

Влияние комбинированного препарата, содержащего магний и пиридоксин, на показатели гемостаза у юношей с первичным пролапсом митрального клапана

С.А. Чепурненко

Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Combination of magnesium and pyridoxine: effects on hemostasis in young men with primary mitral valve prolapse

S.A. Chepurnenko

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Определить распространенность и степень выраженности нарушений гемостаза у юношей с пролапсом митрального клапана (ПМК); оценить варианты корригирующей терапии.

Материал и методы. У 500 юношей с ПМК исследованы 16 показателей гемостаза по стандартным методикам. В группе больных со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма (n=73) с целью коррекции функционально-метаболических нарушений проведена терапия комбинацией магния с пиридоксином в течение 1 мес.

Результаты. Исходная функциональная активность тромбоцитов была на 16,9 % выше, чем в группе контроля (ГК). Количество спонтанно образующихся тромбоцитарных агрегатов в 5,8 раза превышало ГК, а дезагрегация была на 47,6 % ниже; увеличено содержание продуктов паракоагуляции: фибриногена Б, фибрин-мономерных комплексов, растворимого фибрина в 6,7, 4,28 и 5,3 раза, соответственно, по сравнению с ГК. Уменьшение концентрации эндогенного гепарина на 94,5 %, наряду с пониженной на 14,3 % выработкой антитромбина III свидетельствовали об угнетении эндогенной системы антикоагулянтной защиты. Концентрация фибриноген-гепарина и продуктов деградации фибрина превышала нормальные показатели в 2,58 и 3,38 раза. Гематокрит на 15,8 % был выше, а свободная седиментация эритроцитов на 16,4 % ниже, чем в ГК (p<0,05); агрегация эритроцитов превышала значения в ГК в 18,64 раза. Лечение снизило коагуляционный потенциал крови и повысило активность эндогенного гепарина при одновременной активации ферментативного фибринолиза.

Заключение. Терапия комбинацией магния с пиридоксином положительно действовала на показатели гемостаза. Однако отсутствие отчетливого влияния препарата на реологические свойства крови диктует необходимость включения в комплексную терапию средств, более эффективно улучшающих микроциркуляцию у юношей с ПМК.

Ключевые слова: юноши, пролапс митрального клапана, гемостаз, фибринолиз, агрегация тромбоцитов.

Aim. To study the prevalence and severity of hemostasis disturbances in young men with mitral valve prolapse (MVP) and reduced compensatory and adaptive organism potential; to assess corrective therapy variants.

Material and methods. In 500 young men with MVP, 16 hemostasis parameters were studied by standard methods. Among patients with reduced compensatory and adaptive potential (n=73), the combination of magnesium and pyridoxine (2 tablets 3 times per day for one month) was administered to correct functional and metabolic disturbances.

Results. At baseline, platelet (PL) functional activity was 16,9 % higher than in control group. The number of spontaneous PL aggregates was 5,8 times higher, disaggregation – 47,6 % lower, and levels of paracoagulation products (fibrinogen B, fibrin-monomer complexes, soluble fibrin) – by 6,7, 4,28 and 5,3 times higher, respectively, than in controls. Reduced concentration of endogenous heparin (-94,5 %; p<0,001) and decreased antithrombin III production (-14,3 %) pointed to suppression of endogenous anticoagulant protection system. Concentrations of fibrinogen-heparin and fibrin degradation products were higher than normal levels by 2,58 and 3,38 times, respectively. Hematocrit was 15,8 % higher, free red blood cell sedimentation – 16,4 % lower, and red blood cell aggregation – 18,64 times higher than in the control group. Therapy reduced blood coagulation potential and increased endogenous heparin activity, with parallel activation of enzyme fibrinolysis.

©С.А.Чепурненко, 2007

Тел.: (8(863) 263–20–81

Факс: (8(863) 253–06–11

e-mail: anton_chepurnenk@mail.ru

[Чепурненко С.А. –врач-кардиолог]

Conclusion. Magnesium and pyridoxine therapy improved hemostasis parameters investigated. The absence of clear effect on blood rheology warrants additional administration of agents actively improving microcirculation in young men with MVP.

