

## Прогнозирование доклинических тромбогенных изменений у больных гипертонической болезнью

Бунова С. С., Фирстова Л. П., Нелидова А. В., Усачева Е. В.

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России. Омск, Россия

**Цель.** Поиск ранних (доклинических) маркеров тромбогенных изменений у больных гипертонической болезнью (ГБ).

**Материал и методы.** Обследованы 137 больных ГБ в возрасте 30–60 лет. Исследование системы гемостаза включало определение параметров коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза.

**Результаты.** У пациентов с ГБ в сочетании с ожирением (Ож) повышены активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), фибриноген и растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), у пациентов с ГБ без Ож выявлено увеличение уровня спонтанной агрегации тромбоцитов. В группе с избыточным весом отмечена взаимосвязь между уровнем адренореактивности организма и лептина ( $r_s=0,8$ ;  $p=0,007$ ). У пациентов с Ож обнаружена статистически значимая взаимосвязь между уровнем инсулина и лептина ( $r_s=0,7$ ;  $p=0,0049$ ). При корреляционном анализе нейрогуморального профиля и показателей системы гемостаза определена взаимосвязь уровня лептина и РФМК ( $r_s=0,8$ ;  $p=0,0007$ ). Изменение нейрогуморального про-

филя у больных ГБ ассоциировано с увеличением массы тела и характеризуется повышением уровней инсулина ( $H=9,6$ ,  $p=0,0082$ ), лептина ( $H=12,1$ ,  $p=0,0024$ ) и адренореактивности организма ( $H=8,8$ ,  $p=0,0122$ ).

**Заключение.** У больных ГБ в сочетании с Ож выявлены гемостазиологические нарушения, которые можно характеризовать как гиперкоагуляционный синдром. Полученные данные позволяют рассматривать фибриноген и РФМК как ранние маркеры формирования тромбоза у пациентов с ГБ в сочетании с Ож, и могут использоваться в качестве скрининговых для выявления нарушений систем коагуляционного гемостаза и фибринолиза.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, лептин, гемостаз.

Поступила 10/01–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 4–9

### Predicting preclinical thrombogenic abnormalities in patients with essential arterial hypertension

Bunova S. S., Firstova L. P., Nelidova A. V., Usacheva E. V.

Omsk State Medical Academy. Omsk, Russia

**Aim.** To identify early (preclinical) markers of thrombogenic abnormalities in patients with essential arterial hypertension (EAH).

**Material and methods.** The study included 137 EAH patients, aged 30–60 years. The parameters of both coagulation and platelet haemostasis were assessed.

**Results.** In patients with EAH and obesity (O), the following parameters were elevated: activated partial thromboplastin time (aPTT); fibrinogen; and soluble fibrin monomer complex (SFMC). In EAH patients without O, the levels of spontaneous platelet aggregation were elevated. Among overweight patients, the levels of adreno-reactivity were associated with leptin levels ( $r_s=0,8$ ;  $p=0,007$ ). In obese patients, there was a significant correlation between insulin and leptin levels ( $r_s=0,7$ ;  $p=0,0049$ ). The correlation analysis of the neurohumoral and haemostatic parameters demonstrated an association between leptin and SFMC levels ( $r_s=0,8$ ;

$p=0,0007$ ). In EAH patients, the changes in neurohumoral profile are linked to increased body mass, elevated levels of insulin ( $H=9,6$ ;  $p=0,0082$ ), leptin ( $H=12,1$ ;  $p=0,0024$ ), and adreno-reactivity ( $H=8,8$ ;  $p=0,0122$ ).

**Conclusion.** In patients with EAH and O, the observed haemostatic abnormalities could be characterised as hypercoagulation syndrome. The findings obtained suggest that fibrinogen and SFMC could be regarded as early markers of thrombosis development in patients with EAH and O. Therefore, these parameters can be used in the screening programme, in order to identify the individuals with abnormalities of coagulation haemostasis and fibrinolysis.

