

УДК 61:577.1

© Л.С.Литвинова, Е.В.Кириенкова, П.А.Затолокин, О.Л.Носарева, Т.С.Прохоренко, Е.В.Коновалова, В.Д.Якушина, Ю.В.Колобовникова, С.П.Чумакова, А.Е.Неймарк, Н.Л.Карабицкая

Влияние хирургической и терапевтической коррекции ожирения при метаболическом синдроме на состояние свертывающей системы

Л.С.ЛИТВИНОВА, Е.В.КИРИЕНКОВА, П.А.ЗАТОЛОКИН, О.Л.НОСАРЕВА, Т.С.ПРОХОРЕНКО, Е.В.КОНОВАЛОВА, В.Д.ЯКУШИНА, Ю.В.КОЛОБОВНИКОВА, С.П.ЧУМАКОВА, А.Е.НЕЙМАРК, Н.Л.КАРАБИЦКАЯ

Effect of the surgical and therapeutic correction of obesity in case of metabolic syndrome on the state of the coagulation system

L.S.LITVINOVA, Ye.V.KIRIYENKOVA, P.A.ZATOLOKIN, O.L.NOSAREVA, T.S.PROKHORENKO, Ye.V.KONOVALOVA, V.D.YAKUSHINA, Yu.V.KOLOBOVNIKOVA, S.P.CHUMAKOVA, A.Ye.NEYMARK, N.L.KARABITSKAYA

Балтийский Федеральный университет им. Иммануила Канта

Областная клиническая больница

Сибирский государственный медицинский университет

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Одной из главных составляющих метаболического синдрома (МС) является абдоминальное ожирение. Изучение эпидемиологии ожирения ведется очень широко и результаты этих исследований неутешительны. Так, в экономически развитых странах, включая Россию, в среднем, каждый третий житель имеет массу тела, превосходящую максимально допустимую [1, 6]. Это заболевание встречается у 35% женщин и 31% мужчин старше 20 лет, а так же у 25% детей и подростков [5]. Практически везде отмечается рост частоты развития ожирения [4]. Ожирение сопровождается увеличением уровня триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот, что приводит к развитию инсулинорезистентности в печени и мышечной ткани, которая вызывает гиперинсулинемию и гипергликемию. Описанный сценарий достаточно быстро приводит к появлению клинических компонентов МС – сахарному диабету (СД) 2 типа, атеросклерозу, артериальной гипертензии, в том числе и состояния гиперкоагуляции. Поэтому борьба с ожирением представляет важную медико-социальную проблему в развитых странах.

На сегодняшний день основным методом борьбы с ожирением является терапевтическое лечение, однако в последнее десятилетие широкое распространение получил хирургический метод. Учитывая неуклонно повышающееся количество больных МС среди взрослого населения во всех странах, остро стоит вопрос выбора метода лечения. Поэтому на сегодняшний день важно оценить эффективность и риск каждого из них. Принимая во внимание серьезные нарушения обмена веществ и повышенный риск развития тромботических осложнений у больных МС, важно оценивать

состояние гемостаза и биохимические показатели на протяжении длительного периода наблюдения за больными. Исследования состояния гемостаза в сравнительном аспекте у больных после гастродуоденального шунтирования и на фоне терапевтического лечения не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза при метаболическом синдроме после лапароскопического гастрощунтирования (ЛГШ) и на фоне терапевтического лечения.

Материалы и методы

В программу исследования были включены 47 пациентов с МС (30 женщин и 17 мужчин (средний возраст которых составил $47,62 \pm 8,9$ лет)). Диагноз МС устанавливался согласно классификации ВОЗ (1998). У всех пациентов, вошедших в исследование, ожирение имело алиментарно-конституциональный характер с абдоминальным типом локализации, гипертрофическим по морфологии. Данные анамнеза показали наличие СД 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе у 34,04% ($n=16$), артериальной гипертензии – у 74,46% ($n=35$), ишемической болезни сердца (ИБС) – у 10,6% ($n=5$), патологии щитовидной железы – у 21,27% ($n=10$). Индекс массы тела (ИМТ), на момент включения в обследование, составил, в среднем $45,67 \pm 9,87$ кг/м². ИМТ по полу не имел достоверных различий и составлял у женщин $44,89 \pm 6,21$ кг/м², у мужчин – $45,1 \pm 7,5$ кг/м². Больные МС, в дальнейшем, были разделены на две группы, в зависимости от вида лечения: в первую группу вошли лица, которым была проведена хирургическая коррекция ожирения (ЛГШ) ($n=26$,

