Распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе

М.А. Берковская, С.А. Бутрова

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме: Целью исследования являлась оценка распространенности нарушений свертывающей и противосвертывающей систем у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе и определение взаимосвязи выявленных нарушений с основными антропометрическими показателями и параметрами липидного и углеводного обмена. В одномоментное обсервационное исследование было включено 55 женщин в возрасте от 45 до 65 лет с метаболическим синдромом в постменопаузе. Состояние свертывающей системы оценивалось на основании определения параметров плазменного гемостаза (протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, концентрации фибриногена), а также активности факторов коагуляции VII (FVII) и VIII (FVIII) в плазме крови. В качестве показателей противосвертывающей системы исследовалась активность антитромбина III, а также антикоагулянтной системы протеина С в плазме крови. Протромбогенные сдвиги системы гемостаза были выявлены у 81,5% обследованных женщин. У 14,5% отмечалось укорочение АЧТВ, у 42,6% – гиперфибриногенемия, у 50,9% – повышение активности FVII и у 23,9% – снижение активности противосвертывающей системы протеина С. Была выявлена положительная ассоциация выраженности отдельных выявленных нарушений гемостаза с антропометрическими и биохимическими показателями висцерального ожирения и метаболического синдрома (параметрами липидного и углеводного обмена). Взаимосвязи показателей гемостаза с возрастом продемонстрировано не было. Таким образом, у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе отмечается высокая распространенность различных протромбогенных нарушений в свертывающей и противосвертывающей системах крови, при этом метаболический синдром в постменопаузе ассоциирован с развитием протромбогенного состояния независимо от возраста женщин. *Ключевые слова: постменопауза, метаболический синдром, протромбогенное состояние.*

Resume: The object of the study was to assess the prevalence of prothrombotic alterations in coagulant and anticoagulant systems among postmenopausal women with metabolic syndrome and to determine the associations between these abnormalities and main anthropometric measures and parameters of glucose and lipid metabolism. Cross-sectional observational study included 55 postmenopausal women (age 45-65) with metabolic syndrome. Coagulant system was assessed by measurement of parameters of plasma haemostasis (prothrombin index, Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), thrombin time, fibrinogen concentration), and the activities of coagulant factors VII (FVII) and VIII (FVIII) in plasma. In order to investigate the functioning of anticoagulant system the activities of antithrombin III and anticoagulant system of protein C were measured. Prothrombotic alterations were observed in 81,5% women. The APTT was decreased in 14,5%, hyperfibrinogenemia was revealed in 42,6%, the increased activity of FVII – in 50,9%, and the decreased activity of protein C system – in 23,9%. There were a significant positive associations between some of revealed prothrombotic alterations and anthropometric and biochemical markers of visceral obesity and metabolic syndrome (parameters of glucose and lipid metabolism). There were no any associations between haemostatic indices and age. In conclusion, there is an evidence of high prevalence of different prothrombotic alterations in coagulant and anticoagulant systems among postmenopausal women with metabolic syndrome. Metabolic syndrome in postmenopause is associated with the development of prothrombotic state independently of age. *Key words: postmenopause, metabolic syndrome, prothrombotic state.*

В современном мире с увеличением продолжительности жизни значительно возросла доля населения среднего и старшего возраста, в том числе женщин в периоде постменопаузы. На сегодняшний день этот период охватывает около одной трети жизни женщины, что обусловливает важность раннего выявления и коррекции патологических изменений в состоянии здоровья, ассоциированных с угасанием функции яичников.

Особенно актуальной представляется проблема нарастания распространенности сердечно-сосудистой патологии среди женщин постменопаузального периода. Именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти женщин в большинстве стран мира. Известно, что в возрасте до 45 лет частота ССЗ среди женщин меньше, чем среди мужчин, однако уже к 55 годам эти показатели выравниваются, а по данным некоторых авторов, распространенность ССЗ среди женщин в постменопаузе даже выше, чем у мужчин соответствующего возраста [18, 20]. Увеличение сердечно-сосудистого риска в постменопаузе связано, в первую очередь, с резким снижением уровня эстрогенов в организме женщины, что ведет к таким негативным изменениям, как пере-

распределение жировой ткани по абдоминальному типу, увеличение массы висцерального жира, проатерогенные изменения липидного профиля, снижение чувствительности к инсулину. Нарастание распространенности основных сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска непосредственно связано с увеличением частоты метаболического синдрома (МС) в постменопаузе. Так, в проведенном нами эпидемиологическом исследовании распространенность МС среди женщин Московского региона составила 6,2% в возрасте до 45 лет, 25% – в возрасте 45–55 лет и 42,5% – среди женщин от 55 до 65 лет [1]. По данным различных авторов, в более старшем возрасте частота МС среди женщин составляет от 52 до 70% (в зависимости от популяции и критериев диагностики МС) [5, 20].