**Key words:** essential arterial hypertension, obesity, leptin, haemostasis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 4–9

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из самых актуальных медицинских проблем в России и в мире, т.к. именно с ней связаны высокая сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) и смертность [1–3]. По данным ГНИЦ ПМ Минздрава РФ, распространенность ГБ в России составляет 39,2% среди мужчин и 41,1% среди

женщин [4]. У пациентов с ГБ общая смертность (ОС) в 2–5 раз, а смертность от ССЗ в 2–3 раза выше, чем у людей без ГБ [5–7]. Известно, что изолированно ГБ встречается редко, она присутствует у пациентов, у которых помимо ГБ имеется целый комплекс метаболических нарушений, среди которых достаточно часто наблюдаются избыточная

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (3812) 23–45–03

E-mail: ssbunova@mail.ru

[Бунова С. С.\* — д. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Фирстова Л. П. — ассистент кафедры, Нелидова А. В. — ассистент кафедры, Усачева Е. В. — к. м. н., ассистент кафедры].

масса тела (ИЗМТ) и ожирение (Ож) [8–10]. Доказательства причинно-следственных связей ИЗМТ и Ож с ССЗ определяют значимость данной проблемы для современного здравоохранения [10]. Значительную часть осложнений ГБ составляют тромбогенные состояния, обусловленные нарушением регуляции системы гемостаза. Именно эта биологическая многокомпонентная система, включающая взаимодействие стенки сосудов с клетками крови, свертывающей и фибринолитической системами, ответственна за возникновение сосудистых катастроф. Сопутствующее ГБ Ож вносит значительный вклад в формирование жизнеугрожающих осложнений, в т.ч. и в формирование тромбогенных осложнений и как следствие приводит к ранней инвалидизации трудоспособного населения, что увеличивает затраты на лечение, а также является причиной ранней смертности [8].

Несмотря на большие достижения в понимании механизмов развития ГБ и тесно связанных с ней проблем Ож и тромбообразования, мировой опыт свидетельствует о низкой эффективности лечения этих сочетанных патологий и профилактики тромбогенных осложнений. В настоящее время не существует единого подхода к ранней диагностике развития атеросклероза у больных ГБ. Определение ранних маркеров развития атерогенных и тромбогенных нарушений у пациентов с ГБ позволит начинать эффективную терапию уже на начальных этапах их формирования.

Цель исследования — выявить динамику изменений нейрогуморального статуса и параметров системы гемостаза у больных ГБ с учетом МТ; установить ранние (доклинические) маркеры тромбогенных нарушений и спрогнозировать вероятность их развития.

## Материал и методы

Методом «лотерейной» рандомизации в исследование включены 137 больных ГБ в возрасте 30–60 лет из генеральной совокупности: выборка пациентов, соответствующих критериям включения и госпитализированных в городской клинический кардиологический диспансер г. Омска и в Омскую областную клиническую больницу 2005–2007 гг., в общем количестве 2027 человек. Диагноз ГБ был поставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного обследования согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

Критерии включения: в исследовании участвовали только больные ГБ I–II стадий (стд), 1–3 групп (гр.) риска; пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациенты с симптоматической артериальной гипертензией (АГ); страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) и имеющие клинически выраженное и/или инструментально доказанное атеросклеротическое поражение сосудов; больные ГБ III стд, 4 гр.

риска; получающие гиполипидемические препараты, бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), пациенты с сахарным диабетом (СД) и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ); беременные; пациенты с заболеваниями эндокринной системы.

Клиническое обследование пациенты проходили в условиях специализированного стационара — отделения АГ городского клинического кардиологического диспансера г. Омска и в отделении дневного стационара Омской областной клинической больницы. Помимо оценки жалоб и анамнестических данных все пациенты были обследованы в соответствии со стандартами медицинской помощи согласно рекомендациям, разработанными экспертами ВНОК: суточное мониторирование артериального давления (СМАД), измерение роста, МТ, расчет индекса МТ (ИМТ) (Кетле) и окружности талии (ОТ).

Определение уровней лептина, инсулина, серотонина, растворимого рецептора лептина проводили в Академическом Центре Лабораторной Диагностики Омской государственной медицинской академии с использованием стандартных коммерческих тест-систем: Diagnostics Biochem Canada Inc., B-Bridge International, Inc. для проведения иммуноферментного анализа.

Для оценки активности симпатoadренальной системы (САС) всем пациентам определяли уровень  $\beta$ -адренореактивности организма методом изменения осморезистентности эритроцитов под влиянием  $\beta$ -АБ [11].