12 женщин и 14 мужчин). Вторую группу составили пациенты с терапевтическим лечением (изменение образа жизни, диета, физические нагрузки, прием метформина и инкретинов) ($n=21$, из них 18 женщин и 3 мужчин).

Результаты клинического наблюдения анализировались через 21 ± 6 мес. по изменению ИМТ и процента снижения массы тела (EWL).

Контрольную группу составили 37 условно здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту с нормальными значениями ИМТ (18,9–24,9) и показателями гемостаза.

Этапы исследования: 1 этап – характеристика гемостаза у больных МС до операции; 2 этап – характеристика гемостаза у больных МС через 21 ± 6 месяцев после операции; 3 этап – сравнительный анализ: больные МС до операции – больные МС после ЛГШ; 4 этап – характеристика гемостаза у терапевтических больных; 5 этап – сравнительный анализ: терапевтические больные МС – больные МС до лечения; 6 этап – сравнительный анализ: терапевтические больные МС – больные МС после ЛГШ.

Материалом для исследования служила венозная кровь. Тромбоцитарный гемостаз оценивали по количеству тромбоцитов, индуцированной агрегации под влиянием адреналина, АДФ, ристомицина и коллагена на агрегометре “Chrono-log”, США. Коагуляционный гемостаз оценивали по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), протромбиновому времени (ПВ), тромбиновому времени (ТВ) и уровню фибриногена (ФГ). Состояние антикоагулянтного звена оценивали по активности антитромбина III (АТ III), системы протеина С (тест ProClot). Активность фибринолитической системы изучали, определяя D-димер. Показатели коагуляционного гемостаза оценивали на коагулометре ACL 7000 (США). Полученные данные сравнивались с референтными значениями, указанными производителями реагентов (Instrumentation Laboratory, США). Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакетов Statistika 6.0. Для количественных показателей рассчитывали среднее (M) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения значений показателей в двух группах были использованы методы непараметрической статистики: U – критерий Манна – Уитни. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова.

Результаты и их обсуждение

Хорошо известно, что у больных МС очень часто выявляется склонность к повышенной активности свертывающей системы. Исследования свидетельствуют о том, что повышение функциональной активности тромбоцитов (увеличение объема, укорочение продолжительности жизни, усиление агрегации, снижение чувствительности к простаглицлину и т.д.) на фоне снижения антиромбогенных свойств сосуди-

стой стенки у больных МС, осложненным развитием СД, может явиться одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования диабетической ангиопатии и тромбогенеза [2, 7].

Было показано, что гиперинсулинемия вызывает гиперфибриногемию и повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, что свидетельствует о развитии гиперкоагуляции при метаболическом синдроме. Кроме того, у больных СД 2 типа установлено достоверное снижение концентрации АТ III, протеина С и протеина S на фоне гипергликемии, а нормализация уровня глюкозы и других метаболических показателей приводит к увеличению их содержания. Литературные данные по этому вопросу противоречивы [3].

Исследование коагуляционного гемостаза у больных метаболическим синдромом до лечения выявило достоверное повышение уровня фибриногена в группе больных по сравнению с таковым у здоровых, что полностью соответствует данным литературы (7). Величины скрининговых показателей – АПТВ, ПВ, ТВ не выходили за пределы референтных значений, хотя продолжительность ПВ оказалась короче (ниже) контрольных величин ($p<0,001$). Состояние противосвертывающей системы у больных данной группы характеризуется повышением активности в системе протеина С по сравнению с контрольными значениями (табл. 1), хотя величина изучаемого показателя не превышала референтные значения.

