующей) стенокардии. // Кардиология. 1993;1:25-28.
13. Бебешко С.Я., Подземельников Е.В., Темкин Б.М., Анисимова О.М. Применение теста с чреспищеводной стимуляцией предсердий у больных ИБС для разграничения ишемии и фокального некроза миокарда. // Вестник аритмологии. 1995; 4: 29.
14. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Мордовин В.Ф. с соавт. Изучение перфузии миокарда у больных гипертонической болезнью. // Кардиология. 1992; 3: 40-42.
15. Бебешко С.Я., Рождественская Т.В. Способ диагностики латентной коронарной недостаточности у больных гипертонической болезнью. Патент РФ N2122343. Бюлл. Патенты РФ. 1998; 33.
16. Tomanek R., Chobanian A. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. // J.Amer.Coll.Cardiol. 1990; 15(3): 528-533.

Abstrat

The aim of this research was to study the clinical meaning of dynamic of blood serum mioglobine level in hypertensives with episodes of painless ishemia of hypertrophied miocardium 128 patients (23 women among them) with hypertension disease II stage (according to WHO classification, 1993) aged between 35 and 58 years (average age $25,3 \pm 1,2$ year) were treated by through-oesophagus stimulation of auricles, ECG daily monitoring was conducted, 24-hours profile of serum Mg was studied. Nature of structural and functional miocardium changes and their correlation with frequency of painless ishemia of miocardium was analized. Results: duration of painless depression of ST segment is proportionally and significantly correlated with MMLV ($r=0,88$ $p<0,01$). Group of GD II stage with high level serum Mg after TOSA-test significantly differed both in the quantity of episodes of painless depression of ST segment ($12,5 \pm 2,69$ against $5,66 \pm 0,86$, $p<0,002$) and for their duration ($4,1 \pm 1,02$ against $2,45 \pm 0,41$ min, correspondingly, $p<0,001$). Clinical moment of Mg level increase in GD II stage patients was defined.

Keywords: hypertension disease, hypertrophy of miocardium, painless ishemia, serum mioglobine

Поступила 03/01-2001

* * *