

сердца отмечаются нарушения микроэкологии толстого кишечника.

2. У обследованных детей раннего возраста преобладали дисбиоз кишечника 2- и 3-й степеней тяжести, что осложняет течение врож-

денных септальных пороков сердца и затрудняет их коррекцию.

3. У большинства детей раннего возраста с врожденными септальными пороками сердца дисбиоз кишечника сочетается с выделением грибов рода *Candida*.

Сведения об авторе статьи:

Сафиуллина Алия Рашитовна – заочный аспирант кафедры подготовки интернов педиатров и детской кардиологии ИПО БГМУ, e-mail.: aliya-kr@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные задачи организации специализированной помощи детям с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С.Ш. Мурзабаева, И.М. Карамова, Л.В. Яковлева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 7-9.
2. Бокерия, Л.А. Современное общество и сердечно-сосудистая хирургия / Л.А. Бокерия // Тезисы докладов 5-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Новосибирск, 1999. – С. 3-6.
3. Бондаренко, В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич. – М.: КМК ScientificPress, 2003. – 224 с.
4. Бондаренко, В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // Журн. микробиологии. – 2004. – № 1. – С. 84-92.
5. Бондаренко, В.М. Дисбиотические состояния и лечебные состояния при них / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева // Вестн. РАМН. – 2005. – № 12. – С. 23-29.
6. Копанев, Ю.А. Дисбактериоз кишечника и дисбиотические реакции у детей / Ю.А. Копанев, В.А. Алешкин // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 100-103.
7. Куваева, И.Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: Диетическая коррекция / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
8. Микробная флора кишечника и пробиотики: методическое пособие / А.М. Запруднов, Л.Н. Мазанкова // – М., 2001. – 32 с.
9. Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками / А.А. Воробьев, В.М. Бондаренко, Е.А. Лыкова [и др.] // Вестн. РАМН. – 2004. – № 2. – С. 13-17.
10. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004 – 2003. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утв. приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003г. № 231). – М., 2003. – 72 с.
11. Раянова, Р.Р. Психосоматические особенности детей с врожденными пороками сердца: дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2005. – 144 с.
12. Эпштейн-Литвак, Р.В. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: методические рекомендации / Р.В. Эпштейн-Литвак, Ф.Л. Вильшанская. – М., 1977. – 20 с.
13. Kelly, D. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation / D. Kelly, S. Conway, R. Aminov // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P. 326-333.

УДК 616-005.1-08

© А.М. Терегулова, И.Г. Беляева, Л.Н. Хусаинова, Л.Н. Мингазетдинова, Э.Г. Муталова, Э.Р. Сыртланова, 2012

А.М. Терегулова, И.Г. Беляева, Л.Н. Хусаинова,
Л.Н. Мингазетдинова, Э.Г. Муталова, Э.Р. Сыртланова
СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Уфа

В статье представлены результаты исследования состояния системы гемостаза и функции эндотелия у женщин с метаболическими нарушениями. Доказано снижение антикоагулянтных свойств, свидетельствующее о нарушении функции сосудистой стенки с повышением выработки эндотелием веществ, обладающих прокоагулянтным и сниженным атромбогенным действиями как отражение нарушения функции эндотелия с накоплением факторов нарушения метаболизма

Ключевые слова: система гемостаза, эндотелий, метаболические нарушения.

А.М. Teregulova, I.G. Belyajeva, L.N. Khusainova,
L.N. Mingazetdinova, E.G. Mutalova, E.R. Sirtlanova
HAEMOSTASIS SYSTEM IN METABOLIC DISORDERS

The article relates to study results on hemostasis system status and endothelial functions in female patients with metabolic disturbances. A decline in the anticoagulant properties was demonstrated referring to a malfunction of the vascular wall with an increase in endothelial procoagulant substance production and a decrease in the nonthrombogenic effect, as mediated by endothelial functions disturbance and metabolic imbalance factors.

Key words: haemostatic system, endothelium, metabolic disturbances.

