

На правах рукописи

ХОДАКОВА
Юлия Вячеславовна

**СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА, ФИБРИНОЛИЗА И ФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОГЕННЫМ
ГИПЕРКОРТИЦИЗМОМ В АКТИВНОЙ СТАДИИ И РЕМИССИИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ.**

(14.01.02-эндокринология)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012 г.

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении
«Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
(директор – академик РАН и РАМН И. И. Дедов)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Рожинская Людмила Яковлевна,

Консультант:

доктор медицинских наук, Суханова Галина Александровна

Официальные оппоненты:

Токмакова Алла Юрьевна, доктор медицинских наук, главный научный
сотрудник отделения терапевтических и хирургических методов лечения
диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России

Романцова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии Первого Московского Государственного Медицинского
Университета им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования Российская медицинская академия
последипломного образования Москва

Защита состоится «28» марта 2012г. в 14.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ Эндокринологический научный
центр по адресу: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ
Эндокринологический научный центр

Автореферат разослан «24» февраля 2012г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук,
профессор Е.А. Трошина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Различные формы эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) остаются в списке самых тяжёлых заболеваний эндокринной системы. Длительная гиперкортизолемиа сопровождается множественными дефектами регуляции углеводного, жирового, пуринового и других обменов веществ. Это приводит к формированию многочисленных симптомов заболевания: артериальной гипертензии, стероидной кардио- и миопатии, стероидного сахарного диабета, диспластического ожирения, остеопороза и др. Несвоевременное и неадекватное лечение таких пациентов приводит к стойкой инвалидизации и ранней смертности. Артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия и нарушения углеводного обмена выявляются у 70- 80 % пациентов в активной стадии заболевания. Многие исследователи считают, что факторы риска сердечно-сосудистых осложнений сохраняются в течение длительного времени, после наступления ремиссии заболевания и, следовательно, требуют продолжительного наблюдения за пациентами и коррекции сохраняющихся нарушений [Вильям М. 2001г, Марова Е.И.2000].

Данные исследований последних лет позволяют считать, что пациенты с эндогенным гиперкортицизмом имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Тромбоэмболические осложнения являются частой причиной смертности у таких пациентов и встречаются в 4 раза чаще, чем в популяции [Ambrosi B. et al.,2000, Boscaro M. et al., 2002]. В патогенезе тромбоза имеют значение три взаимосвязанных фактора (триада Вирхова): изменения в сосудистой стенке, изменения кровотока и изменения свертываемости крови. Известно, что глюкокортикоиды действуют на сосудистую стенку, оказывая влияние на её ремоделирование и ангиогенез. В исследованиях, изучавших состояние сосудистой стенки у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга (БИК), отмечены как начальные атеросклеротические изменения в виде утолщения сосудистой стенки и нарушение дифференцировки её слоёв, так и выраженные изменения в виде атеросклеротических бляшек. Была найдена достоверная корреляция между выраженностью атеросклероза и концентрацией кортизола в крови [Corrado E. et.al.,2005, Pivonello R. et.al.,2005]. Образование атеросклеротических бляшек в просвете сосуда приводит к нарушению ламинарного кровотока, увеличению скорости тока крови в местах сужения и появлению турбулентных потоков. Это приводит к повреждению сосудистой стенки с развитием эндотелиоза и повышению её прокоагулянтной активности, что в свою очередь способствует усилению процесса тромбообразования. Под понятием эндотелиоз в настоящее время понимают патологическое повреждение эндотелия, в результате которого снижается синтез антиагрегантов и активаторов фибринолиза и повышается продукция тромбогенных

факторов. Наиболее значимыми показателями повреждения эндотелия являются высокие уровни в крови эндотелина-1, фактора Виллебранда и тромбомодулина, которые синтезируются только в эндотелии. При повреждении эндотелия и развитии эндотелиальной дисфункции значительно снижается тромборезистентность сосудистой стенки, что нередко приводит к тромбированию сосудов микроциркуляции и ишемии тканей [Суханова Г. А.2006].

Синдром эндогенного гиперкортицизма характеризуется достаточно разнообразными нарушениями системы гемостаза, но до настоящего момента не проводилось комплексного исследования параметров коагуляции у таких пациентов, а полученные данные о состоянии системы коагуляции и фибринолиза у пациентов с ЭГ являются противоречивыми. В связи с этим, возникает необходимость установить факторы, определяющие склонность к предтромботическим состояниям у пациентов с ЭГ. Сложность изучения вклада длительной гиперкортизолемии связана с наличием у таких пациентов метаболических изменений, которые могут вносить самостоятельный вклад в изменения свёртывающей системы крови. Анализ литературы свидетельствует о существенном вкладе в изменение параметров свёртывающей системы крови таких метаболических нарушений как, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, дислипидемия. Известно, что частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом (МС) выше, чем в популяции и прогрессивно увеличивается с увеличением числа его компонентов [Nieuwdorp M. et al., 2005, Ray J. et al.,2007].

Цель исследования

Изучить нарушения в системе гемостаза и фибринолиза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в активной фазе и ремиссии заболевания. Определить основные факторы, влияющие на развитие этих изменений и роль метаболических расстройств, обусловленных гиперкортизолемией.

Задачи исследования

1. Выявить основные звенья нарушений в системе коагуляции и фибринолиза при эндогенном гиперкортицизме (болезни Иценко-Кушинга).
2. Установить специфичность нарушений в свертывающей системе крови у больных с гиперкортицизмом, путем сравнения с пациентами с метаболическим синдромом и здоровыми лицами.
3. Выявить корреляционные взаимосвязи показателей системы гемостаза и фибринолиза в зависимости от выраженности гиперкортицизма.

4. Изучить динамику показателей системы свертываемости крови у больных с БИК после нейрохирургического лечения в ремиссии заболевания.

Научная новизна

Впервые в России было проведено комплексное изучение состояния системы гемостаза и фибринолиза и эндотелия сосудов у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии и в стадии ремиссии заболевания. Показано, что нарушения гемостаза и фибринолиза выявлены у абсолютного большинства больных. Выявленные изменения носят прокоагулянтный характер и затрагивают сразу несколько звеньев системы гемостаза и фибринолиза. Впервые показана диагностическая значимость как скрининговых методов оценки свертывания крови, так и более углубленных диагностических подходов для диагностики развития протромбогенного состояния и эндотелиоза у этих пациентов. Впервые, дана сравнительная характеристика системы гемостаза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и у лиц с метаболическим синдромом, на основании полученных данных определен вклад гиперкортизолемии и других метаболических нарушений в выявленные изменения.

Практическая значимость

Полученные результаты подтверждают существование значимых изменений в системе гемостаза и фибринолиза, а также нарушения функции эндотелия у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Изучены основные патогенетические звенья, приводящие к данным изменениям, как в активной стадии, так и в ремиссии заболевания в течение шести – двенадцати месяцев после успешного нейрохирургического лечения. Показано, что наступление ремиссии гиперкортицизма полостью не устраняет риски прогрессирования атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и склонности к тромбообразованию, что диктует необходимость диспансерного наблюдения за пациентами в ремиссии БИК и коррекции сохраняющихся нарушений.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на межотделенческой научной конференции в ФГУ Эндокринологический научный центр 17.06.2011. Результаты работы представлены в виде стендовых докладов на Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии (тиреодология, нейроэндокринология и эндокринная хирургия)» (23-26 ноября 2009, Москва, РФ), на XI Европейском конгрессе эндокринологов (25-29 апреля, 2009 года, Стамбул, Турция), на XII Европейском конгрессе эндокринологов (24-28 апреля, 2010 года, Прага, Чешская Республика).