Согласно современным представлениям, висцеральное ожирение и МС характеризуются протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, а также состоянием хронического подострого воспаления, что, в совокупности с лежащей в основе МС инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией, проатерогенным липидным профилем, значительно увеличивает риск возникновения и прогрессирования атеросклеротических ССЗ. Среди протромбогенных изменений наиболее изученной является ассоциация МС с увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), ведущая к нарушению фибринолиза и, следовательно, к увеличению вероятности патологического атеротромбоза. Однако повышение ИАП-1 – не единственный механизм, обусловливающий протромбогенное состояние при МС, хотя литературных данных в отношении взаимосвязи других факторов и звеньев гемостаза и фибринолиза с висцеральным ожирением и МС значительно меньше.

Цель исследования

Оценить распространенность нарушений свертывающей и противосвертывающей систем у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе, а также определить взаимосвязи выявленных нарушений с основными антропометрическими показателями и параметрами липидного и углеводного обмена.

Материалы и методы

Одномоментное обсервационное исследование было проведено на базе Эндокринологического научного центра МЗСР РФ среди женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе.

Критерии 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 ≥ 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 гипотензивная терапия;
  4) глюкоза в плазме венозной крови натощак ≥ 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 ходе исследования проводился сбор анамнеза, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии (ОТ), ИМТ), измерение АД. ИМТ рассчитывался по формуле: масса тела (кг), деленная на квадрат роста (м^2).

Забор крови натощак производился для определения следующих показателей: липидного спектра (общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов), уровней АЛТ, АСТ, ТТГ. С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением глюкозы в сыворотке венозной крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы; определялся уровень инсулина в сыворотке крови натощак и рассчитывался косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance).

Уровни липидов, глюкозы и трансаминаз печени определялись в сыворотке крови, взятой натощак после 12-часового голодания, на биохимическом анализаторе «Spectrum II» фирмы «Abbot», США. Референсные интервалы для биохимических показателей крови: глюкоза натощак – 3,3-5,5 ммоль/л, глюкоза на 120-й минуте ОГТТ <7,8 ммоль/л, общий холестерин – 3,3-5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,29-2,6 ммоль/л, ХС ЛПНП – 0,0-3,37 ммоль/л, триглицериды – 0,1-1,7 ммоль/л, АЛТ – 7,0-31,0 Ед/л, АСТ – 4,0-32,0 Ед/л. При уровне гликемии натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышенная гликемия натощак, при уровне глюкозы крови на 120-й точке ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л – нарушенная толерантность к глюкозе. Уровень инсулина определялся в сыворотке крови, взятой натощак после 12-часового голодания, на электрохемилюминесцентном анализаторе «Elecsys» фирмы «Hoffmann-La Roche», Швейцария. Референсный интервал для данного показателя – 2,3-26,4 Ед/л. Критерий HOMA-IR

рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/л)/22,5.

Состояние свертывающей системы оценивалось на основании определения параметров плазменного гемостаза (протромбинового индекса (ПИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена), а также активности факторов коагуляции VII (FVII) и VIII (FVIII) в плазме крови. В качестве показателей противосвертывающей системы исследовалась активность антитромбина III, а также антикоагулянтной системы протеина С (нормализованное отношение) в плазме крови. Параметры гемостаза определялись на автоматическом анализаторе гемостаза «ACL ELITE PRO» фирмы «Instrumentation Laboratories», США. Референсные интервалы для них: АЧТВ – 28-40 сек, ПИ – 70-120%, ТВ – 14-21 сек, фибриноген – 2,0-4,0 г/л, активность FVII – 70-120%, FVIII – 50-150%, антитромбин III – 80-120%, система протеина С (нормализованное отношение) – 0,7-1,3.

Статистический анализ результатов проводился с использованием статистического пакета Portable Statistica 8, StatSoft, Inc., США. Массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов, категориальные данные – в виде частотных показателей, выраженных в процентах. 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

В исследование было включено 55 женщин в возрасте от 45 до 65 лет (55 [53; 56]) с метаболическим синдромом в постменопаузе (длительность постменопаузы – от 3 до 10 лет (5 [4; 8])). Масса тела включенных в исследование женщин составила 94,7 [84; 110] кг, ИМТ – 36,2 [31,9; 40,4], ОТ – 109 [95; 119] см.

Уровень общего холестерина в крови обследованных женщин составил 6,5 [5,9; 7,2] ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,28 [3,5; 5,0] ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,3 [1,1; 1,5] моль/л, триглицеридов – 1,9 [1,3; 2,3] ммоль/л. В целом дислипидемия была выявлена у 96,4% пациенток, из них у 89,1% отмечалось повышение уровня общего холестерина выше 5,2 ммоль/л, у 81,5% – повышение уровня ХС ЛПНП выше 3,37 ммоль/л, у 42,6% – снижение концентрации ХС ЛПВП ниже 1,29 ммоль/л, у 58,2% – гипертриглицеридемия от 1,7 ммоль/л и выше.

