

УДК 612.115:616-008.9-08:615.22

В.А. Ищук, С.С. Наскалова

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Изменение реологических свойств крови у пациентов с метаболическим синдромом при приеме препарата Ритмокор

АННОТАЦИЯ

Инсулинорезистентность (ИР) является существенным звеном патогенеза развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается высоким риском возникновения тромбозов. Поэтому в комплексном лечении пациентов с синдромом ИР (метаболическим синдромом – МС) важно применять препараты, которые имеют положительное (или нейтральное) влияние на реологические свойства крови. Нами проведено исследование влияния препарата Ритмокор (калия и магния глюконат) на состояние гемостаза у больных с МС. Показано, что Ритмокор положительно влияет на состояние реологических свойств крови за счет улучшения липидного спектра (повышение уровня липопротеидов высокой плотности), тенденции к снижению агрегационной способности форменных элементов крови и к тромбообразованию при пробе с венозным стазом. Полученные результаты показывают потенциальную безопасность использования Ритмокора при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования.

Ключевые слова:

метаболический синдром, Ритмокор, реологические свойства крови.

Основной причиной инвалидности и смертности как в мире, так и в Украине в частности остаются заболевания сердечно-сосудистой системы [10]. В патогенезе возникновения и прогрессирования этих заболеваний большое внимание уделяется инсулинорезистентности (ИР) и ее влиянию на состояние сосудистой стенки и внутрисосудистого гемостаза [15].

Система гемостаза – это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения и, вместе с тем, поддерживающих кровь в жидком состоянии. Эта система препятствует выведению крови из циркуляторного русла, тем самым способствуя обеспечению нормального кровоснабжения органов, сохранению необходимого объема циркулирующей крови. Принято различать сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (плазменный, или вторичный) процессы свертывания крови и фибринолиза. Гемостаз реализуется в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами (звеньями): стенками кровеносных сосудов (эндотелием), клетками крови (преимущественно тромбоцитами), плазменными ферментными системами [7].

При ИР доказаны протромботические изменения в каждом из указанных выше звеньев системы гемостаза. Так, при ИР ухудшается функциональное состояние эндотелия, повышается вязкость крови, агрегационная способность форменных элементов крови и активность прокоагулянтов, а также угнетаются процессы фибринолиза [12–14]. Доказаны сдвиги плазменного гемостаза в сторону повышения тромбообразования. Так, P. Sakkinen и соавторы показали повышение у пациентов с ИР содержания витамин К-зависимых коагуляционных факторов (II, VII, IX, X) [13]. В популяционном исследовании ARIC A. Festa и соавторы выявили повышение содержания фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда при наличии ИР, особенно у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа [20]. Гиперинсулинемия приводит к повышению синтеза PAI-1 в гепатоцитах, адипоцитах и эндотелии сосудов, что приводит к угнетению фибринолиза и активации тромбообразования [17]. В исследовании Framingham Offspring Study средние уровни фактора Виллебранда, фактора VII, PAI-1 и тканевого активатора плазминогена повышались параллельно с ростом концентрации инсу-

лина [16], что свидетельствует о нарушении функции эндотелия, активации процессов коагуляции и угнетения фибринолиза.

Дислипидемия вносит существенный вклад в функциональную гиперактивность тромбоцитов. Увеличение содержания общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) вызывает патологическое усиление выделения тромбосана А2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов. Дислипидемия способствует повреждению эндотелия и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [5].

ИР имеет как прямое влияние на функциональное состояние тромбоцитов, так и косвенное – через развитие атерогенной дислипидемии и эндотелиальной дисфункции.

В патогенезе развития ИР и поражения сердечно-сосудистой системы многие исследователи указывают на хронический дефицит магния. Сам по себе дефицит магния чреват развитием разнообразных патологических состояний: артериальной гипертензии, аритмий и ИБС [11]. В исследованиях R. Lopez Ridaura и соавторов [19] показана сильная обратная связь между количеством магния, потребляемого с пищей, и риском развития диабета. Недостаток магния резко повышает риск инсульта и инфаркта миокарда. Дефицит данного иона может сопровождаться гиперагрегацией тромбоцитов и приводить к развитию сосудистой патологии [1], так как магний снижает агрегацию тромбоцитов и подавляет другие кальцийзависимые реакции в каскадах коагуляции крови.

Магний является естественным гиполипидемическим агентом за счет повышения синтеза в крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность рецепторов к нему [6].