Определение показателей гемостаза проводили в лаборатории МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А. Н.». Изучались следующие показатели гемостаза: ПТИ (протромбиновый индекс), ПО (протромбиновое отношение), АЧТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время), фибриноген (ФГ), тромбиновое время, антитромбин III, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы), XII-а зависимый фибринолиз, XIII фактор, коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов, аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированная агрегация тромбоцитов (10 мкг/мл), спонтанная агрегация тромбоцитов. Уровень протромбинового отношения крови определяли унифицированным тромбопластин-кальциевым методом по Квику в гемокоагулометрическом термостате ТПС (Россия). Показатели тромбоцитарного звена гемостаза анализировали с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов (BIOLA Ltd., модель 230 LA). Определение уровня плазменного антитромбина (антитромбина — III) проводилось коагулометрическим методом на коагулометре «Amelung». Фибринолитическая система оценивалась по времени XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса сгустка. В процессе исследования применялись реактивы фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул).

Проведенные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета ОмГМА, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000г и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г № 266.

**Методы статистической обработки данных.** Характер распределения данных оценивался по критерию

Исходная характеристика больных ГБ и результаты исследования (M±s)

Показатели	I гр.— пациенты с ГБ и нормальной МТ (n=45)	II гр. — пациенты с ГБ и ИзМТ (n=45)	III гр. — пациенты с ГБ в сочетании с Ож (n=47)
Возраст, лет	48,1 ± 5,2	47,4 ± 8,5	48,1 ± 7,3
Длительность заболевания, лет	9,4 ± 6,2	10,1 ± 8,6	12,7 ± 9,4
ОТ, см	0,78 ± 0,03	0,82 ± 0,02	0,99 ± 0,06
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,9 ± 0,6	27,9 ± 1,5	34,4 ± 4,1
Лептин, ng/ml	16,9 ± 15,3	15,1 ± 12,5	56,4 ± 41,2
Инсулин, мМЕ/л	9,1 ± 6,2	9,9 ± 3,1	15,4 ± 8,5
Адренореактивность, у.е.	19,7 ± 11,2	14,2 ± 10,8	25,8 ± 14,4
ПТИ, %	98,5 ± 5,9	97,9 ± 4,8	97,4 ± 6,2
ПО	1,02 ± 0,04	1,01 ± 0,05	1,03 ± 0,07
АЧТВ, с	36,1 ± 2,6	37,0 ± 2,9	39,5 ± 9,6
ФГ, г/л	3,5 ± 1,04	3,6 ± 1,09	4,03 ± 1,92
Тромбиновое время, с	15,1 ± 1,2	15,3 ± 1,5	16,0 ± 1,3
Антитромбин III, %	109,8 ± 7,2	109,5 ± 7,6	97,8 ± 19,2
РФМК, мг/100мл	4,3 ± 3,3	4,8 ± 3,6	10,7 ± 3,9
XII-а зависимый фибринолиз, м	9,8 ± 6,6	9,3 ± 6,4	7,8 ± 6,7
XIII фактор, %	108,5 ± 12,9	107,6 ± 11,7	102,1 ± 6,8
Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	67,7 ± 14,5	64,6 ± 13,4	43,7 ± 25,2
Ристоминин-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	57,8 ± 11,9	59,2 ± 11,4	70,2 ± 12,8
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (10мкг/мл), %	58,2 ± 12,7	58,4 ± 13,2	58,8 ± 17,4
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	2,2 ± 1,2	2,7 ± 1,5	1,59 ± 1,1

Шапиро-Уилка. В случае характера распределения, отличного от нормального, использовались непараметрические методы проверки статистических гипотез. В процессе статистической обработки применены методы: описательной статистики, графического анализа данных, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна-Уитни (Z), трех независимых групп — критерий Краскела-Уоллиса (H). Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (r<sub>s</sub>), моделирования методом регрессионного анализа (R<sup>2</sup>, r). Расчеты и графический анализ данных проводили на базе пакетов прикладных программ Biostatistics (Version 4.03 by Stenton Glantz, русифицированная версия), Microsoft Excel, STATISTICA 6.0 (русифицированная версия). Полученные данные представлены в виде M ± s, где M — это среднее значение, s — стандартное отклонение (при нормальном распределении) или с указанием медианы, верхнего и нижнего квартиля (при распределении, отличном от нормального). Результаты считались значимыми при p < 0,05 [12].

