

**Динамика результатов электрокардиографических методов диагностики и некоторые показатели нейроэндокринного состояния в различные фазы овариально-менструального цикла у женщин с безболевым ишемией миокарда**

*1 Белорусский государственный медицинский университет,*

*2 УЗ «9-я городская клиническая больница»*

Статья посвящена анализу динамики результатов суточного мониторирования ЭКГ и велоэргометрического теста у женщин при проведении обследования в различные фазы овариально-менструального цикла. Исследуются показатели нейроэндокринного состояния у женщин с сохраненной менструальной функцией при наличии бессимптомного смещения сегмента ST и при сочетании его со стенокардией.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, женщины, суточное мониторирование ЭКГ, овариально-менструальный цикл, дегидроэпиандростерона сульфат, субстанция «Р».

N.P.Mitkovskaya, L.F. Mozhejko, I.V. Pateyuk, E.I. Shkrebneva, L.V. Kartun

Dynamics of electrocardiographic methods results and same parameters of the neuroendocrine status in different phases of menstrual cycle in women with silent myocardial ischemia

Belarussian State Medical University

City Clinical Hospital № 9

Abstract

This article deals with the analysis of the dynamics of ambulatory ECG (Holter) monitoring results in different phases of menstrual cycle in women. Same parameters of the neuroendocrine status in women with retaining menstrual function and silent ischemic ST-segment displacement or angina were studied.

Key words: silent myocardial ischemia, women, ambulatory ECG (Holter) monitoring, menstrual cycle, dehydroepiandrosterone sulfate, substance «P».

Введение. Рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии у женщин, склонность к атипичным формам заболевания, в том числе безболевой, связанный с этим риск усугубления ишемии и возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма, внезапной сердечной смерти, затрудненная своевременная диагностика, низкая приверженность к лечению в связи с отсутствием боли, как охранительного сигнала, тесная взаимосвязь гормонального статуса и состояния сердечно-сосудистой системы у женщин, влияние половых гормонов на функции центральной нервной системы, в том числе на синтез и модуляцию нейротрансмиттеров и нейропептидов, регулирующих формирование ноцицептивной чувствительности, обосновывают необходимость изучения патологии органов кровообращения у женщин с учетом половых особенностей и состояния их нейроэндокринного статуса [2, 3, 5, 7, 8].

Цель исследования: оценить у женщин с бессимптомным смещением сегмента ST динамику некоторых функциональных и нейроэндокринных показателей в различные фазы овариально-менструального цикла.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 40 женщин с сохраненной менструальной функцией: основную группу (ББИМ) составили 20 пациенток с выявленными методом суточного мониторирования ЭКГ эпизодами диагностически значимой депрессии сегмента ST, которые расценивались как безболевые при отсутствии субъективных ощущений согласно дневнику пациента. В группу сравнения включены женщины, у которых наряду с эпизодами бессимптомной депрессии сегмента ST наблюдалась стенокардия (группа ББИМ+С). Достоверных различий между группами

женщин с безболевым ишемией миокарда и её сочетанием со стенокардией по возрастному составу, антропометрическим характеристикам, показателям репродуктивной и менструальной функции (продолжительность овариально-менструального цикла, количество и исходы предыдущих беременностей и родов), распространенности факторов риска развития ИБС, проводимой медикаментозной терапии не отмечено (таблица 1).