К препаратам, которые воздействуют на различные звенья нарушений, выявляемых при ИР, можно отнести Ритмокор, в состав которого входят калиевая и магниевая соли D-глюконовой кислоты. Сама по себе глюконовая кислота является активатором петнозного шунта – альтернативного источника образования НАДФ, то есть вызывает антиишемические эффекты [4]. Благоприятное влияние Ритмокора на метаболизм обусловлено повышением активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности Na^+/K^+ -АТФазы, что, в свою очередь, способствует повышению стабильности электрофизиологических свойств кардиомиоцитов. В условиях ишемии/гипоксии Ритмокор угнетает интенсивность реакций свободнорадикального окисления липидов и белков, ограничивает снижение активности супероксиддисмутазы, уменьшает содержание молочной кислоты в кардиомиоцитах [9].

Из-за повышенной склонности к тромбообразованию у пациентов с ИР желателно использовать препараты, которые не имеют отрицательного влияния на реологические свойства крови. В клинической практике для выявления людей, в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы которых лежит ИР, используют совокупность критериев, составляющих понятие «метаболичес-

кий синдром» (МС или синдром ИР). Поэтому целью данного исследования является оценка влияния препарата Ритмокор на показатели гемостаза у лиц с МС.

Материалы и методы исследования

Обследованы 27 человек в возрасте 50–70 лет. В 1-ю группу вошли 15 здоровых людей, во 2-ю – 12 пациентов с МС по критериям IDF (2005 г.) [18].

Обследованные не имели хронических заболеваний дыхательной, нервной и эндокринной системы, патологии почек и печени. Уровень артериального давления (АД) в состоянии покоя у них не превышал 160/90 мм рт. ст.

В течение как минимум 3 нед до включения и в период исследования лица 1-й группы не принимали каких-либо препаратов, пациенты с МС получали базисную терапию – ингибитор АПФ в среднетерапевтических дозах. Так как в критерии МС входят показатели липидного обмена – то в целях корректного изучения влияния препарата на эти показатели пациенты с МС как минимум за 6 нед до включения в исследование не получали статины.

Антропометрические измерения включали определение массы тела (в кг), роста (в см), индекса массы тела (ИМТ, в $\text{кг}/\text{м}^2$), окружности талии (ОТ, в см).

Уровень глюкозы в сыворотке крови определялся глюкозооксидазным методом. Для оценки состояния липидного обмена определяли уровни общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови по стандартным биохимическим методикам на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» фирмы «Boehringer Mannheim». Расчет уровня холестерина ЛПНП проводили по общепринятым математическим формулам.

Для изучения показателей системы гемостаза проводили забор крови в силиконовую пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в объемном соотношении 1:9 (конечная концентрация цитрата в пробирке 0,38%).

Вязкость крови определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с^{-1} с расчетом индекса деформирования (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ).

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 23 LA (Биола, Россия) турбидиметрическим методом [2]. Использовали обогащенную тромбоцитами плазму. Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов по кривым светопропускания. В качестве индукторов использовали АДФ в конечной концентрации 5 $\text{мкмоль}/\text{л}$ и адреналин в конечной концентрации 1 $\text{мкмоль}/\text{л}$.

Определяли показатели коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена в цитратной сыворотке крови [3]. Концентрацию PAI-1 в цитратной сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (референтные показатели 7–43 $\text{нг}/\text{мл}$).

Пробу с венозным стазом проводили по следующей методике. В кубитальную вену устанавливали периферийный катетер с последующим забором венозной крови;

на плечо накладывали манжету и создавали в манжете давление, на 10 мм рт. ст. превышающее диастолическое АД [3]. Через 15 мин окклюзии повторно проводили забор крови. До и после пробы определяли коагулограмму.

Повторное обследование больных 2-й группы проводили после 10-дневного введения препарата Ритмокорм (10 мл 10% раствора внутривенно медленно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида).

Результаты исследования и их обсуждение

По возрасту, росту и гендерному составу группы не отличались. Больные с МС по сравнению со здоровыми людьми имели характерные отличия: наличие ожирение (увеличение ОТ и ИМТ), повышение АД, тощачковой глюкозы крови и уровня триглицеридов, а также выраженную тенденцию к снижению уровня ЛПВП. Наиболее характерным изменением среди изученных нами показателей системы гемостаза явилось угнетение у пациентов 2-й группы фибринолиза, о чем свидетельствует повышение PAI-1 (табл. 1 и 2).

Таблица 1
Характеристика состояния пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	67,5±0,9	66,3±2,2
Мужчины, %	40	42
Рост, см	164,1±1,8	167,0±4,5
Масса тела, кг	67,9±2,4	87,6±9,3*
Окружность талии, см	79,7±2,2	97,4±5,6*
Глюкоза крови, ммоль/л	5,22±0,15	5,78±0,32*
Систолическое АД, мм рт. ст.	122,5±3,6	140,0±4,4*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	74,8±2,0	82,0±2,6
Количество критериев синдрома ИР по IDF (2005)	1,13±0,24	3,29±0,18*
PAI-1, нг/мл	62,8±9,6	103,3±12,1*

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

Под влиянием приема Ритмокора отмечена положительная динамика изменения показателей липидограммы – повышение ЛПВП (см. табл. 2). Вероятно, такой эффект обусловлен известным положительным влиянием магния (одного из составляющих Ритмокора) на данный показатель [6].