## Результаты

С целью доказательства гипотезы о зависимости нейрогуморального статуса от МТ пациента стратифицировали всех, включенных в исследование больных ГБ, на три гр. согласно классификации ВОЗ: 18,5 ≥ ИМТ < 25 — нормальная МТ, ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> свидетельствует об избыточном весе, а ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> — об Ож. В исследование

включены 137 пациентов с ГБ I–II стд, 1–3 гр. риска; среди них 56 мужчин (40,9%), 81 женщина (59,1%). Возраст пациентов 30–60 лет (средний возраст 47,7 ± 7,4). Средняя длительность заболевания составила 11,1 ± 9,4 года. Участники исследования были разделены на 3 гр.: I гр. (n=45) составили пациенты с ГБ и нормальным весом (18,5 ≥ ИМТ < 25), средний возраст этой гр. — 48,1 ± 5,2 лет; во II гр. вошли 45 пациентов с ГБ и ИзМТ (25 ≥ ИМТ < 30), средний возраст — 47,4 ± 8,5 лет; в III гр. включены 47 больных ГБ в сочетании с Ож (ИМТ ≥ 30), средний возраст — 48,1 ± 7,3 лет. Характеристика больных ГБ и полученные результаты представлены в таблице 1 с учетом выделенных гр.

Получив результаты нейрогуморального профиля пациентов с ГБ в трех гр. с учетом ИМТ, необходимо проверить гипотезу относятся ли полученные данные к одной генеральной совокупности или к разным с равными медианами. С этой целью сравнили 3 независимые гр. методом Краскела-Уоллиса с поправкой Бонфферони и провели сравнительный анализ в гр. попарно. В результате статистического анализа оказалось, что статистически значимые различия в 3-х независимых гр. выявлены по уровням: лептина (H=13,9; p=0,0009), инсулина (H=9,4; p=0,0091), адренореактивности (H=7,6; p=0,0224). По остальным параметрам статистически значимые различия отсутствовали.

При сравнительном анализе показателей системы гемостаза в трех представленных гр. установлено, что различия между показателями I и II гр. отсутствовали. Это позволило объединить пациентов с ГБ вышеуказанных гр. в одну и в дальнейшем проводить сравнительный анализ по показателям системы гемостаза в двух гр.: нормального и повышенного веса и гр. больных ГБ в сочетании с Ож. В процессе анализа результатов исследования обнаружено, что у пациентов с ГБ + Ож повышены следующие показатели: АЧТВ, ФГ, РФМК. У пациентов с ГБ без Ож выявлено увеличение уровня спонтанной агрегации тромбоцитов. Полученные данные позволили выдвинуть нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий в двух гр. Для сопоставления двух гр. по полученным количественным признакам был применен критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми оказались различия между I и II гр. по уровню РФМК ( $Z=-2,048$ ;  $p=0,041$ ). По остальным параметрам различия оказались недостоверны.

При корреляционном анализе связей между показателями нейрогуморального профиля у больных ГБ в зависимости от ИМТ в трех выделенных гр. отмечено, что в I гр. (с нормальной МТ) взаимосвязей не было. Во II гр. (с ИзМТ) выявлена взаимосвязь между уровнем адренореактивности организма и лептина ( $r_s=0,8$ ;  $p=0,007$ ). В III гр. (пациенты с Ож) установлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем инсулина и лептина ( $r_s=0,7$ ;  $p=0,0049$ ).

При корреляционном анализе нейрогуморального профиля и показателей системы гемостаза получена взаимосвязь уровня лептина и РФМК ( $r_s=0,8$ ;  $p=0,0007$ ).