Публикации

Материалы диссертации опубликованы в виде 7 печатных работ, из них 4 в виде

тезисов к постерным докладам на конференциях, 3 – в отечественных научных изданиях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы собственных результатов, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 32 отечественных и 191 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 11 таблицами.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику нейроэндокринологического и хирургического отделений ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование больных выполнялось на базе отделения нейроэндокринологии (зав. отделением - профессор, д.м.н. Рожинская Л.Я.) и хирургического отделения (зав. отделением - профессор, д.м.н. Кузнецов Н.С.) ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России.

1. Ретроспективный анализ параметров рутинной коагулограммы пациентов с эндогенным гиперкортицизмом.

На первом этапе нашего исследования для выявления отклонений в свёртывающей системе крови у пациентов с БИК в активной стадии заболевания был проведен ретроспективный анализ параметров стандартной коагулограммы у 60 человек, проходивших лечение в нейроэндокринологическом и хирургическом отделениях ЭНЦ с 2000 по 2003 г.г. В исследование были включены: 30 пациентов в активной стадии БИК (28 женщин, 2 мужчин в возрасте от 20 до 58 лет, средний возраст $-33\pm 7,63$ года); 30 пациентов с диагнозом нетоксический узловой зоб, без сопутствующей патологии, до проведения оперативного лечения (27 женщин, 3 мужчин в возрасте от 22 до 58 лет, средний возраст $-39,5\pm 7,8$ года) были выбраны в качестве группы контроля. Проведен статистический анализ параметров рутинной коагулограммы всех пациентов (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген) и их сравнение между группами.

2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в проспективную часть исследования.

Обследовано в общей сложности 119 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, из них 78 человек – в активной стадии заболевания и 41 человек, находящиеся в ремиссии заболевания, в течение 6-12 месяцев после нейрохирургического лечения (трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии). Так же, в исследование была включена группа из 20

человек с диагнозом метаболический синдром и 20 человек без патологии в качестве группы контроля 1 и группы контроля 2 соответственно.

В исследование были отобраны пациенты и здоровые лица, соответствующие следующим критериям включения:

1. мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет с подтвержденным диагнозом эндогенного гиперкортицизма в активной стадии и в стадии ремиссии заболевания в течение 6-12 месяцев после нейрохирургического лечения
2. мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет с ожирением и критериями метаболического синдрома (МС) по принципу случай – контроль 1
3. Мужчины и женщины без ожирения и признаков МС – контроль 2
4. получение информированного согласия на дополнительный забор крови

Для исключения воздействия на исследуемые показатели факторов, не связанных непосредственно с гиперкортицизмом или МС в исследование не включали больных, имеющих следующие состояния (критерии не включения):

1. приём пациентом в постоянном режиме препаратов оказывающих влияние на свёртывание крови (антикоагулянты, антиагреганты и т.д.)
2. сахарный диабет
3. выраженная сердечная недостаточность и/или нарушения сердечного ритма
4. нарушения функции печени (АЛТ, АСТ превышающие верхнюю границу нормы в два раза)
5. хроническая почечная недостаточность со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин
6. острые или обострения хронических воспалительных заболеваний
7. инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенные менее 3 месяцев назад

В соответствии с запланированным дизайном исследования все включенные пациенты составили 4 группы:

1 группа – пациенты с активной стадией БИК: группу составили 78 пациентов, 10 мужчин, 68 женщин, средний возраст 34 года (18 лет, 60 лет) длительность заболевания 2 года (1год, 15 лет).

2 группа – пациенты в ремиссии эндогенного гиперкортицизма после хирургического лечения (нейрохирург д.м.н. Григорьев А.Ю.): группу составили 41 пациент, 4 мужчин, 37

женщин, средний возраст 34 года (21 год, 52года), длительность ремиссии заболевания 11 месяцев (5месяцев, 14 месяцев).

3 группа – пациенты с ожирением и признаками МС: группу составили 20 пациентов, 3 мужчин, 17 женщин, средний возраст – 36 лет (21 года, 54 лет)

4 группа – здоровые лица, группа контроля: группу составили 20 человек, 4 мужчин, 16 женщин, средний возраст 32 года (18 лет, 56 года).

Состояние ремиссии БИК устанавливали по следующим критериям: - регрессия клинических симптомов, нормализация уровней и ритма кортизола и АКТГ в крови, нормализация экскреции кортизола с мочой или сохранение вторичной надпочечниковой недостаточности, компенсированной приемом гидрокортизона в дозе до 20 мг в сутки при низком уровне АКТГ

Критериями МС (IDF 2005 г) являлись: абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 80 см у женщин или ≥ 90 см у мужчин), в сочетании с любыми двумя из нижеследующих факторов: 1. уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения; 2. содержание холестерина ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л у женщин или $< 1,0$ ммоль/л или специфическое лечение данного нарушения; 3. систолическое артериальное давление (АД) ≥ 130 или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст., либо антигипертензивная терапия; 4. глюкоза в плазме венозной крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;

Методы исследований:

I. **Общеклинические методы исследования** (сбор анамнеза, жалобы, осмотр больного);

II. **Антропометрические измерения:**

1. Рост определялся на стадиометре с точностью до 0.1 см

2. Вес определялся с точностью до 0,1 кг утром натощак на электронных весах HL 120, производства компании Avery-Berkel, Великобритания;

3. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался, как отношение массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Нормальным считался ИМТ от 19 до 23,9 у женщин и от 20 до 24,9 у мужчин. При индексе массы тела от 24 до 28,9 у женщин и от 25 до 29,9 у мужчин, пациентов относили к группе с избыточной массой тела. Ожирение первой степени диагностировалось при значении индекса массы тела от 29 до 33,9 у женщин и от 30–34,9 у мужчин, ожирение второй степени при значении от 34 до 38,9 у женщин и от 35–39,9 у мужчин, при значении более 39 у женщин и более 40 у мужчин – морбидное ожирение.

4. Измерение артериального давления проводилось аускультативным методом Короткова, который предполагал трехкратную регистрацию АД на правой руке с короткими интервалами в амбулаторных условиях в покое в положении сидя после 5 минутного отдыха.

III. Лабораторно-инструментальные методы обследования

1. Оценка гормонального статуса

Оценка гормонального статуса больных проводилась в лаборатории ФГБУ ЭНЦ (руководитель – проф., д.м.н. Гончаров Н.П.). Забор крови проводился утром в 8.00 после 14-часового периода голодания и в 23.00 в момент бодрствования пациента.

1.1. Всем пациентам исследовали циркадный ритм секреции кортизола в 8.00 (норма 123-626 нмоль/л) и в 23.00. (норма 130-270 нмоль/л), уровень экскреции свободной фракции кортизола в суточной моче (норма 59,2-413 нмоль/л). Концентрация кортизола в крови и в моче исследовались методом хемилюминисценции с помощью автоматизированной системы «Vitros Eci» компании «Jonson&Jonson», Великобритания. Ритм секреции АКТГ определялся в 8.00 и в 23.00 на радиоиммунологических наборах «Cis-bio International», Франция, (норма 8-66 пг/мл). Диагноз ЭГ подтверждался также на основании отрицательных результатов малой дексаметазоновой пробы. Определение уровня кортизола проводилось в 8.00, в 23.00 того же дня пациент принимал 1 мг дексаметазона, повторное определение уровня кортизола производилось в 8.00 следующего дня. На наличие ЭГ указывало снижение уровня кортизола крови менее 50 нмоль/л. Для дифференциальной диагностики синдрома и болезни Иценко-Кушинга проводилась большая дексаметазоновая проба. Определение уровня кортизола проводилось в 8.00, в 23.00 того же дня пациент принимал 8 мг дексаметазона, повторное определение уровня кортизола проводилось в 8.00 следующего дня. У всех пациентов с БИК отмечалось снижение уровня кортизола крови от исходного на 60% и более.