Сравнительный анализ показал, что спустя 21 ± 6 мес после хирургического лечения было выявлено достоверное повышение продолжительности ТВ и ПВ по сравнению с таковыми в группе до лечения ($p<0,03$ и $p<0,001$, соответственно). Продолжительность тромбинового времени (ТВ) была равным – $20,03\pm 1,28$ сек. при диапазоне референтных значений – 11–17,8 сек. (табл. 1). Интересные изменения, на наш взгляд, были обнаружены при исследовании фибринолитической активности. Так, количество D-димера составляло – $280\pm 116,28$ нг/мл против верхней границы референтного значения (240 нг/мл). Активность в системе протеина С у больных после ЛГШ существенно не изменялась по сравнению с неоперированными пациентами и контролем.

На следующем этапе нашего исследования было изучено состояние коагуляционного гемостаза у больных МС, находящихся на консервативном лечении под контролем эндокринолога. Анализируя показатели скрининговых методов оценки состояния гемостаза, необходимо отметить достоверное сокращение ПВ по сравнению с больными до лечения, при этом продолжительность АПТВ и ТВ существенно не изменялась. Несмотря на проведенное лечение, наблюдалось повышение уровня фибриногена по сравнению с больными до лечения ($p<0,01$), который оказался выше референтных значений. В свою очередь, изучение состояния противосвертывающей системы демонстри-

Показатели коагуляционного гемостаза у больных МС

Показатели	Контроль 1	До операции 2	После операции 3	После терапии 4	P1-2	P1-3	P1-4	P2-3	P2-4	P3-4
АПТВ, с (24,3 -35,0)	28,90 ±1,27	27,66 ±0,67	27,78 ±0,59	25,55 ±2,80	p>0,63	p>0,63	p<0,035	p>0,63	p>0,08	p<0,03
ПВ, с (11,8–15,1)	17,64 ±2,63	13,60 ±0,89	14,33 ±0,26	13,49 ±0,79	p<0,001	p<0,001	p>0,10	p<0,001	p>0,93	p<0,03
ТВ, с (11–17,8)	15,18 ±1,01	15,70 ±0,65	20,03 ±1,28	13,26 ±0,83	p>0,97	p<0,05	p<0,02	p<0,03	p<0,02	p<0,001
Фибриноген, г/л (2–4,5)	3,43 ±0,10	4,53 ±0,16	4,39 ±0,27	5,44 ±1,06	p>0,30	p>0,30	p<0,001	p>0,30	p<0,01	p<0,04
Антитромбин III, % (83-128)	107,67 ±1,27	99,93 ±5,73	103,80 ±12,21	81,82 ±8,78	p>0,66	p>0,66	p<0,001	p>0,66	p<0,02	p>0,06
Проклод, % (70-140)	89,00 ±5,82	117,43 ±5,91	109,00 ±6,13	147,45 ±35,07	p>0,25	p>0,25	p<0,001	p>0,25	p<0,01	p<0,002
Протеин С, % (70-140)	121,00 ±6,51	133,95 ±4,95	103,67 ±3,86	132,45 ±19,80	p<0,001	p<0,001	p>0,36	p<0,001	p>0,85	p<0,002
Д-димер, нг/мл (< 240)	171,22 ±18,00	192,25 ±14,72	270,24 ±29,28	258,81 ±86,76	p>0,67	p<0,001	p<0,01	p<0,001	p<0,02	p>0,87