Уровень гликемии натощак составил 6,0 [5,6; 6,3] ммоль/л, а на 120-й минуте ОГТТ – 6,75 [5,5; 8,1] ммоль/л. При этом повышенная гликемия натощак была выявлена у 80,0% пациенток, нарушенная толерантность к глюкозе – у 32,7%. У 18,2% пациенток нарушений углеводного обмена выявлено не было.

Концентрация инсулина натощак в обследованной группе женщин составила 15,4 [10,4; 22,2] Ед/л, критерий HOMA-IR – 4,09 [2,55; 6,22]. Гиперинсулинемия натощак (выше 26,4 Ед/л) отмечалась у 18,2% пациенток.

Таблица 1

Показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови среди обследованных женщин (N = 55)

Показатель	M [25; 75]	Референсный диапазон
АЧТВ, сек	29,3 [28,3; 31,0]	28,0-40,0
Протромбиновый индекс, %	90,5 [85,0; 96,0]	70-120
Тромбиновое время, сек	17,0 [16,2; 17,3]	14,0-21,0
Фибриноген, г/л	3,84 [3,35; 4,52]	2,0-4,0
Активность FVII, %	121,0 [112,0; 130,0]	70-120
Активность FVIII, %	73,8 [58,9; 87,6]	50-150
Активность антитромбина III, %	99,7 [90,5; 109,0]	80-120
Антикоагулянтная система протеина С (нормализованное отношение)	0,84 [0,7; 0,95]	0,7-1,3

Уровень АЛТ в крови составил 28,8 [20,0; 41,4] Ед/л, АСТ – 25,6 [19,9; 34,9] Ед/л.

При проведении корреляционного анализа каких-либо взаимосвязей антропометрических (ОТ, массы тела, ИМТ), биохимических (уровней общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, глюкозы натощак и на 120-й минуте ОГТТ, инсулина, HOMA-IR) маркеров МС и кардиометаболического риска с возрастом обследованных женщин выявлено не было.

Значения показателей плазменного гемостаза среди обследованных женщин представлены в таблице 1. ПИ и ТВ у всех женщин были в пределах референсных интервалов. АЧТВ составило 29,3 [28,3; 31,0] сек., при этом у 14,5% обследованных отмечалось его укорочение менее 28 сек. (свидетельствующее о наличии прокоагулянтного состояния). Концентрация фибриногена в плазме крови составила 3,84 [3,35;4,52] г/л; у 42,6% женщин была выявлена гиперфибриногенемия (повышение уровня фибриногена выше 4,0 г/л).

При исследовании активности плазменных факторов коагуляции (FVII и FVIII) были получены следующие данные: у 50,9% женщин отмечалось повышение активности FVII (максимально – до 152%), низких значений данного показателя выявлено не было; повышения активности FVIII получено не было, однако у 8 женщин (14,5%) отмечалось снижение данного параметра (из них у 6 – незначительно).

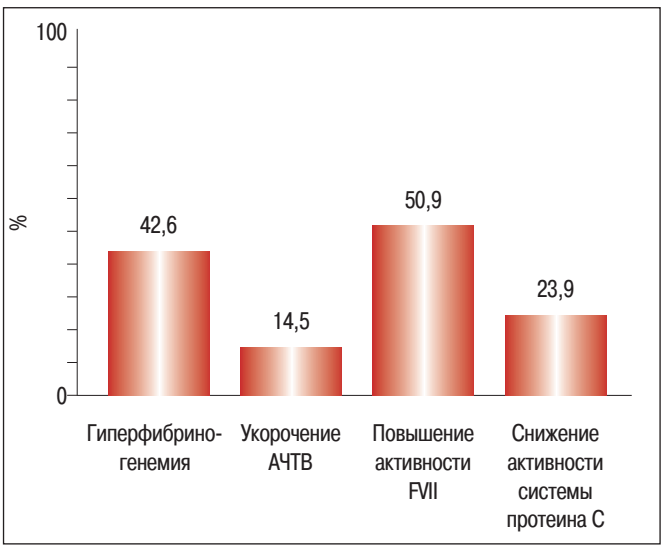

Рис. 1. Распространенность выявленных протромбогенных нарушений среди обследованных женщин

