

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вероника Андреевна Сумеркина*, Владислав Сергеевич Чулков, Василий Сергеевич Чулков, Елена Васильевна Ожигина

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015728

Цель. Изучить состояние системы гемостаза и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом.

Методы. В исследование был включён 71 человек в возрасте от 20 до 44 лет. Пациенты были разделены на четыре группы, сопоставимые по возрасту: первая группа — женщины с метаболическим синдромом (n=15), вторая — практически здоровые женщины (группа контроля, n=20), третья — мужчины с метаболическим синдромом (n=19), четвертая группа — практически здоровые мужчины (группа контроля, n=17). Исследовали лабораторные показатели липидного, углеводного обмена, показатели системы гемостаза, содержание цитокинов в периферической крови.

Результаты. Установлены изменения в плазменном, фибринолитическом и антикоагулянтном звеньях при метаболическом синдроме (повышение концентрации фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера — у пациентов обоего пола; повышение уровня ингибитора пути тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена I-го типа — у женщин). При метаболическом синдроме показано повышение концентрации в периферической крови интерлейкина-6 (у мужчин и женщин), интерлейкина-10 (у женщин) и снижение содержания интерлейкина-8 (у мужчин). У женщин установлена взаимосвязь между активностью фибринолитической системы и концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. У мужчин с метаболическим синдромом была установлена взаимосвязь уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и концентрации D-димера, концентрации интерферона γ , содержания инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA. Содержание противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 коррелировало с концентрацией триглицеридов сыворотки крови.

Вывод. Метаболический синдром у пациентов молодого возраста сопровождается изменениями плазменного и фибринолитического звеньев системы гемостаза независимо от пола; при метаболическом синдроме нет гендерных различий в содержании цитокинов периферической крови, присущих практически здоровым людям.

Ключевые слова: метаболический синдром, гемостаз, цитокины, гендерные различия.

HEMOSTATIC SYSTEM STATE AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

V.A. Sumerkina, V.I.S. Chulkov, V.S. Chulkov, E.V. Ozhigina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Aim. Examine the hemostasis state and cytokine profile in patients with metabolic syndrome.

Methods. The study included 71 patients aged 20 to 44 years. Patients were allocated to four groups matched on age: the first group — females with the metabolic syndrome (n=15), the second — healthy females (control group, n=20), the third — males with the metabolic syndrome (n=19), the fourth group — healthy males (control group, n=17). Laboratory parameters of lipid, carbohydrate metabolism, hemostatic parameters, the levels of cytokines were measured in peripheral blood.

Results. Changes in plasma, fibrinolytic and anticoagulant links were revealed in metabolic syndrome (increased concentration of fibrinogen, soluble fibrin monomer complex, D-dimer — in patients of both gender, increased level of tissue factor pathway inhibitor and plasminogen activator inhibitor type 1 — in females). Metabolic syndrome was associated with an increased concentration of interleukin-6 (males and females), interleukin-10 (females) and decreased level of interleukin-8 (males) in peripheral blood. In females, the interrelation between fibrinolytic system activity and pro-inflammatory cytokines serum levels was revealed. In males with metabolic syndrome, a correlation of interleukin-6 pro-inflammatory cytokine level and D-dimer, interferon γ , insulin and insulin resistance index (HOMA) levels was discovered. The level of anti-inflammatory cytokine interleukin-10 correlated with serum triglycerides level.

Conclusion. Metabolic syndrome in patients of younger age is accompanied by changes in plasma fibrinolytic links of hemostasis, regardless of gender. In patients with metabolic syndrome, there are no gender differences in levels of peripheral blood cytokines inherent in healthy people.

Keywords: metabolic syndrome, hemostasis, cytokines, gender differences.

В последние годы в большинстве индустриально развитых стран регистрируют неуклонный рост численности пациентов с метаболическим синдромом (МС) [5, 7]. Общеизвестно, что МС, помимо изменений липидного и углеводного обмена, сопровождается дисбалансом адипокинов [2, 3, 6]. В научных публикациях последнего времени появляется всё больше сведений о дисфункции системы гемостаза при МС [11]. Распространена точка зрения на МС как на

хронический воспалительный процесс [1]. В литературе описаны изменения иммунного статуса при МС как в клеточном, так и в гуморальном звене, однако сведения авторов во многом противоречивы. Кроме того, данные о гендерных различиях состояния системы гемостаза и цитокинового профиля у пациентов с МС немногочисленны.

