

На правах рукописи

ЗОЛОТАРЕВ

Алексей Александрович

**ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ
СИНДРОМЕ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ЕГО СИМПТОМОКОМПЛЕКСОВ
(клиническое исследование)**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательском институте фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Удуд Владимир Васильевич

Официальные оппоненты:

Быков Владимир Валерьевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, старший преподаватель

Шахматов Игорь Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск

Защита состоится « ____ » _____ 2026 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», по адресу: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта: [http: www.tnimc.ru](http://www.tnimc.ru)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Минакова Мария Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность достаточно широкого и вариативного ряда симптомокомплексов, для которых, даже в моноварианте, характерны высокие риски развития и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и сахарного диабета (СД) 2-типа (Neeland I.J., et al., 2024). Несмотря на то, что МС, как заболевание, не представлен в последней версии МКБ России, да и в мире не рассматривается как отдельная нозологическая форма, в клинической практике его выявлению и коррекции уделяется пристальное внимание (Fahed G., et al., 2022).

МС, в силу высокой распространенности и некоей размытости диагностических критериев, посвящены многочисленные международные форумы, нацеленные на достижение диагностического консенсуса его клинико-лабораторных подтверждений (Кытикова О.Ю. и др., 2021). Благодаря этой гармонизации, на сегодняшний день критерии диагностики МС включают в себя несколько обязательных компонентов: абдоминальное ожирение (АО), гипергликемию, два варианта дислипидемии и артериальную гипертензию (АГ) (Dobrowolski P., et al., 2022). Эта диагностика предполагает выявление МС в случае наличия любых трех критериев из пяти перечисленных. При этом ряд исследователей, в диагностике МС, считает обязательным наличие АО (Neeland I.J., et al., 2024).

Приведенный вариант состава симптомокомплексов МС представляет наглядную иллюстрацию их коморбидности в формировании клинических проявлений синдрома. Действительно, прогрессирование ожирения, АГ и нарастание тяжести метаболических нарушений, без выраженного приоритета одного из компонентов, приводят к развитию других симптомокомплексов, которые дополнительно повышают сердечно-сосудистый риск (ССР).

Концепция МС, как состояния высокого риска развития ССЗ и СД 2-го типа и их осложнений, позволяет в клинике реализовывать программы прицельной модификации его составляющих симптомокомплексов. Их своевременное

выявление и эффективная коррекция – базис программ профилактики МС (Patial R., et al., 2024).

На сегодняшний день медикаментозное лечение МС является симптоматическим, а современными гайдлайнами описывается подход к коррекции его отдельных компонентов, где, с учетом их коморбидности, возможно влияние «целевой» терапии на другие составляющие синдрома (Neeland I.J., et al., 2024). Не уходит из внимания клиницистов и один из вариантов инициальной терапии МС – комплекса немедикаментозных мер, направленных, в первую очередь, на коррекцию избыточной массы тела, однако на практике такого воздействия бывает недостаточно (Ю.Р. Шпилевская и др., 2021). Благодаря тому, что современные терапевтические концепции базируются не только на достижении целевых показателей по отдельному фактору риска, но и на данных лекарственного взаимодействия с мишенями других симптомокомплексов, в научной литературе всё чаще декларируется необходимость комплексной терапии, направленной на возможно большее их число (Patoulis D.I., et al., 2021).

При анализе ситуации с диагностикой и коррекцией МС и его составляющих обращает на себя внимание большое число клинически значимых тромбогеморрагических осложнений (ТГО) и как результата формирующихся ССЗ и СД 2-го типа, и на этапах еще не реализованного риска их инициации (Spasić I. et al., 2021).

Вероятным объяснением большого риска и высокого числа ТГО следует считать имеющие место нарушения/изменения системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) при МС. Действительно, рассматривая патогенез составляющих МС симптомокомплексов, следует подчеркнуть их неоднозначную роль, но практически обязательную задействованность в формировании протромботических изменений гемостатического потенциала (ГП) крови (Nieuwdorp M., et al., 2005). Практически аксиоматично то, что прямой мишенью для таких симптомокомплексов, как АГ и гипергликемия, является сосудистый эндотелий, повреждение которого выражено снижает антикоагулянтный потенциал, формируя протромбогенное состояние (Nieuwdorp M., et al., 2005;

Lloyd–Jones D.M., et al., 2019; Razaqat S., et al., 2023). Менее однозначна роль АО, гипертриглицеридемии и снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в формировании изменений/нарушений ГП крови при МС, но их влияние на синтетическую функцию печени и, следовательно, на наработку ряда ферментов коагуляционного каскада, подтверждено большим числом исследований (Heeren J., et al., 2021; Swan D., et al., 2023). В этом контексте нельзя пренебрегать прямыми и плейотропными эффектами лекарственных средств терапии МС в отношении влияния на систему гемостаза (German S.A., et al., 2023).