рует истощение продукции антитромбина III и повышение активности системы протеина С (тест ProClot). Так, количество антитромбина III соответствовало значениям - $81,82 \pm 8,78$, что оказалось ниже величин у больных до лечения ($p < 0,02$) и референтных значений (табл. 1). Активность системы протеина С у терапевтических больных МС соответствовала $147,45 \pm 35,07$ против $89,00 \pm 5,82$ в группе здоровых пациентов и $117,43 \pm 5,91\%$ в группе больных до лечения, и превышала референтные значения. Интересен тот факт, что количество Д-димера в исследуемой группе достоверно превышало соответствующие величины у больных до лечения ($p < 0,02$) и референтные значения. Так, у больных МС количество Д-димера было равным $258,81 \pm 86,76$ при $192,25 \pm 14,72$ нг/мл у больных до лечения (табл. 1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении активности свертывающей системы (снижение ПВ, повышение фибриногена) у лиц, получавших консервативное лечение (по сравнению с больными до лечения), хотя величины изучаемых показателей не превышали референтных значений, тогда как выявленное усиление активности противосвертывающей и фибринолитической систем (характеризующееся значительным повышением значений Д-димера, активности системы протеина С и снижением антитромбина III) выходили за пределы референтных значений.

Проведен сравнительный анализ между полученными данными у лиц с МС после ЛГШ с таковыми у больных МС на фоне консервативного лечения. Было

показано, что у оперированных больных динамика изучаемых показателей оказалась более благоприятной по сравнению с пациентами, находящимися на консервативном лечении. Так, продолжительность АЧТВ и ТВ оказался достоверно выше у прооперированных больных, а количество фибриногена достоверно ниже по сравнению с таковым у терапевтических больных. Сравнение состояния противосвертывающей системы в двух обследуемых группах пациентов также свидетельствует о том, что после ЛГШ наблюдается менее выраженная активация в системе протеина С. Так, если у терапевтической группы активность в системе протеина С соответствовала $147,45 \pm 35,07$, то у лиц после ЛГШ – $109,00 \pm 6,13\%$ ($p < 0,0016$).

Повышение уровня Д-димера в обеих группах исследования указывает на активацию фибринолитической системы в ответ на развитие состояния гиперкоагуляции. Поскольку операция ЛГШ относится к малотравматичному вмешательству с минимальной кровопотерей, и послеоперационный период составил в среднем 21 ± 6 мес., нельзя говорить об активации системы гемостаза вследствие проведенного хирургического лечения. Вероятно, факт повышения активности свертывающей системы можно объяснить снижением активности противосвертывающей системы (активности антитромбина III).

Анализируя вышесказанное, можно сделать заключение о том, что у больных МС на фоне хирургического и консервативного лечения недостаточно проводить лишь скрининговые методы оценки коагуляционного гемостаза, необходимо также исследовать

Таблица 2

Показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у больных МС

Показатели	Здоровые 1	До операции 2	После операции 3	После терапии 4	P1-2	P1-3	P1-4	P2-3	P2-3	P2-4	P3-4
Тромбоциты, 10 ⁹ г/л (180-360)	248,36 ±78,45	256,00 ±85,96	237,69 ±60,97	229,31 ±46,74	p>0,70	p>0,75	p<0,817	p>0,48	p>0,48	p<0,036	p>0,36
АТ с АДФ, % (55 - 75)	72,91 ±8,65	67,95 ±8,39	68,13 ±8,25	65,82 ±16,82	p>0,31	p>0,38	p>0,83	p>0,95	p>0,95	p<0,008	p<0,02
АТ с адреналином, % (78 - 88)	76,20 ±6,63	72,21 ±13,42	74,80 ±3,96	70,36 ±16,13	p>0,48	p>0,23	p<0,001	p>0,16	p>0,16	p>0,24	p<0,02
АТ с ристомидином, % (55-100)	70,89 ±7,44	60,50 ±19,85	71,45 ±10,97	78,62 ±7,63	p>0,19	p>0,12	p>0,81	p>0,12	p>0,12	p<0,003	p>0,23
АТ с коллагеном, % (50-75)	70,16 ±7,96	80,33 ±12,01	75,81 ±8,26	72,08 ±8,66	p<0,01	p>0,47	p>0,29	p<0,05	p<0,05	p>0,73	p>0,85

активность противосвертывающей системы для оценки резервных возможностей компенсации развивающегося состояния гиперкоагуляции.