**Таблица 1 – Характеристика групп женщин**

Показатель, $M \pm m$ §	ББИМ, n=20	ББИМ+С, n=20
Возраст, лет	40,84±1,59	40,23±1,68
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,7±0,72	24,44±0,6
Окружность талии, см	70,2±1,50	71,45±1,35
<b>Показатель, Me (25%-75%) §</b>		
Количество беременностей	2 (2;2)	2 (2;3)
Количество родов	2 (1;2)	2 (1;2)
Продолжительность овариально-менструального цикла, дней	28 (28;29)	28 (28;29)
САД при первичном осмотре, мм рт.ст.	145 (120;150)	150 (130;150)
ДАД при первичном осмотре, мм рт.ст.	90 (80;95)	95 (85;100)
Длительность артериальной гипертензии, лет	2,5 (2;3,33)	2,25 (1;4,08)
<b>Признак, % (абс.) §</b>		
Семейный анамнез ранней ИБС	35% (7)	40% (8)
Курение	10% (2)	10% (2)
Абдоминальное ожирение	15% (3)	10% (2)
Артериальная гипертензия (АД $\geq$ 130/85 мм рт. ст.)	65% (13)	75% (15)
Сочетание двух и более факторов риска развития ИБС	40% (8)	35% (7)

Примечание – § - достоверные различия не установлены.

Суточное мониторирование ЭКГ с трехканальной записью выполнялось на комплексе «Союз» (ООО «ДМС Передовые Технологии», Россия) по стандартной методике. Эпизоды ишемической депрессии сегмента ST расценивались как безболевые при отсутствии субъективных ощущений согласно дневнику пациента. В качестве ишемических расценивались эпизоды горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST, амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 сек. от точки j, продолжительностью 1 мин. и более, с интервалом между эпизодами не менее 1 мин [1, 3, 4, 6].

Для диагностики стресс-индуцированной ишемии миокарда и оценки индивидуальной толерантности к физической нагрузке проводили велоэргометрическую пробу с использованием системы «CARDIOVIT AT-10» (AG Schiller, Швейцария) по стандартному протоколу в положении больного сидя в седле, с применением непрерывной, ступенчато возрастающей нагрузкой. Начальная мощность нагрузки составляла 25 Вт с последующим её увеличением на 25 Вт каждые 3 минуты. Во время проведения пробы осуществляли контроль динамики ЭКГ и АД. Проба прекращалась при достижении испытуемым субмаксимальных величин ЧСС (75% от возрастной максимальной частоты) или при появлении клинических или электрокардиографических критериев прекращения пробы. Оценка результатов проб: при достижении заданной ЧСС, отсутствии клинических и электрокардиографических признаков ишемии миокарда проба расценивалась как отрицательная. Проба положительная – при появлении на ЭКГ диагностически значимой депрессии сегмента ST. Проба считалась сомнительной при развитии типичного приступа стенокардии в отсутствии ишемических изменений на ЭКГ; снижении систолического АД более чем на 10 мм рт. ст. на высоте действия провоцирующего фактора; смещения

сегмента ST до 1 мм; появлении нарушений ритма и проводимости при отсутствии ЭКГ-критериев ишемии. Не доведенная до намеченной ЧСС при отсутствии клинических, электрокардиографических признаков ишемии или дисфункции миокарда, проба расценивалась как неинформативная [1, 4].

Сывороточную концентрацию гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С)) и субстанции «Р» (наборы фирмы «DRG International», США) определяли с использованием аппарата «Multiscan» фирмы Labsystems (Финляндия) [9, 10].

Результаты исследования и их обсуждение. При проведении суточного мониторирования ЭКГ в лютеиновую фазу (ЛФ) диагностически значимая депрессия сегмента ST выявлена у 100% женщин групп исследования. При исследовании в фолликулярную фазу цикла (ФФ) у пациенток с безболевым ишемией миокарда (основная группа) ишемическая депрессия конечной части желудочкового комплекса выявлена у 9 (75%,  $p < 0,05$ ) женщин, депрессия сегмента ST до 1 мм определялась у 1 (8,3%), сочетание депрессии сегмента ST до 1 мм с формированием отрицательного зубца Т отмечено у 2 (16,7%) женщин. У женщин с сочетанием безболевого ишемии миокарда и стенокардии проведение мониторирования ЭКГ в ФФ обнаружило диагностически значимую депрессию сегмента ST у 6 (50%), смещение сегмента ST до 1 мм – у 2 (17%), сочетание депрессии сегмента ST до 1 мм с формированием отрицательного зубца Т – у 4 (33%) женщин.