Вместе с тем клиницисты, принимая во внимание возможные изменения/нарушения системы РАСК и риски ТГО при МС, основное внимание уделяют коррекции модифицируемых факторов его формирования. Ключевой причиной недоучета изменений/нарушений гемостаза при МС является отсутствие систематизированных и фрагментарность доступных данных при несформированных подходах к персонализированной лабораторной диагностике/мониторингу девиаций ГП крови.

Степень разработанности темы исследования. В клинических ситуациях сопровождения, профилактики, диагностики и коррекции (в том числе и медикаментозной) МС, как состояния высокого риска развития ССЗ и СД 2-го типа и их осложнений, конечно же, обращалось внимание на систему РАСК, но, зачастую, лишь на этапах развившихся ТГО. Что касается описания возможных причин развития ТГО при МС, то они в научной литературе представлены неоднозначно и, в основном отталкиваются от патогенеза симптомокомплексов МС. Так имеются отдельные работы, демонстрирующие ассоциацию АО с повышенными уровнями фактора (Ф)VII, ФII, ФIX, ФX, ФXII, фактора Виллебранда (ФВ) и, что совсем неоднозначно, D-димера (Derhaschnig U., et al., 2013). При гипергликемии выявлено нарушение синтеза протеина С и повышение концентраций фибриногена, ФVII, ФVIII, ФXI, ФXII, калликреина и ФВ (Siniscalchi S. et al., 2024). Дислипидемию ассоциируют с повышением выработки тромбина, PAI-1 и гиперактивностью TAFI (Rashidi H.H., et al., 2023). АГ, помимо формирования эндотелиальной дисфункции (ЭД), при развитии осложнений

сопровождается гиперактивацией тромбоцитов и повышением уровней P-селектина, D-димера и фибриногена в плазме крови (Derhaschnig U., et al., 2013). Значительное число авторов небезосновательно считает, что при МС высоковероятно развитие стеатоза печени, синдрома поликистозных яичников, хронического воспаления, симпатической активации, гиперурикемии и других состояний, обладающих протромбогенным действием в отношении системы РАСК (Dobrowolski P., et al., 2022). В свою очередь, возможные эффекты составляющих лекарственного сопровождения МС по отношению к системе гемостаза изучены достаточно подробно, но безотносительно к курируемому процессу (Elliott W.J., et al., 2007; Кобалава Ж.Д. и др., 2020; Kahan T., 2021; Wijaya I., et al., 2021; Jourdi G., et al., 2022).

Сказанное выше демонстрирует факт признания МС, не только как состояния, чреватого высоким риском развития ССЗ и СД 2-го типа и их осложнений, но, и это следует признать, как объективную реальность, состояния с развивающимися во времени изменениями/нарушениями системы РАСК. Кроме того, следует понимать, что нарушения гемостаза при МС выступают не только самостоятельными его проявлениями, но и определяют большинство осложнений в случаях реализации ССР.

В связи с этим, для превенции ТГО МС, особую значимость приобретает изучение состояния ГП крови и оценка его изменений в условиях различающихся вариантов его составляющих симптомокомплексов и фармакотерапии.

Цель работы: Изучить состояние и изменение гемостатического потенциала крови при метаболическом синдроме и фармакологической коррекции его симптомокомплексов.

Задачи исследования:

1. Оценить интегративную составляющую системы гемостаза – гемостатический потенциал, у пациентов с метаболическим синдромом. Изучить особенности метаболических и гемостазиологических параметров при метаболическом синдроме и сопутствующей терапии.

2. Определить состояние гемостатического потенциала крови при фармакологической коррекции симптомокомплексов метаболического синдрома: влияние статинов, антиагрегантов и их комбинации на гемостатический потенциал крови, концентрации холестеринных фракций и триацилглицеридов.

3. Проанализировать эффекты стабилизации артериального давления с достижением целевого артериального давления в отношении гемостатического потенциала при персонализированной коррекции фармакологической терапии артериальной гипертензии.

4. В сравнительном аспекте изучить влияние на гемостатический потенциал и эндотелиальную функцию различных вариантов моно- и комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом, достигших целевое артериальное давление.

Научная новизна. Впервые в клинике было показано, что МС характеризуется гиперкоагуляционными сдвигами по данным низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) на этапе тромбинообразования и протеолитическом этапе фибриногенеза.

Впервые в клинике были изучены эффекты терапевтического диапазона доз аторвастатина и розувастатина в отношении влияния на ГП нативной крови у пациентов с МС. Показано, что статины, независимо от дозы и гиполипидемического эффекта, обладали гипокоагуляционным действием, характеризующимся снижением тромбиновой активности и интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза, а также увеличением времени желирования крови.

Впервые на клинических данных, было показано, что комбинированная терапия статинами и ацетилсалициловой кислотой (АСК) обладает синергическим гиполипидемическим эффектом в отношении концентрации ХС общего и ХС-ЛПНП.

Впервые показано, что при комбинированной терапии статинами и АСК, имеет место статистически значимое снижение концентраций ФХ.