1.2. Для выявления инсулинорезистентности, всем пациентам проводилось определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (при норме 2,3 - 26,4 мЕд/л). Оценка уровня ИРИ, проводилась с помощью радиоиммунологических наборов «Cis-bio International», Франция.

Инсулинорезистентность оценивалась при помощи модели гомеостаза: Homeostasis Model Assessment или индекс НОМА-IR, в норме не превышающий 2,77 и рассчитанный по формуле: инсулин натощак (в мкЕд/мл) x глюкоза натощак (в ммоль/л) / 22,5.

2. Оценка биохимических показателей

Исследования биохимических показателей проводились в биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (заведующий лабораторией Ильин А.В.) ферментативным способом с

использованием биохимического анализатора "Spectrum II" (Abbott, США). Для оценки липидного и углеводного обмена всем пациентам было проведено биохимическое исследование крови, которое включало определение липидов в сыворотке крови – общего холестерина, ЛПНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и определение уровня глюкозы в сыворотке крови. Забор крови осуществлялся утром натощак после 14-часового периода голодания. Концентрация ЛПНП (ммоль/л – в единицах СИ) в сыворотке крови рассчитывалась по формуле Friedwald WT с соавторами (1972): $ЛПНП = ОХ - (ТГ : 2,2 + ЛПВП)$. Показатели липидов и липопротеидов считали нормальными при $ОХ < 5,2$ ммоль/л; $ЛПВП > 1,1$ ммоль/л; $ЛПНП < 3,0$ ммоль/л; $ТГ < 1,7$ ммоль/л. в норме натощак $< 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы $< 7,8$ ммоль/л, при нарушенной толерантности к глюкозе - натощак $< 7,0$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы от 7,9 до 11,0 ммоль/л, при сахарном диабете уровень сахара крови натощак $> 7,1$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы $> 11,1$ ммоль/л.

3. Оценка параметров свёртывающей системы крови.

Для оценки параметров свертывания крови у пациентов натощак забирали кровь в пробирки с консервантом цитратом натрия для предотвращения образования сгустка.

3.1 Параметры рутинной коагулограммы оценивались на аппарате STA «Compact» Diagnostica stago, Франция, в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (заведующий лабораторией Ильин А.В.). Для исследования использовали стандартные наборы. Для определения протромбинового индекса - STA Neoplastin Plus (Diagnostica STAGO, Франция), за норму принимались показатели 70-120 %. Для определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) – STA АРТТ Kaolin (Diagnostica STAGO, Франция), за норму принимались показатели 28-40 сек. Для определения тромбинового времени – STA Thrombin (Diagnostica STAGO, Франция), за норму принимались показатели 14-21 сек. Для определения фибриногена – STA Fibrinogen (Diagnostica STAGO, Франция), за норму принимались показатели 200-400 мг%.

3.2. Для более углублённого исследования системы гемостаза и фибринолиза проводилось определение уровня фактора VIII, фактора Виллебранда (vWf), эндотелина-1, тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена (tPA), ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), D-димера. Исследование проводилось с помощью анализатора гемокоагуляции STA Compact (Diagnostica STAGO, Франция) в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (заведующий лабораторией Ильин А.В.). Для исследования системы гемостаза и фибринолиза использовали стандартные наборы: Для определения фактора VIII STA Factor VIII (Diagnostica STAGO, Франция), содержащего

плазму, дефицитную по фактору VIII, за норму принимались показатели 60-159 %. Для определения фактора Виллебранда TECHNOZYM vWF:Ag ELISA, за норму принимались показатели 0,5-1,5 Ед/мл. Для определения tPA TECHNOZYM tPA :Ag ELISA, за норму принимались показатели 2-8 нг/мл. Для определения PAI-1 TECHNOZYM PAI-1:Ag ELISA, за норму принимались показатели 7-44 нг/мл. Для определения D- димера STA LIATEST D-Di (Diagnostica STAGO), за норму принимались показатели 0-0,50 мкг/мл. Для определения эндотелина-1 Endotelin (1-21) Biomedica, за вариант нормы принимались показатели, полученные при исследовании плазмы 70 здоровых доноров, имеющие медиану 0,26 фмоль/л. Для определения тромбомодулина CD 141 ELISA KIT DIACLON (BMS Diagnostics), за норму принимались показатели, полученные при исследовании плазмы 55 здоровых доноров. Медиана 4,46+/- 1,36. (минимальное значение 2,39 – максимальное 7,9 нг/мл) (СИ). За весь период проведения работы, использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Статистический анализ: Анализ полученных результатов проводили на ПЭВМ с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA (StatSoft, USA, версия 6,0), Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corp., США). Оценку вида распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, данные описывали медианой и интерквартильным размахом Me [25 процентиль; 75 процентиль] (Me – медиана, 25 процентиль и 75 процентиль - 1 и 3 квартили соответственно). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков в исследуемых группах использовали критерий Крускала-Уоллиса с последующими попарными сравнениями с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. Для сравнения двух независимых групп по непрерывным признакам использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных признаков использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На предварительном этапе нашего исследования, был проведён ретроспективный анализ показателей стандартной коагулограммы (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген) у 30 пациентов с активной стадией БИК в сравнении с группой контроля (30 пациентов с узловыми эутиреоидными зобами без хронической соматической патологии). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 1. Показатели коагулограммы в группах обследованных больных.

Параметры	БИК n=30	Узловой зоб n=30	p*
Возраст, лет	33[29; 43]	39,5[33;47]	0,06
АЧТВ, сек.	29,4[26,1; 32,9]	32,5[30,7; 35,6]	0,004
ПИ, %	104,5[94; 112]	92[81; 99]	0,0004
ТВ, сек.	17,05[16,5;20]	16,4[15,8; 16,8]	0,001
Фибриноген мг/дл	346[290; 382]	303[262; 327]	0,002

Результаты представлены в виде медианы [25 перцентиль; 75 перцентиль]

*критерий Манна-Уитни

При анализе параметров стандартной коагулограммы в обеих группах пациентов не было получено отклонений от референсных значений. Однако при сравнении группы пациентов с активной стадией БИК и группы пациентов с диагнозом узловой эутиреоидный зоб были выявлены статистически достоверные отличия по всем четырём показателям стандартной коагулограммы. Было отмечено статистически значимое укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), увеличение протромбинового индекса (ПИ) и удлинение тромбинового времени (ТВ), а также достоверное увеличение уровня фибриногена. АЧТВ отражает время свёртывания крови по внутреннему пути, следовательно, его укорочение говорит об ускорении процессов свёртывания по внутреннему пути, что может приводить к увеличению риска тромбозов. ПИ отражает процесс свёртывания крови по внешнему пути и является величиной обратной протромбиновому времени (ПВ). Следовательно, более высокие его значения говорят об ускорении процессов свёртывания крови по внешнему пути и как следствие предрасположенности к протромботическому состоянию. Более высокий уровень фибриногена, выявленный у пациентов с БИК, свидетельствует о повышенном риске атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений. ТВ является показателем, оценивающим общий путь свёртывания крови. Выявленный у пациентов с БИК достоверно более высокий уровень ТВ, вероятно, является компенсаторным по отношению к укорочению АЧТВ и ПВ. В соответствии с поставленными задачами были сформированы 3 группы обследованных лиц (пациенты с БИК в активной стадии заболевания, стадии ремиссии и группа контроля – здоровые). Все три группы пациентов не отличались по полу и возрасту. Средняя длительность заболевания от момента постановки диагноза у пациентов с активной стадией БИК составила 24 месяца, средняя продолжительность ремиссии – 11 месяцев. Пациенты с активной стадией БИК имели достоверно более высокие показатели ИМТ, САД и ДАД, а также таких исследуемых биохимических параметров как глюкоза, ХС, ТГЦ и ЛПНП. Несмотря на то, что уровень этих показателей снижался в ремиссии заболевания, он всё же

