

УДК 616-008.9+616-056.5]:612.015.3

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ СвёрТЫВАНИЯ КРОВИ, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ИЗОЛИРОВАННОМ АБДОМИНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

© 2014 В.А. Сумеркина, Вл.С. Чулков

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Поступила в редакцию 09.12.2014

В работе проведено исследование гендерных особенностей показателей системы свёртывания крови, липидного и углеводного метаболизма у пациентов с метаболическим синдромом и изолированным абдоминальным ожирением. Обнаружены изменения плазменного, фибринолитического звеньев системы гемостаза при метаболическом синдроме у пациентов обоего пола. У женщин с метаболическим синдромом определена компенсаторная активация антикоагулянтной системы. Изменения углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме характеризуются гипергликемией и дислипидемией. Значимых изменений показателей системы гемостаза, углеводного и липидного обмена у пациентов обоего пола с изолированным абдоминальным ожирением не обнаружено.

Ключевые слова: *метаболический синдром, абдоминальное ожирение, гемостаз, липидный обмен, углеводный обмен*

Современная филогенетическая теория патогенеза рассматривает метаболические расстройства с позиции нарушения эндозекологии организма, которое формируется в ответ на дисбаланс функции трофологии (питания) и локомоции (движения) [1]. Атеросклероз, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром (МС), ожирение признают метаболическими пандемиями XXI века. По данным российских и зарубежных исследований, распространённость метаболических расстройств в индустриально развитых популяциях прогрессивно увеличивается. Около 30% жителей планеты страдают избыточным весом; численность больных прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10% (рекомендации Российского научного общества кардиологов, 2009). Особую опасность представляет висцеральное ожирение с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Абдоминальным ожирением (АО) страдает от 10 до 25% населения Европы, примерно 1/3 населения США, 25% населения России [3, 4].

Несмотря на разностороннее описание клинической картины МС синдрома, некоторые гендерные аспекты данного нарушения изучены

недостаточно. В частности, сведения о состоянии системы гемостаза у мужчин и женщин с МС неоднозначны. Немногочисленны данные о гомеостазе пациентов с изолированным АО, поскольку в клинической практике этих лиц обычно считают практически здоровыми и углубленное исследование состояния их здоровья проводят редко.

Цель работы: исследовать гендерные особенности показателей системы свёртывания крови, липидного и углеводного метаболизма у пациентов с МС и изолированным АО.

Материалы и методы. В исследование было включено 95 пациентов обоего пола в возрасте 20-45 лет. Критерии включения: наличие МС (рекомендации Российского кардиологического общества, 2009) или изолированного АО, наличие информированного согласия пациента. Критерии исключения: беременность, лактация; синдром поликистозных яичников; сахарный диабет; онкологические заболевания на момент обследования либо в анамнезе; туберкулёз; ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты; психические заболевания; острые и хронические воспалительные заболевания; заболевания печени; декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания; приём гормональных препаратов.

Пациенты были распределены в 6 групп, сопоставимых по возрасту: 1 группа – женщины с МС (n=8); 2 группа – женщины с изолированным АО (n=10); 3 группа – практически здоровые

Сумеркина Вероника Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник. E-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Чулков Владислав Сергеевич, ассистент. E-mail: vschulkov@rambler.ru

женщины (группа сравнения) (n=36); 4 группа – мужчины с МС (n=18); 5 группа – мужчины с изолированным АО (n=5); 6 группа – практически здоровые мужчины (группа сравнения) (n=18).

Пациентам проводили антропометрические измерения (окружность талии, рост, вес), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Лабораторное исследование системы гемостаза включало в себя определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена, активности анти-тромбина III (АТ III), хагеманзависимого фибринолиза (ХЗФ), эуглобулинзависимого фибринолиза (ЭЗФ), концентрации растворимых фибрин-

мономерных комплексов (РФМК), концентрации плазминогена (наборы реагентов «Технология Стандарт»), концентрации Д-димера (набор реагентов «Technoclone»), концентрации ингибитора пути тканевого фактора (ТФПИ) (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.

Таблица 1. Антропометрические данные, показатели липидного и углеводного обмена, Me (Q_{25%} - Q_{75%}).