Key words: Young men, mitral valve prolapse, hemostasis, fibrinolysis, platelet aggregation.

Исследованию гемостазиологических нарушений при пролапсе митрального клапана (ПМК) посвящено много работ. Приводятся данные об изменении агрегационной способности тромбоцитов, дефиците фактора Виллебранда, нарушении конечного этапа свертывания крови у молодых пациентов с проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в т.ч. с ПМК [1–3]. Предполагают наличие генетической связи между мезенхимальными, особенно васкулярными, и гуморальными механизмами гемостаза при ДСТ [2]. Дефицит ионов Mg^{2+} относят к возможным патогенетическим механизмам идиопатического ПМК [4]. В ряде исследований у лиц с ПМК в эритроцитах, лимфоцитах и в плазме крови отмечено пониженное содержание магния, которое коррелировало с тяжестью клинических симптомов [5]. При ПМК имеет место сниженное содержание внутритканевого магния, в условиях дефицита которого фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген в створках МК. Влияние препаратов магния на систему гемостаза ранее не изучалось.

Представляет определенный интерес оценка распространенности и степени выраженности нарушений в системе гемостаза у юношей призывного возраста с ПМК, которым предъявляются повышенные социальные требования в связи с необходимостью выполнения ими повседневных бытовых, воинских и гражданских обязанностей, а также рассмотрение вариантов корригирующей терапии.

Материал и методы

Основу работы составили результаты клинических, инструментальных и биохимических исследований, проведенных у 500 юношей призывного возраста (15–27 лет) с ПМК, средний возраст $17,78 \pm 2,43$. В качестве контроля использовали показатели 30 доноров мужского пола того же возраста без указаний в анамнезе на сердечно-сосудистые заболевания.

Для решения поставленных задач, помимо общеклинических данных, при обследовании пациентов с ПМК и здоровых лиц в день обращения в лечебное учреждение выполняли эхокардиографию на аппарате *Sim 5000 plus* с датчиком 2 МГц по стандартной методике.

У всех участников исследовали 16 показателей гемостаза. Забор крови осуществляли утром, натощак через 12–14 часов после последнего приема пищи в силиконированные пробирки с добавлением (9:1) 3,8 % раствора цитрата натрия.

Сосудисто-тромбоцитарный компонент гемостаза оценивали на основании определения количества тромбоцитов (Т) в крови с помощью электронного счетчика “Piskale”. Исследовали: спонтанную агрегацию тромбоцитов (САТ) по *Wu Noak* в модификации Тарасовой Н.И. [6]. Аденозиндифосфат (АДФ) – индуцированную агрегацию тромбоцитов (ИАТ) и способность тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации (ДА) – по методу Балуды В.П., Чекалиной С.И. и др. [7].

Для оценки коагуляционных свойств крови определяли содержание фибриногена (Ф) в плазме крови [8], фибриноге-

на Б (ФБ) [7], фибрин-мономерных комплексов (ФМК) – методом *Godal* и соавт. в модификации Лычева В.Г. [9], растворимого фибрина (РФ) – по *Lipinski V., Worowski K.* [10].

Антисвертывающую активность крови оценивали по содержанию свободного гепарина в крови (г/л) по Баркаган З.С. и Баркаган Л.З. [7] и активности антитромбина III (АТ III) (%) по *Henzen, Zoeliger* в модификации Бишевского К.М. [11].

О состоянии фибринолитической системы крови судили по общей фибринолитической активности (ОФА, мин.) эуглобулиновой фракции плазмы [12]. Определяли содержание в плазме продуктов деградации Ф и фибрина (ПДФ, г/л) определяли по *Nannigo L., Juet M.* [13], комплексов гепарина с Ф (ФГ, г/л) по Воробьеву В.Б., Голубенковой Н.И. [14].