оставался более высоким, чем в группе контроля. При этом уровень ЛПВП был достоверно более низким в группе пациентов в ремиссии заболевания, по сравнению с пациентами в активной стадии БИК и контролем. Полученные результаты согласуются с результатами многочисленных исследований и подтверждают имеющиеся данные о повышенном риске развития атеросклероза и как следствие сердечно - сосудистых катастроф у пациентов с БИК, длительно сохраняющемся даже после нормализации гормональных параметров.

При обследовании гормонального статуса всем пациентам с БИК проводилось определение суточного ритма АКТГ и кортизола в крови, экскреции свободного кортизола в моче. Были выявлены положительные корреляции между уровнем утреннего кортизола крови и уровнями общего ХС ($r = 0,41$, $p = 0,001$) и ЛПНП ($r = 0,36$, $p = 0,006$). Более слабые, но статистически значимые положительные корреляции также были обнаружены между уровнем кортизола крови в 23.00 и общим ХС ($r = 0,31$, $p = 0,02$) и уровнем ЛПНП ($r = 0,30$, $p = 0,02$). Полученные результаты соответствуют ожидаемым и свидетельствуют о ведущей роли гиперкортицизма в развитии метаболических нарушений, а в частности в формировании дислипидемии.

Всем пациентам, включённым в проспективное исследование, проводилось определение стандартной коагулограммы (таблица 2).

Таблица 2. Показатели стандартной коагулограммы у обследованных пациентов.

Показатель	Группа 1 (n = 78) Активная ст.	Группа 2 (n = 41) ст. ремиссии	Группа 3 (n = 20) здоровые	p*
АЧТВ (с)	29,1 [27,2;32]	33,1 [32,2;34,2]	33,9[32,9;35,7]	*0,000 p _{1,2} 0,000001 p _{1,3} 0,0001 p _{2,3} 0,57
ПТИ (%)	92 [86;100]	88 [80;92]	87,5 [78; 95]	*0,004 p _{1,2} 0,003 p _{1,3} 0,032 p _{2,3} 0,93
ТВ (с)	17,3 [16,4;18,8]	16,6 [15,7;17,9]	17,8[16,9; 18,5]	*0,05 p _{1,2} 0,07 p _{1,3} 0,27 p _{2,3} 0,03
Фибриноген (мг\дл)	339 [283;376]	366 [329;421]	283,5[239; 339]	*0,01 p _{1,2} 0,015 p _{1,3} 0,019 p _{2,3} 0,0002

Результаты представлены в виде медианы [25 перцентиль; 75 перцентиль] *критерий Крускала-Уоллиса, при выявлении достоверных различий – множественное сравнение с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. Парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни

Уровень АЧТВ, определяющий активность внутреннего пути свертывания крови, оказался достоверно короче у пациентов в активной стадии заболевания по сравнению с пациентами в ремиссии эндогенного гиперкортицизма ($p = 0,003$) и группой контроля ($p = 0,0001$). Достоверных отличий между группами ремиссии и контроля получено не было ($p = 0,57$). Укорочение АЧТВ уже отмечалось в некоторых работах зарубежных авторов, однако мы не обнаружили выявленной в исследовании отрицательной корреляционной взаимосвязи между уровнем АЧТВ и уровнями кортизола крови и свободного кортизола мочи. Полученные данные согласуются с нашими результатами, выявленными на первом этапе исследования, при сравнении параметров стандартной коагулограммы у пациентов с активной стадией эндогенного гиперкортицизма и пациентов с узловым эутиреоидным зобом. Укорочение уровня АЧТВ свидетельствует об увеличении протромбинообразования по внутреннему пути свертывания крови и, следовательно, о тенденции к гиперкоагуляции у пациентов с активной стадией БИК. Кроме того, нами была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость уровня АЧТВ с уровнем глюкозы крови ($r = -0,38$, $p = 0,004$). В наше исследование не включались пациенты с сахарным диабетом. По имеющимся литературным данным нарушения углеводного обмена выявляются приблизительно в 80% случаев у пациентов с активной стадией ЭГ (из них 60% НТГ и 20% СД) и сохраняются у 50 – 55 % пациентов как минимум в течении 1- 1,5 лет ремиссии заболевания. Наши результаты согласуются с имеющимся представлением о влиянии углеводного обмена на показатели системы гемостаза и свидетельствуют, что даже небольшое увеличение уровня глюкозы крови натошак, может вызывать укорочение АЧТВ и, следовательно, ускорение внутреннего пути свертывания крови. При изучении протромбинового индекса было выявлено статистически значимое его увеличение у пациентов с активной стадией заболевания по сравнению с группой пациентов в ремиссии ($p = 0,003$), а также достоверное его увеличение в сравнении с группой контроля ($p = 0,032$). При сравнении по данному показателю группы пациентов в ремиссии БИК с контролем, достоверных отличий получено не было ($p = 0,93$). ПТИ – является широко используемым скрининговым тестом для оценки внешнего каскада свертывания плазмы. Его увеличение свидетельствует об увеличении протромбинообразования по внешнему пути. Изменение этого показателя редко отмечалось в работах зарубежных авторов, но согласуется с нашими результатами, полученными на предварительном этапе исследования. Таким образом, суммируя полученные результаты, можно говорить о том, что пациенты с активной стадией ЭГ имеют более низкий уровень АЧТВ и более высокий уровень ПТИ и, следовательно, более высокую склонность к гиперкоагуляции. При изучении уровня фибриногена, наиболее высокий его показатель отмечался в группе пациентов находящихся в ремиссии ЭГ - 366 мг/дл [329;421] по

сравнению с группой в активной стадии заболевания 339 мг/дл [283;376] ($p = 0,015$) и контролем 283,5 мг/дл [239; 339] ($p = 0,0002$). Пациенты с активной стадией заболевания также продемонстрировали уровень фибриногена более высокий, чем группа контроля ($p = 0,019$). Таким образом, у пациентов с ЭГ как в активной стадии, так и в ремиссии заболевания был выявлен статистически более высокий уровень фибриногена, чем у здоровых. Полученные данные согласуются с результатами многих зарубежных исследований. Известно, что с увеличением уровня фибриногена возрастает риск сердечно - сосудистых заболеваний, следовательно, его увеличение у пациентов с ЭГ, свидетельствует об имеющемся и даже прогрессирующем в ремиссии заболевания риске атеросклероза и сердечно - сосудистых катастроф. При изучении взаимосвязи уровня фибриногена с биохимическими параметрами пациентов с БИК, была обнаружена положительная корреляционная зависимость уровня фибриногена с уровнем триглицеридов ($r = 0,31$, $p = 0,02$). Эти данные подтверждают взаимосвязь уровня фибриногена с риском развития атеросклероза и его возможность использования его в качестве предиктора сердечно - сосудистых осложнений, что особенно важно на бессимптомных стадиях поражения периферических сосудов.

