

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — РАЗНОВИДНОСТЬ ПРИОБРЕТЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ?

[Д. Н. Ровенских](#)¹, [М. И. Воевода](#)², [С. А. Усов](#)³

¹ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (г. Новосибирск)

²ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск)

³Новосибирский военный институт внутренних войск имени генерала армии И.К. Яковлева МВД России (г. Новосибирск)

Представлены результаты обследования 80-ти больных острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей (ОТГВНК) в возрасте от 25 до 59 лет (средний возраст больных 48,3 ± 1,5 года, 38 мужчин и 42 женщины) и группа контроля 580 индивидов (360 мужчин, 220 женщин; средний возраст 49,9 ± 0,5 года) без признаков венозной патологии. Целью предпринятого исследования было изучение роли метаболического синдрома (МС) как фактора риска развития ОТГВНК. При изучении распространенности МС и его компонентов было обнаружено, что МС и дислипидемия (гипертриглицеридемия, повышение концентрации холестерина низкой плотности и снижение концентрации холестерина низкой плотности) достоверно ($p < 0,05$) чаще встречаются среди пациентов с ОТГВНК, чем в группе контроля. Сделано заключение, что как МС в целом, так и такой его компонент, как дислипидемия, могут рассматриваться как одна из разновидностей приобретенной тромбофилии и фактор риска возникновения ОТГВНК.

Ключевые слова: тромбофилия, острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, метаболический синдром, фактор риска, дислипидемия.

Ровенских Денис Николаевич — врач хирург-онколог 6-го онкологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск, рабочий телефон: 8 (383) 225-37-11, e-mail: rovenskihd@mail.ru

Воевода Михаил Иванович — доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАМН, директор ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, г. Новосибирск, рабочий телефон: 8 (383) 373-09-81, e-mail: mvoevoda@yandex.ru

Усов Станислав Александрович — доктор медицинских наук, преподаватель Новосибирского военного института внутренних войск имени генерала армии И.К. Яковлева МВД России, г. Новосибирск, рабочий телефон: 8 (383) 338-08-28, e-mail: usovsa2005@mail.ru

Введение. В настоящее время термины «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагулемия» объединены в единое понятие «тромбофилия». Под ним подразумевают нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в основе которых лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии. Речь при этом идет преимущественно о нарушениях венозного кровотока и прежде всего — об остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей (ОТГВНК) [4]. При этом большинство тромбофилий являются не строгими предикторами возникновения ОТГВНК, но только факторами риска его развития. Под термином «фактор риска» понимается любое состояние, между наличием которого и повышенной встречаемостью заболевания существует либо предполагается причинно-следственная связь [8].

К врожденным тромбофилиям относятся генетические аномалии, проявляющиеся повышением активности факторов гемостаза. Спектр приобретенных тромбофилий чрезвычайно многообразен: хирургические (прежде всего, объемные ортопедические) операции; длительная иммобилизация, ведущая к нарушению функции «венозной помпы» нижних конечностей; прием эстрогенсодержащих контрацептивов; нефротический синдром; онкозаболевания и прочие приобретенные состояния, приводящие к нарушениям реологии крови, гемодинамики, соотношения про- и антикоагулянтной активности.

К приобретенным тромбофилиям относят и ожирение, традиционно считающееся фактором риска развития флеботромбоза. Наличие ожирения более чем в два раза повышает этот риск, в особенности в послеоперационном периоде и в сочетании с приемом оральных контрацептивов. У больных ожирением обнаружены различные аномалии гемостаза, в частности — повышение уровня концентрации активатора ингибитора плазминогена-1 (ингибитора фибринолиза), фактора фон Виллебранда, фибриногена, факторов VII и VIII. Кроме того, отмечено усиление агрегационной способности тромбоцитов и наличие большого количества циркулирующих микровезикул (фрагментов поврежденных клеток) — носителей тканевого фактора [10].

В то же время, само ожирение нередко сочетается с целым рядом метаболических расстройств; это состояние обозначается как «метаболический синдром» (МС), под которым в настоящее время главным образом подразумевается комплекс патогенетически связанных между собой обменных нарушений, включающих абдоминальное ожирение (АО), повышение артериального давления (АД), нарушения углеводного обмена, дислипидемию. В настоящее время публикации, посвященные выявлению связи между наличием у пациента МС и развитием ОТГВНК, крайне немногочисленны, а результаты их носят противоречивый характер [2, 3, 6, 9].

Целью предпринятого исследования было изучение роли МС как фактора риска развития ОТГВНК, т.е. поиск ответа на вопрос: может ли МС расцениваться как одна из разновидностей приобретенной тромбофилии?