На клинических данных показано, что достижение целевого артериального давления (ЦАД), независимо от вида фармакологической терапии АГ, обеспечивает регрессию прокоагулянтного фенотипа ГП, проявляясь, по данным НПТЭГ, снижением тромбиновой активности, интенсивности протеолиза фибриногена и полимеризации сгустка, а также увеличением времени желирования крови.

Продемонстрировано, что варианты моно- и комбинированной гипотензивной терапии имеют разнонаправленные эффекты в отношении ГП у пациентов с МС. ГП пациентов, прогредиентно количеству гипотензивных препаратов, характеризовался хронометрической гипокоагуляцией на этапах инициации/пропагации и протеолиза фибрина. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у пациентов с МС при ЦАД, достигнутом с использованием двух и трех лекарственных средств, поддерживала структурный гиперкоагуляционный сдвиг на заключительных фазах фибриногенеза.

Впервые показано, что, независимо от целевого воздействия на компонент МС, возможна неспецифическая коррекция прокоагулянтного фенотипа ГП.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные клинические данные о гемостазиологических эффектах лекарственных средств: (антигипертензивных, статинов, антиагрегантов и их комбинаций) дают возможность формирования оптимальных подходов к проведению своевременных профилактических и лечебных мероприятий при ТГО.

Полученные в работе данные могут явиться обоснованием для патогенетически обусловленной персонализированной профилактики и коррекции гемостазиологических нарушений у пациентов с МС.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование основано на современных передовых методологических подходах.

Научное исследование реализовано на базе клиники «Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Рабочая гипотеза предполагала наличие гемостазиологических нарушений при метаболическом синдроме и возможность их

фармакологической коррекции с помощью специфической (антитромботической) и неспецифической (метаболической) терапии. Для реализации поставленных задач в исследование было включено достаточное для анализа количество пациентов. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие, в соответствии с Хельсинкской декларацией. У всех включенных в исследование пациентов был зарегистрирован МС, согласно критериям Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) (2022).

Пациентам проводились общепринятые антропометрические, лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки инсулинорезистентности исследовалось содержание инсулина в крови с последующим расчетом HOMA-IR. В дальнейшем с целью исследования ГП нативной крови использовался интегративный тест оценки системы гемостаза – НПТЭГ, а также иммуноферментный анализ концентраций ФХ и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в плазме крови. Чтобы оценить состояние эндотелия, применяли тест на эндотелий-зависимую вазодилатацию по методу Celermajer D.S.

Данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны с использованием современных и достоверных методов статистического анализа на программном обеспечении IBM SPSS statistics 27.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Независимо от сочетания симптомокомплексов метаболического синдрома возможна регрессия прокоагулянтного фенотипа гемостатического потенциала за счет фармакологической коррекции дислипидемии, достижения целевого артериального давления и специфической антитромботической терапии.
2. Изменения гемостатического потенциала пациентов с метаболическим синдромом и достигнутыми целевыми значениями артериального давления, напрямую зависят от специфической лекарственной нагрузки.
3. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом поддерживает структурный гиперкоагуляционный сдвиг на

заключительных фазах фибриногенеза, несмотря на фармакологическое достижение целевого артериального давления.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивалась репрезентативным объёмом выборки включенных в исследование пациентов, использованием современных критериев верификации МС, применением современных высокоточных лабораторных исследований, интегративным изучением состояния системы гемостаза и адекватным выбором методов статистического исследования. Материалы диссертационного исследования были представлены и обсуждались на следующих мероприятиях: Региональной научной конференции «Медицинская наука XXI века – творчество молодых» (Томск, октябрь 2023), «XI Международная конференция молодых ученых: биоинформатиков, биотехнологов, биофизиков, вирусологов, молекулярных биологов и специалистов фундаментальной медицины» (Новосибирск, сентябрь 2024), «X Юбилейная Всероссийская конференция с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с VIII научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, апрель 2025), «XI Съезд кардиологов Сибирского федерального округа» (Томск, июнь 2025).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования реализованы в лечебной деятельности в клинике Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа отвечает требованиям специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология». Область науки: 3. Медицинские науки, по пунктам 8, 9 и 20 паспорта научной специальности.

Публикации результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных научных работ, из них 3 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и индексируемых в международной реферативной базе данных Scopus, 4 тезиса в материалах международных и российских конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на страницах и включает 131 страницу машинописного текста, содержит 24 таблицы и 13 рисунков. Список используемой литературы представлен российскими и зарубежными источниками, среди которых – 230 публикаций зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключался в разработке дизайна исследования, отборе пациентов, проведении исследования ГП крови, систематизации и анализе баз данных пациентов, статистической обработке данных, визуализации данных, систематизации и интерпретации полученного в ходе исследования материала, а также в подготовке к печати тезисов, статей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы.

В первой главе проведён анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. В первом разделе представлены сведения о гемостазиологических нарушениях при метаболическом синдроме. Во втором разделе обсуждаются фармакологические подходы к коррекции компонентов метаболического синдрома.