## Обсуждение

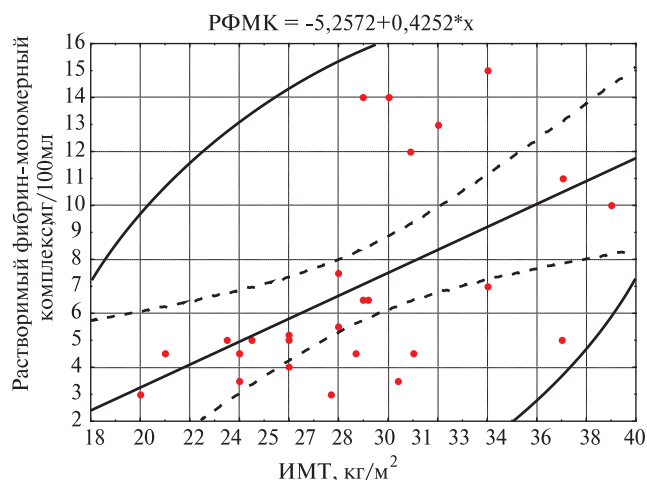
Результаты исследования продемонстрировали, что у пациентов с ГБ с увеличением МТ изменяются показатели нейрогуморального профиля. В частности, статистически значимо повышаются уровни лептина, инсулина и адренореактивности организма. Полученные данные объективно свидетельствуют о негативном влиянии ИзМТ и Ож на гомеостаз. Тенденция к формированию гиперинсулинемии (ГИ) является не только фактором риска (ФР) развития СД, но и риском формирования атеросклероза, способствуя повышению содержания атерогенных фракций липопротеинов. Повышение уровня атерогенных фракций липопротеинов связано с увеличением инсулина сыворотки крови и объясняется физиологическими эффектами инсулина, который, повышая гидролиз циклического аденозинмонофосфата, ингибирует липолиз и повышает липогенез [13, 14].

Выявлена линейная зависимость уровня лептина от уровня инсулина, которая наглядно

подтверждена уравнением линейной регрессии (инсулин: лептин ( $r^2=0,0761$ ;  $r=0,3$ ,  $p=0,0329$ ;  $y=22,56+1,41*x$ ). Полученные данные указывают, что у больных ГБ в процессе увеличения МТ идет процесс параллельного увеличения уровня инсулина, который в свою очередь стимулирует секрецию лептина. Данное предположение доказано в экспериментальных условиях в работе [15]: в культуре адипоцитов при длительном инкубировании инсулин стимулирует секрецию лептина.

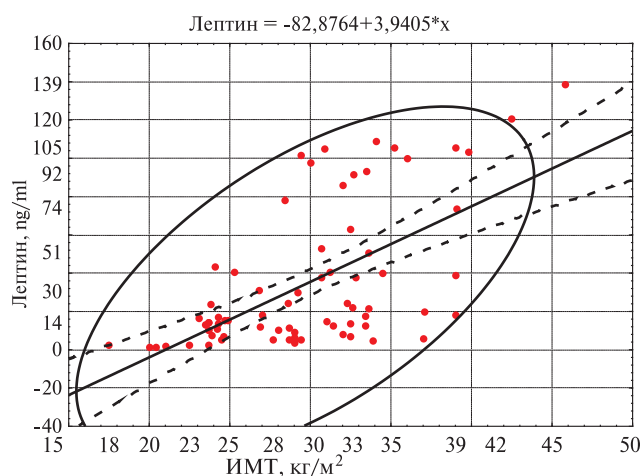
Необходимо обратить внимание на то, что у больных ГБ с ростом ИМТ значимо повышаются уровень лептина и адренореактивность организма. Высокий уровень лептина способствует формированию и поддержанию более высоких значений АД у пациентов с ГБ и ИзМТ, реализуя свое влияние через повышение уровня адренореактивности организма, что наглядно доказано на гр. пациентов с ИзМТ. У пациентов этой гр. адренореактивность организма напрямую зависит от увеличивающегося уровня лептина в сыворотке крови, что подтверждается уравнением линейной регрессии (лептин: адренореактивность:  $r^2=0,4$ ;  $r=0,6$ ,  $p=0,0777$ ;  $y=8,69+0,16*x$ ). Полученные данные подтверждают, что у больных ГБ + ИзМТ присутствует лептин-зависимый механизм гиперсимпатикотонии. Зарегистрированный повышенный уровень адренореактивности организма больных ГБ, поддерживая сосуды в гипертонусе, способствует развитию дисфункции эндотелия (ЭД), которая, в свою очередь, вносит дополнительный вклад в развитие атеросклероза наряду с повышенным содержанием атерогенных фракций липопротеинов.