Цель работы — изучить состояние системы гемостаза и цитокиновый профиль у пациентов с МС.

В исследование были включены 34 пациента в возрасте от 20 до 44 лет с МС (диагноз

Таблица 1

Антропометрические данные, показатели липидного и углеводного обмена у обследованных лиц, Ме ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Показатель	Первая группа (МС, женщины; n=15)	Вторая группа (контроль, женщины; n=20)	Третья группа (МС, мужчины; n=19)	Четвёртая группа (контроль, мужчины; n=17)	p
Индекс массы тела, кг/м ²	34,2 (33,1–38,6)	20,7 (19,2–21,6)	30 (29,0–31,3)	22,7 (21,1–24,0)	p _{1,2} <0,001 p _{3,4} <0,001
Окружность талии, см	101 (93–112)	70 (66–76)	104 (98–113)	81 (76–84)	p _{1,2} <0,001 p _{3,4} <0,001
Артериальная гипертензия, число случаев (абс., %)	13 (87%)	0	14 (74%)	0	—
Холестерин, ммоль/л	5,9 (5,1–6,1)	4,5 (4,2–4,9)	5,9 (4,7–6,8)	4,4 (4,0–4,8)	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 (1,6–2,1)	p _{1,2} <0,05
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3 (2,2–3,5)	1,9 (1,6–2,3)	3,4 (1,9–4,0)	2,1 (1,9–2,6)	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
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,5–6,0)	4,9 (4,6–5,5)	5,6 (5,0–6,2)	5 (4,7–5,2)	p _{1,2} <0,005 p _{3,4} <0,025
Инсулин, мкМЕ/л	10,5 (9,5–16,1)	8,2 (6,9–9,9)	22,5 (12,6–44,3)	8,8 (6,5–13,1)	p _{1,2} <0,05 p _{3,4} <0,025
Индекс инсулинорезистентности НОМА	4 (2,4–5,7)	1,8 (1,4–2,1)	5,8 (3,3–9,3)	2,1 (1,6–2,9)	p _{1,2} <0,001 p _{3,4} <0,001

Примечание: МС – метаболический синдром, Хс-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

был выставлен в соответствии с Национальными рекомендациями Российского кардиологического общества). Группу сравнения составили 37 человек без признаков МС.

Критерии включения в исследование: наличие МС, информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

- беременность, лактация;
- синдром поликистозных яичников;
- сахарный диабет;
- венозный тромбоз на момент обследования или в анамнезе;
- онкологические заболевания на момент обследования либо в анамнезе;
- туберкулёз;
- инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека;
- психические заболевания;
- острые и хронические воспалительные заболевания в период обострения;
- приём гормональных и анти тромботических препаратов.

Лабораторное исследование включало определение показателей углеводного обмена – концентрации глюкозы (набор реаген-

тов «Вектор-Бест», Россия) и концентрации инсулина в сыворотке крови натошак (набор реагентов «Monobind», США) с расчётом индекса инсулинорезистентности НОМА [НОМА = глюкоза натошак (ммоль/л) × инсулин натошак (мкМЕ/мл) / 22,5]; показателей липидного обмена в сыворотке крови натошак – концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов (наборы реагентов «Ольвекс-Диагностикум», Россия).

Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле Фридвальда (при уровне триглицеридов менее 4,5 ммоль/л):

холестерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л) = общий холестерин – холестерин липопротеидов высокой плотности – (триглицериды / 2,2).

Лабораторное исследование системы гемостаза включало определение активированного парциального тромбопластинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, концентрации фибриногена, активности анти тромбина III, Хагеман-зависимого

фибринолиза, эуглобулин-зависимого фибринолиза, концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, активности плазминогена (наборы реагентов «Технология Стандарт», Россия), концентрации D-димера (набор реагентов «Technoclone», Австрия), концентрации ингибитора пути тканевого фактора (набор реагентов «AssayPro», США).