Материалы и методы. Основную группу составили 80 больных с ОТГВНК в возрасте от 25 до 59 лет (38 мужчин и 42 женщины; средний возраст $48,3 \pm 1,5$ года).

Критерии включения в основную группу исследования:

1. Установленный клинически и верифицированный данными ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей диагноз ОТГВНК.

2. Отсутствие эпизодов ОТГВНК в анамнезе и признаков посттромботического синдрома и хронической венозной недостаточности.

Критерии исключения:

1. Наличие у больного онкологического заболевания и гематологической патологии, повышающей риск развития ОТГВНК (лейкоз, полицитемия и т.п.).
2. Регулярный прием пациентами женского пола комбинированных оральных контрацептивов.
3. Послеоперационный период, длительная иммобилизация в результате заболевания, авиаперелета или продолжительной автомобильной поездки.
4. Наличие у больного с ОТГВНК заболевания почек с нефротическим синдромом.
5. Наличие эпизодов ОТГВНК в анамнезе и признаков посттромботического синдрома.

Таким образом, основная группа включала больных с «неспровоцированным» (unprovoked) ОТГВНК.

Группа контроля была отобрана из популяционных выборок жителей двух административных районов г. Новосибирска, типичных для города в целом, обследованных в 2003–2006 годах сотрудниками Института терапии и профилактической медицины СО РАМН в рамках проекта НАПЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial Factors in Eastern Europe) и включавших 9397 мужчин и женщин. Из этой выборки и была сформирована контрольная группа в количестве 580-ти человек (360 мужчин, 220 женщин; средний возраст $49,9 \pm 0,5$ года). Ни у кого из них видимой патологии вен нижних конечностей, эпизодов ОТГВНК в анамнезе и признаков хронической венозной недостаточности не было.

Для определения наличия МС использовались клинические и лабораторные критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и International Diabetes Federation (IDF):

1. Критерии ВНОК, 2009 — АО: окружность талии (ОТ) > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин + не менее двух из следующих критериев: АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.; повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; гипергликемия плазмы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л [1].
2. Критерии IDF, 2005 — АО: ОТ > 94 см для мужчин европейской расы и > 80 см для европейских женщин + не менее двух из следующих критериев: АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС-ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; гликемия натощак $5,6$ ммоль/л или сахарный диабет типа 2 [5].

Статистический анализ результатов исследования метаболических факторов проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5.

При обработке результатов исследования метаболических факторов с целью изучения характера распределения изучаемых параметров использовали тест Колмогорова-Смирнова на «нормальность». Значимость различий количественных признаков в группах оценивали по критерию Стьюдента для нормального распределения, различий частот с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты исследования. Распространенность МС в основной группе и в группе контроля представлена в табл. 1. Было выявлено, что согласно как критериям IDF, так

и ВНОК, МС встречался достоверно чаще в основной группе, чем группе контроля. При этом достоверных различий в частоте встречаемости МС между мужчинами основной и контрольной групп не обнаружено, следовательно, МС является достоверно значимым фактором риска развития ОИТГВНК, преимущественно — у лиц женского пола.

Распространенность МС у больных ОИТГВНК (n = 80) и группе контроля (n = 580)

Пол	Критерии			
	IDF		ВНОК	
	Основная группа, абс. (%)	Группа контроля, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)	Группа контроля, абс. (%)
Всего	43 (53,8)*	167 (28,8)	33 (41,3)*	145 (25,0)
Жен.	25 (56,8)*	72 (20,0)	20 (45,5)*	63 (17,5)
Муж.	18 (47,4)	95 (43,2)	13 (34,2)	82 (37,2)

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля

При изучении состояния липидного обмена было выявлено, что гипертриглицеридемия (повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) встречалась у 61-го (76,2 %) больного с ОИТГВНК: у 27-ми (70,5 %) мужчин и 34-х (80,6 %) женщин, что значительно и достоверно ($p < 0,05$) превышало показатели в группе контроля, где гипертриглицеридемия наблюдалась только у 129-ти (22,2 %) исследуемых: 57-ми (26,1 %) мужчин и 72-х (20,1 %) женщин. Разница в частоте выявления гипертриглицеридемии оказалась статистически значимой $p < 0,001$.

Уровень ХС-ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л наблюдался у 38-ми (47,4 %) больных с ОИТГВНК: 18-ти (47,7 %) и 20-ти (47,2 %) мужчин и женщин соответственно. В группе контроля содержание ХС-ЛПНП в плазме $> 3,0$ ммоль/л наблюдалось у 155-ти (26,7 %) исследуемых лиц: 58-ми (6,5 %) и 97-ми (27,0 %) мужчин и женщин соответственно. Значимость различий $p = 0,0235$.

