

БЕРКОВСКАЯ МАРИНА АРОНОВНА

**МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ
СИСТЕМ КОАГУЛЯЦИИ И ФИБРИНОЛИЗА
У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГУ Эндокринологический научный центр
Минздравсоцразвития РФ (директор – академик РАН и РАМН И. И. Дедов)

Научный руководитель: **Фадеев Валентин Викторович,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Галстян Гагик Радикович,**
доктор медицинских наук, профессор
Романцова Татьяна Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение: Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского

Защита состоится «___» _____ 2011 г. В 14 часов на заседании
Диссертационного Совета д 208.126.01 при ФГУ Эндокринологический научный
центр Минздравсоцразвития РФ по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова,
д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ Эндокринологический
научный центр Минздравсоцразвития РФ

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Согласно современным представлениям, висцеральное ожирение и метаболический синдром (МС) характеризуются протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, а также состоянием хронического подострого системного воспаления, что значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И., 2004]. Среди протромбогенных изменений наиболее изученной является ассоциация МС с увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) [Alessi M.C., Juhan-Vague I., 2006]. Однако повышение ИАП-1 – не единственный механизм, обуславливающий протромбогенное состояние при МС, хотя литературных данных в отношении взаимосвязи других факторов и звеньев гемостаза с висцеральным ожирением и МС значительно меньше. Изучение взаимосвязи показателей гемостаза с классическими метаболическими факторами риска, ассоциированными с МС, поможет лучше понять патогенез ССЗ.

Особенно актуальна проблема МС среди женщин постменопаузального периода, охватывающего на сегодняшний день около одной трети жизни женщины. Менопауза ассоциирована с перераспределением жировой ткани по абдоминально-висцеральному типу, что создает предпосылки для формирования инсулинорезистентности и менопаузального МС [Романцова Т. И., 2004; Janssen I. et al., 2008]. В этот период риск развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) и ССЗ у женщин значительно возрастает, что обуславливает важность раннего выявления и коррекции патологических изменений в состоянии здоровья, ассоциированных с угасанием функции яичников.

Основой терапии, направленной на предотвращение возникновения и развития СД-2 и ССЗ, являются мероприятия, приостанавливающие прогрессирование инсулинорезистентности и МС. Ведущее место среди фармакологических средств, оказывающих положительное воздействие на чувствительность тканей к инсулину, занимают бигуаниды (метформин). Помимо антигипергликемического эффекта, метформин оказывает выраженные антиатерогенное, антитромбогенное, кардиопротективное и противовоспалительное действия [Аметов А. С., Кондратьева Л. В., 2006; Kopp C.W. et al., 2003; Landin K. et al., 1991]. Учитывая широкий спектр фармакологических эффектов, большой интерес представляет изучение эффективности применения метформина у пациентов с инсулинорезистентностью, МС и провоспалительными и протромбогенными сдвигами.

Несмотря на рост распространенности висцерального ожирения, МС и ССЗ, патогенетические механизмы, лежащие в основе провоспалительного и прокоагулянтного состояний при данных патологиях, недостаточно изучены. Кроме того, отсутствуют общепринятые подходы к диагностике и лечению воспалительных и гиперкоагуляционных нарушений, ассоциированных с МС. Все это свидетельствует об актуальности проблемы

изучения состояния свертывающей и противосвертывающей систем, а также роли провоспалительных маркеров у данной категории больных. В частности, представляется актуальным изучение эффективности различных терапевтических подходов для коррекции имеющихся при МС провоспалительных и прокоагулянтных нарушений. Такие исследования могут предоставить основу для разработки алгоритмов ранней доклинической диагностики и коррекции нарушений, ассоциированных с МС, с целью снижения общего кардиометаболического риска, предотвращения или максимально длительной отсрочки манифестации осложнений МС – ССЗ и СД-2.

Цель работы

Изучить состояние систем коагуляции и фибринолиза и уровень провоспалительных маркеров у женщин в постменопаузе с МС во взаимосвязи с факторами риска развития СД-2 и ССЗ; оценить эффективность различных терапевтических подходов в отношении коррекции показателей воспаления, гемостаза и фибринолиза.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность провоспалительных и прокоагулянтных нарушений у женщин в постменопаузе с МС.
2. Изучить взаимосвязи между выявленными провоспалительными изменениями, нарушениями гемостаза, факторами сердечно-сосудистого риска (показатели липидного спектра, уровень С-реактивного белка), уровнем адипонектина и показателями углеводного обмена.
3. Провести сравнительный анализ уровня маркеров системного воспаления и нарушений гемостаза у пациенток с МС и в контрольной группе женщин без абдоминального ожирения и метаболического синдрома.
4. Оценить динамику показателей системного воспаления, гемостаза и фибринолиза на фоне различных видов терапии у пациенток с МС.
5. Провести сравнительный анализ эффективности терапии метформинем в комбинации с модификацией образа жизни и немедикаментозной терапии МС и ассоциированных с ним провоспалительных и прокоагулянтных нарушений у женщин с МС в постменопаузе.

Научная новизна

Впервые проведено изучение состояния свертывающей и противосвертывающей систем в комплексе с уровнем маркеров воспаления у пациенток с менопаузальным МС; показано, что те или иные прокоагулянтные сдвиги имеют место у абсолютного большинства таких больных и, как правило, носят сочетанный характер, то есть затрагивают сразу не-

сколько звеньев системы гемостаза. Впервые показана диагностическая значимость как скрининговых методов оценки свертывания крови, так и более углубленных исследований для диагностики протромбогенного состояния у пациенток с МС в постменопаузе; в частности, впервые в этих целях использован метод комплексной оценки активности системы протеина С, с помощью которого удалось выявить недостаточность данной антикоагулянтной системы при менопаузальном МС. Показана тесная взаимосвязь между воспалением, нарушениями гемостаза и отдельными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с МС в постменопаузе, а также продемонстрировано усугубление провоспалительного состояния и прокоагулянтных сдвигов по мере прогрессирования ожирения и инсулинорезистентности.

Впервые показана эффективность применения метформина для снижения выраженности системного воспаления и коррекции ряда протромбогенных нарушений у пациенток с МС в постменопаузе. Уточнены эффекты воздействия метформина на уровень провоспалительных маркеров, показатели гемостаза и фибринолиза, а также такие спорные аспекты его действия, как влияние на концентрацию адипонектина в крови.

Практическая значимость

На основании полученных данных обоснована необходимость комплексного исследования систем гемостаза и фибринолиза и предложена схема ранней доклинической диагностики прокоагулянтных и провоспалительных нарушений у женщин с менопаузальным МС. Результаты, полученные при изучении взаимосвязей выявленных нарушений с маркерами висцерального ожирения и инсулинорезистентности, предоставили возможность разработки усовершенствованных подходов к оценке сердечно-сосудистого и общего кардиометаболического риска в данной группе пациенток. Показана эффективность применения терапии метформином в комплексе с мероприятиями по модификации образа жизни для лечения МС в постменопаузе и коррекции ассоциированных с ним провоспалительных и прокоагулянтных нарушений, что способствует снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению прогноза у данной категории больных.