Исследовали спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов (индукторы — аденозиндифосфат, адреналин, коллаген; наборы реагентов «Технология Стандарт», Россия).

В сыворотке крови определяли содержание интерлейкинов-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, интерферонов α и γ , моноцитарного хемотаксического белка 1-го типа (наборы реагентов «Вектор-Бест», Россия).

Исследование выполнено на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе «Biochem Analette» («НТИ», США), автоматическом коагулометре «Siemens» (Германия), лазерном агрегометре «БИОЛА ЛА-230А» (Россия), автоматическом иммуноферментном анализаторе «Personal Lab» («Adaltis», Италия).

Пациенты были разделены на четыре группы, сопоставимые по возрасту: первая группа — женщины с МС (n=15), вторая — практически здоровые женщины (группа контроля, n=20), третья — мужчины с МС (n=19), четвёртая группа — практически здоровые мужчины (группа контроля, n=17).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7,0 (StatSoft Inc., 2006, США). Для определения различия сравниваемых независимых выборок использовали непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова, Уилкоксона, Манна-Уитни. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q_{25%}–Q_{75%}). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Антропометрические данные, показатели углеводного и липидного обмена пациентов с МС представлены в табл. 1. У пациентов в обеих группах с МС было обнаружено статистически значимое повышение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и глюкозы по сравнению с контрольными группами. Содержание холе-

стерина липопротеидов высокой плотности было снижено у женщин с МС, у мужчин различий с группой контроля установлено не было. Концентрация инсулина у пациентов с МС была достоверно выше, чем в соответствующих контрольных группах. Индекс НОМА, свидетельствующий об инсулинорезистентности, при МС превышал таковой у практически здоровых пациентов.

Установленные изменения липидного и углеводного обмена при МС можно объяснить избытком висцеральных адипоцитов, которые не имеют рецепторов к инсулину, однако синтезируют комплекс гуморальных регуляторов, оказывающих паракринное действие и влияющих на состояние липидного обмена, функциональную активность эндотелия, тромбоцитарный и плазменный гемостаз, функционирование системы антикоагулянтов и фибринолитиков [12]. Инсулинорезистентность, по мнению большинства исследователей, признана основным патогенетическим звеном МС [2, 6], что нашло подтверждение в нашей работе.

По мнению M. de la Fuente и соавт. [8], A. Xu и соавт. [15] и других исследователей, наблюдаемые при МС инсулинорезистентность, гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперурикемия индуцируют дисфункцию клеток эндотелия сосудов, системы гемостаза, клеточного и гуморального иммунитета, а также способствуют её прогрессированию.

Лабораторное исследование показателей системы гемостаза у пациентов с МС выявило изменения в плазменном, фибринолитическом и антикоагулянтном звеньях (табл. 2).

В обеих группах с МС было обнаружено увеличение концентрации фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, концентрации D-димера. В группе женщин с МС также было установлено укорочение активированного парциального тромбопластинового времени по сравнению с контрольной группой. Мы обнаружили статистически значимое повышение концентрации ингибитора внешнего пути свёртывания у женщин с МС по сравнению с женщинами второй группы, что может свидетельствовать об активации антикоагулянтной системы. Определено двукратное повышение концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 у женщин с МС. Рост содержания данных компонентов свидетельствует не только об изменениях системы гемостаза, но также о дисфункции

Таблица 2

Показатели системы гемостаза в исследуемых группах, Ме ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$)