Для выявления основных звеньев нарушений в системе коагуляции и фибринолиза при ЭГ было проведено более глубокое исследование показателей системы гемостаза, фибринолиза и функции эндотелия (таблица 3).

Таблица 3. Показатели факторов свёртывания и фибринолиза у пациентов с БИК в активной стадии и стадии ремиссии заболевания.

Показатель	Группа 1 (n = 78) Активная ст.	Группа 2 (n = 41) Ст. ремиссии	Группа 3 (n = 20) здоровые	p*
Д-димер (мкг/мл)	0,31 [0,22;0,49]	0,45 [0,22; 0,59]	0,08 [0,05; 0,11]	*0,001 p _{1,2} 0,41 p _{1,3} 0,00001 p _{2,3} 0,00002
Эндотелин-1 (фмоль/л)	1,34 [0,97;1,83]	1,75 [1,13; 2,67]	1,51 [0,87; 1,94]	*0,31
Тромбомодулин (нг/мл)	1,13 [0,78;1,61]	1,59 [1,26; 2,08]	1,10 [0,76;1,51]	*0,04 p _{1,2} 0,02 p _{1,3} 0,76 p _{2,3} 0,04
tPA (нг/мл)	1,902 [1,29;3,7]	1,821 [1,51; 2,29]	1,448 [1,005; 1,616]	*0,02 p _{1,2} 0,4 p _{1,3} 0,01 p _{2,3} 0,01
РАI (нг/мл)	67,5 [46,07;89,2]	63,99 [21,12; 90,08]	39,76 [27,39; 42,79]	*0,0012 p _{1,2} 0,36 p _{1,3} 0,0007

				p _{2,3} 0,039
фВ (МЕ/мл)	0,86 [0,64;1,17]	0,72 [0,54,5;0,95]	0,57 [0,44;0,74]	*0,005 p _{1,2} 0,08 p _{1,3} 0,003 p _{2,3} 0,043
VIII (%)	102 [71,5;136]	80,5 [71;100]	98 [96;106]	*0,23

Результаты представлены в виде медианы [25 процентиль; 75 процентиль]

*критерий Крускалла-Уоллиса, при выявлении достоверных различий – множественное сравнение с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. Попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни

По данным литературы, у пациентов с БИК наиболее часто встречалось повышение уровня PAI-1, являющегося основным ингибитором системы фибринолиза. Повышение этого показателя выше нормы (7-44 нг/мл) было выявлено и в нашем исследовании. У пациентов с БИК в активной стадии заболевания повышение уровня PAI-1 отмечено в 76,8 % случаев (67;5 [46,07;89,2]), а в ремиссии заболевания в 63,8 % случаев (63,99 [21,12; 90,08]). Статистически значимых различий между этими двумя группами выявлено не было (p = 0,36), но было отмечено достоверное увеличение уровня PAI-1 в этих двух группах по сравнению с контрольной (p = 0,0007 для активной стадии заболевания и p = 0,039 для стадии ремиссии).

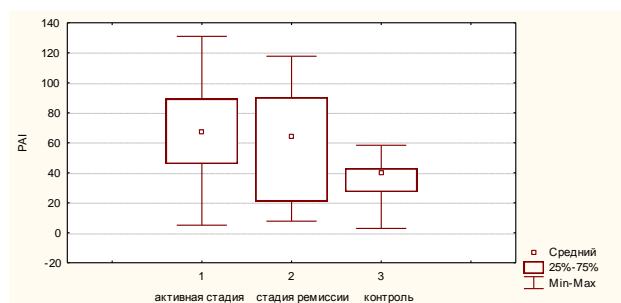


Рисунок 1. Уровень PAI-1 в группах обследованных больных

По литературным данным повышение уровня PAI-1 может являться причиной рецидивирующего венозного тромбоза [Долгов В.В., Свирин П.В.,2005, Alessi MC. et al., 2004]. В нашей работе не было выявлено достоверных ассоциаций PAI-1 с уровнем АКТГ, кортизола крови и мочи. Наши результаты, не выявившие прямых корреляционных взаимосвязей между этими показателями, подтверждающие сохраняющееся повышение PAI-1 у пациентов в ремиссии ЭГ. Были выявлены достоверные статистически значимые положительные корреляции показателя PAI-1 с ИМТ (r = 0,33, p = 0,008), с уровнем ИРИ натошак (r = 0,29, p = 0,028) и уровнем ТГЦ (r = 0,29, p = 0,017). В ранее проведенных работах зарубежных авторов касающихся пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, описывалась взаимосвязь показателя PAI-1 с ИМТ [Juhan-Vague I. et al.,2003]. Однако выявленные нами корреляции PAI-1 с уровнем инсулина и триглицеридов довольно часто встречаются в литературе, как характерные для пациентов с МС .

Таким образом, нарушение метаболических параметров, имеющееся у большинства пациентов с активной стадией ЭГ и длительно сохраняющееся в ремиссии заболевания, приводит к стойкому повышению уровня PAI-1 и, следовательно, нарушению процесса фибринолиза и повышенному риску тромбозных осложнений.

При оценке взаимодействия уровня PAI-1 с клиническими показателями у пациентов с ЭГ была выявлена достоверная положительная корреляция этого показателя с уровнем ДАД ($r = 0,28$, $p = 0,024$). Так как PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, можно предположить, что его стимуляция происходит в результате повреждающего воздействия повышенного АД на сосудистую стенку. Обращает на себя внимание статистически значимая положительная корреляция уровня PAI-1 с тромбомодулином ($r = 0,5$, $p = 0,001$). Тромбомодулин в норме связан с мембраной эндотелиоцитов и практически отсутствует в циркуляции, следовательно выявленное в нашей работе его повышение совместно с PAI-1, скорее всего, свидетельствует об имеющемся повреждении эндотелия у пациентов с ЭГ. Тромбомодулин обеспечивает антикоагулянтные свойства эндотелия путём связывания тромбина. При оценке его уровня нами было выявлено достоверное отличие при сравнении трёх исследуемых групп ($p = 0,04$). Обращает на себя внимание более высокое значение этого показателя в группе пациентов с ремиссией БИК $1,59$ [$1,26; 2,08$] по сравнению с контролем $1,10$ [$0,76; 1,51$] ($p = 0,04$) и группой пациентов с активной стадией заболевания $1,13$ [$0,78; 1,61$] ($p = 0,02$). При сравнении данного показателя между группами с активной стадией заболевания и контролем достоверных отличий получено не было ($p = 0,76$). В ранее опубликованных работах нами не было найдено данных об изучении уровня тромбомодулина и его взаимосвязей с другими параметрами у пациентов с ЭГ. При оценке взаимодействия уровня тромбомодулина с гемодинамическими параметрами нами была выявлена статистически значимая положительная корреляция с уровнем САД ($r = 0,39$, $p = 0,02$). Полученная взаимосвязь, по всей видимости, отражает повреждающее воздействие повышенного АД на эндотелий сосудов, приводящее к повышению концентрации тромбомодулина в плазме. Также, нами была выявлена положительная корреляция между уровнем тромбомодулина и уровнем утреннего кортизола крови ($r = 0,37$, $p = 0,03$), которая свидетельствует о повреждающем воздействии кортизола на эндотелиальные клетки. Отмечена выраженная статистически значимая отрицательная корреляция между показателями тромбомодулина и АЧТВ ($r = -0,47$, $p = 0,005$).

Выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь уровня тромбомодулина с показателем тромбинового времени ($r = 0,48$, $p = 0,004$). Тромбиновое время является скрининговым тестом на полимеризацию фибрина и на антикоагулянтную активность в плазме.