Показатель	Группа 1 (МС, жен) n=8	Группа 2 (АО, жен) n=10	Группа 3 (сравнения, жен) n=36	Группа 4 (МС, муж) n=18	Группа 5 (АО, муж) n=5	Группа 6 (сравнения, муж) n=18
ИМТ, кг/м ²	34,2 (33,1–38,6) P _{1,2} <0,005 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,01	24,5 (22,9–25,7)	20,7 (19,2–21,6)	29,9 (29,0–31,1)	26,3 (25,3 – 27,2)	22,7 (20,7–24,0)
окружность талии, см	101 (93-112) P _{1,2} <0,01 P _{1,3} <0,001	84 (82-85)	70 (66-76)	103 (98-111)	90 (86-102)	81 (76-84)
глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,5-6,0) P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,005	4,9 (4,5-5,3)	4,9 (4,6-5,5)	5,6 (5,0-6,2)	5,0 (4,7 – 5,5)	5,0 (4,7-5,2)
HbA _{1c} , %	5,4 (4,8-5,6) P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,005	4,3 (4,1-4,7)	4,2 (3,8-4,4)	5,2 (4,9-5,5)	5,0 (4,8 – 5,0)	4,2 (4,1 – 4,6)
холестерин, ммоль/л	5,9 (5,1-6,1) P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,001	4,7 (4,6-5,6)	4,5 (4,2-4,9)	5,8 (4,7-6,7)	4,4 (4,2-4,6)	4,3 (3,9-4,8)
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,7 (1,5-2,0) P _{1,3} <0,05	2,5 (1,9-2,6)	2,3 (2,1-2,6)	1,7 (1,3-1,9)	1,5 (1,4-1,7)	1,8 (1,5-2,1)
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,2-3,5) P _{1,3} <0,001	2,3 (1,8-2,5)	1,9 (1,6-2,3)	3,4 (1,9-3,9)	2,5 (2,3-2,6)	2,1 (1,8-2,6)
триглицериды, ммоль/л	1,9 (1,7-2,9) P _{1,2} <0,005 P _{1,3} <0,001	0,7 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-1,1)	2,1 (1,7-3,1)	1,0 (0,9-1,0)	0,7 (0,6-1,0)

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTIKA 10,0 (StatSoftInc., 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 $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза, $Me (Q_{25\%} - Q_{75\%})$.