Изучение адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов у больных до лечения выявило достоверное повышение их активности в тесте с коллагеном по сравнению с контролем ($p<0,01$), что может свидетельствовать о развитии у них эндотелиальной дисфункции. Достоверных различий изучаемых показателей с другими индукторами обнаружено не было. После проведенного хирургического лечения наблюдалось снижение активности тромбоцитов в данном тесте, что косвенно указывает на улучшение состояния сосудистой стенки у пациентов. Данные, полученные при проведении изучаемых тестов у больных на фоне консервативного лечения, свидетельствуют о том, что функциональная активность тромбоцитов практически не отличалась от таковой в группе здоровых людей и больных до лечения, за исключением теста с адреналином. Так, если у здоровых пациентов данный показатель соответствовал $76,20\pm6,63$, у больных до лечения – $67,95\pm8,39$, то у лиц на фоне консервативного лечения МС – $70,36\pm16,13\%$ (табл. 2). При сравнении величин изучаемых показателей в группах пациентов с разными коррекционными мероприятиями МС, было выявлено достоверное снижение активности

тромбоцитов в тестах с АДФ и адреналином у лиц с консервативным лечением ($p<0,02$ и $p<0,02$, соответственно). Однако величины показателей не выходили за пределы референтных значений (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости строгого контроля за показателями свертывающей системы крови у больных после ЛГШ и терапевтического лечения в отдаленные сроки.

Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (ГК№329 и Соглашений №14.А18.21.0206 и №14.А18.21.0174)

Выводы

1. У больных с МС повышается агрегационная способность тромбоцитов в тесте с коллагеном, уровень фибриногена.

2. У больных МС после КУИ наблюдается повышение уровня D-димеров и ТВ спустя 21 ± 6 мес. после операции.

3. У больных метаболическим синдромом после терапевтического лечения наблюдается повышение уровня D-димеров и активности системы протеина С, снижение содержания антитромбина III.

Список литературы

1. Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Самара: Парус, 2000; 160.
2. <http://www.who.int/childgrowth/standarts/technical report/en/index.html> 2006
3. <http://www.health.nsw.gov.au/pubs/r/pdf/weightnut.pdf> 2003
4. Дихт Н.И. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза и антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей и их изменения под влиянием различных видов терапии : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Самара 2001; 25.
5. Киричук В.Ф. и др. Функции эндотелия сосудистой стенки. Тромбоз, гемостаз и реология 2005; 2: 23-29.
6. Северина А.С., М.В. Шестакова. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет 2004; 1: 62-67.
7. Reven G.M. Diabetologia 1995; 38: 3-13.

Поступила 09.05.2012 г.

Информация об авторах

1. Литвинова Лариса Сергеевна – д.м.н., зав. лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий НМПЦ Инновационного парка Балтийского Федерального университета им. И. Канта; e-mail: larisalitvinova@yandex.ru
2. Кириенкова Елена Витальевна – к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета Балтийского Федерального университета им. И. Канта; e-mail: elenamed@list.ru
3. Затолокин Павел Анатольевич – к.м.н., зав. операционного блока Калининградской областной клинической больницы; e-mail: endozapa@yandex.ru
4. Носарева Ольга Леонидовна – к.м.н., ст. преподаватель кафедры биохимии и молекулярной биологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск; e-mail: olnosareva@yandex.ru
5. Прохоренко Татьяна Сергеевна – к.м.н. асс. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск; e-mail: tatjana_sp@sibmail.com
6. Коновалова Елена Валерьевна – аспирант кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск; e-mail: office@ssmu.ru
7. Якушина Валентина Дмитриевна – аспирант кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск; e-mail: yakushinavd@mail.ru
8. Колобовникова Юлия Владимировна – к.м.н., ассистент/докторант кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск; e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru
9. Чумакова Светлана Петровна – к.м.н., ассистент кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск; e-mail: chumakova_S@mail.ru
10. Неймарк Александр Евгеньевич – к.м.н., ассистент кафедры кафедра факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова; e-mail: sas_spb@mail.ru
11. Карабицкая Надежда Леонидовна – аспирант кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова; e-mail: info@hospital20.spb.ru