Следующий изученный нами показатель характеризующий систему фибринолиза - тканевой активатор плазминогена. tPA является высоко специфичной сериновой протеазой с единственным доказанным субстратом - плазминогеном. Это основной физиологический активатор фибринолиза в просвете сосуда. Нами было выявлено статистически значимое различие между тремя изучаемыми группами ($p = 0,02$). Наиболее высокий показатель tPA был отмечен в группе пациентов с активной стадией БИК 1,902 [1,29;3,7], который однако достоверно не отличался от группы пациентов с ремиссией заболевания 1,821 [1,51; 2,29] ($p = 0,4$), но был достоверно выше по сравнению с группой контроля 1,448 [1,005; 1,616] ($p = 0,01$). Уровень tPA в группе пациентов с ремиссией заболевания так же был достоверно выше по сравнению с контролем ($p = 0,01$). Полученные нами данные о повышении уровня tPA у пациентов с БИК ранее не встречались в изученной литературе, однако имеются сведения о нарушении высвобождения tPA на фоне венозного окклюзионного теста [Patrassi GM. et al.,1992]. Процесс высвобождения tPA резко усиливается при остановке кровотока и образовании фибрина, к которому tPA имеет высокое сродство. Полученное нами повышение уровня тканевого активатора плазминогена можно связать с выявленным повышением уровня фибриногена, которое было отмечено в обеих группах пациентов с ЭГ (активная стадия и стадия ремиссии заболевания). Нами выявлена слабая положительная корреляция уровня tPA с уровнем САД ($r = 0,22$, $p = 0,04$) и уровня tPA с уровнем тромбомодулина ($r = 0,38$, $p = 0,02$). Полученные взаимосвязи можно объяснить повышенной стимуляцией и повреждением эндотелия при БИК, что приводит к их избыточному высвобождению и синтезу.

Также в нашей работе была произведена оценка такого показателя состояния эндотелия, как эндотелин-1. Эндотелин-1 является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов. Считается, что повышение его концентрации в крови свидетельствует об активном процессе дисфункции эндотелия и может быть причиной возникновения и усугубления тяжести сердечно-сосудистых заболеваний [Суханова Г.А.,2006, Kirilov G.,2003]. В нашей работе, при определении уровня эндотелина -1 не было отмечено статистически значимых отличий при сравнении трёх исследуемых групп ($p = 0,24$) и корреляционных взаимосвязей с биохимическими и гемодинамическими показателями. Интересно отметить, что наиболее высокое значение этого показателя, было отмечено в группе пациентов с ремиссией БИК 1,748 [1,13; 2,67] по сравнению с пациентами в активной стадии заболевания 1,341 [0,97;1,83] и контролем 1,511 [0,87; 1,94].

Как было отмечено ранее, наряду с более высоким уровнем эндотелина-1, у пациентов в ремиссии БИК также отмечался более высокий уровень тромбомодулина и фибриногена. Можно предположить, что, не смотря на нормализацию гормональных параметров, у

больных сохраняется процесс эндотелиальной дисфункции и повышенный риск сердечно - сосудистых катастроф.

Фактор VIII и фактор Виллебранда были выбраны нами как предмет исследования из-за имеющихся в литературе противоречивых данных об их роли в развитии гиперкоагуляции при ЭГ [Casonato A. et al.,2008]. Фактор Виллебранда является одним из наиболее известных маркёров эндотелиальной дисфункции. Кроме того, этот фактор стимулирует начало тромбообразования, поэтому определяется для диагностики тромбофилии. По данным литературы, повышение концентрации этого белка наблюдается при воспалении и, следовательно, может являться уже следствием посттромботического воспаления, а не являться первичным в возникновении тромбоза [Долгов В.В., Свиринов П.В.,2005]. В нашей работе, при исследовании уровня фактора Виллебранда, повышение его уровня выше диапазона референсных значений выявлено не было. При дальнейшем анализе получено статистически значимое отличие при сравнении трёх исследуемых групп ($p = 0,005$). Было отмечено, что группы пациентов с активной стадией и ремиссией БИК имели более высокий показатель чем в группе контроля ($p=0,003$ для активной стадии заболевания и $p=0,043$ для стадии ремиссии), но достоверно не отличались между собой ($p=0,08$). Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня фактора Виллебранда с уровнем ТГЦ ($r = 0,28$, $p = 0,03$), что может являться отражением повреждающего воздействия на эндотелий сосудов.

В нашей работе не обнаружено повышения фактора VIII, не найдено достоверных отличий по этому показателю между тремя исследуемыми группами и не получено корреляционных взаимосвязей этого показателя с гемодинамическими и биохимическими параметрами.

В последние годы в некоторых работах у пациентов с ЭГ отмечали повышение уровня D-димеров [Manetti L. et al.,2010]. Так как D-димеры являются продуктами разрушения фибринового тромба, повышение их концентрации в крови позволяет делать вывод о повышенном тромбообразовании.

В нашей работе повышение уровня D-димера выявлялось в 19,3 % случаев среди пациентов в активной стадии заболевания и в 38,9 % случаев среди пациентов в ремиссии БИК. При сравнении по данному показателю было выявлено статистически значимое различие между тремя изучаемыми группами ($p = 0,001$).

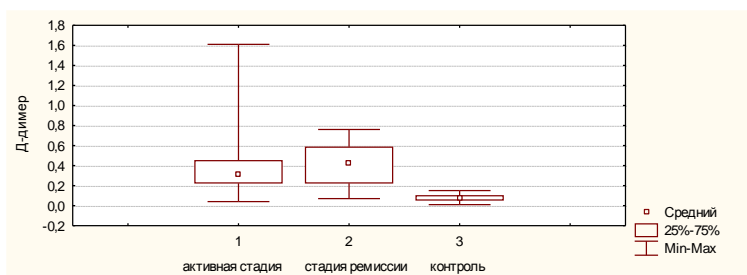


Рисунок 2. Уровень D-димера в группах обследованных больных

Наиболее высокий показатель был отмечен в группе пациентов с ремиссией заболевания 0,45 [0,22;0,49], который однако достоверно не отличался от группы пациентов с активной стадией ЭГ 0,31 [0,22; 0,59] ($p = 0,41$), но был достоверно выше в сравнении с группой контроля 0,08 [0,05; 0,11] ($p = 0,00002$). Уровень D-димера в группе пациентов с активной стадией ЭГ так же был достоверно выше по сравнению с контролем ($p = 0,00001$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что пациенты в активной стадии БИК имеют более высокую склонность к тромбообразованию, чем здоровые. При этом, по нашим данным, повышенный риск тромбозов у пациентов в ремиссии БИК не только не снижается при нормализации гормональных параметров, но даже увеличивается.

При оценке взаимосвязи уровня D- димера с биохимическими параметрами была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня D- димера с уровнем общего холестерина ($r = 0,34$, $p = 0,01$) и положительная корреляционная взаимосвязь уровня D- димера с уровнем ЛПНП ($r = 0,4$, $p = 0,004$).

Всем пациентам с ЭГ в активной стадии и стадии ремиссии заболевания проводилось определение уровня инсулина натощак (таблица 4). С целью оценки чувствительности к инсулину рассчитывался критерий НОМА. Результаты обследования показали, что пациенты в активной стадии заболевания имели достоверно более высокий уровень инсулина натощак и после углеводной нагрузки, чем пациенты в ремиссии. Гиперинсулинемия натощак (инсулин более 26,4 мЕД\л) у пациентов в активной стадии заболевания встречалась в 19,6 % случаев и только в 3,1 % случаев у пациентов в ремиссии. Индекс НОМА более 2,77, свидетельствующий о наличии инсулинорезистентности, выявлялся в 39 % случаев у пациентов в активной стадии и 7,7 % случаев в ремиссии заболевания.