Во второй главе описываются материалы и методы, использованные в работе. На базе клиники НИИФиРМ им. Е.Д. Гольберга Томского НИМЦ, было проведено исследование. Перед началом исследования все участники подписали информированное согласие, соответствующее требованиям Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Исследование было одобрено

локальным этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольберга Томского НИМЦ (выписка из протокола №10/22 от 16.12.2022г). Пациенты были обследованы на наличие МС, с использованием критериев NHLBI (2022): АО с учетом этнических особенностей, повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л или фармакологическое лечение триацилглицеридемии, снижение ХС-ЛПВП <0,9 ммоль/л у мужчин, <1,1 ммоль/л у женщин или фармакологическое лечение дислипидемии, уровень АД более 130/85 мм рт. ст. или фармакологическое лечение АГ, повышенный уровень глюкозы крови >5,6 ммоль/л натощак или фармакологическое лечение гипергликемии. О наличии МС свидетельствовали 3 из 5-ти критериев, на основании которых пациенты включались в исследование. В исследование I (кросс-секционное) было включено 98 пациентов, которые были разделены на 4 группы, в зависимости от фармакологической терапии, в 1 группу вошли пациенты без антитромботической и гиполипидемической терапии, во 2 группу были включены пациенты, принимающие статины, 75% пациентов принимали аторвастатин, 25% принимали розувастатин. В 3 группу вошли пациенты, принимающие антиагрегантную терапию, 85% пациентов принимали АСК+магния гидроксид в дозировке 75 мг +15.2 мг (Кардиомагнил®) и 15% АСК 100 мг (Тромбо АСС®). В 4 группу, вошли пациенты, принимающие статины и антиагреганты, 61% пациентов принимали аторвастатин и 39% пациентов принимали розувастатин, 6% пациентов принимали АСК 50 мг (КардиАСК®), 89% пациентов - АСК 75 мг +15.2 мг магния гидроксида (Кардиомагнил®), 6% пациентов - АСК 100 мг (Тромбо АСС®).

В рамках исследования II (лонгитудинальное) было включено 25 пациентов с недостигнутыми значениями ЦАД. За время пребывания в стационаре, составившее 9 дней у пациентов была проведена коррекция антигипертензивной терапии и достигнуто ЦАД с оценкой состояния гемостатического потенциала.

В рамках исследования III (кросс-секционное) было включено 40 пациентов с достигнутыми значениями ЦАД. Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от количества антигипертензивных ЛС, индивидуально достаточных для достижения ЦАД, без учета классификационной принадлежности для изучения вклада различных вариантов терапии в гемостатический потенциал.

У всех пациентов было проведено антропометрическое исследование, измерение артериального давления, лабораторные тесты, включающие общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, определение липидного спектра, измерение концентрации инсулина в крови с определением НОМА-IR, количественная оценка уровня ФХ и TFPI.

Инструментальные методы исследования включали НПТЭГ и пробу эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics 27.0. Нормальность распределения проверялась с помощью следующих критериев: Колмогорова-Смирнова в группах $n > 30$, в остальных случаях использовался критерий Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде Me(LQ; Uq), где Me – медиана, LQ (Q25) – нижний квартиль, UQ (Q75) – верхний квартиль.

Для множественных сравнений независимых выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса, затем проводилось попарное сравнение групп исследования с помощью критерия Манна-Уитни. При попарном сравнении нулевая гипотеза проверялась с помощью критерия Манна-Уитни, различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовался Критерий Уилкоксона для связанных выборок, различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

В третьей главе представлены результаты исследований и их обсуждение. В рамках исследования I была произведена оценка влияния статинов и антиагрегантов на показатели ГП. При сравнении характеристик ГП у пациентов групп с 2 по 4 были выявлены гипокоагуляционные эффекты фармакологической терапии (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение показателей НПТЭГ групп исследования I по критерию Краскела–Уоллеса

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Группа 4 | P= |
|------------|------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-------|
| T1, мин | 2 [0,7; 2,63] | 1,85 [1,18; 2,68] | 1,6 [0,98; 2,13] | 1,25 [0,88; 2,15] | 0,169 |