Показатель	Первая группа (МС, женщины; n=15)	Вторая группа (контроль, жен- щины; n=20)	Третья группа (МС, мужчины; n=19)	Четвёртая груп- па (контроль, мужчины; n=17)	p
АПТВ, с	33,4 (31,8–34,6)	36,9 (33,9–40,4)	39,7 (31,9–44,9)	39 (36,1–39,8)	$p_{1,2} < 0,025$
МНО	1 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,1)	1 (1,0–1,1)	1 (1,0–1,1)	
ТВ, с	16,8 (16,1–17,5)	16,8 (15,8–17,6)	16,6 (16,1–18,1)	16,2 (15,3–17,7)	
Фибриноген, г/л	4,6 (4,1–5,3)	3,8 (3,1–4,0)	4,4 (3,4–5,0)	3 (2,7–3,5)	$p_{1,2} < 0,025$ $p_{3,4} < 0,001$
Активность анти- тромбина III, %	108,8 (103,6–110,9)	103,2 (94,2–110,9)	108,4 (94,3–118,1)	103,7 (95,6–114,7)	—
TFPI, нг/мл	133,5 (99,5–151,3)	96,5 (92,3–116,5)	122,4 (85,8–166,1)	110 (71,0–137,4)	$p_{1,2} < 0,01$
ХЗФ, мин	11 (8,5–12,0)	8 (7,5–10,0)	9 (8,0–12,0)	8 (7,0–9,0)	—
ЭЗФ, мин	240 (160–330)	200 (180–280)	240 (180–260)	200 (160–240)	—
Активность плазми- ногена, %	110,4 (92,7–124,3)	116,9 (102,9–131,4)	103,5 (90,7–112,9)	105,3 (94,7–116,8)	—
РФМК, мг/дл	7 (6,3–7,8)	3 (3,0–3,3)	6 (3,0–8,0)	3 (3,0–3,0)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,025$
D-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)	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,05$
PAI-1, нг/мл	254,4 (185,7–388,4)	563,3 (354,1–669,6)	464,5 (323,9–636,2)	341,6 (243,9–496,6)	$p_{1,2} < 0,025$ $p_{3,4} < 0,05$
Спонтанная агрега- ция тромбоцитов, у.е.	0,04 (0,01–0,20)	0,18 (0,06–0,27)	0,21 (0,06–0,36)	0,18 (0,11–0,28)	—
Агрегация тромбоци- тов, индуцированная АДФ (10 мкМ), %	61,2 (52,5–71,2)	67,9 (61,1–74,5)	61,2 (55,5–72,1)	63 (57,2–70,2)	—
Агрегация тромбо- цитов, индуцирован- ная адреналином (60 мкМ), %	65,5 (45,4–71,6)	61,1 (53,5–69,5)	49,6 (43,2–58,3)	60,7 (47,3–66,6)	—
Агрегация тромбоци- тов, индуцированная коллагеном (2 мг/мл), %	69,6 (58,7–79,0)	70,5 (64,4–75,4)	64,3 (58,6–66,4)	71,8 (61,4–78,2)	—

Примечание: МС – метаболический синдром; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ТВ – тромбиновое время; TFPI – ингибитор пути тканевого фактора; ХЗФ – Хагеман-зависимый фибринолиз; ЭЗФ – эуглобулин-зависимый фибринолиз; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; АДФ – аденозиндифосфат.

эндотелия у пациенток с МС. Подобных изменений у мужчин обнаружено не было.

Корреляционный анализ полученных данных позволил установить у мужчин с МС сильную положительную связь ($r=0,65$) между окружностью талии и концентрацией фибриногена и между индексом массы тела и концентрацией растворимых фиб-

рин-мономерных комплексов ($r=0,53$), что отражает возможную роль избытка висцеральных адипоцитов в нарушении функций системы гемостаза. В исследованиях зарубежных авторов [13], напротив, была установлена взаимосвязь между концентрацией фибриногена и окружностью талии только у женщин.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови в исследуемых группах, Ме (Q_{25%}-Q_{75%})