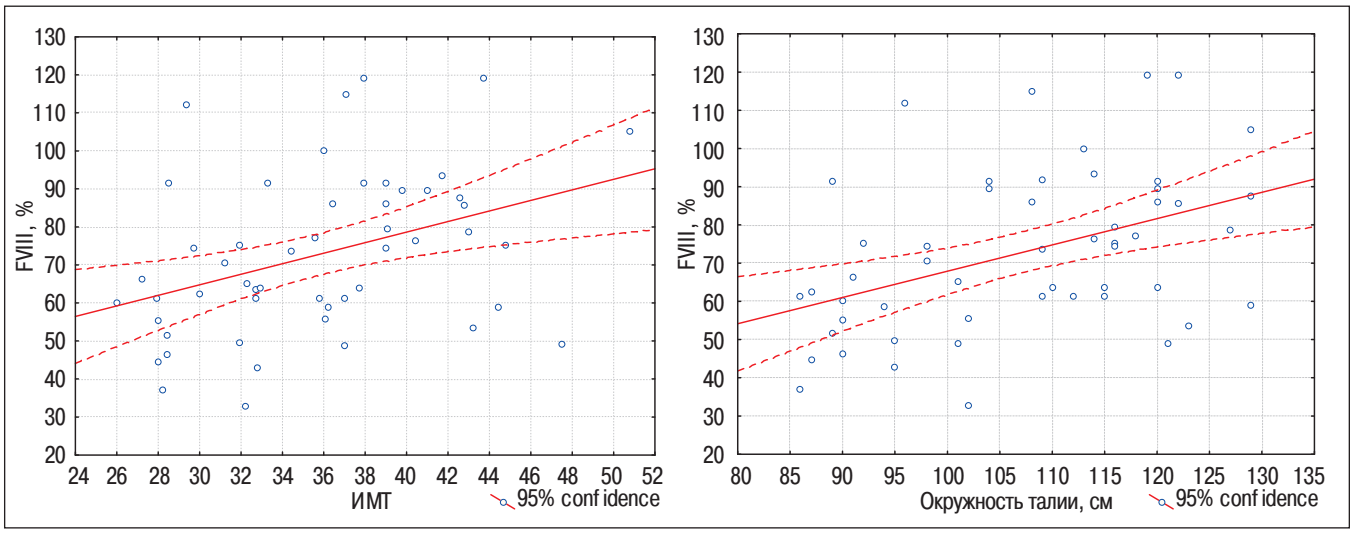

Рис. 2. Корреляционные зависимости активности FVIII (%) с индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии среди обследованных женщин

В качестве показателей активности противосвертывающей системы крови определялась активность антитромбина III и исследовалась антикоагулянтная система протеина С (нормализованное отношение). Активность антитромбина III у всех обследованных женщин находилась в пределах референсных значений. Нормализованное отношение при исследовании системы протеина С составило 0,84 [0,7; 0,95]; у 23,9% было выявлено снижение активности этой противосвертывающей системы (рис. 1).

В целом те или иные протромбогенные сдвиги системы гемостаза (укорочение АЧТВ, гиперфибриногенемия, повышение активности FVII, снижение активности антикоагулянтной системы протеина С) были выявлены у 81,5% обследованных женщин. У 10,9% обследованных отмечались нарушения как плазменного гемостаза (повышение активности FVII и/или гиперфибриногенемия), так и снижение активности антикоагулянтной системы протеина С.

При анализе взаимосвязей исследуемых показателей гемостаза с антропометрическими и биохимическими маркерами МС была выявлена значимая отрицательная корреляция АЧТВ с ОТ (R=-0,298; p=0,037) и с активностью FVIII (R=-0,49; p=0,001). Отмечалась слабая, но значимая положительная корреляционная взаимосвязь активности FVIII с массой тела (R=0,33; p=0,017), ИМТ (R=0,42; p=0,0017), ОТ (R=0,43; p=0,0014) и HOMA-IR (R=0,28; p=0,047) (рис. 2), а также положительная ассоциация активности FVII с уровнем общего холестерина (R=0,27; p=0,0498). Была выявлена слабая, однако значимая отрицательная взаимосвязь активности системы протеина С с массой тела (R=-0,35; p=0,019) и RQL-62460201990 ИМТ (R=-0,33; p=0,025) (рис. 3). Взаимосвязи параметров гемостаза с возрастом выявлено не было.

Обсуждение

Согласно современным эпидемиологическим данным, постменопаузальный период в жизни женщин ассоциирован с увеличением распространенности висцерального ожирения и МС [5, 20, 25].