Таблица 4. Оценка инсулинорезистентности у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии и стадии ремиссии заболевания.

Показатель	Группа 1 (n = 78) Активная стадия	Группа 2 (n = 41) Стадия ремиссии	p*
ИРИ (мЕД\л) натощак	11,6[6,1;16,4]	6,9 [5,6;10,7]	0,00008
Глюкоза (ммоль\л)	4,8 [4,5;5,3]	4,3 [4,0;4,5]	0,0009
НОМА-IR	2,56 [1,46;4,0]	1,29 [1,12;1,96]	0,014

Данные представлены в виде медианы [25 перцентиль; 75 перцентиль]

По парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни

Не было выявлено прямых статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнями инсулина и уровнями АКТГ, кортизола крови и мочи. Была выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем инсулина натощак и ИМТ ($r = 0,42$, $p = 0,0017$), что согласуется с известными данными о формировании инсулинорезистентности на фоне ожирения.

Анализ литературы свидетельствует о существенном вкладе метаболических изменений, таких как инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, в изменение параметров свёртывающей системы крови. Учитывая большое количество схожих метаболических изменений наблюдаемых при БИК и МС, способных самостоятельно приводить к нарушениям в свёртывающей системе крови и повышать риск сердечно - сосудистых катастроф, была поставлена задача оценить непосредственное влияние гиперкортизолемии на коагуляцию и фибринолиз и выявить специфические для гиперкортицизма нарушения. С этой целью результаты, полученные в группах пациентов с активной стадией ЭГ и с ремиссией заболевания, сравнивались с результатами дополнительно набранной группы пациентов с ожирением и признаками МС. Мы не смогли найти в литературе данные сравнивающие параметры коагуляции у пациентов с БИК и МС. (таблица 5)

Таблица 5. Клинико-биохимическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа 1 (n=78) Активная стадия	Группа 2 Стадия ремиссии (n = 41)	Группа 3 Метаболический синдром (n = 20)	p*
Возраст (лет)	34 [26; 45]	34 [31; 40]	36 [32;52]	*0,4318
ИМТ (кг/м ²)	29,85 [26,15;33,5]	25 [21,1; 29]	31,5 [26,2;34,5]	* 0,03 p _{1,2} 0,00006 p _{1,3} 0,71 p _{2,3} 0,03
САД (мм рт ст)	140 [120; 160]	120[110;140]	130 [125; 146]	*0,0003 p _{1,2} 0,0001 p _{1,3} 0,71 p _{2,3} 0,11
ДАД (мм рт ст)	90 [80; 100]	80 [70; 90]	80 [78; 90]	*0,0001 p _{1,2} 0,00003 p _{1,3} 0,72 p _{2,3} 0,12
Холестерин (ммоль/л)	6,1 [5,6; 7,0]	5,3 [4,7; 6,8]	5,3 [4,6;6,3]	*0,036 p _{1,2} 0,018 p _{1,3} 0,17 p _{2,3} 0,98
ТГЦ (ммоль/л)	1,7 [1,2; 2,6]	1,2 [0,97; 1,9]	1,4 [1,1; 1,94]	*0,07
ЛПВП (ммоль/л)	1,4 [1,0;1,7]	1,0 [0,9; 1,3]	1,1 [1,0;1,3]	*0,008 p _{1,2} 0,004

				p _{1,3} 0, 2 p _{2,3} 0, 37
ЛПНП (ммоль/л)	3,7 [3,1;4,5]	3,5 [2,8; 4,8]	3,4 [3,0; 4,6]	*0,8
Глюкоза (ммоль/л)	4,8 [4,5;5,3]	4,3 [4,0; 4,5]	5,0 [4,8; 5,6]	*0,0003 p _{1,2} 0,0009 p _{1,3} 0,36 p _{2,3} 0,007
ИРИ натошак (МЕД\л)	11,6 [6,1;16,4]	6,9 [5,6;10,7]	18,3 [14,2;22,5]	*0,00001 p _{1,2} 0,00008 p _{1,3} 0,07 p _{2,3} 0,0008

Данные представлены в виде медианы [25 процентиль; 75 процентиль]

*критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков, критерий χ^2 для качественных признаков. По парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни.

В нашем исследовании, пациенты с активной стадией БИК и МС были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Между этими двумя группами не было выявлено достоверных отличий по уровням САД и ДАД, концентрации ХС, ТГЦ, ЛПНП и ЛПВП, уровню глюкозы крови и инсулина натошак. Пациенты с ремиссией БИК также были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами с МС, но имели достоверно более низкий, хотя и превышающий нормальные значения ИМТ. При дальнейшем сравнении в этих двух группах не было выявлено достоверных отличий по показателям липидного спектра крови, однако у пациентов с МС определялся достоверно более высокий уровень глюкозы и инсулина натошак. Гиперинсулинемия натошак была диагностирована у 19,6 % пациентов с активной стадией ЭГ, у 25 % пациентов с метаболическим синдромом и только в 3,1 % случаев у пациентов в ремиссии БИК.

Всем пациентам, включённым в исследование было проведено определение стандартной коагулограммы. Полученные результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Показатели стандартной коагулограммы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в сравнении с пациентами с метаболическим синдромом.

Показатель	Группа 1 (n = 78) Активная ст.	Группа 2 (n = 41) Ст. ремиссии	Группа 3 (n = 20) Метаб. синд.	p*
АЧТВ (с)	29,1 [27,2;32]	33,1 [32,2;34,2]	30,1 [29; 35]	*0,00001 p _{1,2} 0,000001 p _{1,3} 0,18 p _{2,3} 0,12
ПТИ (%)	92 [86;100]	88 [80;92]	91 [78; 96]	*0,009 p _{1,2} 0,003 p _{1,3} 0,42 p _{2,3} 0,4
ТВ (с)	17,3 [16,4;18,8]	16,6 [15,7;17,9]	16,8[15,8; 19,1]	*0,16

Фибриноген (мг\дл)	339 [283;376]	366 [329;421]	361 [342; 431]	*0,03 p _{1,2} 0,015 p _{1,3} 0,09 p _{2,3} 0,95
--------------------	---------------	---------------	----------------	---

Результаты представлены в виде медианы [25 процентиль; 75 процентиль]

*критерий Крускалла-Уоллиса, при выявлении достоверных различий – множественное сравнение с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. По парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни

При оценке параметров стандартной коагулограммы, достоверные отличия между тремя обследованными группами найдены по показателям АЧТВ, ПТИ и фибриноген. Выявлено, что данные изменения обусловлены достоверным отличием между собой групп пациентов в активной стадии ЭГ и в ремиссии заболевания. При оценке параметров стандартной коагулограммы не было выявлено статистически значимых отличий при сравнении пациентов с активной стадией ЭГ и пациентов с МС, а также при сравнении с МС пациентов с ремиссией заболевания.

При анализе факторов свёртывания, фибринолиза и маркёров состояния эндотелия в трёх изученных группах не было получено достоверных отличий по следующим показателям: D-димер (p = 0,67), эндотелин (p = 0,1), тромбомодулин (p = 0,59), tPA (p = 0,39), PAI – 1 (p = 0,66), фVIII (p = 0,41). (таблица 7). Достоверно более высокие значения уровня фактора Виллебранда были выявлены в группах пациентов с метаболическим синдромом и активной стадией ЭГ по сравнению с группой пациентов в ремиссии ЭГ.