Доля лиц со спонтанными эпизодами смещения конечной части желудочкового комплекса в группе женщин с безболевым ишемией миокарда больше в ЛФ, сочетание физического и эмоционального стресса провоцировали ишемию миокарда чаще в ФФ овариально-менструального цикла ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).

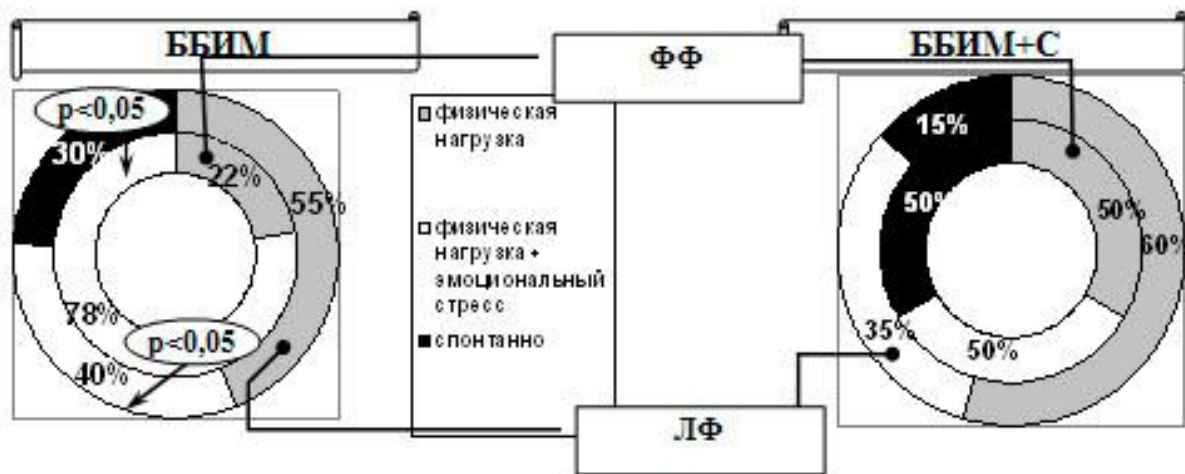


Рисунок 1 – Распределение женщин в зависимости от факторов, провоцирующих депрессию сегмента ST

У женщин с безболевым ишемией миокарда в ЛФ цикла амплитуда депрессии сегмента ST была меньше, количество эпизодов и суммарная длительность ишемии за сутки больше в сравнении со значениями показателей в группе женщин со стенокардией (BBIM+C). Повторное мониторирование ЭКГ в ФФ выявило, что показатели количества эпизодов ишемии за сутки, суммарной длительности ишемии за сутки и индекса ишемической нагрузки (ИИН) у женщин с безболевым ишемией миокарда были меньше соответствующих показателей в ЛФ овариально-менструального цикла (таблица 2).

Таблица 2 – Данные суточного мониторинга ЭКГ, М±m

Показатель	ББИМ		ББИМ+С	
	ЛФ, n=20	ФФ, n=12	ЛФ, n=20	ФФ, n=12
Амплитуда депрессии сегмента ST, мм	2,05±0,08●	1,93±0,09	2,7±0,09	2,04±0,12
Продолжительность одного эпизода ишемии, сек	202,5±16,0	148,5±18,5	117,3±8,6	166,5±24,5
Количество эпизодов ишемии за сутки	14,25±3,1 **●	5,9±1,5	6,9±1,8	8,0±2,7
Суммарная длительность ишемии за сутки, сек	2814,8±727,0 *●	834,5±26,4	796,1±20,3	1021,0±54,6
ИИН, мВ·мин	4,83±1,6 *	2,28±1,45	2,6±0,8	3,69±0,2
ЧСС ишемического эпизода, мин <sup>-1</sup>	135,4±3,0	133,0±3,1	131,2±3,4	128,2±3,5
ЧСС сутки, мин <sup>-1</sup>	78,4±1,4	75,8±1,1	78,4±1,2	78,7±1,8
ЧСС день, мин <sup>-1</sup>	84,7±1,8	80,4±1,2	84,1±1,4	83,3±1,9
ЧСС ночь, мин <sup>-1</sup>	65,9±1,2	66,4±1,8	66,3±1,4	65,3±1,9
Минимальная ЧСС, мин <sup>-1</sup>	54,9±1,2	55,2±1,7	56,4±1,04	57,1±1,6
Максимальная ЧСС, мин <sup>-1</sup>	140,8±2,6	134,1±3,7	137,5±3,96	137,0±3,6