Выраженный дефицит эстрогенов в менопаузе приводит к изменению композиционного состава тела, поэтому даже при отсутствии увеличения ИМТ происходит перераспределение жировой ткани в организме: отмечается преимущественно висцеральное накопление жира, независимое от возраста и общей массы жировой ткани в организме [9, 29, 30, 42]. Накопление

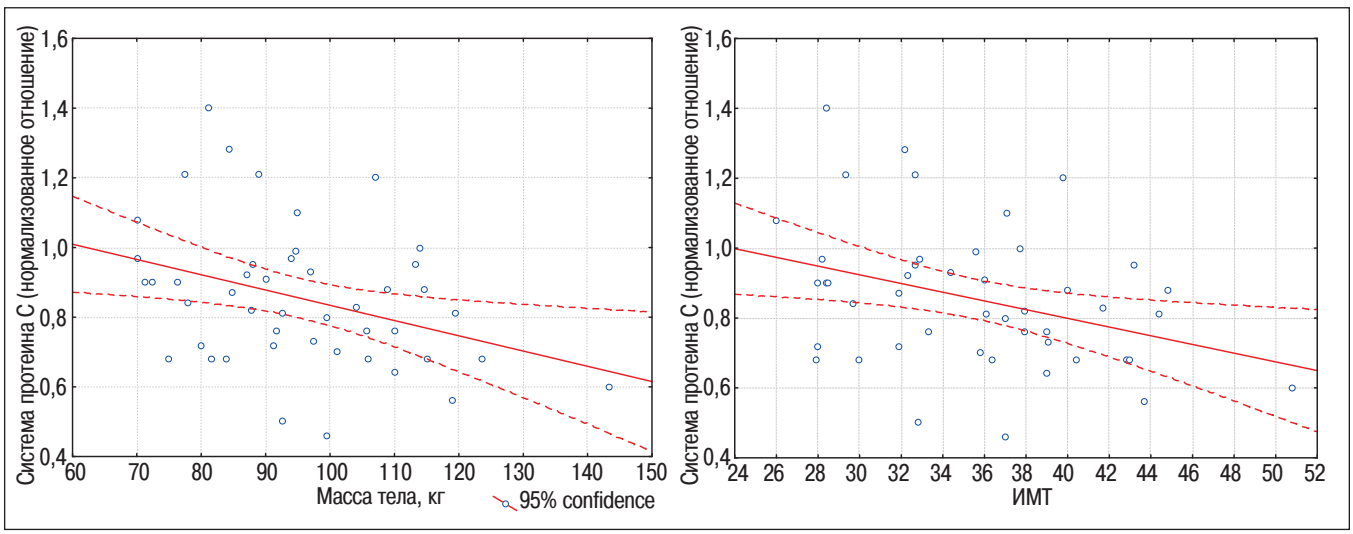

Рис. 3. Корреляционные зависимости активности антикоагулянтной системы протеина С (%) с массой тела и индексом массы тела (ИМТ) среди обследованных женщин

висцерального жира в менопаузе подтверждается данными таких визуализирующих методик, как компьютерная и магнитно-резонансная томография [12, 40].

Наряду с нарастанием распространенности висцерального ожирения менопауза ассоциирована с увеличением частоты основных кардиометаболических факторов риска: артериальной гипертензии [12, 13, 25], проатерогенной дислипидемии (характеризующейся увеличением концентрации общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов и снижением концентрации ХС ЛПВП) [10, 14, 17, 19, 23, 25], инсулинорезистентности и различных нарушений углеводного обмена [10, 17, 25].

В соответствии с увеличением распространенности висцерального ожирения и основных кардиометаболических факторов риска, в менопаузе происходит нарастание частоты МС [10, 17, 25, 34], причем исследования указывают на независимую от возраста ассоциацию менопаузы с развитием МС. Так, например, в исследовании Hee Man Kim с соавт. [22] многофакторный регрессионный анализ показал, что относительный риск развития МС у женщин в постменопаузе, по сравнению с женщинами в пременопаузе, составляет 1,60.

В настоящее время доказано, что висцеральное ожирение и МС характеризуются состоянием хронического подострого воспаления и протромбогенными нарушениями в системах гемостаза и фибринолиза. В настоящем исследовании те или иные прокоагулянтные сдвиги в свертывающей системе крови были выявлены у 81,5% женщин в постменопаузе с МС. Эти результаты соотносятся с данными литературы, подтверждающими тот факт, что МС, в том числе в период постменопаузы, характеризуется рядом протромбогенных нарушений гемостаза [11, 24]. Нами были выявлены следующие протромбогенные нарушения: укорочение АЧТВ (14,5%), повышение активности FVII (50,9%), гиперфибриногенемия (42,6%) и снижение активности антикоагулянтной системы протеина С (23,9%).

Определение АЧТВ используется в качестве скринингового теста для оценки внутреннего каскада свертывания крови и отражает активность высокомолекулярного кининогена, прекалликреина, факторов коагуляции XII, XI, IX, VIII, X, V, протромбина и, в некоторой степени, содержания фибриногена [2]. Укорочение АЧТВ, выявленное у 14,5% обследованных женщин, отражает наличие у них тромбофилии и может быть связано с резистентностью фактора V к активированному протеину С, повышенным уровнем FVIII или активированных факторов свертывания. Действительно, показана выраженная обратная зависимость АЧТВ с активностью фактора VIII (R=-0,49; p=0,001), несмотря на то, что повышенных значений активности FVIII как таковых выявлено не было. Кроме того, была продемонстрирована значимая отрицательная корреляция АЧТВ с ОТ (R=-0,298; p=0,037), что может отражать усиление тромбофилии при увеличении массы висцерального жира в организме.