Основными факторами, которые создают феномен вязкости крови, является объемная концентрация эритроцитов, свойства и состав плазмы, клеточная агрегация и деформируемость клеточных элементов [8]. У обследованных нами пациентов при наличии МС повышались вязкость крови и ИАЭ. Прием Ритмокора не повлиял на вязкость крови, однако при его приеме отмечена тенденция к снижению ИАЭ (табл. 3).

Агрегационная активность тромбоцитов имела тенденцию к повышению у обследованных 2-й группы по

Таблица 2
Показатели липидного обмена у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокормом

Показатель	1-я группа	2-я группа	
		до лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	5,92±0,31	6,02±0,48	6,03±0,56
ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,05	1,36±0,10	1,44±0,14
ЛПНП, ммоль/л	3,80±0,30	3,90±0,51	3,73±0,57
ТГ, ммоль/л	1,43±0,14	1,90±0,45*	1,92±0,39*

Таблица 3
Вязкость крови у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокормом

Показатель	1-я группа	2-я группа		
		до лечения	после лечения	
Вязкость крови, сПз при скоростях сдвига	200 с ⁻¹	3,7±0,1	3,8±0,1	3,9±0,1
	100 с ⁻¹	3,8±0,1	4,0±0,1	4,1±0,1
	50 с ⁻¹	4,1±0,1	4,2±0,1	4,3±0,1
	20 с ⁻¹	4,3±0,1	4,6±0,1*	4,6±0,2
	10 с ⁻¹	4,5±0,1	4,8±0,1*	4,8±0,2*
ИАЭ	1,11±0,01	1,14±0,01*	1,12±0,02	
ИДЭ	1,04±0,004	1,04±0,01	1,04±0,004	

сравнению со здоровыми людьми. Лечение Ритмокормом привело к незначительному снижению адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов и не изменило АДФ-индуцированную агрегацию (табл. 4).

Таблица 4
Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокормом

Показатель	1-я группа	2-я группа	
		до лечения	после лечения
Спонтанная агрегация, % опт. пл.	3,66±0,84	2,27±0,81	2,4±0,1
Адреналининдуцированная агрегация, % опт. пл.	54,1±6,67	55,7±14,4	44,3±7,98
АДФ-индуцированная агрегация, % опт. пл.	55,4±6,8	67,1±13,6	72,9±14,7

По данным коагулограммы у пациентов с МС отмечено повышение ПТИ, что указывает на более высокий риск тромбозов в этой группе. После пробы с венозным стазом у обследованных 2-й группы отмечено достоверное укорочение АЧТВ, что свидетельствует о повышенном протромбогенном потенциале. После курсового введения Ритмокора показатели коагулограммы не изменились. Однако после пробы с венозным стазом отмечено

менее выраженное укорочение АЧТВ, что говорит о благоприятном воздействии препарата на состояние системы гемостаза (табл. 5).

Таблица 5
Показатели коагулограммы у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокором

Показатель	1-я группа	2-я группа	
		до лечения	после лечения
Фибриноген	3,22±0,21	2,83±0,32	2,41±0,21
ПТИ, %	93,2±3,2	102,1±2,7*	105,4±5,3*
АЧТВ, с	35,7±1,4	33,5±1,5	33,0±2,4
После венозного стаза (15 мин)			
Изменение фибриногена	0,01±0,13	0,47±0,43	0,31±0,19
Изменение АЧТВ, с	-3,29±2,65	-7,09±1,98 [#]	-4,26±1,92

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой; [#] – изменения показателей после венозного стаза достоверны ($p < 0,05$).

Выводы

1. МС сопровождается протромботическими изменениями системы гемостаза за счет более высокой вязкости крови и агрегационной способности форменных элементов крови на фоне атерогенной дислипидемии, а также угнетения фибринолиза. Это обуславливает необходимость проведения лечебных воздействий, направленных на профилактику повышенного тромбообразования.

2. Согласно полученным нами клиническим данным препарат Ритмокор положительно влияет на состояние реологических свойств крови за счет улучшения липидного спектра (повышение ЛПВП), тенденции к снижению агрегационной способности форменных элементов крови.

3. Улучшение внутрисосудистого гомеостаза под воздействием препарата Ритмокор сопровождалось снижением тенденции к тромбообразованию при пробе с венозным стазом, о чем свидетельствует менее выраженное укорочение АЧТВ.

4. Полученные данные показывают потенциальную безопасность использования Ритмокора при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования.