Примечание – \* - достоверность различия при сравнении с показателями исследования в ФФ при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ ; ● - при сравнении с показателями группы ББИМ+С при  $p < 0,05$ .

Причины прекращения ВЭП, проведенной женщинам групп исследования в обе фазы овариально-менструального цикла, представлены в таблице 3. Толерантность к физической нагрузке на протяжении овариально-менструального цикла была выше в группе пациенток с безболевым ишемией миокарда (по сравнению с показателями в группе женщин со стенокардией). Показатели пороговой мощности и объема выполненной работы были выше в ФФ (в сравнении с показателями в ЛФ) у женщин как с безболевым ишемией миокарда, так и сочетанием её со стенокардией (таблица 3).

Показатель	Основная группа (ББИМ)		Группа сравнения (ББИМ+С)	
	ФФ	ЛФ	ФФ	ЛФ
	n	n	n	n
Эстрадиол, пг/мл	77,5 (50;152)	65 (47,5;72,5)	75 (57,5;92,5)	55 (40;75)
Прогестерон, нг/мл	0,4 (0,4;0,5)●	0,85 (0,7;1,05)	0,15 (0,1;0,2)	1,25 (0,7;4,2)
ФСГ, мМЕ/мл	7,5 (3;9,5)●	18 (11;71)	49 (11;82)	11 (8;41)
ЛГ, мМЕ/мл	4,55 (1,7;6,8)	43,5 (9,25;56)	14,25 (4,35;29,5)	14,5 (4;17)
Пролактин, нг/мл	13,5 (7,9;27,5)	8,8 (7,3;14,5)	9,8 (5,4;16,5)	14 (10;22)
Тестостерон, нмоль/л		2,08±0,27●		1,04±0,13

В группе женщин с безболевым ишемией миокарда в ФФ доля лиц с «сомнительным» результатом пробы меньше (16,7%), чем в ЛФ (55,5%,  $p < 0,05$ ). Структура результатов теста у женщин со стенокардией (группа сравнения) в динамике не отличалась (рисунок 2).



**Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от критериев прекращения ВЭП и гемодинамические показатели у женщин групп исследования**