Наиболее частым прокоагулянтным нарушением в нашем исследовании являлось повышение активности FVII, которое было выявлено у 50,9% обследованных. По мнению ряда авторов, повышение активности FVII является важным фактором сердечно-сосудистого риска и может служить независимым предиктором развития ишемической болезни сердца [36]. Повышение активности FVII в постменопаузе, в первую очередь – при наличии висцерального ожирения и/или МС, подтверждено в целом ряде исследований [6, 15, 28, 36]. Имеются данные о тесной ассоциации активности FVII с уровнями общего холестерина, триглицеридов в крови, а также с возрастом и менопаузой [16, 35, 36]. В проведенном нами исследовании была отмечена значимая положительная взаимосвязь активности FVII с уровнем общего холестерина в крови (R=0,27; p=0,0498).

В ряде исследований продемонстрировано повышение активности FVIII при МС, а также ее взаимосвязь с показателями инсулинорезистентности [7, 33, 41]. В проведенном нами исследовании повышения активности FVIII среди обследованных женщин выявлено не было, однако у 10,9% отмечалось ее клинически незначимое снижение, а у 2 пациенток (3,6%) – значительное снижение, требующее более углубленного уточнения. Тем не менее отмечалась значимая положительная корреляция активности FVIII с массой тела (R=0,33; p=0,017), ИМТ (R=0,42; p=0,0017), ОТ (R=0,43; p=0,0014) и HOMA-IR (R=0,28; p=0,047), что может служить одним из подтверждений протромбогенного потенциала висцерального ожирения и инсулинорезистентности.

У 42,6% обследованных в настоящем исследовании женщин была выявлена гиперфибриногенемия. По мнению большинства авторов, фибриноген является, скорее, маркером воспаления, нежели прокоагулянтного состояния, в то же время связь его с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и другими компонентами МС, в том числе у женщин в постменопаузе, очевидна [6, 7, 8, 15, 16, 21, 27, 31, 35]. По данным Sakkinen P.A. с соавт., концентрация фибриногена демонстрирует слабую положительную корреляцию с уровнем глюкозы натощак и отрицательную – с уровнем холестерина ЛПВП [35], однако в нашем исследовании подобных взаимосвязей получено не было.

Примечательно, что у обследованных нами женщин были выявлены не только протромбогенные сдвиги со стороны факторов плазменного гемостаза, но также нарушения в работе противосвертывающей системы крови: снижение активности антикоагулянтной системы протеина С отмечалось у 23,9% пациенток; в 10,9% оно сочеталось с одновременным повышением активности FVII и/или гиперфибриногенемией. Наблюдалась значимая отрицательная взаимосвязь активности системы протеина С с массой тела (R=-0,35; p=0,019) и ИМТ (R=-0,33; p=0,025). Научные данные относительно взаимосвязи антикоагулянтной системы протеина С с висцеральным ожирением, МС и менопаузой крайне ограничены и противоречивы. Так, Agewall S. с соавт. в своем исследовании продемонстрировали отрицательную корреляцию между чувствительностью к инсулину и активностью протеинов С и S [3]. Уровни активности обоих белков также были ассо-

циированы с активностью ИАП-1. Авторы объясняют полученные данные как возможный механизм компенсации гипофибринолиза, имеющего место при МС. В ряде других исследований значимых взаимосвязей активности системы протеина С с ожирением и МС выявлено не было [33, 37, 39]. Существуют также данные, свидетельствующие о том, что период постменопаузы ассоциирован со снижением активности антикоагулянтной системы протеина С, что может быть обусловлено увеличением резистентности к активированному протеину С (не связанной с мутацией Лейдена фактора коагуляции V) и/или снижением активности протеина S [26, 38].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с имеющимися в литературе данными о том, что постменопауза является фактором риска развития висцерального ожирения, МС и, соответственно, тромбофилии, независимо от возраста женщины. Действительно, включенные в настоящее исследование женщины значительно различались по возрасту (от 45 до 65 лет) и были относительно однородны по менопаузальному статусу (длительность естественной постменопаузы от 3-10 лет). При этом взаимосвязи между возрастом и выявленными нарушениями в свертывающей и противосвертывающей системах крови, а также между возрастом и антропометрическими и биохимическими показателями висцерального ожирения и МС получено не было.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на высокую распространенность различных протромбогенных нарушений в свертывающей и противосвертывающей системах крови у женщин с МС в постменопаузе. При этом нарушения гемостаза выявлены уже при проведении таких «скриниговых» тестов, как определение АЧТВ и концентрации фибриногена в плазме крови. Получены данные о положительной ассоциации выраженности отдельных выявленных нарушений гемостаза с антропометрическими и биохимическими показателями висцерального ожирения и МС (параметрами липидного и углеводного обмена). Напротив, взаимосвязи указанных изменений коагуляции с возрастом обследованных женщин выявлено не было, следовательно, МС в постменопаузе ассоциирован с развитием протромбогенного состояния независимо от возраста женщин.