Апробация работы и публикации

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения терапии с группой ожирения ФГУ ЭНЦ. Основные положения работы доложены на Пятом российском симпозиуме с международным участием «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений» (Самара, Россия, 25-27 июня 2009 г.). Апробация работы проведена на межотделенческой научной конференции ФГУ ЭНЦ 10 ноября 2010 г. По теме работы опубликовано 9 печатных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 194 страницах, иллюстрирована 39 рисунками и 17 таблицами, состоит из введения, четырех основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и списка литературы, включающего 30 отечественных и 226 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и лечение пациенток проводилось на базе отделения терапии с группой ожирения ФГУ Эндокринологического научного центра Минздравсоцразвития РФ (ФГУ ЭНЦ) (зав. отделением д.м.н. Е.А. Трошина). Изучение состояния систем коагуляции и фибринолиза проводилось на базе ФГБУ Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ (ФГБУ ГНЦ) (директор академик А.И. Воробьев). В исследование было включено 58 пациенток, удовлетворяющих следующим **критериям включения**:

- женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- постменопауза длительностью от 3 до 10 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) от 26 до 45;
- наличие метаболического синдрома по критериям IDF (2005 года): абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 80 см), в сочетании с любыми двумя из нижеследующих факторов:
 1. уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения;
 2. содержание холестерина ЛПВП $< 1,29$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения;
 3. систолическое артериальное давление (АД) ≥ 130 или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст., либо антигипертензивная терапия;
 4. глюкоза в плазме венозной крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;
- наличие подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании, проведение обследования и лечения.

Критерии исключения:

- сахарный диабет 1, 2 типов;
- декомпенсированный гипотиреоз;
- ранее диагностированные врожденные или приобретенные коагулопатии;
- наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбоэмболии;
- хирургическая менопауза;

- заместительная гормональная терапия эстрогенными или эстроген-гестагенными препаратами;
- курение более 10 сигарет в день.

В качестве **контрольной группы** было обследовано 20 женщин, соответствующих по возрасту и длительности постменопаузы, не имеющих абдоминального ожирения и МС.

Клиническое обследование

Проводился сбор жалоб, анамнеза основного заболевания (ожирения), жизни. Физикальное обследование включало в себя измерение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии (ОТ)), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (m^2), измерение АД по методу Н.С. Короткова.

Лабораторные методы исследования

Забор образцов крови для исследований производился утром натощак после не менее 12 часов голодания.

Биохимический анализ крови и оральный глюкозотолерантный тест. Производилось определение следующих показателей: глюкозы, липидного спектра (общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов), уровней АЛТ, АСТ. С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Уровни липидов, глюкозы и трансаминаз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария.

Гормональный анализ крови. Определение уровня инсулина производилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys-2010 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария. Косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) – рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)*инсулин натощак (Ед/л)/22,5.

Исследование коагулограммы. Полученная при центрифугировании образцов крови плазма анализировалась на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США. Производилось определение следующих показателей: активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена (по Клауссу).

Определение маркеров воспаления. В качестве провоспалительных маркеров исследовались уровни фибриногена и С-реактивного белка (СРБ). Определение уровня высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) производилось твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария.

Исследование уровня адипонектина. Анализ проводился конкурентным иммуноферментным методом на анализаторе BioVendor фирмы BioVendor Inc., Чехия. Вышеперечисленные лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГУ ЭНЦ (зав. лабораторией А.В. Ильин).

Исследование параметров плазменного гемостаза, фибринолитической и антикоагулянтной систем.

Определение активности **факторов VII (FVII) и VIII (FVIII)** проводилось одностадийным коагуляционным методом на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США. Определение ристоцитин кофакторной активности **фактора Виллебранда (vWF)** проводилось на оптическом агрегометре Chrono-Log, США.

При анализе системы фибринолиза проводилось определение активного антигена **ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1)** и активности **активатора плазминогена тканевого типа (t-PA)**. Анализ осуществлялся твердофазным иммуноферментным и иммунохромогенным методами. Регистрация результатов анализа проводилась при длине волны 460 нм на планшетном спектрофотометре Multiscan XL фирмы Thermo Electron Co, США.

В качестве показателей противосвертывающей системы плазмы определялись активности **антитромбина III и антикоагулянтной системы протеина С**. Активность антитромбина III определялась амидолитическим методом на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США. Определение активности антикоагулянтной системы протеина С осуществлялось с помощью протеин С – скрининг теста. Суть метода состоит в следующем: инкубация нормальной плазмы с экзогенным активатором, выделенным из яда щитомордника *Agkistrodon contortrix contortrix*, вызывает активацию эндогенных протеинов С и S, что удлиняет время свертывания нормальной плазмы в тесте активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Без добавления активатора АЧТВ этой же плазмы не изменено. В плазме больных с дефицитом системы протеина С или при наличии мутантного фактора V (Лейден) удлинение АЧТВ при добавлении активатора менее выражено, чем в норме. Результаты определения активности системы протеина С по данному методу принято выражать в виде Нормализованного Отношения (НО):

$$НО = \frac{(АЧТВ_{актив} / АЧТВ)_{больн}}{(АЧТВ_{актив} / АЧТВ)_{калибр}}$$

Анализ проводился на автоматическом анализаторе гемостаза ACL ELITE PRO фирмы Instrumentation Laboratories, США.

Анализы осуществлялись в лаборатории стандартизации методов контроля препаратов плазмы ФГБУ ГНЦ (зав. лабораторией к.б.н. А.Л. Берковский).

Дизайн исследования

Работа была проведена в 2 этапа. Первым этапом послужило одномоментное обсервационное исследование, в ходе которого было сформировано 2 группы женщин в постменопаузе – основная и контрольная – отличающиеся только наличием или отсутствием абдоминального ожирения и МС. Все включенные в исследование женщины были обследованы по намеченному плану.

На втором этапе работы проведено открытое, проспективное, рандомизированное, исследование длительностью 12 месяцев. Пациентки с МС ($n = 58$) были разделены на две группы – основную и контрольную. В контрольной группе ($n = 29$) проводились мероприятия по модификации образа жизни: давались рекомендации по рациональному питанию и расширению аэробных физических нагрузок. В основной группе пациенток ($n = 29$), наряду с аналогичной немедикаментозной терапией, назначался метформин с постепенной титрацией дозы до 2000 мг в сутки (по 1000 мг 2 раза в день после еды).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения всех изучаемых признаков оценивался при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75]). Описание категориальных данных осуществлялось в виде частотных показателей, выраженных в процентах. Учитывая небольшие размеры выборок, а также тот факт, что большинство анализируемых признаков имело распределение, отличное от нормального, для статистического анализа полученных результатов использовались непараметрические статистические тесты. Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью U-теста Манна-Уитни, а двух зависимых групп – с помощью теста Вилкоксона. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одномоментное исследование

Исследование систем гемостаза и фибринолиза

Значения показателей рутинной коагулограммы среди обследованных женщин представлены в таблице 1.

Таблица. 1. Показатели коагулограммы среди обследованных женщин основной (n = 58) и контрольной (n = 20) групп

Показатель	Основная группа (n = 58)	Контрольная группа (n = 20)	U*	p*	Референсный диапазон
АЧТВ, сек	29,6 [28,3; 32,0]	32 [29,7; 36,1]	326,5	0,011	28,0-40,0
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	90,5 [85,0; 96,0]	90,0 [81,0; 100,5]	543,0	0,8588	70-120
Тромбиновое время (ТВ), сек	17,0 [16,2; 17,3]	17,0 [16,4; 18,8]	464,0	0,3083	14,0-21,0
Фибриноген, г/л	3,87 [3,38; 4,52]	2,6 [2,4; 3,34]	134,5	< 0,0001	2,0-4,0

**- значение p для U-теста Манна-Уитни, выделены статистически значимые различия*

При анализе результатов коагулограмм пациенток с МС наиболее выраженные отклонения были выявлены со стороны АЧТВ и концентрации фибриногена.