Продолжение таблицы 1

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Группа 4 | P= |
|------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| ИКК, о.е. | 25,49 [17,01; 31] | 23,87 [17,66; 30,87] | 24,09 [17,44; 35,91] | 21,69 [15,87; 35,18] | 0,69 |
| КТА, о.е. | 36,38 [28,82; 52,21] | 26,32 [24,11; 30,54] p1=0,008 | 28,18 [24,25; 32,53] p1=0,016 | 27,41 [23,41; 31,25] p1=0,02 | 0,025 |
| ТЗ, мин | 7,1[4,9; 10,23] | 10,15[8,95; 11] p1 =0,011 | 9,15 [7,3; 10,35] p1=0,041 | 9,3 [7,58; 10] | 0,022 |
| ИКД, о.е. | 50,24 [36,98; 65,61] | 37,05 [34,55; 41,45] p1=0,05 | 38,22 [33,94; 46,47] p1=0,049 | 42,73 [33,79; 49,41] | 0,075 |
| ИПС, о.е. | 18,4 [16,95; 22,3] | 17,5 [15,4; 20,2] | 17,2 [13,75; 19,75] p1=0,029 | 18,7 [14,55; 20,2] | 0,117 |
| Т5, мин | 40,15 [31,83; 43,13] | 32,65 [28,3; 40,45] | 34,05 [29,6; 40,35] | 38 [28,93; 44,05] | 0,764 |
| МА, о.е. | 629 [590,25; 651,25] | 598,5 [568,25; 651,25] | 582,5 [546,5; 626,25] | 613,5 [524,5; 678,25] | 0,599 |
| ИТС, о.е. | 16,17 [14; 20,54] | 18,35 [14,87; 21,59] | 17 [14,01; 19,71] | 16,85 [13,76; 19,26] | 0,404 |
| ИРЛС, % | 0,34 [-0,16; 1,01] | 1,03 [0,26; 1,75] | 0 [-0,2; 1,11] | 1 [0,61; 2,67] | 0,117 |
| КСПА | 2,11 [1,93; 3,29] | 2,22 [2,07; 2,34] | 2,44 [2,16; 2,74] | 2,31 [2,02; 2,66] | 0,495 |

Примечание – p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни), **жирный шрифт** – наличие статистически значимых различий между группами.

Тромбиновая активность (КТА) в группах 2 – 4 была ниже и статистически значимо отличалась от показателей 1 группы (таблица 1). Закономерно, время желирования крови (t3) было увеличено в группах 2 – 4, однако статистически значимые различия были получены для групп 2 и 3 (таблица 1). Интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза (ИКД) была ниже в группах 2 – 4, статистически значимые различия были получены для групп 2 и 3 (таблица 1). Интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза была ниже в 3 группе и статистически значимо отличалась от 1 группы.

Полученные результаты продемонстрировали эффективность статинов, антиагрегантов и их комбинаций в коррекции прокоагулянтных сдвигов, сопутствующих МС.

У пациентов была произведена количественная оценка TFPI и FX (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение показателей FX и TFPI групп исследования I

| Показатель | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа | P= |
|-------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------|
| FX, нг/мл | 8,73 [8,48; 8,79] | 8,76 [7,63; 9,01] | 8,6 [7,52; 8,94] | 7,46 [7; 7,68] p1= 0,001 p2=0,001 p3=0,016 | 0,001 |
| TFPI, нг/мл | 45,79 [45,63; 46,17] | 41,89 [39,72; 44,4] p1=0,024 | 45,03 [42,57; 49,46] p2=0,033 | 42,62 [36,89; 50,98] | 0,097 |

Примечание – p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); p2– статистически значимые различия 2 группой (критерий Манна-Уитни); p3– статистически значимые различия в сравнении с 3 группой (критерий Манна-Уитни); **жирный шрифт** – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Краскела-Уоллеса).

Закономерно, в группах пациентов принимающих статины (2 и 4), концентрации TFPI были ниже, в сравнении с группами 1 и 3, поскольку его переносчиком является ХС-ЛПНП (Warshawsky I. et al, 1994) (таблица 2). Вместе с тем концентрации FX в группах с 1 по 3 были сопоставимы и статистически значимо не отличались друг от друга (таблица 2). В 4 группе концентрация FX была наименьшей в сравнении с остальными группами (таблица 2). Принимая во внимание сокращение концентраций TFPI при терапии статинами, включение антиагрегантов может снизить риск тромбоза за счёт снижения FX, занимающего ключевое место в каскаде коагуляции в каждом из трех основных путей коагуляции.

Для оценки вклада фармакологического достижения ЦАД было проведено исследование II (продольное). При поступлении значения САД соответствовали АГ

1 степени у лиц старше 18 лет и указывало на недостаточный гипотензивный эффект фармакологической терапии (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели АД пациентов исследования II до и после достижения ЦАД

| Показатель | До достижения ЦАД | После достижения ЦАД | P= |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| САД, мм.рт.ст. | 150 [148; 160] | 130 [124; 135] | 0,00007 |
| ДАД мм.рт.ст. | 85 [80; 91] | 76 [70; 80] | 0,0002 |
| Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Уилкоксона). | | | |

За время пребывания в стационаре, у пациентов была проведена индивидуальная коррекция антигипертензивной терапии с достижением ЦАД с учётом возраста (таблица 4).