Выявленные нарушения гемостаза создают предпосылки для возникновения тромбофилии и привносят дополнительный вклад в повышение сердечно-сосудистого риска в данной категории пациенток. Это диктует необходимость более тщательного и углубленного обследования женщин в постменопаузе с целью выявления и коррекции патологических изменений со стороны липидного, углеводного обмена, систем гемостаза и фибринолиза, а также функции сердечно-сосудистой системы на максимально ранних стадиях.

Литература

1. Бутрова С.А., Берковская М.А., Дзгоева Ф.Х., Комшилова К.А. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных возрастных групп Московского региона // Ожирение и метаболизм 2009; 4(21): С. 28–33.
2. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза // М. Тверь: ООО «Издательство «Триада» 2005: С. 107–11.
3. Agewall S., Bokemark L., Wikstrand J., Lindahl A., Fagerberg B. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men // Thromb. Haemost. 2000; 84(4): P. 571–575.
4. Agewall S., Bokemark L., Wikstrand J., Lindahl A., Fagerberg B. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men // Thromb. Haemost. 2000; 84: P. 571–155.
5. Ainy E., Mirmiran P., Zahedi Asl. S., Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome during menopausal transition Tehranian women: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) // Maturitas 2007; 58(2): P. 150–155.
6. Avellone G., Di Garbo V., Cordova R., Raneli G., De Simone R., Bompiani G. Coagulation, fibrinolysis and haemorheology in premenopausal obese women with different body fat distribution // Thromb. Res. 1994; 75(3): P. 223–231.
7. Ay C., Tengler T., Vormittag R., Simanek R., Dorda W., Vukovich T., Pabinger I. Venous thromboembolism – a manifestation of the metabolic syndrome // Haematologica 2007; 92(3): P. 374–380.
8. Bahia L., Aguiar L.G., Villela N., Bottino D., Godoy-Matos A.F., Geloneze B., Tambascia M., Bouskela E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome // Clinics 2006; 61(5): P. 433–440.
9. Björkelund C., Lissner L., Andersson S., Lapidus L., Bengtsson C. Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1996; 20(3): P. 213–219.
10. Bos M.B., de Vries J.H., Wolffenbuttel B.H., Verhagen H., Hillege J.L., Feskens E.J. [The prevalence of the metabolic syndrome in the Netherlands: increased risk of cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2 in one quarter of persons under 60] // Ned Tijdschr Geneeskd 2007; 151(43): P. 2382–2388.
11. Bucciarelli P., Mannucci P.M. The hemostatic system through aging and menopause // Climacteric 2009; 12 Suppl 1: P. 47–51.
12. Carr M.C., Brunzell J.D. Increased hepatic lipase activity and intraabdominal fat across the transition from pre- to postmenopause // Program of the 85th Annual Meeting of The Endocrine Society, Philadelphia, PA 2003; Abstract: P. 2–280.
13. Chu M.C., Cushman M., Solomon R., Lobo R.A. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199(5): P. 526–527.
14. Collins P. HDL-C in post-menopausal women: An important therapeutic target // Int. J. Cardiol. 2008; 124(3): P. 275–282.
15. De Pergola G., De Mitrio V., Giorgino F., Sciaraffia M., Minenna A., Di Bari L., Pannacciulli N., Giorgino R. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1997; 21(7): P. 527–535.
16. Devaraj S., Rosenson R.S., Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2004; 33(2): P. 431–453.
17. Hidalgo L.A., Chedraui P.A., Morocho N., Alvarado M., Chavez D., Huc A. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador // Gynecol. Endocrinol. 2006; 22(8): P. 447–454.
18. Janssen I., Powell L.H., Crawford S., Lasley B., Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation // Arch. Intern. Med. 2008; 168(14): P. 1568–1575.
19. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins // Maturitas 1990; 12: P. 321–331.
20. Jou H.J., Huang H.T. Metabolic syndrome: menopausal women and the health care challenge // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2009; 48(3): P. 205–209.
21. Kahn S.E., Zinman B., Haffner S.M., O'Neill M.C., Kravitz B.G., Yu D., Freed M.I., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P., Lachin J.M., Viberti G.C. ADOPT Study Group. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes // Diabetes 2006; 55(8): P. 2357–2364.
22. Kim H.M., Park J., Ryu S.Y., Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 // Diabetes Care 2007; 30(3): P. 701–706.
23. Li Z., McNamara J.R., Fruchart J.C., Luc G., Bard J.M., Ordovas J.M., Wilson P.W., Schaefer E.J. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes // J. Lipid. Res. 1996; 37: P. 1886–1896.

