

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков, В.С. Чулков*

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ЦНИЛ, кафедра факультетской терапии, г. Челябинск*

В работе проведено исследование системы гемостаза у пациентов обоего пола возраста 20—45 лет с метаболическим синдромом. Обнаружены нарушения в плазменном, фибринолитическом и антикоагулянтном звене системы свертывания крови. Изменения характеризовались укорочением АПТВ, повышением концентрации фибриногена, РФМК, Д-димера и ТФРП. У женщин с метаболическим синдромом изменения в системе гемостаза выражены более отчетливо по сравнению с мужчинами.

**Ключевые слова:** гемостаз, метаболический синдром.

**Введение.** Одной из актуальных проблем современной клинической медицины является метаболический синдром (МС). По данным разных авторов распространенность данного состояния достаточно высока и в некоторых популяциях достигает 30% [1]. Интерес к изучению патогенетических закономерностей формирования и прогрессирования МС связан, с одной стороны, с высокой вероятностью развития тяжёлых прогрессирующих заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, репродуктивной систем у данной группы пациентов, а с другой — с потенциальной обратимостью метаболического синдрома. В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях показано, что метаболический синдром сопровождается изменениями в системе свертывания крови, однако гендерные различия системы гемостаза при МС изучены недостаточно [2].

**Цель работы.** Изучить состояние тромбоцитарного, плазменного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у мужчин и женщин с метаболическим синдромом.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 80 человек (36 мужчин и 44 женщины) в возрасте 20—45 лет, обратившихся к терапевту или кардиологу в поликлинику МБУЗ ГКБ № 11 г. Челябинска в 2013—2014 гг. Всем исследуемым проводили антропометрические измерения (окружность талии, рост, вес), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Уровень артериального давления измеряли по методу Короткова на обеих руках.

Лабораторное исследование системы гемостаза включало в себя определение активированного

парциального тромбопластинового времени (АПТВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена, активности антитромбина III (АТ III), хагеманзависимого фибринолиза (ХЗФ), эуглобулинзависимого фибринолиза (ЭЗФ), концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), активности плазминогена (наборы реагентов «Технология Стандарт»), концентрации Д-димера (набор реагентов «Techno-clone»), концентрации ингибитора пути тканевого фактора (ТФРП) (набор реагентов «AssayPro»). Исследовали спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов (индукторы — АДФ, адреналин, коллаген) (наборы реагентов «Технология Стандарт»).

Биохимические показатели (концентрацию глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицеридов) определяли с помощью наборов реагентов «Ольвекс Диагностикум». Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

В зависимости от наличия либо отсутствия признаков метаболического синдрома (согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, 2013) исследуемые пациенты были распределены в 4 группы, сопоставимые по возрасту:

- 1 группа (МС, женщины) — женщины с метаболическим синдромом;
- 2 группа (контроль, женщины) — женщины без признаков метаболического синдрома;
- 3 группа (МС, мужчины) — мужчины с метаболическим синдромом;

4 группа (контроль, мужчины) — мужчины без признаков метаболического синдрома.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTIKA 10,0 (StatSoft Inc., 2011, США). Данные в исследуемых группах проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Во всех исследуемых выборках распределение величин отличалось от нормального. Для определения различия сравниваемых независимых выборок использовали непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова, Вилкоксона-Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_{25\%} — Q_{75\%})$ . Статистически достоверными считали значения  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Полученные данные свидетельствовали о развитии дислипидемии при метаболическом синдроме у пациентов обоего пола (табл. 1). У мужчин и женщин 1 и 3 группы нарушения липидного обмена характеризовались статистически достоверным повышением концентрации общего холестерина, Хс-ЛПНП и триглицеридов по сравнению с группой сравнения. У женщин с МС наблюдалось снижение концентрации Хс-ЛПВП по сравнению с группой контроля. Уровень глюкозы в сыворотке крови у пациентов обоего пола с метаболическим синдромом был достоверно выше, чем у пациентов без него.

Исследование показателей системы гемостаза у лиц с МС выявило активацию плазменного звена (табл. 2). Наблюдалось укорочение АПТВ при МС по сравнению с группой контроля. Причем данный показатель был достоверно меньше у женщин с метаболическим синдромом по сравнению с мужчинами 3 группы. При МС у лиц обоего пола отмечалось увеличение концентрации фибриногена в плазме крови и растворимых фибрин-мономерных комплексов — маркеров тромбинемии, определялось повышение концентрации Д-димера. В проведенном исследовании мы обнаружили статистически значимое повышение концентрации ингибитора внешнего пути свёртывания TFPI у женщин с метаболическим синдромом по сравнению с женщинами группы 2, что свидетельствует об активации антикоагулянтной системы.