Для оценки реологических свойств крови оценивали гематокритную величину (ГТ, %), показатели свободной седиментации эритроцитов (ССЭ, мм) по Ванькову Д.Е. [15] и агрегации эритроцитов крови (АЭ, %) с использованием расчетного способа по *Dintenfass* [15]. В соответствии с клинико-функциональным статусом из общей группы выделено 73 больных со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма. С целью коррекции обнаруженных функционально-метаболических нарушений пациентам проведена терапия комбинированным препаратом магния и пиридоксина в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 1 мес. Через 1 мес. показатели гемостаза исследовали повторно.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика показателей гемостаза у юношей с ПМК со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма и группой контроля, а также их изменение на фоне терапии магне V_6 представлены в таблице 1. Анализ параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявил на 16,9 % более высокую функциональную активность Т в основной группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Количество спонтанно образующихся в кровотоке тромбоцитарных агрегатов в 5,8 раза превышало контроль. Данный факт свидетельствовал о наличии у этих больных дисбаланса между агрегационной способностью Т и антиагрегационной активностью сосудистой стенки и определяющую роль последней в формировании этого дисбаланса. Возможно, у юношей с ПМК внутрисосудистое образование тромбоцитарных агрегатов характеризовалось низким синтезом и выделением в сосудистый кровоток самого активного антиагрегационного агента – простаглицина. Тромбоцитарные агрегаты обладали более высокой прочностью и стабильностью, о чем свидетельствовал показатель ДА, который был ниже, чем в контроле на 47,6 % ($p < 0,001$). Концентрация Т в кровотоке была на 17,8 % выше ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что объяснялось компенсаторно повышенным тромбоцитозом. После лечения V_6 , достоверно увеличилось количество Т на 11,76 %, и уменьшилась их способность к актива-

Таблица 1

Динамика показателей гемостаза у юношей с ПМК на фоне терапии (M±m)

Показатель	Контроль, (n=30)	Больные с ПМК до лечения (n=73)	Больные с ПМК после лечения (n=73)
Т (Ч10 ⁹ /л)	268,0±15,44	315,67±13,63*	352,8±12,5•
САТ, %	5,8±0,6	24,64±0,7*	22,21±0,5•
ИАТ, %	61,4±3,2	71,82±2,9*	64,1±1,8•
ДАТА, %	25,6±1,5	13,39±1,4*	14,16±1,2
Ф, г/л	3,95±0,92	2,78±0,64	2,62±0,63
ФБ, г/л	0,62±0,03	4,163±0,14*	2,8±0,19•
ФМК, г/л	0,39±0,02	1,67±0,09*	1,6±0,11
РФ, г/л	0,36±0,03	1,91±0,07*	1,7±0,06•
Г (Ч10 ⁻³), г/л	4,3±0,02	0,234±0,03*	0,34±0,04•
АТ III, %	98,2±5,4	84,09±4,5*	81,1±5,1
ОФА, мин.	162±5,15	205,85±6,12*	214,75±5,5
ПДФ, г/л	0,1±0,014	0,338±0,03*	0,21±0,05•
ФГ, г/л	0,81±0,07	2,09±0,08*	2,29±0,06•
ГТ, %	40,6±0,5	47,04±0,7*	47,33±0,6
ССЭ, мм	44,6±2,0	37,28±2,1*	35,66±2,2
АЭ, %	1,29±0,06	24,04±0,68*	25,04±0,94

Примечание: * - p<0,05 в группе больных с ПМК по сравнению с контролем; • – p<0,05 через 1 мес. после терапии по сравнению с исходными данными.

ции. Об этом свидетельствовало снижение САТ и ИАТ на 9,86 % и 10,7 % соответственно (p<0,05). Внутрисосудистая АТ являлась показателем высокого риска патологического тромбообразования. Реализация тромбогенной опасности зависела от состояния коагуляционного гемостаза.