Признак, абс. (%)	ББИМ		ББИМ+С	
	ЛФ, n=18	ФФ, n=12	ЛФ, n=18	ФФ, n=12
Ишемическая динамика ЭКГ	4 (22,2%)	4 (33,3%)	11 (61,1%)	5 (41,6%)
Гипертензивная реакция	1 (5,5%)	0	0	2 (16,7%)
Плохая переносимость нагрузки	3 (16,7%)	1 (8,4%)	1 (5,6%)	1 (8,3%)
Субъективные симптомы	4 (22,2%)	4 (33,3%)	4 (22,2%)	2 (16,7%)
Нарушения ритма	3 (16,7%)	0	2 (11,1%)	0
Достижение субмаксимальной ЧСС	3 (16,7%)	3 (25%)	0	2 (16,7%)
<b>Показатель, Me (25%-75%)</b>				
ЧСС исходная, мин <sup>-1</sup>	81 (72;90)	76 (69;90)	85 (76;90)	72 (68;84)
САД исходное, мм рт.ст.	130 (120;130)	120 (110;130)	130 (120;130)	120 (115;125)
ДАД исходное, мм рт.ст.	80 (70;90)	80 (75;85)	80 (80;80)	80 (70;80)
ЧСС максимальная, мин <sup>-1</sup>	133 (125;150)	139 (126;153)	124 (100;138)	127 (103;147)
САД максимальное, мм рт.ст.	165 (150;180)	170 (150;175)	170 (160;180)	175 (160;190)
ДАД максимальное, мм рт.ст.	100 (90;110)	100 (90;100)	90 (90;100)	100 (90;100)
ДП, условных единиц	226,8 (181,5;255)	213,1 (177,3;234,3)	197,3 (181;230)	201 (175;232,7)
Выполненная работа, кгм	2250 (1350;2700)*●	2700 (1350;3000)●	900 (450;1800) **	1575 (1350;3300)
Пороговая мощность, Вт	66,7 (50;66,7) *●●	75 (50;75) ●	37,5 (25;58)**	62,5 (50;75)
Время нагрузки, сек	480 (360;540)●	540 (290;570)	286 (180;420) *	360 (360;510)
Максимальное смещение сегмента ST, мм	0,8 (0,7;1,1) ●	1,2 (0,9;1,5)	1,4 (1,2;1,6) *	1,25 (1;1,4)
Продолжительность депрессии сегмента ST, сек	155 (100;225)	120 (120;165)	120 (110;140)	90 (90;105)
Время восстановления ЧСС, сек	180 (175;240)	180 (180;240)	180 (175;200)	180 (175;184)
Время восстановления АД, сек	140 (120;180)	180 (120;180)	180 (150;210)	180 (175;231)

Примечание – \* - достоверность различия при сравнении с показателями в фолликулярную фазу при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ . – ● - достоверность различия при сравнении с показателями подгруппы ББИМ+С, МФ+ при  $p < 0,05$ , ●● – при  $p < 0,01$ .

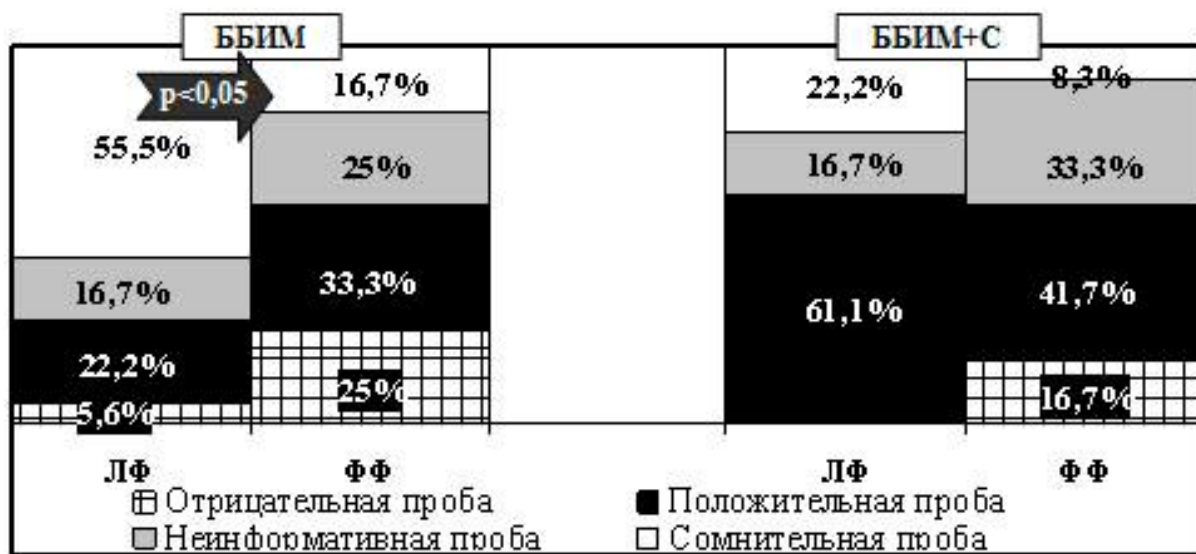


Рисунок 2 – Структура результатов ВЭП у женщин групп исследования в различные фазы овариально-менструального цикла