Таблица 1

**Антропометрические данные, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов,  $Me (Q_{25\%} — Q_{75\%})$**

Показатель	Группа 1 (МС, женщины) (n = 8)	Группа 2 (контроль, женщины) (n = 36)	Группа 3 (МС, мужчины) (n = 18)	Группа 4 (контроль, мужчины) (n = 18)	p
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	34,2 (33,1—38,6)	20,7 (19,2—21,6)	29,9 (29,0—31,1)	22,7 (20,7—24,0)	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,001$ $P_{1,3} < 0,01$
Окружность талии, см	101 (93—112)	70 (66—76)	103 (98—111)	81 (76—84)	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,5—6,0)	4,9 (4,6—5,5)	5,6 (5,0—6,2)	5,0 (4,7—5,2)	$P_{1,2} < 0,005$ $P_{3,4} < 0,025$
Холестерин, ммоль/л	5,9 (5,1—6,1)	4,5 (4,2—4,9)	5,8 (4,7—6,7)	4,3 (3,9—4,8)	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,01$
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,7 (1,5—2,0)	2,3 (2,1—2,6)	1,7 (1,3—1,9)	1,8 (1,5—2,1)	$P_{1,2} < 0,05$
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,2—3,5)	1,9 (1,6—2,3)	3,4 (1,9—3,9)	2,1 (1,8—2,6)	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,005$
Триглицериды, ммоль/л	1,9 (1,7—2,9)	0,8 (0,6—1,1)	2,1 (1,7—3,1)	0,7 (0,6—1,0)	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{3,4} < 0,001$

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у пациентов, Ме (Q<sub>25%</sub> — Q<sub>75%</sub>)

Показатель	Группа 1 (МС, женщины) (n = 8)	Группа 2 (контроль, женщины) (n = 36)	Группа 3 (МС, мужчины) (n = 18)	Группа 4 (контроль, мужчины) (n = 18)	p
АПТВ, с	33,4 (31,8—34,6)	36,9 (33,9—40,4)	39,8 (33,4—44,9)	38,6 (35,1—39,8)	P <sub>1,2</sub> <0,025 P <sub>1,3</sub> <0,01
МНО	1,0 (1,0—1,1)	1,1 (1,0—1,1)	1,0 (1,0—1,1)	1,0 (1,0—1,1)	
ТВ, с	16,8 (16,1—17,5)	16,8 (15,8—17,6)	16,7 (16,1—18,1)	16,4 (15,3—18,1)	
Фибриноген, г/л	4,6 (4,1—5,3)	3,8 (3,1—4,0)	4,3 (3,4—5,0)	2,9 (2,7—3,5)	P <sub>1,2</sub> <0,025 P <sub>2,4</sub> <0,01 P <sub>3,4</sub> <0,001
РФМК, мг / %	7,0 (6,3—7,8)	3,0 (3,0—3,3)	4,0 (3,0—8,0)	3,0 (3,0—3,0)	P <sub>1,2</sub> <0,001 P <sub>1,3</sub> <0,025
Активность антитромбина III, %	108,8 (103,6—110,9)	103,2 (94,2—110,9)	105,7 (94,3—113,7)	101,5 (95,6—114,7)	
TFPI, нг/мл	133,5 (99,5—151,3) n = 11	96,5 (92,3—116,5) n = 10	166,1 (123,5—182,6) n = 7	136,5 (135,7—151,3) n = 6	P <sub>1,2</sub> <0,01 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05
ХЗФ, мин	11,0 (8,5—12,0)	8,0 (7,5—10,0)	8,5 (8,0—11,0)	8,5 (7,0—9,0)	
ЭЗФ, мин	240 (160—330)	200 (180—280)	240 (180—260)	200 (160—240)	
Активность плазминогена, %	110,4 (92,7—124,3)	116,9 (102,9— 131,4)	103,5 (90,7—112,9)	102,8 (94,5—116,8)	
Д-димер, мкг/л	201,2 (32,4—364,3)	62,6 (40,2—93,5)	127,7 (83,1—200,0)	55,4 (43,4—130,5)	P <sub>1,2</sub> <0,01 P <sub>3,4</sub> <0,05
Спонтанная агрегация тромбоцитов, у. е.	0,04 (0,01—0,20)	0,18 (0,06—0,27)	0,17 (0,06—0,36)	0,18 (0,11—0,28)	
Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ 10 мкМ, %	61,2 (52,5—71,2)	67,9 (61,1—74,5)	62,1 (55,5—72,1)	62,4 (54,6—70,2)	
Агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином 60 мкМ, %	65,5 (45,4—71,6)	61,1 (53,5—69,5)	49,6 (43,2—57,3)	59,1 (46,3—66,6)	
Агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном 2 мг/мл, %	69,6 (58,7—79,0)	70,5 (64,4—75,4)	64,3 (58,6—66,4)	71,6 (60,8—78,2)	