Выявлены более высокие, чем в контроле, концентрации продуктов нарушенной коагуляции: ФБ, ФМК, РФ, при нормальном содержании Ф в крови. Уровень ФБ в 6,7 раза превышал таковой в контрольной группе (p<0,001), что наряду с неизменной концентрацией Ф объяснялось более высоким потреблением последнего в процессе свертывания, усиленным отложением его в толщину и поверхности сосудистой стенки. Надо полагать, что таким образом ФБ “участвовал” в формировании повышенной вязкости крови, что могло привести к нарушению перфузии тканей. Концентрация ФМК и РФ была в 4,28 и 5,3 раза выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Данный факт подтверждал наличие внутрисосудистого свертывания у больных с ПМК. Через 1 месяц терапии произошло достоверное снижение в крови концентрации ФБ и РФ на 32,74 % и 10,99 % соответственно (p<0,05). Это особенно важно, т. к. уменьшение концентрации продуктов распада Ф способствует уменьшению патологической АЭ.

Концентрация эндогенного Г у больных с ПМК была на 94,5 % (p<0,001) ниже, чем в группе здоровых лиц. Данный факт наряду с более низкой на 14,3 % (p<0,05) выработкой АТ III свидетельствовал об угнетении эндогенной системы антикоагулянтной защиты. Вместе с высокой агрегационной способностью Т такие изменения могли увеличить опасность развития тромбоэмболических осложнений. На фоне терапии отмечался рост концентрации Г на 45,29 %, что повышало антикоагулянтные свойства крови.

Время лизиса эуглобулинового сгустка крови у лиц с ПМК на 27 % превышало значение у здоровых юношей (p<0,01). Таким образом, несмотря на гиперактивность первичного гемостаза, более высокие коагуляционные свойства крови и пониженную выработку эндогенных антикоагулянтов, реакция системы фибринолиза отличалась торпидностью. Это приводило к дисбалансу между величиной коагуляционного потенциала и фибринолизом у юношей с ПМК. Концентрация ПДФ и ФГ превышала нормальные показатели в 3,38 и 2,58 раза (p<0,001). Это свидетельствовало о более высокой литической активности комплексов ФГ и подтверждало высокую степень компенсации в системе свертывания-фибринолиза у лиц с ПМК. На фоне терапии комбинированным препаратом обнаружена достоверная активация ферментативного фибринолиза, о чем свидетельствовал рост концентрации ФГ на 9,5 %. При этом достоверно снижалась концентрация ПДФ на 37,8 % (p<0,05). Данный факт отражал уменьшение активности неферментативного фибринолиза.

Показатель ССЭ был ниже на 16,4 % (p<0,05) по сравнению со здоровыми лицами. Это указывало на более ограниченные функциональные способности эритроцитов и могло служить дополнительным фактором, приводящим к ухудшению компенсаторно-адаптивных возможностей организма у юношей призывного возраста с ПМК. АЭ превышала значения в контроле в 18,64 раза (p<0,05), подтверждая наличие нарушений микроциркуляции (МЦ) у данной группы пациентов. Значение ГТ у юношей с ПМК на 15,8 % было выше, чем в контроле (p<0,001). Это объясняли имеющимся у больных с ПМК высоким эритроцитозом. Повышенный уровень ГТ свидетельствовал о сгущении крови и мог служить дополнительным патогенетическим фактором, усугубляющим гипоксию

миокарда и способствующим сокращению компенсаторно-адаптивных возможностей организма. Показатели ГТ, АЭ, ССЭ после терапии достоверно не изменились.

Таким образом, у юношей с ПМК и сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями обнаружены выраженные нарушения в системе МЦ. Повышенная активность ферментативного фибринолиза приводила к образованию в кровотоке легколизируемых плазменных микросгустков и являлась важным компенсаторным моментом, но не могла устранить полностью нарушения в системе МЦ и риск тромбообразования. На правоту такого вывода указывали сохраняющиеся в этой группе больных ангиопатические, гиперкоагуляционные и реологические нарушения, низкая агрегационная стабильность крови, высокие тромбоцитоз и эритроцитоз.