Метаболические нарушения встречаются часто среди пациентов с общесоматическими нарушениями, порой определяя прогноз многих заболеваний [1]. Основными проявлениями метаболических нарушений являются абдоминальное ожирение, гипер-

триглицеридемия, гипергликемия натощак, а также нарушения обмена мочевой кислоты, изменения системы гемостаза, эндотелиальная дисфункция [2].

В настоящее время все чаще говорят о феномене инсулинорезистентности (ИР), ко-

торая у молодых больше генетически детерминирована, а в более пожилом возрасте развивается с увеличением веса, снижением физической активности, дислипидемией. Показано, что гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия и артериальная гипертензия как факторы нарушения метаболизма повышают риск ИБС, а артериальная гипертензия всегда ассоциируется с метаболическими изменениями [3]. Ожирение и снижение физической активности почти всегда сочетаются с гиперинсулинемией, интолерантностью к глюкозе, гипертриглицеридемией, гипоальфалиппротеидемией и гипертензией [4].

Концентрация метаболического синдрома предполагает наличие кластера факторов риска, ассоциированных с резистентностью к инсулину и состоящих из гиперинсулинемии, гипертензии и дислипидемии и их отношения к сосудистой стенке. Только понимание взаимодействия между ними позволит более эффективно предотвратить или уменьшить риск возникновения ИБС [5-8].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния системы гемостаза и функции эндотелия у женщин с метаболическими нарушениями.

Материал и методы

Проведено сравнительное исследование 90 женщин в возрасте от 42 до 60 лет, имеющих артериальную гипертензию II-III степени по ВОЗ (2003) и признаки метаболических нарушений (абдоминальное ожирение, дислипидемия, гипергликемия). Диагноз артериальная гипертензия (АГ) верифицирован с учетом рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2010). Из исследования были исключены пациенты с признаками ИБС, сердечной, печеночной и почечной недостаточности, имеющие клинические признаки атеросклероза, варикозной болезни, гематологическими и гинекологическими нарушениями, страдающие сахарным диабетом (СД) 2 типа среднего и тяжелого течения. Средний возраст обследованных – 55,6±3,58 года. Контрольную группу составили 18 практически здоровых женщин от 36 до 58 лет (средний возраст 49,9±5,82 года). Все пациенты дали информированное согласие на обследование.

Избыточная масса тела была отмечена у всех больных, из них у 62 (68,8% пациенток индекс массы тела составил в среднем 31,7±0,7; у 10 (-11,1%) – свыше 40; у 16 (20,1%) < 30. В дальнейшем по наличию метаболических нарушений были сгруппирова-

ны 3 группы. В первую группу вошли 38 пациенток с АГ в сочетании с ожирением, во вторую группу – 32 больные женщины АГ в сочетании с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), третью группу составили больные СД 2 типа легкого течения в сочетании с АГ (группа сравнения). Группы были сопоставимы по возрасту. Всем пациенткам проводилось клиническое, биохимическое и инструментальное обследования (табл.1).

Таблица 1

Показатель	Исходная характеристика больных		
	1-я группа n=38	2-я группа n=32	3-я группа n=20
Возраст	53,2±4,8	55,9±3,2	58,3±1,2
Длительность АГ, лет	10,0±5,3	8,4±6,7	10,2±5,8
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8±3,2	31,6±2,6	28,6±6,3
Окружность талии, см	100,0±8,8	105,2±8,4	101,2±6,2
Систолическое АД, мм.рт.ст.	160,6±17,2	168,4±15,6	159,7±18,3
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	94,1±8,2	97,9±7,6	91,8±8,0
Частота пульса, уд.мин.	81,2±5,8	78,6±6,7	84,1±5,2