Показатель **АЧТВ** у женщин с МС в постменопаузе оказался значимо ниже, по сравнению с контрольной группой (29,6 [28,3; 32,0] сек vs 32 [29,7; 36,1] сек, $p = 0,011$). При этом у 10 (17,2%) обследованных женщин с МС отмечалось укорочение АЧТВ менее 28 секунд, в то время как у всех женщин контрольной группы этот показатель находился в пределах референсного интервала. Данное укорочение АЧТВ в группе пациенток с МС в постменопаузе свидетельствует о наличии у них прокоагулянтного состояния и может быть связано с активацией внутреннего пути свертывания крови. Кроме того, была показана значимая отрицательная корреляция АЧТВ с ОТ ($r = -0,34$; $p = 0,0119$), что отражает усиление тромбофилии при увеличении массы висцерального жира в организме.

Фибриноген представляет собой не только один из факторов свертывания крови, но также важнейший маркер воспаления. В проведенном нами исследовании было продемонстрировано значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови женщин с МС в постменопаузе, по сравнению с контрольной группой (3,87 [3,38; 4,52] г/л vs 2,6 [2,4; 3,34] г/л, $p < 0,0001$). У 25 женщин с МС (43,1%), в отличие от контроля, была выявлена гиперфибриногенемия, свидетельствующая о наличии хронического системного воспаления и повышенного сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, на основании анализа данных коагулограмм, можно сделать заключение о том, что выявление протромбогенных нарушений гемостаза уже при проведении таких скрининговых тестов, как определение АЧТВ и концентрации фибриногена в плазме крови, отражает глубину поражения системы гемостаза при МС в постменопаузе и свидетельствует о значительном повышении прокоагулянтной активности плазмы и увеличении сердечно-сосудистого риска у обследованных нами пациенток. Данные углубленного исследования свертывающей и противосвертывающей систем крови обследованных представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови среди обследованных женщин основной (n = 58) и контрольной (n = 20) групп

Показатель	Основная группа (n = 58)	Контрольная группа (n = 20)	U*	p*	Референсный диапазон
Активность FVII, %	121,0 [112,0; 132,0]	92,4 [80,0; 97,7]	103,0	<0,0001	70-120
Активность FVIII, %	74,6 [60,1; 89,5]	87,4 [82,0; 118,0]	423,5	0,0024	50-150
Активность vWF, %	112,0 [99,0; 130,0]	98,3 [79,7; 120,0]	396,0	0,0677	50-150
Активность ИАП-1, Ед/мл	19,3 [10,6; 33,3]	2,5 [1,4; 7,9]	174,0	<0,0001	1-7
Активность t-РА, Ед/мл	0,07 [0,0; 0,12]	0,1 [0,03; 0,21]	533,0	0,057	0,0-0,5
Активность антитромбина III, %	99,7 [88,3; 108,0]	88,1 [79; 90,3]	280,0	<0,0001	80-120
Активность системы протеина С	0,82 [0,72; 0,96]	0,91 [0,83; 1,16]	468,5	0,0223	0,7-1,3

*- значение p для U-теста Манна-Уитни, выделены статистически значимые различия

Факторы плазменного гемостаза

Активность **FVII** у пациенток с МС составила 121,0 [112,0; 132,0] %, что оказалось значимо выше данного показателя в контрольной группе ($p < 0,0001$) (Рис. 1). У 30 пациенток (51,7%) отмечалось повышение активности FVII выше верхней границы референсного интервала. Повышение активности FVII в плазме говорит об активации внешнего каскада свертывания крови. Таким образом, при более углубленном изучении состояния свертывающей системы у женщин с МС в постменопаузе у 51,7% из них выявлены признаки активации внешнего пути гемостаза, несмотря на то, что при скрининговой оценке данного каскада (определении ПТИ) изменений выявлено не было.

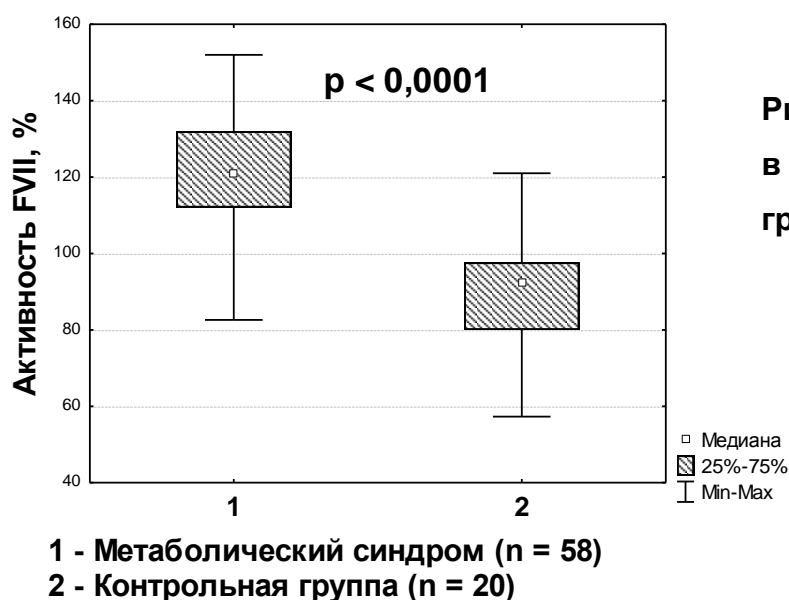


Рисунок 1. Активность FVII в основной и контрольной группах

Значимого повышения активностей FVIII и vWF среди обследованных женщин с МС, по сравнению с контрольной группой, выявлено не было. Тем не менее, отмечалась значимая положительная корреляция активностей FVIII и vWF с антропометрическими параметрами и показателями углеводного обмена, что может свидетельствовать о повышении тромбофилии и усилении эндотелиальной дисфункции по мере увеличения выраженности ожирения, в том числе, висцерального, и прогрессирования инсулинорезистентности.

Показатели системы фибринолиза

Одним из важнейших ингибиторов фибринолиза является ИАП-1, который инактивирует тканевой активатор плазминогена (t-PA), и, таким образом, предотвращает лизис фибриновых нитей и растворение сгустка крови. В настоящее время повышенный уровень и активность ИАП-1 в плазме крови рассматривается как равноправный компонент МС. В подтверждение данных литературы, нами было получено значимое повышение активности ИАП-1 у пациенток с МС, по сравнению с контрольной группой женщин (19,3 [10,6; 33,3] Ед/мл vs 2,5 [1,4; 7,9] Ед/мл, $p < 0,0001$) (Рис. 2). Следует отметить, что повышение данного показателя выше верхней границы референсного диапазона (7 Ед/мл) отмечалось у 49 из них (84,5%), а у 29 женщин с МС (50%) было выявлен уровень активности ИАП-1, превышающий 20 Ед/мл, что свидетельствует о значительном подавлении фибринолиза и, следовательно, повышении риска развития тромбоза.