При поступлении у пациентов по данным НПТЭГ выявлена гиперкоагуляция, преимущественно на этапе тромбинообразования и протеолитическом этапе фибриногенеза (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей НПТЭГ пациентов исследования II до и после достижения ЦАД

| Показатель | До достижения ЦАД | После достижения ЦАД | P= |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| T1, мин | 1,8 [1,2; 2,4] | 2,05 [1,48; 2,63] | 0,2 |
| ИКК, о.е. | 28,33 [20; 37,14] | 26,46 [20,19; 33,01] | 0,6 |
| КТА, о.е. | 37,04 [31,25; 55,56] | 27,78 [23,81; 31,25] | 0,00002 |
| T3, мин | 6,9 [4,9; 9] | 10,3 [8,5; 11,8] | 0,00008 |
| ИКД, о.е. | 47,02 [38,23; 57,91] | 35,65 [33,13; 42,62] | 0,001 |
| ИПС, о.е. | 19,3 [17,3; 23,3] | 16 [11,9; 19,3] | 0,001 |
| T5, мин | 30,6 [27,6; 40,4] | 33,8 [30,6; 40,2] | 0,1 |
| МА, о.е. | 577 [526; 638] | 617 [544; 666] | 0,9 |
| ИТС, о.е. | 18,28 [15,75; 20,84] | 16,39 [13,75; 20] | 0,1 |
| ИРЛС, % | 0,76 [0,12; 2,21] | 1,07 [0,24; 2,36] | 0,5 |
| КСПА | 2,43 [2,06; 2,93] | 2,38 [2,06; 2,61] | 0,1 |
| Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Уилкоксона). | | | |

В результате достижения ЦАД по данным НПТЭГ выявлена регрессия прокоагулянтного фенотипа, характерного для АГ. Параметры КТА, ИКД, ИПС статистически значимо снизились и вошли в диапазон референса (таблица 5). Время достижения точки желирования (t3) статистически значимо увеличилось, медианные значения находились в рамках гипокоагуляции.

Для оценки влияния моно- и комбинированной антигипертензивной терапии было проведено исследование III. В 1 группу вошли пациенты с монотерапией АГ, во 2 группу вошли пациенты с двойной терапией АГ, в 3 группу вошли пациенты с тройной терапией АГ.

Суспензионная стабильность ФЭК (t1) увеличивалась от 1-й к 3-й группе. Показатель t1 в 1 группе был в пределах референсных значений, во 2 и 3 группах параметры t1 выходили за рамки референсных значений (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение параметров НПТЭГ у пациентов исследования III

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | P= |
|------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|--------------|
| T1, мин | 1,05 [0,45; 1,45] | 2 [1,65; 2,4] p1=0,003 | 2 [1,6; 2,7] p1=0,006 | 0,005 |
| ИКК, о.е. | 27,57 [15,72;47,5] | 28 [19,34;32,49] | 21,88 [21; 28,52] | 0,807 |
| КТА, о.е. | 23,56 [21,4; 26,68] | 28,57 [23,26; 35,71] | 24,39 [21,74; 27,03] | 0,346 |
| T3, мин | 8,4 [7,58; 9,23] | 9 [6,9; 10,3] | 11 [10,3; 11,9] p1=0,003 p2=0,025 | 0,011 |
| ИКД, о.е. | 38,85 [38,17;40,9] | 37,53 [34,26;50,4] | 38,06 [32,57;43,55] | 0,469 |
| ИПС, о.е. | 19,1 [16,38; 19,83] | 19,7 [15,4; 21,8] | 17,2 [15,2; 19,9] | 0,419 |
| T5, мин | 38,35 [32,08; 44,93] | 33 [30,3; 38] | 35,7 [31,5; 44,5] | 0,350 |
| МА, о.е. | 564,5 [547; 626,75] | 614 [577; 650] | 652 [591; 673] p1=0,042 | 0,108 |
| ИТС, о.е. | 14,69 [14,12; 17,51] | 19,24 [14,55; 21,85] p1=0,05 | 18,26 [14,44; 22,2] | 0,116 |

Продолжение таблицы 6

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | P= |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| ИРЛС, % | 0,9 [-0,16; 1,66] | 0,67 [0,36; 1,75] | 0,65 [0,34; 1,99] | 0,905 |
| КСПА | 2,21 [2,02; 2,67] | 2,22 [2; 2,32] | 2,21 [2,11; 2,29] | 0,890 |

Примечание – p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); p2– статистически значимые различия 2 группой (критерий Манна-Уитни); **жирный шрифт** – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Краскела-Уоллеса).

Показатель времени желирования крови (t3) 3 группы статистически значимо отличался от 1 и 2 группы (таблица 6), демонстрируя гипокоагуляцию.

Показатель МА, описывающий структурную характеристику сгустка ГП, имел противоположную динамику. Показатель МА увеличивался от 1 к 3 группе (таблица 6). Данные изменения подтверждались повышенной интенсивностью фибриногенеза на этапе формирования поперечно-сшитого фибрина, что демонстрировала динамика показателя ИТС, показатели 2 группы статистически значимо отличались от 1 группы (таблица 6).

С целью оценки функциональной способности эндотелия была проведена проба Celermajer D.S. (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение результатов пробы Celermajer D.S. у пациентов исследования III согласно критерию Краскела–Уоллеса.