Снижение уровня ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин согласно критериям ВНОК и IDF выявлено у 35-ти (43,7 %) больных с ОИТГВНК: 16-ти (43,2 %) мужчин и 19-ти (44,4 %) женщин. Снижение ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин согласно критериям ВНОК и IDF выявлено у 58-ми (10,0 %) исследуемых группы контроля: 13-ти (5,9 %) и 45-ти (12,4 %) мужчин и женщин соответственно. Значимость различий достоверна ($p = 0,0138$).

Нарушения углеводного обмена в основной группе по критериям IDF выявлены у 15-ти (18,7 %) больных: у 4-х (11,4 %) мужчин и 11-ти (25,0 %) женщин; по критериям ВНОК — у 1-й женщины (2,8 %); среди мужчин основной группы гипергликемии плазмы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л не обнаружено ни в одном наблюдении. В контрольной группе нарушения углеводного обмена выявлены достоверно ($p < 0,05$) чаще. Так, гликемия выше 5,6 ммоль/л (критерий IDF) наблюдалась у 119-ти (20,5 %) обследованных: 52-х (14,4 %) мужчин и 67-ми (30,4 %) женщин; гликемия выше 6,1 ммоль/л (критерий ВНОК) отмечена у 66-ти (11,4 %) обследованных: у 35-ти мужчин (9,8 %) и 31-й женщины (14,1 %). Различия статистически не достоверны ($p = 0,257$).

АГ в основной группе диагностирована, согласно критериям ВНОК ($> 140/90$ мм рт. ст.), у 18/47,4 % мужчин и 18/42,3 % женщин; критериям IDF ($> 130/85$ мм рт. ст. по IDF) — у 24/63,6 % мужчин и 27/63,9 % женщин.

В контрольной группе АГ выявлена, согласно критериям ВНОК, у 164/45,6 % мужчин и 90/40,8 % женщин; критериям IDF — у 238/66,0 % мужчин и 134/40,8 % женщин. Частота наблюдения АГ у лиц контрольной группы и больных ОИТГВНК сопоставима, различия в сравниваемых группах статистически недостоверны ($p = 0,165$), следовательно, АГ самостоятельно не может рассматриваться, как фактор риска (ФР) развития ОТГВНК.

Таким образом, при исследовании биохимических компонентов МС было выявлено, что, в отличие от дислипидемии (гипертриглицеридемии, повышения концентрации атерогенных липидов), гипергликемия чаще наблюдалась у лиц контрольной группы, что исключает данный показатель как фактор риска развития ОТГВНК.

Обсуждение результатов. Результаты проведенных нами исследований совпадают с данными, полученными в США, Италии и Норвегии [2, 3, 9], которые выявили повышенную встречаемость МС у лиц с ОТГВНК, в том числе оперированных по поводу ОТГВНК. В противоположность этому южнокорейские исследователи не обнаружили достоверной разницы в частоте встречаемости МС как у больных с ОТГВНК, так и в общей популяции [6]. Кажущееся противоречие может объясняться этнобиологическими особенностями включенных в исследования контингентов: Южная Корея, в отличие от США, многих стран Европы и юга Западной Сибири, является практически моноэтническим регионом.

Установлено, что понижение в крови концентрации комплекса ЛПВН-холестерин является одним из значимых факторов риска возникновения артериального тромбоза [7]. Полученные нами данные об аналогичной роли дислипидемии при ОТГВНК позволяют предполагать и наличие сходных механизмов патогенеза флеботромбоза.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что как МС в целом, так и такой его компонент как дислипидемия (повышенная концентрация ТГ и ХС-ЛПНП и сниженное содержание ХС-ЛПВП), могут расцениваться, как вариант приобретенной тромбофилии и, следовательно, являются факторами риска развития ОТГВНК. Это дает основание полагать, что проведение терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений и ожирения у больных с МС, может послужить профилактике развития не только нарушений артериального кровоснабжения, но и ОТГВНК.