Рисунок 2. Активность ИАП-1 в основной и контрольной группах

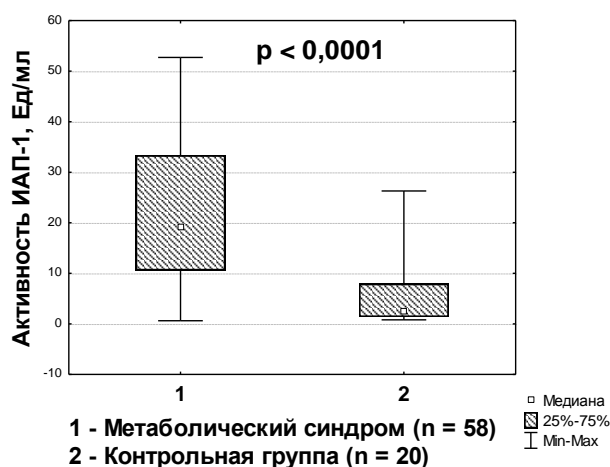
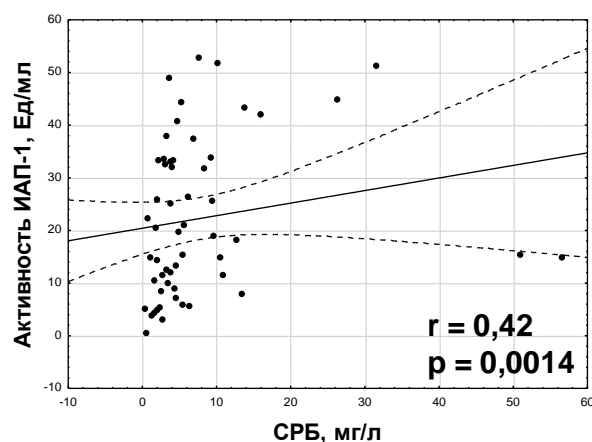


Рисунок 3. Корреляция активности ИАП-1 с уровнем СРБ



Активность ИАП-1 у женщин с МС в постменопаузе была положительно ассоциирована со всеми антропометрическими параметрами (массой тела ($r = 0,32$; $p = 0,0147$), ИМТ ($r = 0,36$; $p = 0,0057$) и ОТ ($r = 0,41$; $p = 0,0014$)), уровнем триглицеридов ($r = 0,32$; $p = 0,0155$), концентрацией инсулина ($r = 0,42$; $p = 0,0013$) и показателем инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = 0,41$; $p = 0,0014$), а также уровнем маркера воспаления СРБ ($r = 0,42$; $p = 0,0014$) (Рис. 3). Эти данные свидетельствуют об ассоциированном развитии недостаточности фибринолиза (и, следовательно, протромбогенного состояния) и хронического воспалительного процесса по мере прогрессирования ожирения и взаимосвязанных с ним инсулинорезистентности и дислипидемии, что в совокупности ведет к значительному повышению сердечно-сосудистого риска у данной категории больных.

Показатели противосвертывающей системы

У обследованных пациенток с МС были выявлены также нарушения в работе противосвертывающей системы крови. С одной стороны, у них отмечалось значимое повышение активности антикоагулянта **АТ III**, по сравнению с контролем (99,7 [88,3; 108,0] % vs 88,1[79; 90,3] %, $p < 0,0001$), несмотря на то, что в абсолютном большинстве случаев этот параметр находился в пределах референсного интервала. Данный факт был интерпретирован нами как относительная компенсаторная активация важнейшего антикоагулянта АТ III в условиях повышенного тромбогенного риска у пациенток с МС.

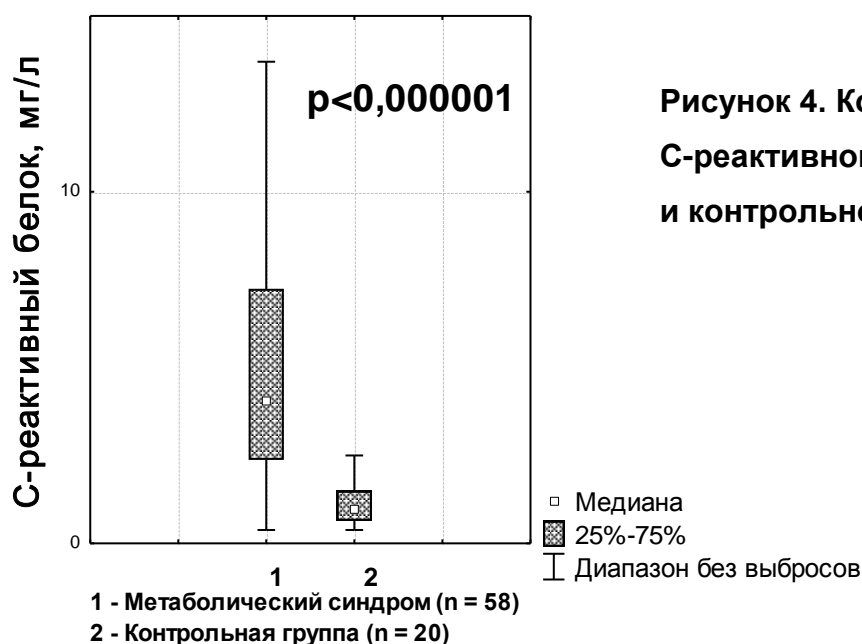
Другим параметром, избранным нами для исследования антикоагулянтной системы, являлась **активность системы протеина С**, поскольку в отношении нее в рамках МС в современной литературе имеются наиболее противоречивые данные. Для оценки данного показателя нами был выбран скрининговый тест, определяющий комплексное функцио-

нирование данной противосвертывающей системы. Выбор данного метода был обусловлен тем, что он позволяет выявить нарушения, связанные не только с изменениями концентраций/активностей протеинов С и S, но и с резистентностью фактора V к активированному протеину С (так называемой, мутацией Лейдена, довольно часто встречающейся в популяции и обуславливающей повышенный тромбогенный потенциал). Нормализованное отношение при исследовании активности системы протеина С у женщин с МС составило 0,82 [0,72; 0,96] и оказалось значимо ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,0223$); у 13 пациенток с МС (22,4%) было выявлено снижение активности этой противосвертывающей системы. Нами была показана слабая, однако значимая отрицательная корреляция активности системы протеина С с массой тела ($r = -0,35$; $p = 0,019$) и ИМТ ($r = -0,33$; $p = 0,0245$), свидетельствующая о снижении активности данной противосвертывающей системы при увеличении массы тела. Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на то, что, несмотря на компенсаторную относительную активацию АТ III, у обследованных нами пациенток имела место недостаточность другой важнейшей антикоагулянтной системы – протеина С – и ухудшение ее функционирования было взаимосвязано с нарастанием массы тела.

При интегральной оценке свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с МС в постменопаузе нами было обнаружено, что те или иные протромбогенные сдвиги гемостаза были выявлены у абсолютного большинства пациенток (96,6%), а у 70,7% они носили сочетанный характер, то есть затрагивали сразу несколько звеньев свертывающей системы – плазменный гемостаз, антикоагулянтную и фибринолитическую системы.

Маркеры воспаления

В качестве маркера хронического подострого системного воспаления, характерного для висцерального ожирения и МС, нами, помимо фибриногена, был исследован уровень **С-реактивного белка (СРБ)** в крови. Следует отметить, что СРБ является не только острофазным белком и маркером воспаления, но также важным и независимым предиктором развития ССЗ и СД. У обследованных нами пациенток было выявлено значимое повышение концентрации СРБ в крови, по сравнению с контрольной группой женщин (4,24 [2,49; 9,31] мг/л vs 0,96 [0,65; 1,5], $p < 0,000001$) (Рис. 4).