При анализе содержания половых гормонов в сыворотке крови выявлено, что у женщин с безболевогой ишемией миокарда уровень прогестерона в ФФ и концентрация тестостерона были выше аналогичных показателей у женщин со стенокардией. Сывороточная концентрация ФСГ у женщин с безболевогой ишемией миокарда в ФФ менструального цикла ниже показателя у женщин с сочетанием безболевогой ишемии миокарда и стенокардии (таблица 4).

Таблица 4 – Сывороточная концентрация половых и гонадотропных гормонов у женщин, Me (25%-75%); M±m

Показатель	Основная группа (ББИМ)				Группа сравнения (ББИМ+С)			
	ФФ		ЛФ		ФФ		ЛФ	
	n		n		n		n	
Эстрадиол, пг/мл	8	77,5 (50;152)	8	65 (47,5;72,5)	8	75 (57,5;92,5)	7	55 (40;75)
Прогестерон, нг/мл	8	0,4 (0,4;0,5)●	8	0,85 (0,7;1,05)	8	0,15 (0,1;0,2)	7	1,25 (0,7;4,2)
ФСГ, мМЕ/мл	8	7,5 (3;9,5)●	8	18 (11;71)	8	49 (11;82)	7	11 (8;41)
ЛГ, мМЕ/мл	8	4,55 (1,7;6,8)	8	43,5 (9,25;56)	8	14,25 (4,35;29,5)	7	14,5 (4;17)
Пролактин, нг/мл	8	13,5 (7,9;27,5)	8	8,8 (7,3;14,5)	8	9,8 (5,4;16,5)	7	14 (10;22)
Тестостерон, нмоль/л	8		8	2,08±0,27●	8		6	1,04±0,13

Примечание – ● - достоверность различия при сравнении с показателями группы ББИМ+С при  $p < 0,05$ .

Содержание субстанции «Р» у пациенток с безболевогой ишемией миокарда ( $1,42 \pm 0,23$  нг/мл,  $n=16$ ) выше показателя у женщин со стенокардией ( $0,48 \pm 0,08$  нг/мл,  $n=12$ ) (рисунок 3).

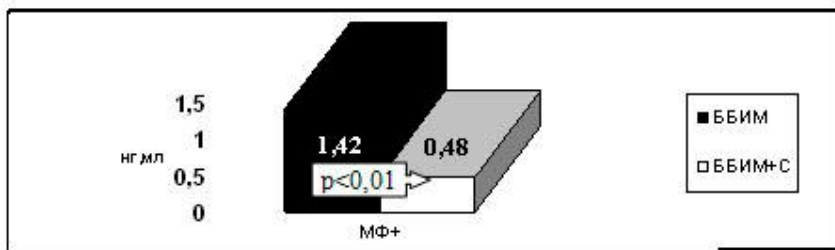


Рисунок 3 – Показатели концентрации вещества «Р»

У пациенток с бессимптомным смещением сегмента ST (n=8) содержание ДГЭА-С было выше по сравнению с показателем в группе женщин со стенокардией (n=8) при проведении исследования в ФФ ( $3,41 \pm 0,33$  мкг/мл,  $1,1 \pm 0,3$  мкг/мл) и ЛФ ( $3,0 \pm 0,2$  мкг/мл,  $0,91 \pm 0,36$  мкг/мл) овариально-менструального цикла. При анализе изменения уровня кетостероида у женщин групп исследования в различные фазы выявлено, что среднее значение показателя в ФФ выше, чем в ЛФ (рисунок 4).

Достоверность различия при сравнении с показателями группы ББИМ+С: \* - при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ . Достоверность различия при сравнении с показателями в ЛФ # - при  $p < 0,05$ .