Список литературы

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. — М., 2009. — 34 с.
2. Body weight and risk of venous thromboembolism : The Tromsø Study / S. K. Braekkan [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2010. — Vol. 171 (10). — P. 1109-1111.
3. Dentali F. The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis / F. Dentali, A. Squizzato, W. Ageno // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — Vol. 35 (5). — P. 451-457.
4. Heit J. A. Thrombophilia : common questions on laboratory assessment and management / J. A. Heit // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2007. — N 1. — P. 127-135.
5. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. — Access mode : ([http:// www.idf.org. /docs/IDF_Meta_det_final.pdf](http://www.idf.org/docs/IDF_Meta_det_final.pdf)).
6. Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in the Korean population / M. J. Jang [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — Vol. 29 (3). — P. 311-315.
7. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa // Semin. Vasc. Med.

- 2005. — Vol. 5 (1). — P. 34-39.
8. Rosendaal F. R. Risk factors for venous thrombotic disease / F. R. Rosendaal // J. Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 82. — P. 610-619.
 9. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism : Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology / L. M. Steffen [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 7 (5). — P. 746-751.
 10. Stein P. D. Obesity and thromboembolic disease / P. D. Stein, J. Goldman // Clin. Chest. Med. — 2009. — Vol. 30 (3). — P. 489-499.

METABOLIC SYNDROME AS VERSION OF THE ACQUIRED THROMBOPHILIA?

[D. N. Rovenskikh¹](#), [M. I. Voyevoda²](#), [S. A. Usov³](#)

¹SBHE NR «City Clinical Hospital № 1» (Novosibirsk)

²FSBE «Scientific Research Institute of therapy and preventive medicine» SB RAMS (Novosibirsk)

³Novosibirsk Military Institute of the Internal Troops named after gen. of the Army I.K. Yakovlev of the Ministry of the Interior Russia (Novosibirsk)

Results of inspection of 80 patients with the acute deep vein thrombosis of lower limbs (ADVTLL) aged from 25 till 59 years (average age of patients $48,3 \pm 1,5$ years, 38 men and 42 women) and group of control of 580 individuals (360 men, 220 women; middle age $49,9 \pm 0,5$ years) without symptoms of venous pathology are presented. Studying of a role of metabolic syndrome (MS) as risk factor of ADVTLL development was the purpose of the undertaken research. During the studying MS prevalence and its components it was revealed that MS and dislipidemy (hypertriglyceridemia, rising of concentration of cholesterol of low density and depression of concentration of low density cholesterol) authentically ($p < 0,05$) is more often registered among patients with ADVTLL, than in group of control. It was concluded that both MS in general, and such component of it as dislipidemy, can be considered as one of kinds of the acquired thrombophilia and risk factor of ADVTLL.

Keywords: thrombophilia, acute deep vein thrombosis of lower limbs, metabolic syndrome, risk factor, dislipidemy.

About authors:

Rovenskih Denis Nikolaevich — surgeon-oncologist of the 6th oncologic unit at SBHE NR «City Clinical Hospital № 1», office phone: 8 (383) 225-37-11, e-mail: rovenskih@mail.ru

Voevoda Michael Ivanovich — doctor of medical science, professor, correspondence member of the RAMS, director at FSBE «Scientific Research Institute of therapy and preventive medicine» SB RAMS, office phone: 8 (383) 373-09-81, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Usov Stanislav Aleksandrovich — doctor of medical science, teacher of Novosibirsk Military Institute of the Internal Troops named after gen. of the Army I.K. Yakovlev of the Ministry of the Interior Russia, office phone: 8 (383) 338-08-28, e-mail: usovsa2005@mail.ru

List of the Literature:

1. Diagnostics and treatment of metabolic syndrome. — M, 2009. — 34 P.
2. Body weight and risk of venous thromboembolism : The Tromsø Study / S. K. Braekkan [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2010. — Vol. 171 (10). — P. 1109-1111.
3. Dentali F. The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis / F. Dentali, A. Squizzato, W. Ageno // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — Vol. 35 (5). — P. 451-457.
4. Heit J. A. Thrombophilia : common questions on laboratory assessment and management / J. A. Heit // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2007. — N 1. — P. 127-135.

5. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. — Access mode : ([http:// www.idf.org. /docs/IDF_Meta_det_final.pdf](http://www.idf.org/docs/IDF_Meta_det_final.pdf)).
6. Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in the Korean population / M. J. Jang [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29 (3). — P. 311-315.
7. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa // *Semin. Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 5 (1). — P. 34-39.
8. Rosendaal F. R. Risk factors for venous thrombotic disease / F. R. Rosendaal // *J. Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 82. — P. 610-619.
9. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism : Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology / L. M. Steffen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 7 (5). — P. 746-751.
10. Stein P. D. Obesity and thromboembolic disease / P. D. Stein, J. Goldman // *Clin. Chest. Med.* — 2009. — Vol. 30 (3). — P. 489-499.