У 39,7% женщин с МС отмечалось повышение концентрации СРБ выше верхней границы референсного интервала ($>5,0$ мг/л), в то время как в контрольной группе все значения данного показателя находились в его пределах. Была показана значимая положительная ассоциация уровня СРБ со всеми антропометрическими показателями (массой тела ($r = 0,5$; $p = 0,0001$), ИМТ ($r = 0,52$; $p = 0,00004$) и ОТ ($r = 0,47$; $p = 0,0003$)), концентрацией фибриногена ($r = 0,46$; $p = 0,0005$) и активностью ИАП-1 ($r = 0,42$; $p = 0,0014$) в плазме крови, а также концентрацией инсулина ($r = 0,31$; $p = 0,0241$) и показателем инсулинорезистентности HOMA-IR ($r = 0,29$; $p = 0,0334$). Эти результаты, с нашей точки зрения, представляют большой интерес, поскольку не только подтверждают уже имеющиеся данные о взаимосвязях воспаления и МС, но также указывают на сочетанное и взаимосвязанное развитие и усугубление прокоагулянтного и провоспалительного состояний по мере прогрессирования ожирения и инсулинорезистентности, являющихся патофизиологическими основами МС.

Адипонектин

В ходе работы проводилось определение концентрации адипонектина – единственного протективного адипоцитокина. По сравнению с контрольной группой женщин, пациентки с МС имели значимо более низкий уровень адипонектина ($10,74$ [$7,15$; $16,94$] мкг/мл vs $17,63$ [$11,93$; $20,68$] мкг/мл, $p = 0,0027$) (Рис. 5); кроме того, была выявлена значимая положительная ассоциация уровня адипонектина с концентрацией ХС ЛПВП в сыворотке крови ($r = 0,45$; $p = 0,0007$) (Рис. 6), что отражает сочетанное снижение этих протективных факторов при наличии инсулинорезистентности и МС.

Рисунок 5. Концентрация адипонектина в основной и контрольной группах

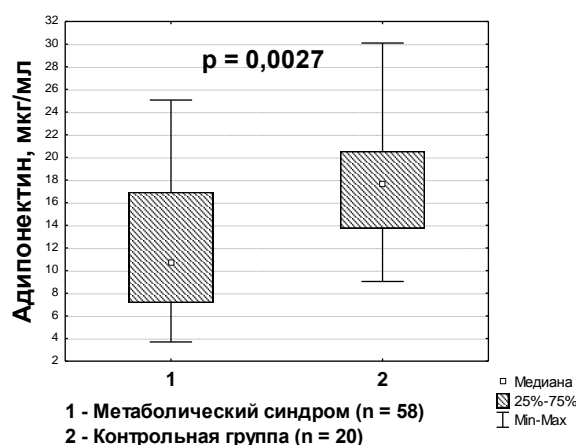
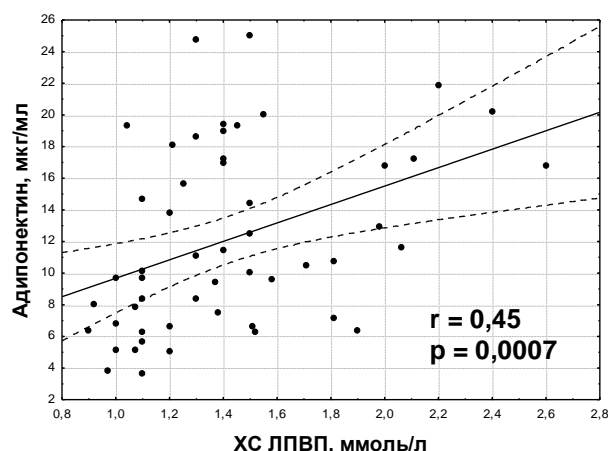


Рисунок 6. Корреляция концентрации адипонектина с уровнем ХС ЛПВП



Открытое, проспективное, рандомизированное исследование

Из 58 человек, включенных в исследование, полностью курс лечения завершили 56 женщин. Две пациентки (одна из основной группы и одна из контрольной) преждевременно выбыли из исследования по причине отказа от дальнейшего участия в нем.

Динамика антропометрических показателей. По прошествии 1 года лечения в обеих терапевтических группах – основной и контрольной – наблюдалось статистически значимое снижение массы тела, ИМТ и ОТ. Тем не менее, в группе комбинированной терапии, включавшей прием метформина, отмечалась более выраженная динамика данных показателей. Так, в группе комбинированной терапии медиана снижения массы тела составила 9 кг (9,3%), ИМТ – 3,2 (8,6%), а ОТ – 10 см (8,8%). В группе немедикаментозной терапии соответствующие медианы составили 0,4 кг (0,43%), 0,2 (5,6%) и 0,5 см (0,48%). Основная и контрольная группа пациенток значительно различались по распределению женщин, достигших разной степени снижения массы тела. Так, в группе комбинированной терапии клинически значимого снижения массы тела – не менее 5% – достигли 85,7% пациенток, в то время как в группе немедикаментозной терапии – лишь 17,9%. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимо большей эффективности комбинированной терапии с назначением метформина для снижения массы тела и массы висцерального жира, по сравнению с немедикаментозным лечением. В какой-то степени это отражает литературные данные о влиянии метформина на массу и композиционный состав тела, а также может быть следствием большей приверженности пациенток, получающих медикаментозное лечение, к соблюдению рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей

В группе комбинированной терапии (n = 28)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*
Общий холестерин, ммоль/л	6,7 [6,1; 7,3]	6,0 [5,4; 7,3]	80,5	0,0158
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,65 [3,75; 5,13]	3,8 [3,2; 4,8]	64,5	0,0048
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15[1,02; 1,51]	1,32 [1,1; 1,6]	129,5	0,2426
Триглицериды, ммоль/л	2,0 [1,4; 2,6]	1,5 [1,1; 2,0]	66,5	0,0056
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,1 [5,8; 6,4]	5,5 [5,2; 5,6]	15,5	<0,0001
Глюкоза на 120-й минуте ОГТТ, ммоль/л	7,75 [5,75; 9,8]	7,2 [6,3; 8,7]	14,5	0,0012
Инсулин, Ед/л	18,1 [12,8; 26,6]	12,9 [9,8; 20,9]	10,0	<0,0001
НОМА-IR	5,07 [3,11; 7,11]	3,16 [2,21; 4,44]	5,0	<0,0001
АЛТ, Ед/л	33,0 [20,8; 43,4]	20,7 [16,8; 25,8]	16,5	<0,0001
АСТ, Ед/л	23,5 [20,1; 37,6]	19,8 [17,8; 23,1]	28,0	0,0002

В группе немедикаментозной терапии (n = 28)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 [5,9; 7,2]	6,0 [5,7; 7,1]	195,5	0,8644
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1 [3,3; 4,7]	3,9 [3,5; 4,9]	144,5	0,4311
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,21; 1,55]	1,38 [1,2; 1,5]	97,5	0,0803
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,1]	1,5 [1,3; 2,0]	116,0	0,1307
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 [5,6; 6,2]	5,8 [5,4; 6,3]	150,5	0,5255
Глюкоза на 120-й минуте ОГТТ, ммоль/л	6,8 [5,5; 8,1]	6,3 [5,9; 7,3]	89,5	0,3662
Инсулин, Ед/л	13,2 [9,4; 19,9]	15,4 [10,5; 18,7]	55,5	0,0008
НОМА-IR	3,45 [2,45; 4,83]	3,66 [2,69; 5,12]	85,0	0,0072
АЛТ, Ед/л	26,2 [19,5; 38,5]	25,9 [19,2; 38,2]	164,0	0,3745
АСТ, Ед/л	25,6 [19,8; 30,0]	25,8 [20,0; 30,8]	185,0	0,9234

*- значения W и p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые отличия.