24. Lobo R.A. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones // Maturitas 2008; 60(1): P. 10–18.
25. López Suárez A., Elvira González J., Beltrán Robles M., Alwakil M., Saucedo J.M., Bascuñana Quirell A., Barón Ramos M.A., Fernández Palacín F. [Prevalence of obesity, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome in over 50-year-olds in Sanlúcar de Barrameda, Spain] // Rev. Esp. Cardiol.; 61(11): P. 1150–1158.
26. Marcucci R., Abbate R., Fedi S., Gori A.M., Brunelli T., Bruni V., Bucciantini S., Micheli S., Pepe G., Prisco D., Gensini G.F. Acquired activated protein C resistance in postmenopausal women is dependent on factor VIII:c levels // Am. J. Clin. Pathol. 1999; 111(6): P. 769–772.
27. Nieuwdorp M., Stroes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome // Curr. Opin. Pharmacol. 2005; 5(2): P. 155–159.
28. Peverill R.E., Teede H.J., Malan E., Kotsopoulos D., Smolich J.J., McGrath B.P. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women // Clin. Sci. (Lond) 2007; 113(9): P. 383–391.
29. Poehlman E.T., Toth M.J., Ades P.A., Rosen C.J. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study // Eur. J. Clin. Invest. 1997; 27(4): P. 322–326.
30. Poehlman E.T., Toth M.J., Gardner A.W. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study // Ann. Intern. Med. 1995; 123(9): P. 673–675.
31. Połać I., Stachowiak G., Jedrzejczyk S., Pertyński T., Sobczuk A., Pakalski A., Stetkiewicz T., Owczarek D. [Assessment of fat tissue distribution impact on selected prothrombin and fibrinolytic factors in pre- and postmenopausal women] // Ginekol. Pol. 2000; 71(9): P. 1083–1088.
32. Połać I., Stetkiewicz T., Stachowiak G., Jedrzejczyk S., Pertyński T., Pakalski A., Kowalska E. [Evaluation of the effect of obesity on selected haemostatic and fibrinolytic parameters in peri- and postmenopausal women] // Pol. Merkur. Lekarski 2002; 13(75): P. 182–184.
33. Ragab A., Abousamra N.K., Higazy A., Saleh O. Relationship between insulin resistance and some coagulation and fibrinolytic parameters in patients with metabolic syndrome // Lab. Hematol. 2008; 14(1): P. 1–6.
34. Royer M., Castelo-Branco C., Blümel J.E., Chedraui P.A., Danckers L., Bencosme A., Navarro D., Vallejo S., Espinoza M.T., Gómez G., Izaguirre H., Ayala F., Martino M., Ojeda E., Onatra W., Saavedra J., Tserotas K., Pozzo E., Manriquez V., Prada M., Grandia E., Zuniga C., Lange D., Sayegh F. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women // Climacteric 2007; 10(2): P. 164–170.
35. Sakkinen P.A., Wahl P., Cushmann M., Lewis M.R., Tracy R.P. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome // Am. J. Epidemiol. 2000; 152: P. 897–907.
36. Scarabin P.Y., Vissac A.M., Kirzin J.M., Bourgeat P., Amiral J., Agher R., Guize L. Population correlates of coagulation factor VII. Importance of age, sex, and menopausal status as determinants of activated factor VII // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996; 16(9): P. 1170–1176.
37. Solá E., Vayá A., Villa P., España F., Estellés A., García K., Hernández-Mijares A. Obesity and activated protein C resistance // Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2008; 36(2): P. 64–68.
38. Stachowiak G., Połać I., Woźniak P., Pertyński T., Pawłowicz P., Jedrzejczyk S., Makuła A. [Evaluation of coagulation and fibrinolysis systems in women at peri- and postmenopausal age qualified for hormone replacement therapy] // Ginekol. Pol. 2000; 71(9): P. 1110–1114.
39. Swiatkowska-Stodulska R., Skibowska-Bielińska A., Bakowska A., Wiśniewski P., Sworczak K. [Assessment of selected haemostatic parameters in obese patients] // Endokrynol. Pol. 2007; 58(6): P. 505–509.
40. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K., Poehlman E.T. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000; 24(2): P. 226–231.
41. Wannamethee S.G., Lowe G.D., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men // Atherosclerosis 2005; 181(1): P. 101–108.
42. Zamboni M., Armellini F., Milani M.P., De Marchi M., Todesco T., Robbi R., Bergamo-Andreis I.A., Bosello O. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992; 16(7): P. 495–504.

Берковская М.А. аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
Адрес: Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
Тел./факс: (499) 124-47-31
E-mail: abaita@rambler.ru

Бутрова С.А. к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
Адрес: Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
Тел./факс: (499) 124-47-31