Исходное лабораторное исследование включало оценку липидного профиля (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности), сывороточной глюкозы натощак и после нагрузки 75 г глюкозы (оксидативный метод); уровня мочевого кислоты и креатинина. Состояние гемостаза проводили путем изучения коагуляционного и сосудистотромбоцитарного звеньев. Количество тромбоцитов определялось фазоконтрастным методом, агрегацию тромбоцитов фотометрическим способом, в качестве индукторов агрегации использовались ристоминин в дозе 1,2 мл и АДФ - 5 мм. Определялись степень агрегации (%), скорость агрегации (%/мин.), средний размер агрегатов (отн.ед.). Процентное содержание фактора Виллебранда определялось по ристоминин-агрегации. Углеводный обмен изучался по методу М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузиной (1962) в модификации Е.П. Ивановой (1983); активность антитромбина III (АТ III) – по методу И. Abilgaard, К.Vravem, Н.С.Vodal (1970). Инсулиновый обмен оценивали по концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой с помощью стандартных наборов. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Изучение углеводного обмена выявило увеличение постпрандиального уровня глюкозы у больных АГ с ИР, параллельно нарастал уровень инсулина, С-пептида (табл. 2). Гиперинсулинемия натощак и через 2 часа значительно нарастала у больных ожирением ИР и СД, хотя не выявлено достоверных разли-

чий уровня глюкозы натощак у больных с ожирением без ИР по сравнению с контролем. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость между ожирением по уровню ИРИ-О и наследственностью по СД ($r=0,68$; $p=0,046$). С-пептид обеспечивает контроль за функционированием бета-клеток и продукцией ими инсулина. Нами отмечено

значимое увеличение С-пептида у больных с ИР и СД, при ожирении без ИР показатель не отличался от контрольной группы.

Изучение липидного спектра выявило значимое повышение ОХС и ТГ у 68 (75,5%) больных с ожирением, причем у всех пациентов при наличии инсулинорезистентности (рис.1).

Таблица 2

Показатель	Контроль, n=18	Больные АГ с ожирением		СД+АГ, n=20
		без ИР, n=38	с ИР, n=32	
	1	2	3	4
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,42±0,12	5,48±0,18	6,18±0,38 p1-3 < 0,05	7,48±0,66 p1-4 < 0,01
Глюкоза после нагрузки, ммоль/л	4,38±0,26	5,92±0,24 p1-2 < 0,05	6,97±0,37 p1-3 < 0,01	—
ИРИ-0, мк ЕД/мл	6,34±1,26	9,21±1,71	22,86±7,72	64,73±4,85
ИРМ-2, мк ЕД/мл	15,68±2,48	23,20±5,44	63,66±5,75	127,05±10,34
С-пептид-0, нг/мл	0,67±0,06	0,90±0,13	1,70±0,11 p1-3 < 0,001	2,07±0,14 p1-4 < 0,001
С-пептид-2, нг/мл	1,01±0,33	1,46±0,19	2,89±0,28 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001	3,73±0,25 p1-4 < 0,001 p2-4 < 0,001
Мочевая к-та, мкмоль/л	266,8±54,2	310,6±62,8	322,4±67,1	320,0±65,8
Креатинин, мкмоль/л	68,7±15,1	94,4±13,8	98,1±21,6	114,8±23,4

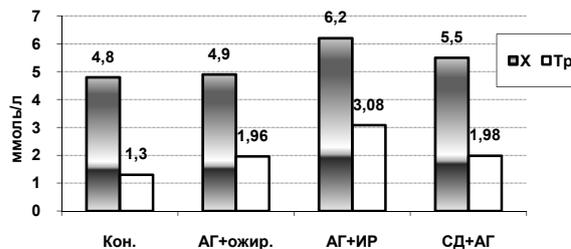


Рис. 1. Содержание липидов у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями

Нарушения в системе гемостаза у пациентов АГ с метаболическими нарушениями сопровождаются увеличением содержания фибриногена А и снижением активности антитромбина III (АТ III) (рис.2). Обнаружено повышение содержания фибриногена А во всех исследуемых группах, что определило развитие гиперкоагуляционного синдрома, параллельно нарастал протромбиновый индекс ($p<0,05$) и снижалось содержание АТ III.