Терапия метформином привела к значимому улучшению целого ряда биохимических параметров (Табл. 3). Наиболее значимые положительные изменения отмечались со стороны всех исследуемых показателей углеводного обмена – гликемии натощак и на 120-й минуте ОГТТ, концентрации инсулина и индекса HOMA-IR. Данные результаты достаточно ожидаемы, поскольку напрямую отражают основные фармакологические эффекты метформина. В группе немедикаментозной терапии по истечении 1 года исследования нами было выявлено значимое повышение концентрации инсулина в сыворотке крови и показателя инсулинорезистентности HOMA-IR (Табл. 3), что, по всей видимости, отражает прогрессирование инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии в рамках МС.

Терапия метформином также сопровождалась улучшением липидного спектра крови: отмечалось значимое снижение уровней общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов, а также тенденция к повышению концентрации ХС ЛПВП (Табл. 3). Положительное воздействие метформина на липидный спектр крови не зависело от снижения массы тела и от основного фармакологического эффекта препарата. В отличие от основной терапевтической группы, немедикаментозная терапия не сопровождалась какими-либо значимыми изменениями параметров липидного обмена (Табл. 3).

На основании анализа полученных результатов в двух группах пациенток, можно сделать заключение о том, что терапия бигуанидами в комбинации с модификацией образа жизни, в отличие от немедикаментозного лечения, эффективна для профилактики прогрессирования инсулинорезистентности, являющейся патогенетической основой МС и его осложнений, а также для коррекции уже имеющихся нарушений липидного и углеводного обмена, ассоциированных с висцеральным ожирением и МС.

Динамика маркеров системного воспаления. Из двух исследованных нами маркеров воспаления – фибриногена и СРБ – более выраженная динамика отмечалась в отношении последнего. В группе комбинированной терапии по истечении 12 месяцев лечения отмечалось значимое снижение концентрации СРБ на 2,42 мг/л (48,6%) ($p < 0,0001$). Следует отметить, что при проведении нами корреляционного анализа значимых взаимосвязей между снижением уровня СРБ в крови и изменением антропометрических параметров и показателей углеводного обмена выявлено не было, то есть противовоспалительный эффект метформина не зависел от его основного фармакологического действия и снижения массы тела. С другой стороны, в группе немедикаментозной терапии значимого изменения уровня СРБ выявлено не было, несмотря на то, что отмечалось снижение медианы этого показателя на 16,3% (Рис. 7).

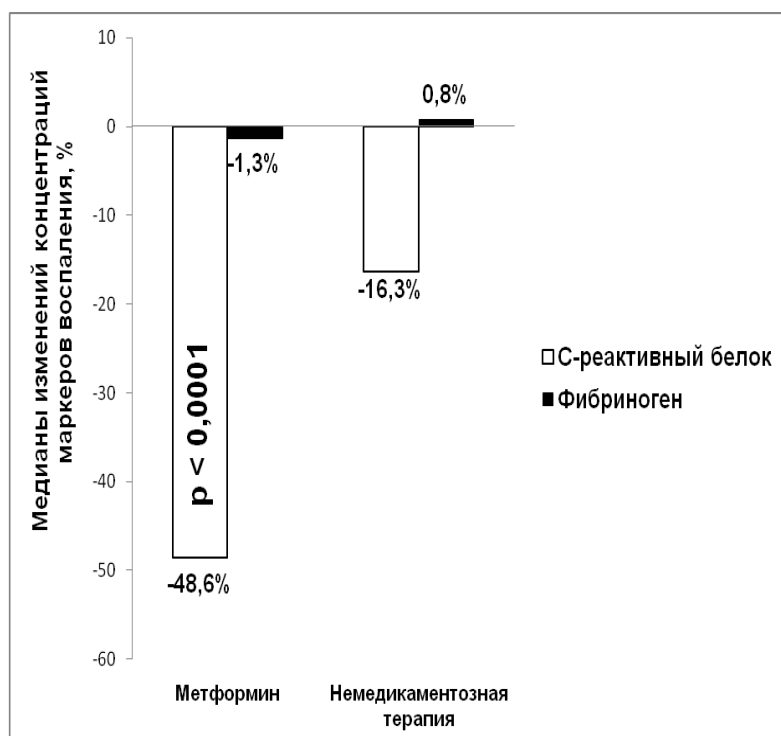


Рисунок 7. Динамика маркеров воспаления

Динамика параметров коагулограммы. Исходно наиболее информативными показателями коагулограммы, которые позволили нам уже на первых этапах обследования пациенток выявить наличие у них прокоагулянтных и провоспалительных изменений, оказались АЧТВ и концентрация фибриногена в плазме крови. Через 1 год лечения в обеих терапевтических группах – комбинированной и немедикаментозной терапии – отсутствовали значимые изменения данных показателей, однако имела место тенденция к удлинению медианы АЧТВ на 3,3 и 3,4% в основной и контрольной терапевтических группах, соответственно. Медианы концентрации фибриногена в двух группах изменились разнонаправленно: в основной группе она снизилась на 1,3% ($p = 0,294$), а в контрольной повысилась на 0,8% ($p = 0,6567$).

Кроме того, в группе комбинированной терапии нами было выявлено значимое повышение протромбинового индекса (с 89,0 [84,0; 94,0] до 95,5 [91,5; 101,0], $p = 0,0019$). Следует, однако, учитывать, что данный показатель у всех пациенток, как исходно, так и после 1 года лечения, находился в пределах референсного интервала. В связи с этим можно предположить, что повышение ПТИ на фоне снижения массы тела и терапии метформин-ом связано не столько с активацией внешнего пути свертывания, сколько с улучшением функционального состояния печени, учитывая, что проведенное лечение сопровождалось значимым снижением уровня трансаминаз, а также тот факт, что протромбиновый тест напрямую отражает белковосинтетическую функцию печени (в том числе, синтез в ней витамин-К-зависимых факторов II, VII и X). При проведении корреляционного анализа была выявлена отрицательная ассоциация изменения ПТИ с изменением концентрации

СРБ ($r = -0,45$; $p = 0,0382$), то есть ПТИ увеличивался по мере уменьшения воспалительного процесса. Интерпретация этой взаимосвязи может заключаться в том, что по мере снижения выраженности воспалительного процесса в печени на фоне лечения метформином улучшается ее белковосинтетическая функция, что приводит к повышению ПТИ, который при этом остается в пределах референсного интервала.

Динамика параметров свертывающей и противосвертывающей систем крови

В литературе имеются многочисленные данные, указывающие на положительное влияние снижения массы тела в отношении улучшения параметров гемостаза и фибринолиза. Тем не менее, в нашей работе каких-либо значимых положительных изменений всех исследуемых параметров свертывающей и противосвертывающей систем крови в группе немедикаментозной терапии получено не было (Табл. 4, рис. 8), что, по всей видимости, можно объяснить недостаточным снижением массы тела в этой группе пациенток. Кроме того, на фоне немедикаментозного лечения отмечалось значимое повышение активностей FVIII и vWF, что в совокупности может отражать ухудшение эндотелиальной функции в рамках прогрессирования МС. В целом можно констатировать тот факт, что немедикаментозная терапия оказалась неэффективной в отношении коррекции выявленных у пациенток прокоагулянтных и провоспалительных нарушений, ассоциированных с МС.