Показатель	Группа 1 (МС, жен) n=8	Группа 2 (АО, жен) n=10	Группа 3 (сравнение, жен) n=36	Группа 4 (МС, муж) n=18	Группа 5 (АО, муж) n=5	Группа 6 (сравнение, муж) n=18
АПТВ, с	33,4 (31,8-34,6) $P_{1,3} < 0,025$ $P_{1,4} < 0,01$	37,4 (36,1-40,1)	36,9 (33,9-40,4)	39,8 (33,4-44,9)	37,3 (29,1-39,3)	38,6 (35,1-39,8)
МНО	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,2)	1,0 (1,0-1,1)
ТВ, с	16,8 (16,1-17,5)	16,4 (15,1-16,7)	16,8 (15,8-17,6)	16,7 (16,1-18,1)	15,8 (15,4-16,1)	16,4 (15,3-18,1)
фибриноген, г/л	4,6 (4,1-5,3) $P_{1,3} < 0,025$	3,9 (3,3-4,7)	3,8 (3,1-4,0)	4,3 (3,4-5,0)	3,4 (3,0-3,6)	2,9 (2,7-3,5)
РФМК, мг/%	7,0 (6,3-7,8) $P_{1,3} < 0,001$ $P_{1,4} < 0,025$	4,3 (3,0-6,0)	3,0 (3,0-3,3)	4,0 (3,0-8,0)	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)
активность анти-тромбина III, %	108,8 (103,6-110,9)	101,1 (90,9-134,5)	103,2 (94,2-110,9)	105,7 (94,3-113,7)	108,1 (107,5-110,8)	101,5 (95,6-114,7)
TFPI, нг/мл	133,5 (99,5-151,3) $P_{1,3} < 0,01$ $P_{1,4} < 0,05$	91,8 (89,0-105,3)	96,5 (92,3-116,5)	166,1 (123,5-182,6)	127,8 (120,4-139,5)	136,5 (135,7-151,3)
ХЗФ, мин	11,0 (8,5-12,0)	9,5 (7,0-10,0)	8,0 (7,5-10,0)	8,5 (8,0-11,0)	8,0 (6,0-9,0)	8,5 (7,0-9,0)
ЭЗФ, мин	240 (160-330)	200 (180-220)	200 (180-280)	240 (180-260)	200 (200-220)	200 (160-240)
плазмино-ген, %	110,4 (92,7-124,3)	101,1 (90,9-134,5)	116,9 (102,9-131,4)	103,5 (90,7-112,9)	107,8 (104,6-130,4)	102,8 (94,5-116,8)
Д-димер, мкг/л	201,2 (32,4-364,3) $P_{1,3} < 0,01$	100,1 (61,9-110,5)	62,6 (40,2-93,5)	127,7 (83,1-200,0)	67,8 (55,2-90,2)	55,4 (43,4-130,5)
спонтанная агрегация тромбоцитов, у.е.	0,04 (0,01-0,20)	0,22 (0,09-0,36)	0,18 (0,06-0,27)	0,17 (0,06-0,36)	0,14 (0,11-0,19)	0,18 (0,11-0,28)
агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ 10 мкМ, %	61,2 (52,5-71,2)	71,5 (62,2-79,6)	67,9 (61,1-74,5)	62,1 (55,5-72,1)	56,1 (54,6-68,8)	62,4 (54,6-70,2)
агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином 60 мкМ, %	65,5 (45,4-71,6)	63,0 (52,6-70,8)	61,1 (53,5-69,5)	49,6 (43,2-57,3)	56,7 (47,2-58,9)	59,1 (46,3-66,6)
агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном 2 мг/мл, %	69,6 (58,7-79,0)	75,5 (72,5-83,2)	70,5 (64,4-75,4)	64,3 (58,6-66,4)	72,5 (58,4-74,6)	71,6 (60,8-78,2)

Полученные результаты. У практически здоровых мужчин ИМТ достоверно выше, чем у женщин (табл. 1). Эти различия не наблюдаются у пациентов с изолированным АО, а у женщин с МС ИМТ достоверно выше, чем у мужчин. МС в нашем исследовании был диагностирован у женщин со значительным увеличением массы (ожирение 1 степени – 38%, ожирение 2 степени – 38%, ожирение 3 степени – 13%). Мужчины с МС в 50% случаев имели избыток массы тела, ожирение 1 степени было диагностировано только в 39% случаев, ожирение 2 степени – в 11%. Обращает на себя внимание и нивелирование гендерных различий в окружности талии при МС.

У пациентов с МС обоего пола концентрация глюкозы в сыворотке крови достоверно выше, чем в группе сравнения, причем у женщин с МС данный показатель отличался от пациенток с изолированным АО. Концентрация HbA_{1c} в крови при МС была повышена по сравнению с группой сравнения у лиц обоего пола. Данный показатель у женщин с МС имел отличия по сравнению с пациентками 2 группы.

Нарушения липидного обмена у исследованных нами пациентов обоего пола с МС характеризовались повышением уровней общего холестерина, Хс-ЛПНП и триглицеридов. У женщин с МС уровень холестерина Хс-ЛПВП оказался ниже по сравнению с группой сравнения. У практически здоровых пациентов выявлено достоверное отличие содержания Хс-ЛПВП у мужчин и женщин, у пациентов с АО и МС гендерные различия содержания Хс-ЛПВП отсутствуют.

Изучение показателей гемостаза у женщин с МС выявило протромбогенные изменения в коагуляционном и фибринолитическом звеньях (повышение АПТВ, фибриногена, РФМК, Д-димера в сравнении с группой сравнения). Исследование уровня ингибитора пути тканевого фактора (ТФPI) выявило его увеличение в 1,5 раза у женщин с МС по сравнению с группой 3. Различия в концентрации ТФPI у мужчин 4, 5, 6 групп не установлено. Концентрация ТФPI в пробах сыворотки мужчин всех исследуемых групп достоверно выше, чем у женщин. У мужчин при МС определяется повышение концентрации фибриногена и Д-димера по сравнению с группой сравнения.