В современных исследованиях показано, что метаболический синдром сопровождается изменениями в системе свёртывания крови. Патологические процессы происходят во всех звеньях системы гемостаза — тромбоцитарном, плазменном звене, а также затрагивают систему антикоагулянтов и фибринолитиков. В проведенной работе мы не выявили изменений в тромбоцитарном звене системы гемостаза при метаболическом синдроме. По литературным данным нарушения плазменного звена гемостаза при МС сопровождаются повыше-

нием уровня различных факторов свёртывания — II, VII, VIII, IX, X, XIII, фибриногена [3]. Во многих исследованиях доказано, что изменения плазменного звена системы гемостаза развиваются в ответ на гиперинсулинемию. Все больше появляется данных об ассоциации фактора VII, инсулинорезистентности и МС. В генетических исследованиях также была определена связь между предрасположенностью к повышенному синтезу фактора VII и низкой чувствительностью тканей к инсулину [4—6].

**Выводы**

1. Метаболический синдром у лиц обоего пола сопровождается изменениями в плазменном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза.

2. У женщин с метаболическим синдромом наблюдается повышение концентрации ТФПИ в сыворотке крови, что свидетельствует об активации антикоагулянтного звена системы гемостаза.

3. У женщин с МС отмечается более выраженная активация системы гемостаза (укорочение АПТВ, повышение РФМК) по сравнению с мужчинами с метаболическим синдромом.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Chiang D.J., Pritchard M.T., Nagy L.E. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis // *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011. Vol. 300. № 5. P. 697—702.

2. Rudnicka A.R., Rumley A., Whincup P.H., Lowe G.D., Strachan D.P. Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and me-

tabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. Vol. 9. P. 2337—2344.

3. Pérez M.P., Moore-Carrasco R., González R.D., Fuentes Q.E., Palomo G.I. Gene expression of adipose tissue, endothelial cells and platelets in subjects with metabolic syndrome (Review) // *Molecular Medicine Reports*. 2012. Vol. 5. P. 1135—1140.

4. Godsland I.F., Crook D., Proudler A.J., Stevenson J.C. Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005. Vol. 90. P. 190—197.

5. Horigome H., Katayama Y., Yoshinaga M., Kato Y., Takahashi H., Sumazaki R. Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children // *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*. 2012. Vol. 18. № 2. P. 189—194.

6. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review) // *International Journal of Molecular Medicine*. 2006. Vol. 18. P. 969—974.

## THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

*V.A. Sumerkina, V.I.S. Chulkov, V.S. Chulkov*

*State budget educational institution of higher professional education  
"South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Central Research Laboratory, Department of Faculty Therapy, Chelyabinsk*

In this paper, a study of the hemostatic system in patients of both sexes aged 20—45 years with metabolic syndrome was performed. The changes of the plasmatic, fibrinolytic and anticoagulant blood clotting system were founded. Changes were characterized by shortening of the APTT, increasing the concentration of fibrinogen, SFMC, D-dimer and TFPI. In women with the metabolic syndrome changes in the hemostatic system are more significant as compared to men.

**Key words:** hemostasis, metabolic syndrome.

**REFERENCES**

1. Chiang D.J., Pritchard M.T., Nagy L.E. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis, *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, vol. 300, no. 5, pp. 697—702.

2. Rudnicka A.R., Rumley A., Whincup P.H., Lowe G.D., Strachan D.P. Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, vol. 9, pp. 2337—2344.

3. Pérez M.P., Moore-Carrasco R., González R.D., Fuentes Q.E., Palomo G.I. Gene expression of adipose tissue, endothelial cells and platelets in subjects with metabolic syndrome (Review), *Molecular Medicine Reports*, 2012, vol. 5, pp. 1135—1140.

4. Godsland I.F., Crook D., Proudler A.J., Stevenson J.C. Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, vol. 90, pp. 190—197.

5. Horigome H., Katayama Y., Yoshinaga M., Kato Y., Takahashi H., Sumazaki R. Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children, *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*, 2012, vol. 18, no. 2, pp. 189—194.

6. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review), *International Journal of Molecular Medicine*, 2006, vol. 18, pp. 969—974.