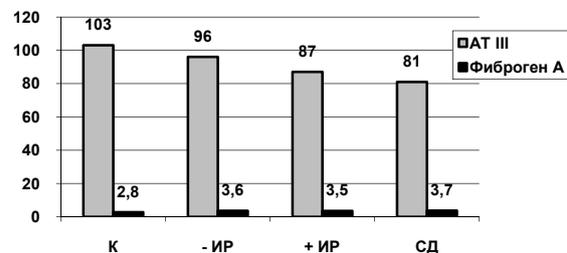


Рис. 2. Уровень фибриногена А в зависимости от нарушения углеводного обмена

Если показатели коагуляционного гемостаза не могут являться ранними признаками нарушения свертывающей системы крови, то по изучению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза можно судить о поражении со-

судистой стенки. Количество тромбоцитов у всех исследуемых групп достоверно не отличалось от контрольной группы. Спонтанная агрегация увеличивалась высоко значимо по сравнению с контролем в группе пациентов с ИР и СД ($p<0,01$), превышая контрольные величины в 3,3-2,6 раза (табл.3). Обнаружено достоверное повышение степени агрегации и среднего радиуса агрегатов при использовании индукторов. Среди показателей, отражающих индуцированную агрегацию тромбоцитов по степени агрегации и среднего радиуса агрегата, значимые различия получены у больных с инсулинорезистентностью и в группе больных СД.

Таблица 3

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с метаболическими нарушениями

Параметры	Контроль n=18	Гипергликемия			ГТГ n=68	
		без ИР n=38	с ИР n=32	СД n=20		
Кол-во тромбоцитов*10 ⁶ /л	232,61±22,6	245,72±24,4	243,23±23,5	246,32±22,6	244,3±22,8	
Спонтанная агрегация	Степень агрегации, %	1,46±0,15	1,72±0,35	3,16±0,63 p2-3<0,05	3,95±0,87 p2-4<0,005	2,50±0,23 p1-5<0,05
	Средний радиус (усл.ЕД)	1,05±0,05	1,37±0,16	1,83±0,16 p2-3<0,05	1,61±0,14	1,55±0,04
АДФ агрегация	Степень агрегации, %	60,09±2,02	57,52±3,79	68,04±4,32 p2-3<0,05	68,63±4,89 p2-4<0,05	66,8±4,14 p2-5<0,05
	Средний радиус (усл.ЕД)	6,03±0,19	8,83±0,96	9,39±0,90 p1-3<0,05	7,62±0,82	9,12±0,88 p2-5<0,05
Ристомин агрегация	Степень агрегации	65,37±4,16	65,37±4,16	76,88±4,71 p2-3<0,05	76,47±4,12 p2-4<0,05	72,16±3,86 p2-5<0,05
	Средний радиус (ЕД)	7,15±0,71	7,15±0,36	9,47±0,88 p2-3<0,05	9,43±0,73 p2-4<0,05	9,45±0,68 p2-5<0,01
Фактор Виллбранда, %	95,80±1,69	108,38±4,57	123,74±6,98 p2-3<0,05	120,66±4,88 p2-4<0,05	124,6±6,17 p<0,05	

В целом выраженное нарушение агрегации тромбоцитов зависит от инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии при наличии ожирения и гиперинсулинемии, где ИР становится фактором возрастания спонтанной агрегации. По результатам регрессионного анализа независимыми факторами, влияющими на степень спонтанной агрегации, оказались ИРИ-О ($R = 0,42$, $p = 0,005$), ИРИ -2 ($R = 0,34$; $p = 0,046$), С-пептид ($R = 0,28$; $p = 0,036$), ТГ ($R = 0,28$; $p = 0,042$).