Гендерные различия системы гемостаза при МС у мужчин и женщин можно объяснить особенностями физиологии абдоминальной жировой ткани. В нашем исследовании женщины с МС имели избыток массы тела в большей степени, чем мужчины. 88% женщин с МС имели ожирение. По литературным данным

гиперинсулинемия, являющаяся основным патогенетическим звеном МС, оказывает влияние на функционирование системы гемостаза. Все больше появляется сведений 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 [5, 6, 8]. Выдвинута гипотеза о том, что именно патология системы фибринолиза является связующим звеном между МС и последующим развитием сердечно-сосудистой патологии [2, 7]. Несмотря на многостороннее исследование системы фибринолиза у пациентов с МС, до сих пор не ясно, являются ли изменения фибринолитической системы при МС первичными, либо они формируются в ответ на уже развившуюся дисфункцию эндотелия [8].

Выводы:

1. У пациентов обоего пола с МС обнаружены изменения углеводного и липидного обмена по сравнению с практически здоровыми пациентами.

2. У пациенток с МС наблюдается снижение концентрации Хс-ЛПВП по сравнению с практически здоровыми женщинами, у мужчин с МС изменения концентрации Хс-ЛПВП не обнаружено.

3. Изменения системы гемостаза при МС у лиц обоего пола характеризуются активацией плазменного и фибринолитического звеньев, у женщин – с компенсаторной активацией антикоагулянтной системы.

4. У пациентов обоего пола при изолированном АО значимых изменений показателей углеводного, липидного обмена и системы гемостаза по сравнению с практически здоровыми пациентами не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Титов, В.Н.* Филогенетическая теория патологии. Артериальная гипертензия - тест нарушенного метаболизма. Биологические основы поражения органов-мишеней (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 5. С. 27-38.
2. *Чулков, Вл.С.* Оценка состояния гемостаза и биохимического профиля при метаболическом синдроме и изолированной артериальной гипертензии у лиц в молодом возрасте / *Вл.С. Чулков, В.А. Сумеркина, В.С. Чулков* и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 9. С. 99.
3. *Шишова, А.С.* Влияние терапии на показатели активности иммунного воспаления, нарушений упруго-эластических свойств сосудистого русла у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом / *А.С. Шишова, И.И. Горайнов, А.А. Лукашов* // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012. Т. 10. № 129. Выпуск 18/1. С. 32-35.

4. *Chiang, D.J.* Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis / *D.J. Chiang, M.T. Pritchard, L.E. Nagy* // *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011. Vol. 300. № 5. P. 697-702.
5. *Godsland, I.F.* Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome / *I.F. Godsland, D. Crook, A.J. Proudler, J.C. Stevenson* // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005. Vol. 90. P. 190-197.
6. *Horigome, H.* Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children / *H. Horigome, Y. Katayama, M. Yoshinaga et al.* // *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*. 2012. Vol. 18. № 2. P. 189-194.
7. *Meas, T.* Plasminogen activator inhibitor type-1 is an independent marker of metabolic disorders in young adults born small for gestational age / *T. Meas, S. Deghmoun, D. Chevenne et al.* // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010. Vol. 8. P. 2608-2613.
8. *Palomo, I.* Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review) / *I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco, J.M. Argiles* // *International Journal of Molecular Medicine*. 2006. Vol. 18. P. 969-974.

GENDER FEATURES OF BLOOD COAGULATION, CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM AT METABOLIC SYNDROME AND ISOLATED ABDOMINAL OBESITY

© 2014 V.A. Sumerkina, Vl.S. Chulkov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

In this paper we investigated gender-sensitive indicators of blood coagulation, lipid and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome and isolated abdominal obesity. The changes of plasma and fibrinolytic hemostasis in the metabolic syndrome in patients of both sexes are founded. In women with the metabolic syndrome defined compensatory activation of the anticoagulant system. Changes in glucose and lipid metabolism in metabolic syndrome are characterized by hyperglycemia and dyslipidemia. Significant changes of hemostasis, carbohydrate and lipid metabolism in patients of both sexes with isolated abdominal obesity were not found.

Key words: *metabolic syndrome, abdominal obesity, hemostasis, lipid metabolism, carbohydrate metabolism*