Выявлены достоверные изменения основных показателей гемостаза на фоне комбинированного лечения. Увеличение количества Т и достоверное снижение САТ и ИАТ могли быть опосредованы через процессы перекисного окисления липидов. Доказано, что через стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот осуществляется синтез простагландинов и лейкотриенов, а тромбоксаны, оказывающие мощное влияние на адгезивно-агрегационные свойства форменных элементов крови и МЦ, сами являются гидроперекисями [16]. Отмечено достоверное снижение в крови концентрации ФБ и РФ, и рост содержания эндогенного Г, ранее не описанные.

Литература

1. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В. и др. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клин мед* 2003; 8: 42–8.
2. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. *Гемат трансфуз* 2003;6: 13–4.
3. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь, Изд-во СтГМА 2005.
4. Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана. *Тер архив* 2000; 9: 67–70.
5. Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J, et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am J Cardiol* 1997; 79(6): 768–72.
6. Тарасова Н.И. Метод исследования спонтанной агрегации тромбоцитов. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск 1980; 94–5.
7. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск 1980; 219 с.
8. Lazar JMD. Determination of fibrinogen and fibrinolysis in small quantities of plasma. *Thromb Diath Stutgart* 1967; 17: 401.
9. Лычев В.Г. Анализ и методика распознавания основных нарушений гемостаза и условий формирования геморра-

В доступных источниках отсутствуют сведения о влиянии препаратов магния на геморрагические нарушения у больных с ПМК. Интересно мнение о том, что магний, обладая антикоагулянтными свойствами, не вызывает кровотечений [17]. Приведенные результаты позволяют объяснить уменьшение степени выраженности геморрагических расстройств при использовании соли магния у пациентов с ПМК. Несмотря на положительную динамику некоторых показателей гемостаза на фоне комбинированной терапии привести их в полное соответствие с группой контроля не удалось. Исследуемый препарат не оказал какого-либо влияния на реологические свойства крови. Все выше сказанное диктует необходимость поиска новых средств, более эффективно влияющих на гемостазиологические нарушения у юношей с ПМК со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями организма для проведения комплексной корригирующей терапии.

Выводы

Применение комбинированного препарата магния с пиридоксином у юношей с ПМК со сниженными компенсаторно-адаптивными возможностями обеспечивает уменьшение коагуляционного потенциала крови наряду с повышением активности эндогенного Г при одновременной активации ферментативного фибринолиза.

Отсутствие отчетливого влияния магне В₆ на реологические свойства крови требует включения в комплексную терапию средств, более эффективно действующих на МЦ у юношей с ПМК.

гического синдрома при лейкозах. Дисс канд мед наук. Барнаул 1975.

10. Lipinski B, Worowski K. Determination of soluble fibrin in small quantities of plasma. *Thrombos Diathes Haemorrh* 1968; 20(1–2): 44.
11. Бишевский К.М. Антитромбин III и гепаринорезистентность плазмы при ДВС-синдромах, микротромбоваскулитах и тромбозах. Автореф дисс канд мед наук. Новосибирск 1984.
12. Kowalski E, Kopek M, Niwirowski S. On evaluation of euglobulin method for determination of fibrinolysis. *J Clin Pathol* 1959; 12: 215–26.
13. Nanigo L, Juet M. Preparation and properties of anticoagulant split product of fibrinogen and its determination in plasma. *Thrombos Diathes Haemorrh* 1967; Bd 17(3–4): S440–51.
14. Воробьев В.Б., Голубенкова Н.И. Способ определения гепарин-фибриногена в плазме крови. Авторское свидетельство № 1367693 на изобретение 1987.
15. Ваньков Д.Е. Реологические свойства крови при травматическом шоке. Автореф дисс канд мед наук. Ленинград 1971.
16. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. Ленинград 1987.
17. Pierce JB. Heart healthy magnesium. Your nutritional key to cardiovascular wellness. Garden City Park; New York: Avery Publishing Group; 1994.

Поступила 09/03–2007