Отмечается значимое повышение индуцированной агрегации тромбоцитов как по АДФ, так и по ристомичину по сравнению с контролем и показателями пациентов с ожирением без ИР. Повышение ристомичининдуцированной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов значимо нарастает с наличием ИР и гипертриглицеридемии, что указывает на повреждение сосудистого эндотелия у больных АГ с развитием метаболических нарушений. Это подтверждается увеличением фактора Виллебранда как предиктора эндотелиальной дисфункции. При наличии ожирения у больных АГ отмечена тенденция к повышению ФВ, но с развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности этот показатель увеличился на 29,4% и был значим по отношению к контролю ($p < 0,05$). Гипертриглицеридемия вызывала повышение ФВ на 30% ($p < 0,01$), причем при наличии ИР он был высоко значим ($132,6 \pm 7,12$ %), что подтверждает в большей степени влияние липидемии на повышение показателя и определяет степень атероматоза. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость ФВ и среднего радиуса ристомичин-

индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью от уровня глюкозы натощак ($R = 0,25$; $p = 0,042$), постпрандиальной глюкозы ($R = 0,28$; $p = 0,046$), ОХС ($R = 0,30$; $p = 0,01$), ТГ ($R = 0,50$; $p = 0,001$) и может служить ранним маркером эндотелиальной дисфункции у больных АГ в сочетании с ожирением и гиперинсулинемией, что согласуется с другими исследованиями [9].

Указанные изменения происходят на фоне снижения антикоагуляционных свойств, что свидетельствует о нарушении тромбогенной функции сосудистой стенки и дисбалансе выработки эндотелием веществ, обладающих прокоагулянтным (фактор Виллебранда) и атромбогенным (АГ III) действием и является отражением нарушения функции эндотелия с накоплением таких факторов риска метаболизма, как ожирение, дислипидемия и гиперинсулинемия в сочетании с АГ.

Выводы

1. Установлена умеренная активация коагуляционного звена гемостаза у больных с ожирением и гиперинсулинемией в сочетании с артериальной гипертензией, характеризующаяся увеличением базисных коагуляционных тестов, уровня фибриногена и снижением уровня АТ III.
2. Выявлена выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с метаболическими нарушениями, проявляющаяся в повышении спонтанной индуцированной агрегации, концентрации фактора Виллебранда, максимально выраженная при гиперинсулинемии/инсулинорезистентности.

Сведения об авторах статьи:

Терегулова Альмира Маратовна - зам. главного врача ГКБ №1, заочный аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО.

Беляева Ирина Григорьевна – врач-терапевт, к.м.н.

Хусаинова Леонора Нурфазовна - к.м.н., зав. отделением клиники БГМУ.

Мингазетдинова Лира Набиевна – д.м.н., профессор терапии и клинической фармакологии ИПО БГМУ.

Муталова Эльвира Газизовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 БГМУ.

Сыртланова Эльза Раифовна – д.м.н., гл. врач МБУЗ поликлиника №33 ГО г. Уфа РБ

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов, М.Н. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний /М.Н. Мамедов, А.М.Алферьев // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 1(1). – С. 89-97.
2. Grundy S.M., Brewer Jr. H.B., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute./Amer. Heart Associat. Conference on scientific issues related to definition.//Circul.-2004; 109:433-438.
3. Джанашия, П.Х. Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертензией как ранний метод диагностики сопутствующего метаболического синдрома// Русский медицинский журнал. –1999. – С. 116-125.
4. Гинзбург, М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома /М.М. Гинзбург, Н.Н.Крюков // Профилактика и лечение. –2002. – С. 39-47.
5. Лупанов, В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф // Русский медицинский журнал.-2003. – № 6. – С.331-339.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Матерна-Медика, 2004. – 108 с.
7. Egan B.M., Greene E.L., Good friend T.L. Insulin resistance and Cardiovascular Disease.//Am.J.Hypertens.-2001; 14:116-125.
8. Evans J.L., Goldfine J.D., Maddux B.A. et al. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cells dysfunction? // Diabetes. -2003; 52:1-8.
9. Лямина Н.П., Киричук В.Ф., Цилевич М.Д. [и др.] Функциональная активность тромбоцитов и эндотелиальный фактор расслабления у больных с артериальной гипертензией// Кардиология, основанная на доказательствах тез. докл. всерос. национал. конгресса кардиологов. – М., 2000. – С. 54.