В гр. больных ГБ + Ож похожая прямая корреляционная связь между уровнем лептина и адренореактивностью организма отсутствовала. Однако установлено, что у пациентов III гр. повышены уровни всех исследуемых нейрогуморальных показателей (лептина, инсулина и адренореактивности), хотя прямых корреляционных взаимосвязей не выявлено. Полученные данные указывают на более сложные взаимоотношения между исследуемыми параметрами у больных ГБ + Ож, которые не могут быть объяснены простыми линейными связями. Вероятно, эти связи имеют нелинейный характер, а в патогенезе дополнительно присутствуют другие гуморальные факторы. В частности, в работах [16] показано, что при формировании у больных инсулинорезистентности (ИР) подавление инсулином глюкозостимулируемой экспрессии гена ангиотензина (АТ) в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, что ведет к усилению секреции АТ. Вероятно, этот механизм лежит в основе поддержания стойкого повышенного АД у больных ГБ + Ож, в отличие от пациентов с ГБ + ИзМТ, где выявлена прямая взаимозависимость между



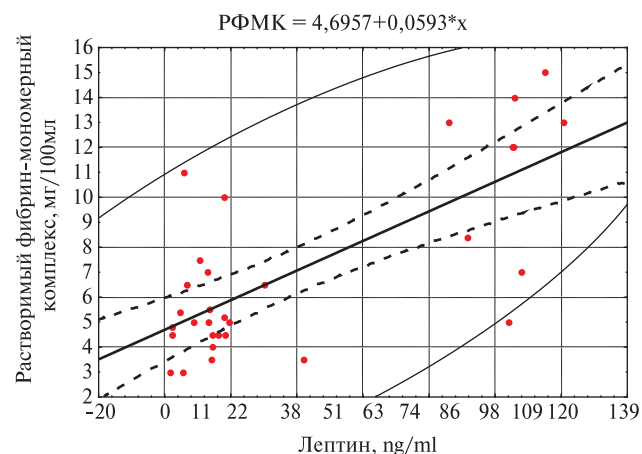
Примечание: ИМТ/РФМК:  $r_2=0,29$ ;  $r=0,54$ ,  $p=0,0047$ ;  
 $y=-5,257+0,425*x$ .

Рис. 1 Линейный регрессионный анализ зависимости уровня РФМК от ИМТ у пациентов с ГБ.



Примечание: ИМТ/лептин:  $r_2=0,3642$ ;  $r=0,6035$ ,  $p=0,00000001$ ;  
 $y=-82,876+3,941*x$ .

Рис. 2 Линейный регрессионный анализ зависимости уровня лептина от ИМТ у пациентов с ГБ.



Примечание: лептин/РФМК:  $r_2=0,5160$ ;  $r=0,7184$ ,  $p=0,0000005$ ;  
 $y=4,696+0,059*x$ .

Рис. 3 Линейный регрессионный анализ зависимости уровня РФМК от уровня лептина у пациентов с ГБ.

уровнем лептина и гипердренергическим состоянием организма.

У пациентов с ГБ без Ож установлена тенденция к формированию нарушений в системе тромбоцитарного гемостаза. Выявлено увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов, хотя показатели индуцированной агрегации тромбоцитов на момент исследования находились в пределах нормальных значений, а полученные различия в двух гр. были статистически незначимыми.

В процессе статистической обработки данных оказалось, что содержание лептина и РФМК имеют статистически значимую зависимость от ИМТ, проявляющуюся в увеличении этих параметров при повышении ИМТ. Взаимосвязь уровня лептина и ИМТ подтверждается уравнением регрессии ИМТ/лептин:  $r^2=0,3642$ ;  $r=0,6035$ ,  $p=0,0001$ ;  $y=-82,876+3,9405*x$ . Положительная взаимосвязь РФМК с ИМТ также подтверждается уравнением регрессии ИМТ/РФМК:  $r^2=0,2876$ ;  $r=0,5363$ ,  $p=0,0047$ ;  $y=-5,257+0,425*x$ . Наглядно результаты представлены на рисунках 1 и 2.

Следующим этапом исследования было выявление взаимосвязи между уровнем лептина и РФМК. Мотивом для проведения данного этапа исследования послужили статистически значимые данные о способности лептина вызывать экспрессию *in vitro* тканевого фактора моноцитами у здоровых людей, что доказывает способность лептина воздействовать на систему коагуляционного гемостаза.