Показатель	Первая группа (МС, женщины; n=15)	Вторая группа (контроль, жен- щины; n=20)	Третья группа (МС, мужчины; n=19)	Четвёртая груп- па (контроль, мужчины; n=17)	p
ИЛ-1β, пг/мл	3,1 (2,7-10,1)	2,6 (2,1-3,9)	3,2 (2,2-4,8)	4 (2,8-6,7)	p _{2,4} <0,05
ИЛ-2, пг/мл	10 (5,8-10,3)	9,9 (8,8-10,2)	9,8 (8,5-10,2)	9,5 (8,8-10,3)	—
ИЛ-4, пг/мл	2,9 (2,7-3,1)	2,8 (2,7-3,0)	3,2 (2,8-3,4)	3 (2,9-3,2)	p _{2,4} <0,025
ИЛ-6, пг/мл	6,8 (3,7-11,6)	3,9 (3,0-4,7)	6,2 (4,1-7,1)	3,8 (3,1-4,6)	p _{1,2} <0,025 p _{3,4} <0,025
ИЛ-8, пг/мл	29,2 (19,0-121,4)	47,6 (22,4-137,5)	32,1 (12,8-113,9)	48 (42,8-90,8)	p _{3,4} <0,05
ИЛ-10, пг/мл	6,8 (4,9-7,6)	4,9 (4,1-5,5)	5,7 (5,3-7,1)	6,1 (5,0-7,0)	p _{1,2} <0,05 p _{2,4} <0,05
ИФН α , пг/мл	11,8 (9,3-23,6)	12,1 (11,1-13,9)	13,6 (11,8-16,1)	12,9 (11,6-15,5)	—
ИФН γ , пг/мл	22,1 (21,1-23,7)	21,2 (20,2-21,9)	21,9 (21,2-23,9)	22,2 (21,7-23,3)	p _{2,4} <0,025
МСП-1, пг/мл	198,1 (132,0-311,7)	125,3 (101,2-201,1)	173,9 (141,8-231,9)	155,4 (114,7-176,5)	—

Примечание: МС – метаболический синдром; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; МСП-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.

Концентрация ингибитора пути тканевого фактора в нашем исследовании не различалась у мужчин с МС и практически здоровых мужчин и была в пределах референсных значений, однако коррелировала с концентрацией инсулина ($r=0,47$) и индексом инсулинорезистентности НОМА ($r=0,46$). Этот факт может свидетельствовать, с одной стороны, о компенсаторных механизмах, направленных на ограничение свёртывания крови, активированного в условиях инсулинорезистентности, а с другой – об изменении функций клеток эндотелия.

Полученные нами результаты согласуются с данными [9, 10, 12], которые подчёркивают роль резистентности к инсулину в формировании изменений системы гемостаза при МС.

Содержание цитокинов в периферической крови в исследуемых группах представлено в табл. 3. У мужчин и женщин в группах с МС было обнаружено статистически значимое повышение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с практически здоровыми людьми. У мужчин с МС выявлено снижение содержания ИЛ-8 относительно контрольной группы, а у женщин с МС – повышение концентрации ИЛ-10 по сравнению с контрольной группой.

Известно, что в норме до 30% уровня циркулирующего ИЛ-6 синтезируется в жировой ткани, причём продукция ИЛ-6 значительно выше в висцеральном пуле жира, чем в подкожном. Повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови при МС может быть реализовано посредством нескольких патогенетических механизмов. Во-первых, моноциты циркулирующей крови у пациентов с МС повышают секрецию ИЛ-6. Во-вторых, активация макрофагов происходит не только в крови, но и локально в висцеральной жировой ткани.

Доказано, что количество макрофагов в жировой ткани возрастает пропорционально усреднённому размеру адипоцитов и индексу массы тела. Активированные макрофаги в свою очередь могут стимулировать выброс провоспалительных цитокинов адипоцитами [4, 14]. Кроме того, при абдоминальном ожирении наблюдается индукция апоптоза висцеральных адипоцитов, что приводит к «замусориванию» межклеточной среды и активации системного воспалительного ответа. Гипергликемия и дислипидемия при МС также являются индукторами синтеза провоспалительных цитокинов. Повышение концентрации ИЛ-10 у женщин при МС можно рассматривать в качестве ком-

пенсаторного механизма, ограничивающего воспалительный процесс.

У женщин с МС была обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем D-димера и концентрацией провоспалительных цитокинов сыворотки крови — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона γ ($r=0,79, 0,93, 0,79$ и $0,77$ соответственно). Содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 коррелировало с активностью плазминогена ($r=0,96$ и $0,86$ соответственно). Таким образом, у женщин установлена взаимосвязь между активностью фибринолитической системы и концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

У мужчин с МС была установлена взаимосвязь уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 и концентрации D-димера ($r=0,47$), концентрации интерферона γ и содержания инсулина ($r=0,48$) и индекса НОМА ($r=0,49$). Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 коррелировало с концентрацией триглицеридов сыворотки крови ($r=0,63$).