Список литературы

1. Вислый А.А. Роль магния в регуляции физиологических процессов в организме / А.А. Вислый // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 6 (238). – С. 14–15.
2. Диагностические наборы и реагенты для гемоглобинометрии и исследования системы гемостаза. Сборник инструкций / А.А. Козлов, А.Л. Берковский, Н.Д. Качалова и др. – М., 2010. – 96 с.
3. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – М.–Тверь: ООО Издательство «Триада», 2005. – 227 с.

4. Козловський В.О. Взаємовідношення антиаритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної дії лікарських засобів / В.О. Козловський // Вісн. Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 1. – С. 1–2.
5. Коркушко О.В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия: / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская. – К.: Медицина, 2011. – 239 с.
6. Кривоустов С.П. О роли магния и витамина В⁶. Профилактика и лечение их дефицита у детей / С.П. Кривоустов // Здоровье ребенка. – 2008. – № 2 (11). – С. 79–82.
7. Кузник Б.И. Клеточные и гуморальные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита, 2010. – 827 с.
8. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина и др. // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269–278.
9. Липницький Т.М. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окислення ліпідів / Т.М. Липницький, В.О. Денисюк, В.О. Козловський // Буковин. мед. вісн. – 2003. – № 2. – С. 131–133.
10. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель, М.Г. Ахаладзе // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 191–210.
11. Школьников М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М.А. Школьников. – М.: Медпрактика&М, 2002. – 28 с.
12. Anfossi G. Platelet resistance to the anti-aggregating agents in the insulin resistant states / G. Anfossi, I. Russo, M. Trovati // Curr Diabetes Rev. – 2006. – Vol. 2 (4). – P. 409–430.
13. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome / P.A. Sakkinen, P. Wahl, M. Cushman et al. // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152. – P. 897–907.
14. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Eringa, P. Sipkema, V.W. van Hinsbergh // Cell Tissue Res. – 2009. – Vol. 335. – P. 165–189.
15. Ginsberg H.N. The Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus Pandemic: Part I. Increased Cardiovascular Disease Risk and the Importance of Atherogenic Dyslipidemia in Persons With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus / H.N. Ginsberg, P.R. MacCallum // J. Cardiometab Syndr. – 2009. – Vol. 4 (2). – P. 113–119.
16. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study / J.B. Meigs, M.A. Mittleman, D.M. Nathan et al. // JAMA – 2000. – Vol. 283. – P. 221–228.
17. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men / P. Bavenholm, A. Proudler,

- P. Tornvall et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1422–1429.
18. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf (accessed June 10, 2005).
19. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women / Lopez-Ridaura R., Willet W.C., Rimm E.B. [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 134–140.
20. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The insulin resistance atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. D'Agostino, L. Mykkanen et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1999. – Vol. 19. – P. 562–568.

Зміна реологічних властивостей крові у пацієнтів з метаболічним синдромом при прийомі препарату Ритмокор

В.О. Іщук, С.С. Наскалова

РЕЗЮМЕ. Інсулінорезистентність (ІР) є важливою ланкою патогенезу розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань і супроводжується високим ризиком виникнення тромбозів. Тому в комплексному лікуванні пацієнтів із синдромом ІР (метаболічним синдромом – МС) важливо застосовувати препарати, які мають позитивний (або нейтральний) вплив на реологічні властивості крові. Нами проведено дослідження впливу препарату Ритмокор (калію і магнію глюконат) на стан гемостазу хворих з МС. Показано, що Ритмокор позитивно впливає на стан реологічних властивостей крові за рахунок поліпшення ліпідного спектра (підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності), тенденції до зниження агрегаційної здатності формених елементів крові та до тромбоутворення при пробі з венозним стазом. Отримані дані показують потенційну безпеку використання Ритмокору при серцево-судинних захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком тромбоутворення.

Ключові слова: метаболічний синдром, Ритмокор, реологічні властивості крові.

Change of blood rheological properties in patients with metabolic syndrome treated with Rhythmocor

V.A. Ishchuk, S.S. Naskalova

SUMMARY. Insulin resistance (IR) is an essential link in the pathogenesis and progression of cardiovascular diseases, with a high risk of thrombosis. Therefore, in treating the patients with IR syndrome (metabolic syndrome, MS) the use should be made of the drugs producing positive or neutral effects on blood rheology. We investigated the influence of Rhythmocor (potassium and magnesium gluconate) on the hemostasis in the patients with MS. The drug Rhythmocor had positive effect on blood rheological properties seen in improved lipid profile (increase of HDL), the downward trend of blood cells aggregation and thrombosis in the venous stasis test. The results obtained indicate potential safety in using Rhythmocor for treatment of patients with cardiovascular diseases having greater risk for thrombotic events.

Key words: metabolic syndrome, Rhythmocor, rheological properties of blood.

Адрес для переписки:

Вадим Александрович Ищук

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67