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | P= |
|------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------------|-------|
| Исходный размер артерии, мм. | 0,4 [0,35; 0,41] | 0,39 [0,37; 0,42] | 0,45 [0,4; 0,5] p1=0,05 p2=0,035 | 0,063 |
| Индекс вазодилатации 30, % | 10 [7,32; 15,22] | 5,56 [2,08; 9,35] | 4,88 [2; 7,9] p1=0,025 | 0,087 |
| Индекс вазодилатации 60, % | 13,04 [9,76; 18,18] | 9,52 [6,52; 14,26] | 6,12 [4,52; 8,93] p1=0,046 | 0,086 |

Продолжение таблицы 7

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | P= |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------|
| Индекс вазодилатации 90, % | 13,04 [12,2; 18,18] | 7,14 [4,61; 12,26] p1=0,048 | 7,69 [6; 8,4] p1=0,031 | 0,067 |
| ЭЗВД, % | 15,22 [12,2; 18,18] | 9,52 [6,52; 16] | 7,84 [6,63; 9,23] p1=0,021 | 0,119 |
| Примечание – p1 – статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); p2 – статистически значимые различия 2 группой (критерий Манна-Уитни). | | | | |

В 1 группе пациентов, наблюдались нормальные показатели ЭЗВД%, при этом в группах 2 и 3 показатели находились в рамках регистрации эндотелиальной дисфункции с максимальными проявлениями в группе пациентов с тройной терапией (таблица 7). При оценке ФХ наименьшие значения наблюдались в 1 группе (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение показателей ФХ и TFPI пациентов исследования III по критерию Краскела–Уоллеса

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | P= |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------|
| ФХ, нг/мл | 7,27 [6,74; 7,74] | 8,86 [8,04; 9,5] p1=0,0005 | 8,75 [8,74; 8,76] p1=0,009 | 0,001 |
| TFPI, нг/мл | 42,6 [41,21; 42,88] | 47,29 [44,48; 49,45] p1=0,040 | 49,01 [45,67; 52,35] p1=0,007 | 0,02 |
| Примечание – p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Краскела-Уоллеса). | | | | |

В группах 2 и 3 показатели ФХ были выше и статистически значимо отличались от 1 группы (таблица 8). Показатель TFPI прогредиентно лекарственной нагрузке имел тенденцию к увеличению. Учитывая рост концентраций ФХ, TFPI, сопутствующую фармакологическую терапию, а также эндотелиальные характеристики, можно сделать вывод о гиперкомпенсаторной реакции системы гемостаза в условиях эндотелиальной дисфункции и повышенной ксенобиотической нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования было продемонстрировано, что МС независимо от сочетаний его симптомокомплексов сопровождается прокоагулянтными сдвигами, следовательно, они могут стать возможной мишенью для фармакологической коррекции.

В исследовании I были продемонстрированы интегральные прокоагулянтные сдвиги ГП при МС, а также возможности их фармакологической коррекции с использованием статинов, антиагрегантов и их комбинаций. При терапии статинами, антиагрегантами, а также их комбинаций, у пациентов наблюдались гипокоагуляционные сдвиги ГП.

В исследовании II были продемонстрированы гемостазиологические эффекты лекарственного достижения ЦАД. По данным НПТЭГ выявлена регрессия прокоагулянтного фенотипа, обусловленная снижением тромбинообразования, интенсивности протеолитического и полимеризационного этапов фибриногенеза.

В исследовании III были описаны гемостазиологические эффекты антигипертензивной терапии у пациентов с достигнутым ЦАД, а также изучен вклад эндотелиальной дисфункции в формирование фенотипического модуса ГП в условиях различающейся фармакотерапии.

Таким образом, каждый из фармакологических подходов продемонстрировал свою эффективность в отношении изменения характеристик ГП и регрессии прокоагулянтного состояния, опосредованного МС.

Полученные данные могут служить основой для персонализированного подхода к превенции ТГО, сопутствующих МС.

ВЫВОДЫ

1. Гемостатический потенциал нативной крови пациентов с метаболическим синдромом по данным низкочастотной пьезотромбоэластографии характеризуется повышенной тромбиновой активностью, ускорением времени желирования и усилением интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза

2. Статины, у пациентов с метаболическим синдромом, независимо от дозы и гиполипидемического эффекта, обладают гипокоагуляционным действием, выраженным преимущественно на протеолитическом этапе фибриногенеза.
3. Антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой у пациентов с метаболическим синдромом, по данным низкочастотной пьезотромбоэластографии, приводит к увеличению времени желирования крови, а также снижению интенсивности протеолитического и полимеризационного этапов фибриногенеза.
4. Фармакологическое достижение целевого артериального давления при метаболическом синдроме, независимо от класса и комбинации лекарственных средств, увеличивает время желирования крови, снижает интенсивность протеолитического и полимеризационного этапа фибриногенеза.
5. Интенсификация хронометрической гипокоагуляции на этапах инициации/амплификации, протеолиза и повышение концентрации TFPI у пациентов с метаболическим синдромом и достигнутым значениями целевого артериального давления зависят от специфической лекарственной нагрузки
6. Сохранение эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом и фармакологически достигнутыми значениями целевого артериального давления, приводит к структурному гиперкоагуляционному сдвигу на этапе ретракции сгустка и повышению концентраций фактора X.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии может быть рекомендован в клинической практике для мониторинга системы гемостаза и фармакологической терапии у пациентов с МС.
2. Терапевтические вмешательства, направленные на коррекцию МС, продемонстрированные в данной работе, могут быть использованы в качестве профилактики гиперкоагуляционных нарушений.