Исследуемые показатели цитокинового профиля у практически здоровых лиц имели гендерные различия. Так, концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона γ у здоровых женщин была статистически значимо ниже, чем у мужчин. Различий в содержании цитокинов сыворотки крови у мужчин и женщин с МС нами обнаружено не было.

Нарушения углеводного, липидного обмена, дисбаланс адипокинов в совокупности с изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов при МС изменяют функциональные возможности клеток иммунной системы. Можно предположить, что длительность течения синдрома инсулинорезистентности, генетические особенности, сопутствующая патология и другие обстоятельства могут влиять на темпы и особенности развития иммунодефицитного состояния у пациентов с МС, однако этот вопрос требует дополнительных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Метаболический синдром у пациентов молодого возраста сопровождается изменениями плазменного (повышение концентрации фибриногена) и фибринолитического (повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера) звеньев системы гемостаза независимо от пола. У женщин молодого возраста при метаболическом синдроме повы-

шено содержание ингибитора активатора плазминогена-1, а также ингибитора внешнего пути тканевого фактора.

2. У мужчин с метаболическим синдромом обнаружена прямая сильная связь между окружностью талии и концентрацией фибриногена, между индексом массы тела и уровнем растворимых фибрин-мономерных комплексов, между концентрацией инсулина и содержанием ингибитора пути тканевого фактора.

3. У женщин с метаболическим синдромом концентрация D-димера коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов — интерлейкинов-1 β , -6 и -8, интерферона γ , у мужчин — только с концентрацией интерлейкина-6, уровень интерферона γ напрямую связан с концентрацией инсулина сыворотки крови у мужчин.

4. При метаболическом синдроме не обнаруживаются гендерных различий в содержании цитокинов периферической крови, присущих практически здоровым людям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведунова М.В., Конторщикова К.Н., Добротина Н.А. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме // Вестн. ННГУ им. Лобачевского. Сер. Биология. — 2008. — №2. — С. 87-90. [Vedunova M.V., Kontorshchikova K.N., Dobrotina N.A. The grade of endogenous intoxication at metabolic syndrome. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. Seriya: Biologiya*. 2008; 2: 87-90. (In Russ.)]
2. Куршаков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Анчикова Л.И. и др. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме // Казанский мед. ж. — 2011. — Т. 92, №2. — С. 173-176. [Kurshakov A.A., Saifutdinov R.G., Anchikova L.I. et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 92 (2): 173-176. (In Russ.)]
3. Сумеркина В.А., Чулков Вл.С. Гендерные особенности системы свертывания крови, углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и изолированном абдоминальном ожирении // Изв. Самарского НЦ РАН. — 2014. — Т. 16, №5. — С. 1422-1426. [Sumerkina V.A., Chulkov V.I.S. Gender features of blood coagulation, carbohydrate and lipid metabolism at metabolic syndrome and isolated abdominal obesity. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014; 16 (5): 1422-1426. (In Russ.)]
4. Трошина И.А., Гагина Т.А., Петров И.М., Медведева И.В. Метаболический синдром как проявление взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем // Вестн. ННГУ. Сер. Биол., клин. мед. — 2006. — Т. 4, №3. — С. 92-101. [Troshina I.A., Gagina T.A., Petrov I.M., Medvedeva I.V. Metabolic syndrome as an indicator of the link between nervous, endocrine and immune systems. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2006; 4 (3): 92-101. (In Russ.)]
5. Шушова А.С., Горайнов И.И., Лукашов А.А. Влияние терапии на показатели активности иммунного воспаления, нарушений упруго-эластических свойств сосудистого русла у больных артериальной гипертензии

ей с метаболическим синдромом // Науч. вед. Белгородского гос. ун-та. Сер. Мед. фарм. — 2012. — Т. 18, №10. — С. 67-72. [Shishova A.S., Gorjajnov I.I., Lukashov A.A. The influence of therapy on indices of immune inflammation, abnormalities of blood stream elastans at hypertensive patients with a metabolic syndrome. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012; 18 (10): 67-72. (In Russ.)]