Согласно анализу полученных результатов, увеличение уровня РФМК наблюдалось именно у больных ГБ + Ож с повышенным уровнем лептина и отсутствовало у больных АГ без Ож. В ходе статистической обработки обнаружена положительная, сильная корреляция между уровнем лептина и показателями РФМК, что подтверждается уравнением регрессии: лептин/РФМК:  $r_2=0,5160$ ;  $r=0,7184$ ,  $p=0,0005$ ;  $y=4,696+0,0593*x$  (рисунок 3).

### Заключение

Таким образом, изменение нейрогуморального профиля у больных ГБ ассоциировано с увеличением ИМТ и характеризуется повышением уровня инсулина ( $H=9,6$ ,  $p=0,0082$ ), лептина ( $H=12,1$ ,  $p=0,0024$ ) и адренореактивности организма ( $H=8,8$ ,  $p=0,0122$ ). У больных ГБ в сочетании с ИзМТ в 40% случаев ( $R^2=0,4$ ,  $r=0,6$ ,  $p=0,0078$ ) одним из механизмов формирования и поддержания повышенного АД является лептин-зависимая гиперсимпатикотония.

У больных ГБ + Ож выявлены нарушения системы свертывания крови, характеризующиеся гиперкоагуляционным синдромом, проявляющийся увеличением уровня ФГ и РФМК в сыворотке крови, в отличие от пациентов с нормальной ИМТ ( $Z=-2,048$ ;

$p=0,041$ ). Высокий уровень РФМК в 52% наблюдений ( $R^2=0,52$ ,  $r=0,7$ ,  $p=0,0005$ ) ассоциируется с гиперлептеинемией. Полученные данные позволяют рассматривать ФГ и РФМК как ранние маркеры

формирования тромбоза у пациентов с ГБ + Ож и могут использоваться в качестве скрининговых для выявления нарушений системы коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза.

## Литература

1. Oganov RG, Maslennikova GY. Development of preventive cardiology in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention 2004; 3: 11–4. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3: 11–4).
2. Oganov RG, Maslennikova GY. Mortality from cardiovascular disease and other chronic non-communicable diseases among the Russian. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 3: 4–8. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4–8).
3. Sidorov MN, Aleksandrova AA, Burdenkova ES. Health and others in Russia: Statistical Yearbook. Goskomstat of Russia. Moscow 2001; 34–57. Russian (Сидоров М.Н., Александрова А.А., Бурденкова Е.С. и др. Здравоохранение в России: Статистический сборник. Госкомстат России. М. 2001; 34–57).
4. Shalnova SA, Balanova YA, Konstantinov VV, et al. Hypertension: prevalence, awareness, acceptance and effectiveness of antihypertensive treatment in the population of the Russian Federation. Russian Journal of Cardiology 2006; 4: 45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45–50).
5. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG, et al. The role of systolic and diastolic blood pressure for the prediction of mortality from cardiovascular disease. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 1: 10–5. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 10–5).
6. Lawes CM, Bennet DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. Stroke 2004; 35: 776–85.
7. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. Heart 2002; 88: 119–24.
8. Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases (press release). Geneva: World Health Organization; June 12, 1997; 46.
9. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. WHO/NUT/NCD/981, WHO, Geneva 1998.
10. Xavier Pi-Sunyer F. The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. Obesity Research 2002; 10 (2): 97–104.
11. Stryuk RI, Dlusskiy IG. Adrenoreactivity and cardio-vascular system. Moscow 2003; 160 p. Russian (Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М. 2003; 160 с).
12. Rebrova O. Mathematical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow 2006; 305 p. Russian (Реброва О.Ю. Математический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2006; 305 с).
13. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestation of metabolic syndrome. Obes Res 2004; 12 (2): 180–92.
14. Vanhala MG, Pitkajarvi TK, Kumpusalo ES, et al. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population. J Cardiovasc Risk 1997; 4: 291–5.
15. Askari H, Liu J, Dagogo-Jack S. Hormonal regulation of human leptin in vivo: effects of hydrocortisone and insulin. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 1254–9.
16. Gava E, Samad-Zadeh A, Zimpelmann J, et al. Angiotensin- (1–7) activates a tyrosine phosphatase and inhibits glucose-induced signalling in proximal tubular cells. Nephrol Dial Transplant 2009; 24 (6): 1766–73.