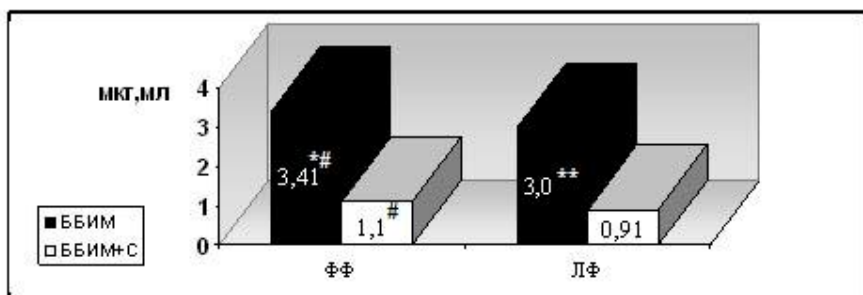


Рисунок 4 – Сывороточная концентрация ДГЭА-С, мкг/мл

Выводы. Согласно данным обследования, проведенного в обе фазы овариально-менструального цикла, можно констатировать следующее:

в лютеиновую фазу:θ

доля лиц с выявленным ишемическим смещением сегмента ST выше, чем в ФФ, ] и составляет 100%;

удельный вес лиц со спонтанными эпизодами депрессии сегмента ST у женщин ] с безболевого ишемией миокарда выше, чем в ФФ;

у пациенток основной группы больше количество эпизодов ишемии, суммарная ] длительность ишемии за сутки, ИИН по сравнению с показателями в ФФ цикла.

при проведении ВЭП женщинам с безболевого ишемией миокарда наблюдаетсяθ достоверное уменьшение доли «сомнительных» проб в структуре результатов теста в ФФ в сравнении с исследованием в ЛФ;

толерантность к физическим нагрузкам выше при проведении исследования вθ ФФ овариально-менструального цикла: пороговая мощность и объем выполненной работы были достоверно больше соответствующих показателей в ЛФ;

у женщин с безболевого ишемией миокарда выявлено увеличение содержанияθ прогестерона и снижение ФСГ в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла, более высокая концентрация тестостерона и субстанции «Р»; увеличение уровня ДГЭА-С

при проведении исследования, как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу овариально-менструального цикла.

### **Литература**

1. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.
2. Болдуева, С. А. Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия с мужчинами / С. А. Болдуева, Н. С. Третьякова // Проблемы женского здоровья. 2006. № 1. С. 64–77.
3. Митьковская, Н. П. Безболевая ишемия миокарда у женщин / Н. П. Митьковская, Э. И. Шкробнева, И. В. Патеюк // Медицинский журнал. 2008. № 4. С. 59–61.
4. Мрочек, А. Г. Диагностическая ценность нагрузочных тестов и суточного мониторирования ЭКГ в диагностике ИБС и ее осложнений у больных сахарным диабетом / А. Г. Мрочек, Д. Б. Гончарик // Рецепт. 2000. № 5. С. 67–69.
5. Омеляненко, М. Г. Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста / М. Г. Омеляненко. Иваново, Москва, 2008. 112 с.
6. Рябыкина, Г. В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. М.: Медпрактика-М, 2005. 224 с.
7. Сметник В. П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита // В кн.: Руководство по климактерию / под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. М.: МИА, 2001. С. 406—440.
8. Bello, N. Epidemiology of coronary heart disease in women / N. Bello, L. Mosca // Prog. Cardiovasc. Dis. 2004. Vol. 46. P. 287–295.
9. Genazzani, A. Dehydroepiandrosterone as neurosteroid: neuroendocrine effects in postmenopausal women / A. Genazzani, M. Stomati, F. Bernardi // J Endocrinol Invest. 1999. Vol. 22. P. 19–23.
10. Harrison, S. Substance P / S. Harrison, P. Geppetti // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2001. Vol. 33, № 6. P. 555–576