Таблица 7. Результаты сравнения показателей факторов фибринолиза и состояния эндотелия у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и метаболическим синдромом.

Показатель	Группа 1 (n = 78) Активная стадия	Группа 2 (n = 41) Стадия ремиссии	Группа 3 (n = 20) Метаб. Синдром	p*
D-димер (мкг/мл)	0,31 [0,22;0,49]	0,45[0,22;0,59]	0,33 [0,27;0,51]	*0,67
Эндотелин (фмоль/л)	1,34[0,97;1,83]	1,75[1,13; 2,67]	1,98[1,51;2,22]	*0,1
Тромбомодулин (нг/мл)	1,13[0,78;1,61]	1,59[1,26; 2,08]	1,43[1,39;1,91]	*0,059
tPA (нг/мл)	1,90[1,29;3,7]	1,82[1,51; 2,29]	1,39[0,95;2,49]	*0,39
PAI - 1 (нг/мл)	67,5 [46,1;89,2]	64,0[21,1; 90,1]	71,5[50,9;76,6]	*0,66
фВ (ME\мл)	0,86[0,64;1,17]	0,72[0,54;0,95]	1,32[1,06;1,39]	*0,04 p _{1,2} 0,08 p _{1,3} 0,12 p _{2,3} 0,03
фVIII (%)	102[71,5;136]	80,5[71;100]	100[84,5;107]	*0,41

Результаты представлены в виде медианы [25 процентиль; 75 процентиль]

*критерий Крускалла-Уоллиса, при выявлении достоверных различий – множественное сравнение с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. По парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни

Таким образом, не выявлено существенных различий между пациентами с БИК и МС как по параметрам липидного и углеводного обмена, так и в системе факторов свёртывания, фибринолиза и маркёров состояния эндотелия, что может свидетельствовать об общих пусковых механизмах в нарушении свертывающей системе крови и тромбообразовании.

ВЫВОДЫ

1. У 87,3 % пациентов в активной стадии болезни Иценко-Кушинга выявлены факторы тромбогенного риска, из них: гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся снижением АЧТВ в 24,4 %, повышением концентрации фибриногена в 11,5 % и повышением уровня D- димера в 19,3 % случаев; дисфункция эндотелия, проявляющаяся повышением уровня PAI-1 в 66,7 % и фактора Виллебранда в 11,5% случаев; нарушение фибринолиза, проявляющееся повышением уровня PAI-1.
2. Гиперкоагуляционный синдром сохранялся у 78 % пациентов в ремиссии болезни Иценко-Кушинга, отмечалось частое и статистически значимое достоверное повышение уровней фибриногена (у 42,3 %), D- димера (38,9 %), PAI-1 (63,8%). Эти изменения свидетельствуют о сохранении повышенной склонности к тромбообразованию, прогрессировании эндотелиоза при ремиссии заболевания, что может приводить к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении со здоровыми лицами.
3. В активной стадии болезни Иценко-Кушинга обнаружены достоверные положительные корреляционные взаимосвязи между уровнями кортизола крови в 8.00 и 23.00 и уровнем общего холестерина и ЛПНП и не выявлено зависимости между степенью выраженности гиперкортицизма с показателями системы гемостаза, фибринолиза и маркеров дисфункции эндотелия (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриногена, PAI-1, tPA, тромбомодулина, эндотелина-1, фактора Виллебранда, фактора VIII, D- димера).
4. У пациентов с болезнью Иценко- Кушинга (в активной стадии и ремиссии) и у лиц с метаболическим синдромом наблюдаются сходные метаболические нарушения по показателям липидного, углеводного обменов и инсулинорезистентности.
5. Для гиперкортицизма как в активной стадии, так и в ремиссии заболевания, и для метаболического синдрома характерны однотипные нарушения в показателях коагуляционного гемостаза, фибринолиза и дисфункции эндотелия, что свидетельствует о ведущей роли метаболических нарушений в формировании гиперкоагуляционного синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1.** Проведение исследования рутинной коагулограммы у пациентов с БИК недостаточно. Для оценки тромбогенного риска наиболее информативно дополнительно исследовать такие показатели фибринолиза и эндотелиальной дисфункции как фактор Виллебранда, Д-димеров и PAI-1.
- 2.** Диагностика гиперкоагуляционного синдрома и оценка параметров гемостаза в динамике показана пациентам с БИК как в активной стадии, так и в стадии ремиссии.
- 3.** У пациентов с БИК при выявленных нарушениях гемостаза: гиперкоагуляция, дисфункция эндотелия, подавление фибринолиза, показана медикаментозная коррекция выявленной патологии.
- 4.** У пациентов с БИК, в том числе в стадии ремиссии, необходима пролонгированная оценка и коррекция метаболических нарушений - углеводного, липидного обменов и инсулинорезистентности, с целью профилактики атеросклеротической дисфункции эндотелия, снижающей тромборезистентность сосудистой стенки.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

- 1.Ходакова Ю.В., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Состояние системы гемостаза, фибринолиза и функции эндотелия у больных с эндогенным гиперкортицизмом. // Приложение к журналу «Балтийский журнал современной эндокринологии». Тезисы научных трудов. СП-б, 2008 г
- 2.Khodakova J.V., Arapova S.D., Suhanova G.A., Rozhinskaja L.J. Hemostatic and fibrinolytic changes in patients with Cushing's disease. Poster presentation at the 11th European Congress of Endocrinology, 2009.
- 3.Ходакова Ю.В., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Изменение систем гемостаза, фибринолиза и эндотелиальная дисфункция у пациентов с болезнью Кушинга в активной стадии и ремиссии заболевания. Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии (тиреоидология, нейроэндокринология и эндокринная хирургия)», постерный доклад, ноябрь 2009.
- 4.Khodakova J.V., Arapova S.D., Suhanova G.A., Rozhinskaja L.J. The prothrombotic state in patients with Cushing's disease. Poster presentation at the 12th European Congress of Endocrinology, 2010.

5. Ходакова Ю.В., Арапова С.Д., Суханова Г.А., Чиркова Л.Д., Рожинская Л.Я. Нарушения в системе гомеостаза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и метаболическим синдромом (обзор литературы). // Проблемы эндокринологии 2010; 4:
6. Ходакова Ю.В., Рожинская Л.Я., Суханова Г.А., Арапова С.Д., Ильин А.В., Чиркова Л.Д. Эндогенный гиперкортицизм как протромбогенное состояние. // Проблемы эндокринологии 2012; 1, в печати
7. Ходакова Ю.В., Рожинская Л.Я., Суханова Г.А., Арапова С.Д., Ильин А.В., Чиркова Л.Д. Савельева Л.В. Метаболические нарушения и их влияние на развитие гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. // Ожирение и метаболизм 2012; 1(30), в печати

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АКТГ	Адренотропный гормон
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БИК	Болезнь Иценко-Кушинга
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ИМТ	Индекс массы тела
ИР	Инсулинорезистентность
ИРИ	Иммунореактивный инсулин
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МС	Метаболический синдром
НТГ	Нарушение толерантности к глюкозе
ОБ	Окружность бедер
ОТ	Окружность талии
ПТИ	Протромбиновый индекс
САД	Систолическое артериальное давление
ТВ	Тромбиновое время
ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
ТГЦ	Триглицериды
фVIII	Фактор VIII

ЭГ	Эндогенный гиперкортицизм
РАI-1	Ингибитор тканевого активатора плазминогена
tPA	Тканевой активатор плазминогена
vWf	Фактор Виллебранда