6. Akanji A.O., Smith R.J. The insulin-like growth factor system, metabolic syndrome, and cardiovascular disease risk // *Met. Synd. Rel. Disord.* — 2012. — Vol. 10, N 1. — P. 3-13.

7. Chiang D.J., Pritchard M.T., Nagy L.E. Obesity, diabetes mellitus, and liver fibrosis // *AJP — Gastrointest. Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300, N 5. — P. 697-702.

8. De la Fuente M., de Castro N.M. Obesity as a model of premature immunosenescence // *Curr. Immunol. Rev.* — 2012. — Vol. 8, N 1. — P. 63-75.

9. 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 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 190-197.

10. Horigome H., Katayama Y., Yoshinaga M. et al. Significant associations among hemostatic parameters,

adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2012. — Vol. 18, N 2. — P. 189-194.

11. Meas T., Deghmoun S., Chevenne D. et al. Plasminogen activator inhibitor type-1 is an independent marker of metabolic disorders in young adults born small for gestational age // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 8. — P. 2608-2613.

12. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review) // *Int. J. Mol. Medicine.* — 2006. — Vol. 18. — P. 969-974.

13. Rudnicka A.R., Rumley A., Whincup P.H. et al. Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort // *J. Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 9. — P. 2337-2344.

14. Tahergorabi Z., Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity // *ARYA Atheroscler.* — 2013. — Vol. 9, N 4. — P. 247-253.

15. Xu A., Wang Y., Xu J.Y. et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome // *Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52, N 3. — P. 405-413.

УДК 615.273.53: 616.151.5: 616.12-008.313.2: 616.89-008.441.13

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЕМ

Дмитрий Георгиевич Новиков*, Антон Васильевич Индутный,
Наталья Александровна Трофимович, Надежда Ивановна Сиденко,
Гульмира Амангельдиновна Борзенко, Людмила Владимировна Горбунова

Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015734

Цель. Выяснить характер влияния злоупотребления алкоголем на систему гемостаза, показатели белкового состава крови пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин.

Методы. В исследование включены 80 пациентов с диагнозом «фибрилляция предсердий», получавших терапию антагонистами витамина К. Исследуемая группа — 34 пациента, злоупотребляющие алкоголем (по результатам анкетирования), в группе сравнения — 46 не злоупотребляющих алкоголем пациентов. Определяли концентрацию трансферрина, гемопексина, активность ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, уровень углеводов-дефицитного трансферрина в сыворотке венозной крови и проводили электрофоретический анализ её белкового состава. Оценивали показатели плазменного гемостаза и концентрацию Д-димера.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что активность гамма-глутамилтрансферазы у пациентов исследуемой группы была в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,021$), но активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы статистически не различалась между группами, однако среди злоупотребляющих алкоголем с сывороточной активностью гамма-глутамилтрансферазы более 55 ЕД/л (верхняя граница референтного интервала) отмечена их большая активность. Ни у одного из пациентов не было обнаружено роста уровня углеводов-дефицитного трансферрина. Абсолютная и относительная концентрации β_1 -глобулинов сыворотки крови у пациентов исследуемой группы были статистически значимо снижены, при этом концентрации гемопексина и трансферрина оставались на уровне группы сравнения. Различий показателей коагулограммы между группами не выявлено. В исследуемой группе у лиц с уровнем β_1 -глобулинов ниже медианы значения международного нормализованного отношения оказались существенно ближе к целевым, однако у этих же лиц была отмечена и более высокая концентрация Д-димера, что, по-видимому, свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой антикоагулянтной терапии.

Вывод. У злоупотребляющих алкоголем лиц с фибрилляцией предсердий наблюдается недостаточная эффективность антикоагулянтной терапии, о чём свидетельствует повышенный уровень Д-димера при значениях международного нормализованного отношения, близких к целевым; для больных фибрилляцией предсердий, злоупотребляющих алкоголем, с повышенными значениями Д-димера характерны сниженные относительно медианного уровня значения β_1 -глобулинов сыворотки крови.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, злоупотребление алкоголем, клинико-биохимические особенности, антикоагулянтная терапия, гемостаза.