3. Антиагрегантную терапию следует рассмотреть, как терапию второй линии, при неэффективности немедикаментозной терапии и фармакологической коррекции компонентов МС в регуляции прокоагулянтных нарушений.
4. Выявленные варианты фенотипического модуса ГП, у пациентов с МС и достигнутыми значениями ЦАД в условиях моно- и комбинированной антигипертензивной терапии трактуют необходимость персонализированного назначения ЛС, с учётом фенотипического модуса ГП, ввиду повышенного риска геморрагических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при
Минобрнауки России**

1. **Золотарев, А.А.** Клинический случай бессимптомной лекарственно-индуцированной тромбоцитопении / **А.А. Золотарев, Е.А. Пыхтунова, О.Ю. Трифонова, С.И. Ксенева, В.В. Удут** // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 5. – С. 194-200.
2. **Золотарев, А.А.** Гемостазиологические эффекты лекарственного достижения целевого уровня артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии / **А.А. Золотарев, Л.Ю. Котловская, Е.А. Пыхтунова, О.Ю. Трифонова, А.Н. Несова, С.И. Ксенева, В.В. Удут** // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т. 87, № 7. – С. 9-14.
3. **Золотарев, А.А.** Влияние эффективной лекарственной терапии на показатели гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии / **А.А. Золотарев, Л.Ю. Котловская, Е.А. Пыхтунова, О.Ю. Трифонова, С.И. Ксенева, В.В. Удут** // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2025. – Т. 88, № 9. – С. 10-13.

Материалы конференций

1. **Золотарев, А.А.** Гемостатический потенциал при метаболических нарушениях / **А.А. Золотарев** // Медицинская наука XXI века - творчество

- молодых: Материалы региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Томск, 25–26 октября 2023 года / Под редакцией О.Ю. Рыбалкиной, Е.П. Федоровой. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2023. – С. 9-10.
2. Лобанова, А.О. Влияние тромбина и гематокрита на реологические свойства крови / А.О. Лобанова, О.В. Демкин, **А.А. Золотарев** // XI Международная конференция молодых ученых: биоинформатиков, биотехнологов, биофизиков, вирусологов, молекулярных биологов и специалистов фундаментальной медицины: Сборник тезисов, Наугоград Кольцово, 24–27 сентября 2024 года. – Новосибирск: Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 2024. – С. 299-300.
 3. **Золотарев, А.А.** Гиполипидемические эффекты комбинированной терапии статинами и антиагрегантами / **А.А. Золотарев**, Е.А. Пыхтунова, С.И. Ксенева, В. В. Удут // Терапия. – 2025. – № S1. – С. 57.
 4. **Золотарев, А.А.** Гемостатический потенциал при метаболическом синдроме и высоком риске сердечно-сосудистых событий / **А.А. Золотарев**, Е.А. Пыхтунова, О.Ю. Трифонова, Л.Ю. Котловская, М.А. Соловьев, С.И. Ксенева, В.В. Удут // XI Съезд кардиологов Сибирского федерального округа Сибирская кардиология – 2025: от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний к активному долголетию активному долголетию»: Материалы XI съезда кардиологов Сибирского федерального округа, Томск, 18-20 июня 2025 года / Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. – Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2025. – С. 110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НОМА-IR – Модель гомеостаза для оценки инсулинорезистентности

NHLBI – Национальный институт сердца, легких и крови

PAI-1 – Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

TAFI – Тромбин-активируемый фибринолизный ингибитор

АД – Артериальное давление

АО – Абдоминальное ожирение

АСК – Ацетилсалициловая кислота

ГП – Гемостатический потенциал

ИА – Индекс атерогенности

ИКД – Интенсивность коагуляционного драйва

ИПС – Интенсивность полимеризации сгустка

ИРЛС – Интенсивность ретракции и лизиса

ИТС – Интенсивность тотального свертывания

КСПА – Коэффициент суммарной противосвертывающей активности

КТА – Константа тромбиновой активности

ЛС – Лекарственное средство

МА – Максимальная амплитуда

МС – Метаболический синдром

НПТЭГ – Низкочастотная пьезотромбоэластография

о.е. – Относительные единицы

РАСК – Регуляция агрегатного состояния крови

СД – Сахарный диабет

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ССР – Сердечно-сосудистый риск

ТГО – Тромбо-геморрагические осложнения

Ф – Фактор

ФВ – фактор фон Виллебранда

ЦАД – Целевое артериальное давление

ЭД – Эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – Эндотелий зависимая вазодилатация