Напротив, при анализе динамики прокоагулянтного состояния в группе комбинированной терапии был отмечен ряд позитивных изменений. Наиболее значимые улучшения отмечались в отношении ИАП-1 (Табл. 4, рис. 8). Терапия метформином привела к снижению медианы активности ИАП-1 на 11,6 Ед/мл (55%, $p = 0,0005$), что свидетельствует о выраженном и значимом улучшении фибринолиза и снижении протромбогенного потенциала. Следует отметить, что снижение ИАП-1 оказалось положительно ассоциировано с улучшением антропометрических параметров (массы тела ($r = 0,5$; $p = 0,0105$), ИМТ ($r = 0,51$; $p = 0,0084$) и ОТ ($r = 0,52$; $p = 0,0078$)), то есть нормализация фибринолиза, по крайней мере, частично была опосредована снижением массы жировой ткани в организме и в особенности – висцеральной жировой ткани. Кроме того, снижение активности ИАП-1 было положительно ассоциировано со снижением концентрации СРБ ($r = 0,48$; $p = 0,0165$), что свидетельствует об ассоциированном улучшении фибринолиза и уменьшении воспаления на фоне комбинированной терапии. Взаимосвязи снижения активности ИАП-1 с улучшением параметров углеводного обмена получено не было.

Таблица. 4. Динамика показателей гемостаза:

В группе комбинированной терапии (n = 28)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*
Активность FVII, %	119,0 [109,0; 127,0]	115,0 [100,0; 121,0]	109,0	0,2414
Активность FVIII, %	74,6 [60,1; 91,7]	91,0 [73,0; 106,0]	96,5	0,0758
Активность vWF, %	112,0 [99,0; 142,0]	134,8 [97,5; 149,3]	130,0	0,8078
Активность ИАП-1, Ед/мл	21,1 [8,86; 33,59]	9,5 [4,69; 16,14]	39,0	0,0005
Активность t-PA, Ед/мл	0,09 [0,02; 0,15]	0,09 [0,03; 0,12]	176,0	0,7548
Активность антитромбина III, %	99,6 [88,3; 109,0]	90,5 [88,6; 100,0]	113,0	0,1124
Активность системы протеина С	0,81 [0,68; 0,91]	0,86 [0,79; 1,0]	83,5	0,0574

В группе немедикаментозной терапии (n = 28)

Показатель	До лечения	Через 12 месяцев терапии	W*	p*
Активность FVII, %	121,0 [112,0; 132,0]	121,0 [112,0; 129,5]	61,0	0,7174
Активность FVIII, %	74,6 [61,2; 86,2]	107,0 [84,6; 119,0]	1,0	0,0005
Активность vWF, %	112,0 [97,0; 130,0]	129,5 [100,1; 183,5]	25,0	0,0262
Активность ИАП-1, Ед/мл	18,9 [11,53; 31,96]	12,2 [5,32; 30,63]	40,0	0,1477
Активность t-PA, Ед/мл	0,02 [0,0; 0,08]	0,08 [0,02; 0,13]	105,0	0,1218
Активность антитромбина III, %	99,7 [89,8; 107,0]	94,0 [90,0; 103,0]	60,0	0,6791
Активность системы протеина С	0,88 [0,73; 0,97]	0,83 [0,7; 0,99]	56,0	0,8203

*- значения W и p для теста Вилкоксона, выделены статистически значимые различия

По истечении 12 месяцев комбинированного лечения имела место тенденция к снижению активности **FVII** (медиана активности FVII снизилась на 3,4%, $p = 0,2414$) (Рис. 8), что, возможно, отражает некоторое уменьшение чрезмерной активации внешнего пути коагуляции, имевшей место у пациенток с МС до начала терапии.

Комбинированная терапия также сопровождалась погранично значимым повышением активности антикоагулянтной **системы протеина С** (медиана активности данной системы повысилась на 6,2%, $p = 0,0574$) (Рис. 8), недостаточность которой была выявлена на первом этапе исследования. Этот факт свидетельствует о положительной тенденции в динамике функционирования противосвертывающей системы на фоне проводимого лечения. В отношении другого исследуемого нами антикоагулянта – **АТ III** – была выявлена

тенденция к некоторому снижению его активности (медиана активности снизилась на 9,1%, $p = 0,1124$). Памятуя о выявленной на первом этапе работы относительно повышении активности этого антикоагулянта, а также учитывая, что все изменения находились в рамках принятого референсного интервала для данного показателя, данный факт можно интерпретировать как позитивный, отражающий улучшение равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови на фоне проведения комбинированной терапии с применением метформина.

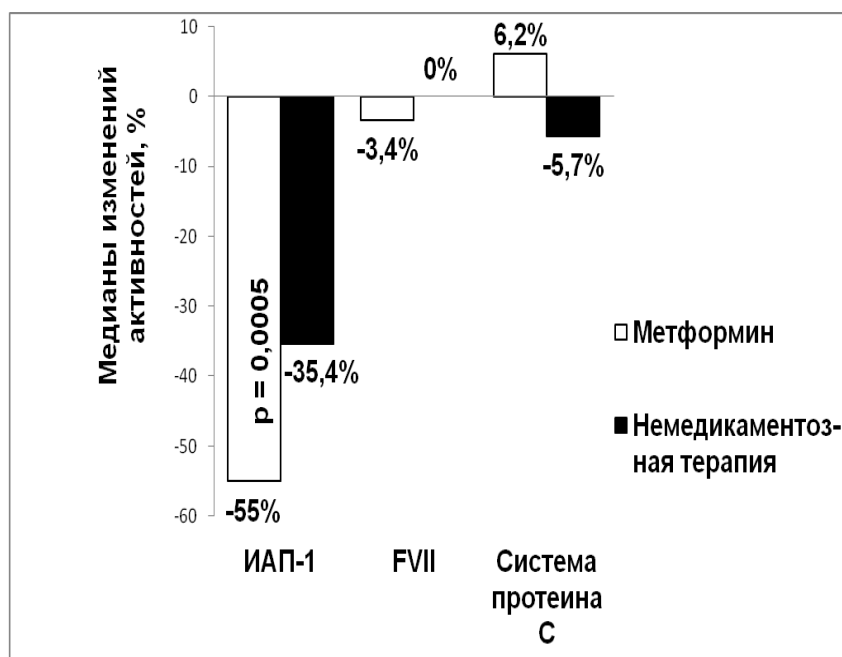


Рисунок 8. Динамика параметров гемостаза

Динамика уровня адипонектина

Через 12 месяцев лечения группе комбинированной терапии было выявлено значимое повышение уровня адипонектинемии (14,36 [7,71; 17,4] мкг/мл vs 10,89 [6,84; 16,78] мкг/мл, $p = 0,0013$); повышение медианы концентрации адипонектина составило 3,47 мкг/мл (31,9%), что отражает снижение общего кардиометаболического риска на фоне проводимого лечения. Изменение уровня адипонектина не зависело от снижения массы тела, ИМТ и ОТ, однако отрицательно коррелировало с изменением гликемии натощак ($r = -0,56$; $p = 0,0239$), то есть отчасти было взаимосвязано с основным фармакологическим эффектом метформина – антигипергликемическим. В контрольной группе пациенток значимого изменения этого показателя отмечено не было, хотя имелась тенденция к повышению медианы его концентрации на 16,9% (12,55 [7,87; 15,94] мкг/мл vs 10,74 [7,53; 18,1] мкг/мл, $p = 0,5067$).

Подводя итог проведенному сравнительному анализу эффективности двух терапевтических подходов – комбинированного и немедикаментозного – можно сделать заключение о большей эффективности лечения, включающего назначение бигуанидов, для лечения МС

и коррекции ассоциированных с ним провоспалительных и прокоагулянтных нарушений. Комбинированная терапия с приемом метформина в дозе 2000 мг в сутки в течение длительного периода (1 год) является хорошо переносимой, безопасной, позволяет эффективно воздействовать на ключевые звенья патогенеза МС – висцеральное ожирение и инсулинорезистентность, а также, в отличие от немедикаментозного лечения, способствует улучшению параметров липидного обмена, коррекции ассоциированных с МС провоспалительных сдвигов (концентраций СРБ и адипонектина) и недостаточности фибринолиза (повышения активности ИАП-1). На фоне приема метформина также были отмечены положительные тенденции со стороны других выявленных прокоагулянтных нарушений (укорочение АЧТВ, гиперфибриногенемия, повышение активности FVII, недостаточность антикоагулянтной системы протеина С), которые, однако, не достигли статистической значимости. Возможно, что для достижения более значимых положительных изменений этих параметров необходимо проведение исследования с использованием большего объема выборки и более длительным периодом терапии. Тем не менее, результаты, продемонстрированные нами в группе комбинированной терапии по завершении курса лечения, указывают на значимое снижение тромбогенного потенциала плазмы и выраженности хронического системного воспаления, что, в совокупности со снижением массы тела, инсулинорезистентности и улучшением показателей липидного обмена, способствует снижению сердечно-сосудистого и общего кардиометаболического риска, а также улучшению прогноза у женщин с МС в постменопаузе.

ВЫВОДЫ

1. Прокоагулянтные сдвиги отмечаются у абсолютного большинства женщин с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе (96,6%), при этом у 70,7% пациенток эти нарушения носят сочетанный характер, затрагивая сразу несколько звеньев свертывающей системы крови. Наиболее частыми нарушениями гемостаза являются повышение активности ИАП-1 (84,5%), отражающее недостаточность фибринолиза; повышение активности фактора коагуляции VII (51,7%), свидетельствующее об активации внешнего каскада свертывания крови; и недостаточность антикоагулянтной системы протеина С (22,4%).
2. Хроническое подострое системное воспаление у пациенток с МС в постменопаузе, являющееся составной частью патогенеза инсулинорезистентности и МС, проявляется значимым повышением концентрации маркеров воспаления – фибриногена и С-реактивного белка – а также снижением уровня адипонектина.
3. Выраженность провоспалительных и прокоагулянтных нарушений у женщин с МС в постменопаузе ассоциирована с антропометрическими и биохимическими маркерами

ожирения и МС, что указывает на сочетанное и взаимосвязанное развитие и усугубление прокоагулянтного и провоспалительного состояний по мере прогрессирования ожирения и инсулинорезистентности.

4. Немедикаментозная терапия, включающая в себя рациональное гипокалорийное питание и мероприятия по модификации образа жизни, способствует статистически значимому снижению массы тела, однако является неэффективной для коррекции провоспалительных и прокоагулянтных сдвигов, имеющих место при МС в постменопаузе, и не позволяет предотвратить прогрессирование инсулинорезистентности и ассоциированных с ней нарушений.
5. Комбинированная терапия, включающая прием метформина, способствует более значимому снижению массы тела, по сравнению с немедикаментозной; позволяет более эффективно воздействовать на ключевые звенья патогенеза МС – висцеральное ожирение и инсулинорезистентность – а также способствует улучшению параметров липидного обмена, коррекции ассоциированных с МС провоспалительных сдвигов (концентраций СРБ и адипонектина) и недостаточности фибринолиза (повышения активности ИАП-1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании женщин с метаболическим синдромом (МС) в постменопаузе целесообразно скрининговое определение параметров рутинной коагулограммы для максимально более раннего выявления прокоагулянтных нарушений, а в отдельных случаях (при подготовке к плановому хирургическому вмешательству, обследовании перед назначением заместительной гормональной терапии, наличии дополнительных факторов риска возникновения тромбоза – наследственных коагулопатий, тромботических заболеваний в анамнезе, пороков сердца и сосудов, длительной иммобилизации, катетеризации вен и т.п.) – исследование системы гемостаза с определением активностей ИАП-1, FVII, FVIII, vWF, AT III и системы протеина С.
2. Учитывая тесную взаимосвязь системного воспаления и гиперкоагуляции при МС, в случае необходимости более полной оценки сердечно-сосудистого риска у женщин с МС в постменопаузе, в их комплексное обследование рекомендуется включать определение концентраций С-реактивного белка и фибриногена в циркуляторном русле.
3. Для лечения женщин с МС в постменопаузе и коррекции имеющихся у них провоспалительных и прокоагулянтных нарушений рекомендуется комбинированная терапия, включающая длительный (не менее 1 года) прием метформина в эффективной дозе (1700-2000 мг в сутки) в сочетании с мероприятиями по модификации образа жизни.

4. При динамическом наблюдении женщин с МС в постменопаузе и мониторинге эффективности проводимой терапии, наряду с определением антропометрических данных и показателей углеводного и липидного обменов, целесообразно оценивать такие параметры, как снижение выраженности системного воспаления (уровни С-реактивного белка, фибриногена) и, в случае необходимости более точной оценки риска развития тромбозов (например, при подготовке к плановому хирургическому вмешательству), прокоагулянтных сдвигов (активности ИАП-1, FVII, AT III, системы протеина С) на фоне лечения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт применения препарата Редуксин (сIBUTРАМИН) у больных с метаболическим синдромом. С.А. Бутрова, М.А. Берковская, К.А. Комшилова // Ожирение и метаболизм 2007; 4(13): 34–9.
2. Распространенность абдоминального ожирения, метаболического синдрома, кардиометаболических факторов риска и сахарного диабета среди женщин различных возрастных групп. Тезисы. С.А. Бутрова, М.А. Берковская // Анналы хирургии. Приложение. Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений. Материалы Пятого российского симпозиума с международным участием 2009: 13–4.
3. Система гемостаза и фибринолиза при метаболическом синдроме. Обзор литературы. М.А. Берковская, С.А. Бутрова, В.В. Фадеев // Гематология и трансфузиология 2009; 5: 34–2.
4. Метаболический синдром как протромбогенное состояние. Обзор литературы. М.А. Берковская, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм 2009; 3(20): 3–9.
5. Метаболический синдром как протромбогенное и провоспалительное состояние: влияние терапевтических мероприятий. Обзор литературы. М.А. Берковская, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм 2009; 4(21): 3–7.
6. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных возрастных групп Московского региона. С.А. Бутрова, М.А. Берковская, Ф.Х. Дзгоева, К.А. Комшилова // Ожирение и метаболизм 2009; 4(21): 28–33.
7. Распространенность абдоминального ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди населения Московского региона. Тезисы. С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева, К.А. Комшилова, М.А. Берковская // Сборник тезисов Всероссийского конгресса «Современные технологии в эндокринологии» (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия) 2009: с.141.

8. Опыт применения препарата Орсотен (орлистат) у больных ожирением. Г.А. Мельниченко, К.А. Комшилова, М.А. Берковская // Ожирение и метаболизм 2010; 1(22): 46–50.
9. Распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе. М.А. Берковская, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм 2010; 3(24): 21–27.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ III – антитромбин III

FVII – фактор VII

FVIII – фактор VIII

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance

IDF – International Diabetes Federation

Me – медиана

t-PA – tissue-type plasminogen activator (активатор плазминогена тканевого типа)

vWF – Von Willebrand factor (фактор Виллебранда)

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1

ИМТ – индекс массы тела

МС – метаболический синдром

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест

ОТ – окружность талии

ПТИ – протромбиновый индекс

СД-2 – сахарный диабет 2 типа

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТВ – тромбиновое время

ТТГ – тиреотропный гормон

ФГБУ ГНЦ – Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Гематологический научный центр

ФГУ ЭНЦ – Федеральное Государственное Учреждение Эндокринологический научный центр

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности