

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ  
им. Академика Я.Х.Туракулова

**ХАЛИМОВА З.Ю. ЖАББОРОВА Г.М., ИССАЕВА С.С.**

**Ташкент 2025 г.**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Начальник управления науки и  
образования д.м.н., профессор

\_\_\_\_\_ У.С.Исмаилов  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

**ХАЛИМОВА З.Ю., ЖАББОРОВА Г.М., ИССАЕВА С.С.**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ  
ВОПРОСА КАРДИО-ВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ  
СИНДРОМЕ КУШИНГА**

**Ташкент 2025 г.**

**Авторы:**

**Халимова З.Ю., Жабборова Г.М., Иссаева С.С.**\_\_\_\_\_

**Составитель:**

**Халимова З.Ю.** - д.м.н., профессор, заместитель директора по науке и по подготовке кадров РСНПМЦЭ МЗ РУз;

**Жабборова Г.М.**-к.м.н. врач эндокринолог отделения Диабетической нефропатии РСНПМЦЭ МЗ РУз.

**Иссаева С.С.** - к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела «Нейроэндокринология с хирургией гипофиза» докторант РСНПМЦЭ МЗ РУз;

**Рецензенты:**

**Урманова Юлдуз Махкамовна** - д.м.н., Профессор кафедры клинических дисциплин Университета Альфраганус.

**Наримова Гулчехра Джуманиязовна**– д.м.н., И.О заместитель директора по лечебной части РСНПМЦЭ МЗРУз им. академика Ё.Х.Туракулова

В монографии обобщены результаты исследовательской работы по изучению Кардиоваскулярных осложнений у больных с синдромом Кушинга, представлена структура кардиоваскулярных поражений у больных с Синдромом Кушинга в зависимости от возраста, пола больных, типа и продолжительности болезни, исследована частота смертельных исходов у больных с СК по РУз с учетом пола, возраста больных, стадии продолжительности и вида СК, оценена роль ростового фактора дифференциации-15 в развитии и исходах кардиоваскулярных событий у больных с СК,

Монография предназначена для специалистов - эндокринологов, терапевтов , врачей общей практики.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>8</b>
<b>ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ ВОПРОСА КАРДИО-ВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ КУШИНГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.</b>
§1.1. Распространенность, смертность при синдроме Кушинга .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
§1.2. Особенности кардиоваскулярных осложнений при синдроме Кушинга.....	29
<b>ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЁННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>35</b>
§2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования .....	35
<b>ГЛАВА III. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>38</b>
§3.1. Характеристика клинико-anamnestических особенностей больных с синдромом Кушинга.....	38
§3.2. Анализ случаев смерти у больных с синдромом Кушинга по Республике Узбекистан .....	42
§3.3. Распространенность кардиоваскулярных нарушений у больных с СК.....	77
§3.4. Характеристика сердечно-сосудистой системы у больных с СК.....	82
§3.5. Сравнительная характеристика ЭКГ и Эхо-ЭКГ показателей по группам .....	84
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>87</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>99</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АКТГ	–	адренкортикотропный гормон
АД	–	артериальное давление
АОЯК	–	Американское общество ядерной кардиологии
ВЖТ	–	висцеральная жировая ткань
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВПМ	–	визуализация перфузии миокарда
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
ДЭ	–	дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	–	индекс массы тела
ИН	–	инциденталомы надпочечника
ИВО	–	индекс висцерального ожирения
ИОПВ	–	изменение опосредованной потоком вазодилатации
ИХЛА	–	иммунохемилюминесцентный анализ
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КВО	–	кардиоваскулярные осложнения
ККТА	–	коронарная компьютерная томографическая ангиография
КМР	–	кардиометаболический риск
КР	–	коронарный резерв
КСП	–	количественное соотношение потоков
КТ	–	компьютерная томография
КТе	–	комбинированная терапия
КСПН	–	конечная стадия почечной недостаточности
МАГ	–	магистральные артерии головы
ММЗ	–	маркер микрососудистого заболевания

МР	–	менделевская рандомизация
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МПД	–	малая проба с дексаметазоном
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
МТ	–	медикаментозная терапия
ОБ	–	объем бедер
ООН	–	Организация Объединенных Наций
ОР	–	относительный риск
ОТ	–	объем талии
ОТ/ОБ	–	Индекс
ОТС	–	относительная толщина стенки
ОФЭКТ	–	однофотонный эмиссионный компьютерный томограф
ОШ	–	отношение шансов
О-ХС	–	общий холестерин
ОЭД	–	областной эндокринологический диспансер
ПАПД	–	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПКИ	–	проспективное когортное исследование
ПОМК	–	проопиомеланокортин
ПСМ	–	перфузионная сцинтиграфия миокарда
ПЭТ	–	позитронно-эмиссионная томография
РА	–	ретинолевая кислота
РИА	–	радиоиммунный анализ
РКИ	–	рандомизированное плацебо контролируемое исследование
РЛЖ	–	ремоделирования левого желудочка
РСКК	–	резерв скорости коронарного кровотока
РФП	–	радиофармпрепарат
СИБС	–	стабильная ишемическая болезнь сердца
СКТ	–	стресс-компьютерная томография

СН	–	сердечная недостаточность
СО	–	стандартное отклонение
ССО	–	сердечно-сосудистые осложнения
ССМР	–	сердечно-сосудистый магнитный резонанс
ССР	–	сердечно-сосудистый риск
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
СЭК	–	скоростью экстракции кислорода
ТДГ	–	тканевая доплерография
ТИКА	–	толщина интимы каротидных артерий
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ФРК	–	фракционный резерв кровотока
ЭД	–	эндотелиальная дисфункция
ЭМБ	–	эндомиокардиальная биопсия
ASCVD	–	Absolute Cardiovascular Disease Risk Calculator
EVINCI	–	Оценка интегрированной визуализации сердца для выявления и характеристики ишемической болезни сердца
GPx	–	глутатионпероксидаза
NT-proBNP	–	N-концевой прогностический натрийуретический пептид
s-TNFR	–	рецептор растворимого фактора некроза опухоли
hsCRP	–	высокочувствительный С-реактивный белок
SBC	–	Бразильское кардиологическое общество

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, снижение и предотвращение распространения хронических заболеваний на различных уровнях среди населения «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»<sup>1</sup>, оказание медицинской помощи населению в нашей стране, а также «...совершенствование научно-исследовательской деятельности в направлении эндокринологии, повышение научного потенциала работников сферы...»<sup>2</sup>.

Настоящее научное исследование направлено на решение задач, обозначенных, в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистан на 2022–2026 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» , № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и №ПП-102 от 1 января 2022 года «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической

---

<sup>1</sup> Указ президента Республики Узбекистан №ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы» от 26 января 2022 года

службы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Синдром Кушинга (СК; эндогенный гиперкортицизм -ЭГ) — комплекс клинических симптомов, обусловленных длительным воздействием кортикостероидов на организм вследствие их избыточной эндогенной продукции. Доказано, что гиперкортицизм негативно сказывается на здоровье и качестве жизни пациентов независимо от фазы болезни-активная или ремиссия. Более того СК связан со значительной заболеваемостью, инвалидностью, и высокой смертностью. «...Эпидемиологические данные о гипертонии, связанные с СК, в значительной степени ретроспективны и свидетельствуют, что 70-85% взрослых пациентов СК страдают гипертонией, в то время как лишь 20% пациентов, с экзогенным гиперкортицизмом имеют АГ...»<sup>3</sup> Специфической особенностью гипертонии, связанной с эндогенным СК является отсутствие существенной разницы в полах ее взаимосвязи от видов степени эндогенного гиперкортицизма.

Во всем мире были проведены обширные научные исследования и установлено что, Синдром Кушинга (СК) ассоциируется с 2-5-кратным увеличением смертности по сравнению с общей популяцией, обусловленный в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений. СК характеризуется многоплановой клинической картиной, осложненной несколькими сопутствующими заболеваниями- артериальной гипертензией, висцеральным ожирением, сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией с настройкой метаболического синдрома. Однако, гипертония, связанная с СК, является не просто компонентом метаболического синдрома и проявляет несколько особенностей -

---

<sup>3</sup> Pivonello R, et al. 2022; Rossi GP, 2019; Valassi E, et al. 2021

развивается рано, сохраняется длительно после клинической и гормональной ремиссии болезни.

Анализ изучения проблемы показал, что из узбекских ученых проф. Халимова З.Ю., д.м.н. Наримова Г.Дж. выполнили ряд важных научных исследований у лиц, страдающих синдромом Кушинга в вопросах эпидемиологии заболевания, изучения распространенности различных осложнений, причин смертности. К.м.н Мирсаидова У.А. выполнила исследование по изучению клинико - экономических аспектов применения десмопрессинового теста в диагностике и прогнозировании исходов АКТГ-ЗСК. Вместе с тем, до сих пор научных исследований в сфере изучения структур кардиоваскулярных поражений у больных с Синдромом Кушинга в зависимости от возраста, пола больных, типа и продолжительности болезни,

исследования частоты смертельных исходов у больных с СК по РУз с учетом пола, возраста больных, стадии продолжительности и вида СК, в нашей стране не проводилось. Все вышеуказанные послужили причиной для проведения настоящего исследования.

## **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ ВОПРОСА КАРДИО-ВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ КУШИНГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **Распространенность, смертность при синдроме Кушинга**

Синдром Кушинга - редкое заболевание с ежегодной заболеваемостью 2–3 случая на 1 миллион, из которых на доброкачественные аденомы надпочечников приходится 0,6 случая на миллион. Соотношение женщин и мужчин составляет 3:1. Предварительные данные указывают на высокую долю субклинического синдрома Кушинга (ССК) в определенных группах

риска, таких как пациенты с сахарным диабетом 2 типа или остеопорозом. Клинические последствия этих наблюдений в настоящее время неясны. Лечение первой линии остается хирургическое вмешательство при явном заболевании и ремиссия достигается у 65-85% пациентов с АКТГ-ЗСК. Однако, поздние рецидивы встречаются до 20% и риск, не стабилизируется даже после 20 лет наблюдения. В большинстве исследований наблюдается 2-3-кратное увеличение смертности, вероятно, это ограничивается теми пациентами, у которых не было достигнуто первоначального излечения [8; с.1465-1478].

СК характеризуется многоплановой клинической картиной, осложненной несколькими ассоциированными заболеваниями, артериальной гипертензией, висцеральным ожирением, нарушением углеводного обмена (сахарным диабетом, НТГ), дислипидемией с развитием метаболического синдрома [1; с 29-34, 3; с. 48-75, 40; с. 327-339]. Однако, гипертензия, связанная с ЭГ, является не только компонентом метаболического синдрома, а проявляет ряд особенностей -развивается рано и сохраняется длительно даже после клинической и гормональной ремиссии болезни [2; с.161-163, 41; с. 1381-1391].

Эпидемиологические данные о гипертензии, развившиеся у пациентов с синдромом Кушинга, в значительной степени ретроспективны и свидетельствуют о том, что 70-85% взрослых пациентов СК имеют АГ, в то время как лишь 20% пациентов, с экзогенным гиперкортицизмом страдают гипертензией [49; с. 385-486, 50; с. 2295-2309, 51; с. 859-865].

Специфической особенностью гипертензии, связанной с эндогенным СК [47; с. 327-339, 48; с. 1381-1391, 49; с.2295-2309], является отсутствие существенной разницы в полах, ее взаимосвязи от видов и степени эндогенного гиперкортизолизма. Было

обнаружено, что значения АД не коррелирует с уровнями циркулирующего кортизола [31; с. 1994-1998, 53; с. 221-227]. Тем не менее, у детей с СК выявлена разница в распространенности систолической гипертензии в АКТГ -независимым (74%) и АКТГ -зависимым СК (44%), несмотря на кажущуюся аналогичную степень гиперкортизолизма, и продемонстрирована положительная корреляция между АД и уровнями циркулирующего кортизола [4; с.24-28, 30; с.2002-2694]

Известно, что независимым предиктором смертности у пациентов с СК является артериальная гипертензия (АГ) [39; с.717-725]. СК ассоциируется с повышенной смертностью от мультисистемного риска, который уже повышен за несколько лет до постановки диагноза, подтверждая, что это вызвано избытком кортизола. По сравнению с контрольной группой у пациентов с активным заболеванием степень риска составляет 6,0 (2,1-17,1) при сердечной недостаточности и 2,1 (0,5-8,6) при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Повышенная распространенность гипертрофии левого желудочка и концентрического ремоделирования последовательно обнаруживаются при СК [7; с. 23, 35; с.2275-2279].

Исследованиями E. Zoran, R. Parminder, и др.. подтверждается тот факт, что вторичные формы гипертонии вызванные гормональными заболеваниями, первичный гиперальдостеронизм (ПА), гормонально активная феохромоцитома / параганглиома (ФПГГО) и синдром Кушинга (СК) являются одними из самых сложных для диагностики и требуют специальных знаний, а также сложно оценивать их распространенность. Поиск путей снижения сосудистых катастроф и коронарных осложнений при СК является задачей первостепенной важности при ведении больных с артериальной гипертонией (АГ) [35; с. 768-777].

Ntali Georgia, Grossman Ashley, Karavitaki Niki подчеркивают, что ожирение и метаболические нарушения, гипертония и сердечно-сосудистые осложнения, гиперкоагуляция/тромбоэмболия, психоневрологические, мышечно-скелетные и иммунные последствия остаются наиболее серьезными проблемами СК. Сердечно-сосудистые события и иммуносупрессия являются основными причинами смерти при СК, что требует раннего вмешательства, когда это возможно [16; с.309-314].

По данным новозеландских авторов, нелеченый СК связан со значительной заболеваемостью и смертностью. Авторы исследовали смертность и заболеваемость СК в Новой Зеландии [8; с.1701-1709]. Общенациональное ретроспективное обследование пациентов с СК в период с 1960 по 2005 гг., проводимое в четырех основных эндокринологических службах, охватило всего 253 случая. Приблизительная распространенность и заболеваемость СК составили 79/миллион и 1,8 /миллион/год. Средний возраст на момент обращения составил 39 лет, а средняя продолжительность наблюдения - 6,4 года (диапазон 0–46). В целом, 89% достигли биохимического излечения при последнем наблюдении, а > 90% достигли биохимического излечения СК от аденомы надпочечников и гипофиза. Авторы пришли к выводу, что СК ассоциируется как с высокой смертностью, так и с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, даже если показатели биохимического излечения составляют от 80% до 90%.

Хроническое воздействие высоких уровней глюкокортикоидов при синдроме Кушинга (СК) часто связано с изменениями в системе гемостаза и выражением протромботических фенотипов. Сообщалось о повышенной частоте как атеротромботических, так и венозных тромбоэмболических событий (ВТЭ) у пациентов с СК. В целом сердечно-сосудистые осложнения у этих пациентов вызывают

пятикратное увеличение смертности по сравнению с нормальным населением [11; с.2277-2284]. Таким образом, хотя у пациентов с СК были обнаружены многочисленные нарушения в системе гемостаза, лежащие в основе протромботических состояний полностью не выяснены. В нескольких исследованиях документально подтверждены высокие уровни  $\text{FVII}$  и фактора фон Виллебранда, свидетельствующие об усилении образования тромбина и снижении фибринолитической активности. Тем не менее, неясно, в какой степени эти изменения способствуют смещению гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции и экспрессии тромбофильных фенотипов. Необходимы более масштабные исследования, чтобы разработать стратегии профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СК, а именно: 1) сосудистые аномалии и эндотелиальная дисфункция, 2) гиперкоагуляция и 3) застой, могут играть различную роль в патогенезе протромботического состояния у пациентов с СК. [11; с.2277-2284].

Многоцентровое исследование, выполненное в Сербии (2020 г.), свидетельствует о повышении смертности от СК в 1,8–7,4 раза. Это объясняется наличием комбинаций нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СК [например, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и сахарный диабет 2 типа (СД2)]. Таким образом, практически все пациенты с СК имеют метаболический синдром (МС), который представляет высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на относительно молодой и средний возраст, многие пациенты с СК демонстрируют «высокий» или «очень высокий» риск ССЗ (т. е. риск серьезного сердечно-сосудистого события > 20% в следующие 10 лет). В текущих рекомендациях СК также рассматривается как фактор риска - расслоение аорты и доказательства, подтверждающие

включение СК в список состояний с высоким риском ССЗ. [28; с.12-24].

По данным американских авторов, СК связан с повышенной заболеваемостью и смертностью обуславливаются ССЗ, сепсис и тромбоэмболией особенно эктопическом СК и адренкортикальной карциноме, которые представляют самый высокий риск смертности среди причин СК. Своевременная диагностика и лечение, а также специальный мониторинг и лечение сопутствующих заболеваний имеют важное значение для снижения риска смертности от СК. [24; с.313-333].

Более того итальянские исследователи подчеркивают о наличие метаболических нарушений и повышенного риска ССЗ уже у пациентов с субклиническим синдромом Кушинга. Пациенты оценивались каждые 18-30 месяцев в течение первых 5 лет (средний период наблюдения 7,5 [SD 3,2] лет, диапазон от 26 месяцев до 15 лет). К концу периода наблюдения 114 пациентов имели стабильные несекретирующие ИН, 61 имели либо стабильный промежуточный фенотип, либо субклинический СК, а у 23 пациентов характер секреции ухудшился. По сравнению с пациентами со стабильными несекретирующими инциденталомами надпочечников выживаемость по сердечно-сосудистой смертности была ниже у пациентов со стабильным промежуточным фенотипом или субклиническим СК (97,5% против 78,4%;  $p = 0,02$ ) и у пациентов с ухудшенными паттернами секреции (97,5% против 60,0%;  $p = 0,01$ ). [13; с.396-405].

Авторы из Болгарии Мария Янева и др. [55; с. 621-627]. Изучив 386 случаев смертности от СК за 45 лет установили, что существенными предикторами смертности СК были: активность болезни на момент смерти, возраст, мужской пол, и общая продолжительность активного заболевания.

К более позитивным выводам пришли авторы из нескольких центров в Италии, показавшие в 2014 г после анализа 75 больных с СК, что успешное хирургическое лечение гиперкортизолизма значительно улучшает сердечно-сосудистый риск и может снизить уровень смертности. Пациенты со стойким заболеванием имеют повышенную заболеваемость и смертность по сравнению с пациентами в стадии ремиссии. [52; с.127-136].

В 2020 г было опубликовано результаты многоцентрового исследования, выполненного в Италии. [44; с.150-163]. Авторы проанализировали 628 пациентов с АГ, разделенных на две группы: 471 нефункциональная аденома надпочечника (НАН) и 157 СК. После длительного наблюдения они зарегистрировали впервые возникшие ССЗ, такие как инфаркт миокарда (ИМ), чрескожное стентирование и хирургическое шунтирование (ЧТА / АКШ), инсульт, общую/сердечно-сосудистую смертность. Кроме того, пациенты с СК подвергались хирургическому или фармакологическому лечению.

Как отмечают Андреа Довио и др., у пациентов с СК уровень смертности в четыре раза выше, чем у лиц того же возраста и пола, без СК, в основном из-за сердечно-сосудистых событий. Авторы связывают высокий коронарный риск с повышенным уровнем остеопротегерина вследствие избыточной резорбции костной ткани при гиперкортицизме [15; с.2006-2283].

В 2015 г были опубликованы результаты многоцентрового исследования, выполненного в Индии. Цель исследования – оценить влияние новых факторов в развитии атеросклероза при СК. Всего 22 пациентки с СК и 33 здоровых женщины контрольной группы прошли оценку фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), воспалительных цитокинов (интерлейкин [IL] -6, IL-1 $\beta$ , рецептор растворимого ФНО [s-TNFR] -1 и sTNFR2), глутатионпероксидаза (GPx; мера окислительного стресса), толщина

интимы каротидных артерий (ТИКА; мера атеросклероза) и процентное изменение опосредованной потоком вазодилатации (% ИОПВ) плечевой артерии как мера эндотелиальной дисфункции (ЭД). Это исследование подчеркивает повышенную ТИКА и эндотелиальную дисфункцию при СК, связанную с измененной воспалительной средой. sTNFR1 и GPx могут прогнозировать ТИКА у женщин с СК.

Датские исследователи в 2012 г отметили, что данных о смертности, связанной с болезнью Кушинга (БК) и синдромом Кушинга (СК), мало. Авторы выполнили метаанализ в семи электронных базах данных по данному вопросу. Шестьдесят шесть статей были отобраны для анализа и 7 включены в окончательное исследование. Было установлено, что АКТГ-ЗСК, в отличие от АКТГ-НСК из-за доброкачественной аденомы надпочечника, ассоциируется с повышенной смертностью, в случае отсутствия первоначального хирургического лечения [18; с.278-282].

По мнению Dekkers Olaf M, и др, не было проведено достаточно крупных когортных исследований для оценки мультисистемных эффектов СК. Авторы изучили риски смертности, ССЗ, переломов, пептических язв и инфекций у пациентов с СК до и после лечения. Исходными данными было все население Дании (с 1980 по 2010 год). Включено 343 пациента с СК и 34 300 контрольных. Смертность была вдвое выше у пациентов с СК (ОР 2,3, 95% ДИ 1,8–2,9) по сравнению с контрольной группой. Пациенты с СК имели повышенный риск венозной тромбоэмболии, инфаркта миокарда, инсульта, пептического язвы, переломов и инфекции. Смертность и риск инфаркта миокарда оставались повышенными в течение длительного периода наблюдения. Смертность и риски острого инфаркта миокарда, венозной тромбоэмболии, инсульта и инфекций были одинаково увеличены при АКТГ-ЗСК и АКТГ-НСК. Авторы сделали

вывод, что несмотря на явно доброкачественный характер заболевания, СК связан с повышенной смертностью и мультисистемной заболеваемостью еще до диагностики и лечения [11; с.2277-2284]. Синдром Кушинга осложняется рядом сопутствующих заболеваний: системной артериальной гипертензией, висцеральным ожирением, нарушением толерантности к глюкозе дислипидемией, что обуславливает метаболический синдром.

Тем не менее, артериальная гипертензия, связанная с СК, является не просто компонентом метаболического синдрома, связанного с СК, но и имеет несколько особенностей, развивается на ранней стадии и может сохраняться через несколько лет после клинической и гормональной ремиссии заболевания

СК ассоциируется с 2-5-кратным увеличением смертности по сравнению с населением в целом, в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений [49]. Кортикостероиды играют важную роль в поддержании нормальной работы сердечно-сосудистой системы. Под влиянием глюкокортикоидов повышается сосудистый тонус, чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливается прессорное действие ангиотензина-II, уменьшается проницаемость капилляров, поддерживается нормальный тонус артериол и сократимость миокарда. Под влиянием ГК нарушается электролитный, энергетический и белковый обмен в сердечной мышце развивается электролитно-стероидная кардиопатия. Избыток стероидных гормонов в организме ведет к развитию в миокарде некротических изменений, которые могут привести к острой сердечной недостаточности. ГК вызывают выраженные катаболические процессы в поперечно-полосатой мускулатуре и более слабые в тонических мышцах. Мышцы сердца и диафрагмы резистентны к катаболическому действию кортикостероидов. Под влиянием кортизола вес мышцы сердца увеличивается К длительному

катаболическому действию кортизола более чувствительны поперечно-полосатые мышцы с низким уровнем белкового синтеза. Это подтверждается тем, что денервация скелетной мышцы, снижая в ней синтез белка, вызывает усиление деструкции мышечной ткани. Кортизол повышает уровень липидов, циркулирующих в крови. При непродолжительном введении кортизола этот неблагоприятный эффект частично нейтрализуется тем, что кортизол понижает диффузию холестерина в сосудистую стенку. Однако продолжительный избыток кортизола в крови ускоряет развитие атеросклеротического процесса [6].

Гипоталамус-гипофиз-надпочечниковая ось (ГГН), которая отвечает за циркадный ритм эндогенной секреции кортизола, способствует циркадному ритму кровяного давления (А/Д) и дисрегуляция ГГН была предложена в качестве одного из фактора, участвующей в патогенезе эссенциальной гипертензии (ЭГ). Известно, что назначения экзогенных кортикостероидов, которые имеют место у 1% взрослого населения при различных клинических состояниях, значительно влияют на это равновесие и связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [43].

70-85% взрослых и 50-78% детей и подростков с ЭГ имеют АГ (1.2%)

20% лиц принимающие ГКС страдают АГ (6.7%)

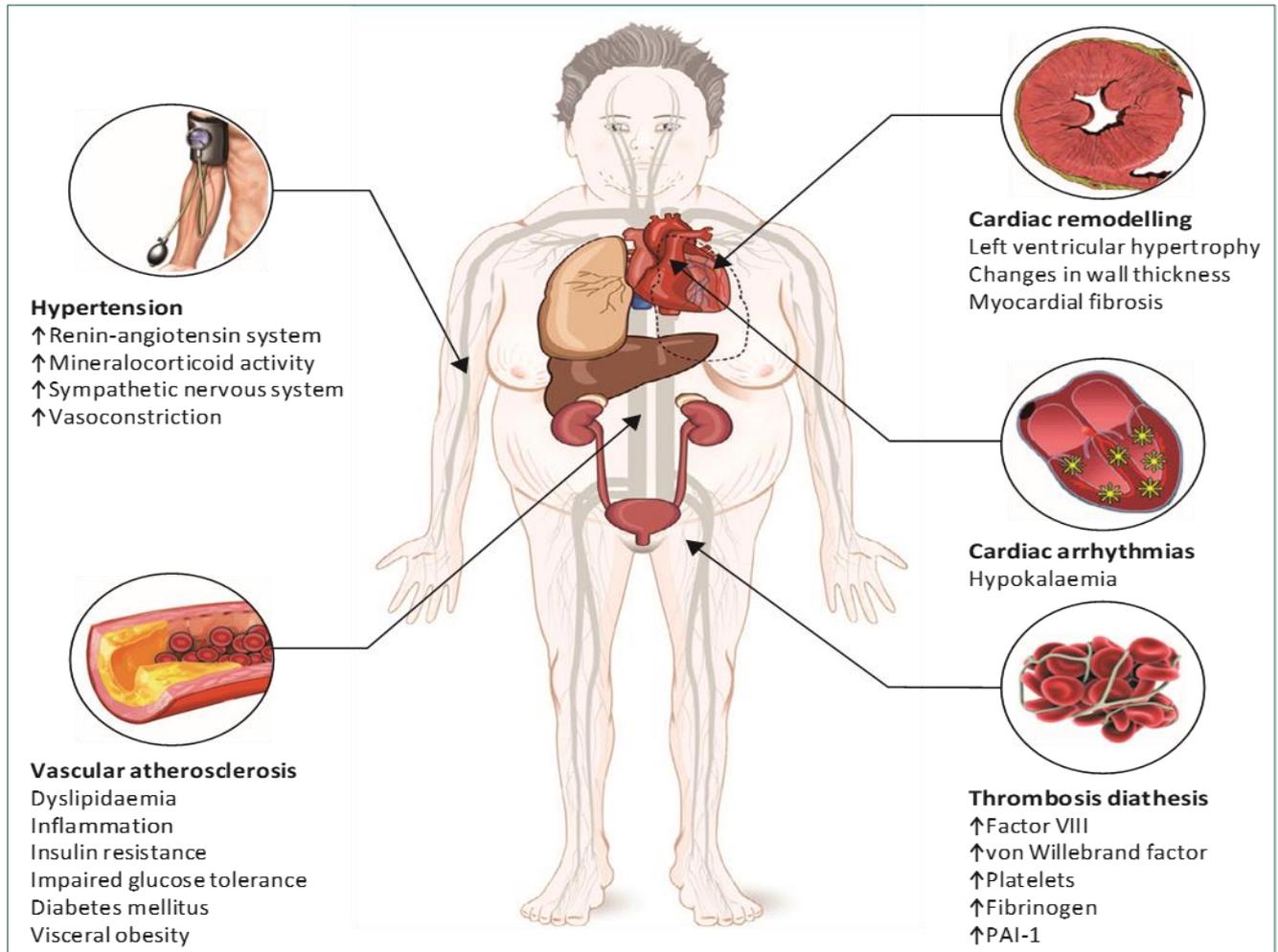
АГ при СК не имеет половых различий

74% пациентов при АКТГНез.СК и 44% при АКТГЗСК имеют АГ

### **Патогенез АГ при синдроме Кушинга.**

#### **Механизмы:**

- ренин-ангиотензиновая система (РАС)
- минералокортикоидная активность
- Симпатическая нервная система
- вазорегуляторная система



Rosario Pivonello et .al. J. Lancet Diabetes Endocrinol 2016. Complications of Cushing's syndrome: state of the art

Механизмы участвующие в патогенезе гипертонии СК. Повышенная активность или концентрации РААС. Ангиотензиноген. Прессорный ответ на ангиотензин II Ангиотензин рецептор II тип 1А.

**Минералокортикоидная активность**

11βгидроксистероиддегидрогеназы типа 2, увеличение объем плазмы Симпатическая нервная система агонисты вазорегуляторной системы циркулирующий эндотелин1. Эритропоэтин у пациентов получающих лечение по СК. Циркулирующий предсердный натрийуретический пептид. Мочевая киназазель, I, II, нейтральная эндопептидаза

Сниженная активность предсердного натрийуретического пептида. Вазорегуляторная система ПЦР-активность предсердного натрийуретического пептида. Выработка проста-оксида в моче.

Выделенный из мочи простагландин E-2. Протекалин в моче-2.  
Простациклин2

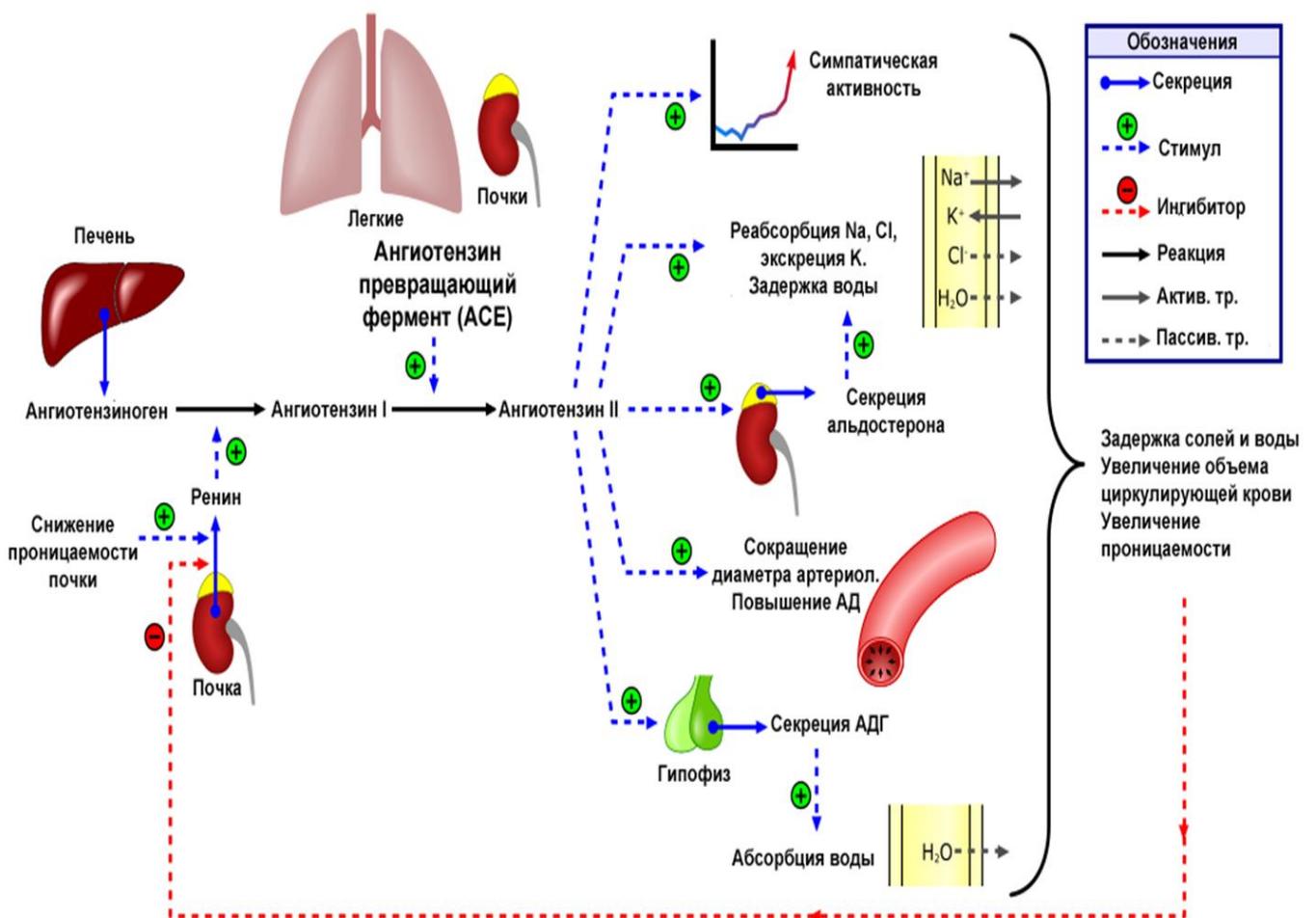
Гипертония, ремоделирование сосудов и атеросклероз являются результатом взаимодействия нескольких механизмов, регулирующих объем плазмы, периферическое сосудистое сопротивление и сердечный выброс, которые усиливаются при СК. Механизмы включают РААС, минералокортикоидную активность, симпатическую нервную систему и вазорегуляторную систему. Гипокалиемия повышает риск развития злокачественных желудочковых аритмий. Провоспалительный статус, измененный ангиогенез, гиперинсулинемия и дислипидемия - все это способствует увеличению толщины интимы, развитию концентрической гипертрофии левого желудочка, нарушению диастолического наполнения и фиброзу миокарда. При синдроме Кушинга часто отмечается значительное повышение концентраций фактора VII, фактора Виллебранда и тромбоцитов, а также сокращение времени активированного частичного тромбопластина. PAI-1-ингибитор активатора плазминогена типа 1.

### **Ренин -ангиотензиновая система**

Одной из наиболее широко исследованных и важных механизмов среди предполагаемых причин АГ при СК является РААС.

Ангиотензиноген почти всегда повышается из-за стимуляции синтеза в печени, тогда как ренин может подавляться, как и ожидалось, или часто в норме, что неуместно ввиду повышенной активности минералокортикоидов, связанной с СК. Сообщалось, что уровни циркулирующего ангиотензина II в норме, но число рецепторов ангиотензина II (тип 1A), увеличилось, а усиленный прессорный ответ на инфузию ангиотензина II был описан при СК. Подтверждающие данные об участии ангиотензиновых путей получены в результате острого снижения АД, полученного после перорального введения ингибитора

ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в СК. Тот факт, что введение экзогенных кортикостероидов чаще ассоциируется с подавленным ренином из-за компенсаторного механизма, более не наблюдаемого в эндогенной КС, где ренин часто является ненадлежащим образом нормальным, свидетельствует о том, что длительный гиперкортицизм может вызывать нарушение регуляции сигналов рецептора ангиотензина



Минералокортикоидный рецептор (MR), по-видимому, активируется после насыщения фермента 11 $\alpha$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (HSD2), который превращает кортизол в кортизон, защищая его от связывания кортизола. Глюкокортикоиды, которые в 100–1000 раз превышают уровень альдостерона, могут связываться как с глюкокортикоидами, так и с MR. В физиологических условиях 11P-HSD2

превращает кортизол в кортизон, предотвращая его связывание с MR в тканях-мишенях, таких как почечная кора, толстая кишка, слюнные и потовые железы. Однако кортизол может также связываться с MR, имитирующим действие альдостерона, когда его концентрация превышает способность 11P-HSD2 инактивировать кортизол до кортизона, что приводит к более высокому захвату натрия и экскреции калия на почечном уровне. Последующее увеличение объема крови подавляет секрецию эндогенного ренина.

Молекулярная основа гипертензии, вызванной минералокортикоидами, связана с повышенной активностью эпителиального Na<sup>+</sup> -канала (ENaC). Была выдвинута гипотеза, что активация глюкокортикоидных рецепторов ответственна за усиление ENaC и клубочковой гиперfiltrации, поскольку ни селективные минералокортикоиды, ни антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, по-видимому, не могут полностью обратить действие кортизола. Эти данные могут объяснить, почему пациенты с СК демонстрируют большее улучшение, когда они получают мифепристон, антагонист глюкокортикоидных рецепторов, чем когда они принимают антагонисты MR. Также была отмечена значительная вариабельность активности ферментов; некоторые исследования показали, что существует положительная корреляция между активностью 11P-HSD2 и массой тела.

Таким образом, активация почечных минералокортикоидных рецепторов, по-видимому, не является основной детерминантой гипертензии у большинства пациентов с СК, за исключением тех, у кого чрезвычайно повышен уровень циркулирующего кортизола, когда гиперактивация почечных минералокортикоидных рецепторов способствует дополнительной задержке натрия и жидкости, помимо повышенной экскреции калия и последующая гипокалиемия.

Длительный гиперкортизолизм может вызывать дисрегуляцию сигналов рецептора ангиотензина. Пациенты с СК проявляют большую

чувствительность к ангиотензину II и его прессорной активности на периферических уровнях. Глюкокортикоиды также усиливают действие ангиотензина II как нейротрансмиттера, что приводит к повышению активности симпатических нервов, стимуляции высвобождения вазопрессина и ослаблению рефлекса артериальных барорецепторов [30].

**Симпатическая нервная система,** опосредованная катехоламинергическим путем, считалась важным путем развития гипертонии, связанной с АКТГНСК. Однако только ограниченные контролируемые данные подтверждают это. У пациентов с АКТГЗСК концентрации катехоламинов, включая норадреналин и адреналин, и адренергические рецепторы, по-видимому, не изменились, как фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза, фермент, ответственный за метилирование норадреналина в адреналин. Сообщалось об усилении реакции прессора на адренергические агонисты, но это доказательство является спорным. У пациентов с АКТГЗСК норадреналин и бета-адренергические агонисты изопреналин и изопротеренол вызвал больший ответ, чем у нормотензивных пациентов. В отличие от этого, никаких различий в повышении АД между пациентами с СК и контрольными пациентами не наблюдалось после инфузий селективного агониста альфа1-адренергического рецептора фенилэфрина. Была также исследована вегетативная функция сердца, и было обнаружено, что она нарушена при СК.

Сообщалось, что многие вещества с вазорегуляторными свойствами способствуют гипертонии, вторичной по отношению к избытку глюкокортикоидов. Эндотелин-1 (ЭТ-1), мощный вазоконстриктор, был вовлечен в патогенез ранней гипертонии и преждевременный атеросклероз из-за избытка глюкокортикоидов. На сегодняшний день только одно исследование обнаружило увеличение ЭТ-1 у пациентов с СК, хотя оно не коррелировало с экскрецией кортизола и АД. Интересно, что у более чем половины пациентов циркулирующие уровни ЭТ-1 оставались

повышенными даже после коррекции гиперкортизолизма [30.:549–553. ]что было связано с постоянным повреждением сосудов. Эритропоэтин (ЭПО) опосредует индуцированную глюкокортикоидами вазоконстрикцию дозозависимым образом, но это явление было продемонстрировано только у здоровых людей, остро обработанных экзогенными кортикостероидами, но не существует доказательств глюкокортикоидной регуляции экспрессии гена ЭПО.

Эндотелин-1 (ЭТ-1), мощный сосудосуживающий пептид с митогенным и атерогенным действием на гладкомышечные клетки, играет важную роль в контроле АД при гипертензии, вызванной кортизолом. Он значительно повышается у пациентов с СК, после лечения было отмечено снижение . Высокие уровни ЭТ-1 в плазме, вероятно, способствуют раннему атеросклерозу и его прогрессированию у этих пациентов, хотя корреляции с тяжестью заболевания не обнаружено. Устойчиво повышенные уровни ЭТ-1 в некоторых случаях могут зависеть от остаточного повреждения сосудов. Кроме того, глюкокортикоиды подавляют экспрессию синтазы оксида азота (NOS), которая необходима для адекватной периферической вазодилатации и может привести к повышению уровня АД. Глюкокортикоиды также могут нарушать продукцию других сильнодействующих вазодилататоров в эндотелии сосудов, таких как простаглицлин, простагландины и калликреины. Длительная гипертензия и воздействие глюкокортикоидов приводят к ремоделированию сосудистой сети. Фактически, ангиогенные факторы и факторы роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и инсулин, приводят к более высокому соотношению среды к просвету, толщине среды к толщине стенки, которые ответственны за повышенное сопротивление мелких артерий [38.11:21-30].

Синдром Кушинга также связан с эндотелиальной дисфункцией, которая предшествует развитию атеросклероза. СК связан с измененной плечевой потоковой опосредованной вазодилатацией. Эндотелиальная

дисфункция связана с нарушенной микрососудистой реактивностью, которая, по-видимому, модулируется гипертонией, а также с гипертрофией гладких клеток сосудов и стенокардией мелких артерий. Эти эффекты, вероятно, связаны с провоспалительными действиями минералокортикоидов. У пациентов с СК также наблюдаются структурные отклонения в артериях сопротивления, о чем свидетельствует увеличенное соотношение между медиаторами. Эти аномалии характеризуются гипертрофическим ремоделированием, а не атрофическим ремоделированием, обычно наблюдаемым у пациентов с ЭГ, которые, по-видимому, являются следствием стимулирующих рост кортизола и / или сосудистого окислительного стресса. Однако глюкокортикоиды также могут активировать минералокортикоидный рецептор в клетках гладкой мускулатуры сосудов, который включает митоген-активированные протеинкиназы / внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (MAPK / ERK) -зависимые пути. Все эти данные свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды способствуют сердечно-сосудистой ремоделированию с помощью передачи сигналов минералокортикоидного рецептора независимо от удерживания натрия или циркулирующего альдостерона [41. 26:1307–1309].

### **Тромбозный диатез**

Синдром Кушинга связан с более чем десятикратным повышением риска венозной тромбоэмболии по сравнению с людьми без синдрома Кушинга. Тромбоэмболические события были зарегистрированы у 6–20% пациентов с синдромом Кушинга, особенно на ранних стадиях. послеоперационный период. Повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при синдроме Кушинга, первоначально связанная преимущественно с гипертонией, теперь также приписывается повышенному тромботическому риску. Глюкокортикоиды являются важными физиологическими регуляторами гемостаза и действуют на костный мозг, сосуды и печень. Однако во многих исследованиях не

проводилось различий между действием глюкокортикоидов как таковых и вторичными эффектами ожирения и повреждения органов (204). При синдроме Кушинга происходит множество изменений коагуляции и фибринолиза. Значительное повышение уровня фактора VIII, фибриноген и уровни фактора фон Виллебранда, а также сокращение активированного частичного тромбопластинового времени являются отличительными признаками гемостаза сопровождающиеся увеличением количества тромбоцитов, тромбксана В2 и комплексов тромбин-антитромбин. Сообщалось также о повышении активности эндогенных ингибиторов свертывания крови, вероятно, как компенсаторном механизме повышенного фактора коагуляции. Было описано нарушение фибринолитической способности, которое отражается существенно повышенными уровнями ингибитора активатора плазминогена- .Гемостатические аномалии, по-видимому, улучшаются через 1 год после ремиссии, хотя полностью не нормализуются к острому прямому действию глюкокортикоидов, вероятно, относится более устойчивый непрямой эффект, опосредованный хроническим эндотелиальным повреждением и атеросклерозом. Успешное фармакологическое лечение, похоже, не улучшает состояние гиперкоагуляции, и это можно частично объяснить сохранением метаболического синдрома[45.97: 1303–10]

### **Нарушения метаболизма глюкозы**

Гипергликемия у пациентов с СК возникает из-за нескольких одновременных эффектов глюкокортикоидов на печень, скелетные мышцы, жировую ткань и поджелудочную железу, что приводит к усилению глюконеогенеза, снижению синтеза гликогена и нарушению чувствительности к инсулину. Также могут быть задействованы возрастные и генетические предрасполагающие факторы. NPY, нейропептид Y; GR, рецептор глюкокортикоидов.

### **Патомеханизм**

ГК влияют на гомеостаз глюкозы, в основном за счет индукции глюконеогенеза и нарушения передачи сигналов рецептора инсулина в печени и скелетных мышцах (рис. 2).

Избыток кортизола вызывает увеличение выработки глюкозы в печени: (1) за счет прямого индуцирования экспрессии глюконеогенных ферментов, таких как глюкозо-6-фосфатаза; (2) за счет стимуляции липолиза и протеолиза и, следовательно, предоставления субстратов для глюконеогенеза; (3) противодействуя действию инсулина; и (4) усилением действия гормонов-антагонистов инсулина, особенно глюкагона. Исследования *in vitro* показали, что некоторые из этих эффектов могут быть опосредованы ГК-индуцированной повышенной экспрессией МКР-3 и активацией FOXO1, которые вызывают каскад внутриклеточных событий, которые в конечном итоге приводят к усиленной транскрипции глюконеогенных ферментов. Другие предполагаемые молекулярные механизмы для связанного с ГК нарушения толерантности к глюкозе включают функциональные перекрестные помехи между ГР и X-рецепторами печени, которые, как известно, гетеродимеризуются с ретиноидным X-рецептором, регулируя обмен холестерина и метаболизм глюкозы, а также Путь передачи сигналов PPAR $\alpha$ .

Избыток ГК влияет на поглощение глюкозы и синтез гликогена в скелетных мышцах посредством вмешательства в пострецепторный сигнальный путь рецептора инсулина. В

Нарушение передачи сигналов инсулина также может быть следствием влияния ГК на метаболизм белков и липидов. Действительно, ГК увеличивают распад белка, что приводит к увеличению концентрации аминокислот, которые мешают внутриклеточному пути инсулина, ингибируя фосфорилирование субстрата рецептора инсулина и активацию PI3K. Гиперкортизолизм также связан с усилением липолиза, вызывая повышение

уровня СЖК , что влияет на передачу сигналов рецептора инсулина и, следовательно, на поглощение и удаление глюкозы [41].

### **Особенности кардиоваскулярных осложнений при синдроме Кушинга**

Согласно результатам многоцентрового итало-американского исследования, выполненного в 2019 г, хотя длительная активность заболевания связана с повышенной смертностью и значительной заболеваемостью, клинические признаки и симптомы СК разнообразны и часто неспецифичны, что усложняет диагностику, а также задерживает лечение. Поэтому врачи различного профиля нуждаются в большей осведомленности, чтобы помочь определить, каким больным необходимо пройти биохимический скрининг на избыток кортизола. Пациенты с АКТГ-НСК, в том числе случайно обнаруженные, часто не имеют явных кушингоидных признаков (ожирение, стрии, и т. д.). Однако, последствия длительного воздействия даже незначительного повышения уровня кортизола серьезны, включая повышенный риск диабета, гипертонии, переломов, сердечно-сосудистых событий и смертности [9; с.1097-1109].

Итальянские авторы Гвидо Заватта и др., английские авторы Алан Келсал и др , отмечают, что за последние 20 лет накопился значительный объем литературы о субклиническом гиперкортизолизме (СГК) у пациентов с инциденталомии надпочечников (ИН). Ретроспективные исследования показали, что у этих пациентов наблюдается увеличение сердечно-сосудистых событий и смертности. Для них рекомендовано проведение ночного теста на подавление низких доз дексаметазона и тщательная оценка сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска [56; с. 375-383].

По данным многоцентрового польского исследования, выполненного в 2019 г, хронический избыток глюкокортикоидов при эндогенном СК может вызывать значительную дисрегуляцию выбранных микроРНК, участвующих в контроле биологии эндотелия [27; с.489-495]. Они отмечают, что более высокие уровни кортизола связаны с ССЗ и смертностью у пожилых людей, частично в результате биологического воздействия глюкокортикоидов (ГК) на эндотелиальные клетки, наблюдаемого в экспериментальных условиях. Эти особенности воспроизводятся у пациентов с эндогенным или экзогенным избытком ГК. Обе группы также демонстрируют повышенную частоту ССЗ. ГК также могут отрицательно повлиять на выздоровление после инфаркта миокарда.

По данным многоцентрового исследования США, сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются основной причиной смерти взрослых пациентов с СК. У взрослых с СК смертность от ССЗ в 4-5 раз выше, чем в общей популяции. Даже после того, как пациенты находятся в стадии ремиссии, факторы риска, включая артериальную гипертензию, высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общий холестерин, ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность и повышенная артериальная ригидность, могут оставаться неизменными. Кроме того, ремоделирование сердечно-сосудистой системы может быть одним из постоянных последствий длительного СК и подчеркивает важность раннего выявления и лечения у больных. Метаанализ 14 исследований у взрослых пациентов с СК выявил, что СК значительно связан с субклиническими маркерами атеросклероза и ССР. Было показано, что взрослые пациенты с СК имеют значительно увеличенную толщину интима-медиа сонной артерии и более высокую частоту четко определенных стенок с бляшками, чем в контрольной популяции с теми же факторами риска ССЗ. Кроме того, у взрослых

пациентов с СК наблюдается гипертрофия левого и правого желудочков сердца, а в нижнем левом предсердии наблюдается увеличение фракции выброса и конечного диастолического давления в левом желудочке по сравнению с нормальной популяцией.

Многоцентровое исследование, выполненное во Франции в 2014 г, показало результаты Эхо-ЭКГ у больных с СК. По сравнению с контрольной группой у пациентов с СК были более низкие фракции выброса ЛЖ, ПЖ и ЛП ( $P < 0,001$  для всех) и увеличенная конечная диастолическая толщина сегментов ЛЖ ( $P < 0,001$ ). Лечение гиперкортизолизма было связано с улучшением систолической производительности желудочков и предсердий, что отражалось в увеличении фракции выброса ЛЖ на 15% ( $P = 0,029$ ), увеличении фракции выброса LA на 45% ( $P < 0,001$ ), и увеличении фракции выброса ПЖ на 11% ( $P = NS$ ). После лечения индекс массы ЛЖ и отношение конечной диастолической массы ЛЖ к объему снизились на 17% ( $P < 0,001$ ) и 10% ( $P = 0,002$ ) соответственно. Авторы пришли к выводу, что СК связан с субклиническими бивентрикулярными и систолическими дисфункциями ЛП, которые обратимы после лечения. Несмотря на атрофию скелетных мышц, у пациентов с СК наблюдается повышенная масса ЛЖ, обратимая после коррекции гиперкортизолизма. [25; с.144-153].

Vassiliadi D A, Tsagarakis S сообщили о концентрической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) с увеличением толщины межжелудочковой перегородки при СК, что и привело к нарушению систолической и диастолической функций [54; с. 453-455].

Iwasaki Hiroaki в (2014 г.) отмечает, что у пациентов с СК иногда наблюдается тяжелая гипертрофия ЛЖ, связанная с систолической и диастолической дисфункцией, даже при отсутствии гипертонии и сахарного диабета. При этом, ремиссия гиперкортизолемии может привести к нормализации структурных и функциональных

параметров сердца. Даже повышенное накопление липидов в сердце до фиброза миокарда может быть связано с обратимыми изменениями сердечной морфологии при СК. Своевременно начатое лечение СК, вероятно, имеют решающее значение для профилактики сердечно-сосудистых событий [22;].

Fallo Francesko и др. (2012 г.) оценили коронарный резерв (КР) при СК, изучив 15 пациентов с СК, которые были без клинических признаков ИБС (у 12 была АКТГ-ЗСК, у 3х – АКТГ-НСК) [16; с. 206-213]. КР был получен как отношение скорости диастолического потока к скорости покоя. Сниженный КР (соотношение гиперемия / покой  $\leq 2.5$ ) был обнаружен у 5/15 пациентов с СК и 4/15 из контрольной группы. КР был обратно связан с кортизолом в моче у пациентов с СК ( $\rho$  Спирмена = -0,57,  $P = 0,03$ ), тогда как в группе контроля корреляции не было обнаружено. Таким образом, микрососудистая функция коронарных артерий патологически снижена у значительного числа пациентов с СК без симптомов ИБС и при отсутствии поражения эпикардальной коронарной артерии.

По данным Petramala Luigi и др. за 2020 г., эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) является безопасным методом и дает ценную информацию о физиопатологических процессах, связанных с клиническими отклонениями у пациентов с различными заболеваниями системного характера. В своем обзоре авторы показали самые важные особенности у пациентов с первичным альдостеронизмом (ПА), СК и феохромоцитомой (ФЕО). Они описали микроскопические и ультраструктурные аспекты, которые возникли в результате новейших исследований ЭМБ. Так, при ПА автономная гиперсекреция альдостерона вызывает изменение гомеостаза ионов и воды, внутриклеточную вакуолизацию и отек; интерстициальный отек может быть характерным признаком миокардиальной токсичности. При СК гипертрофия кардиомиоцитов

и миофибриолиз могут быть связаны с более высокой экспрессией атрогина, отметили авторы [46].

По данным многоцентрового проспективного обсервационного исследования, индекс висцерального ожирения (ИВО) был предложен как маркер дисфункции висцеральной жировой ткани (ВЖТ) и связанного с этим кардиометаболического риска (КМР) [12; с.427-450]. В своем исследовании авторы изучили влияние лечения пасиреотидом в течении 1 года на КМР у 16 пациентов с АКТГ-ЗСК из больниц Мессины, Неаполя, Падуи и Палермо (Италия). У всех пациентов оценивали антропометрические, клинические и биохимические параметры и рассчитывали ИВО, тяжесть ВЖТ, шкалу риска по шкале Фрамингема и атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (АССЗ) до и после 6 и 12 месяцев лечения пасиреотидом (1200-1800 мкг / день.). Установлено, что лечение пасиреотидом в течении 1 года значительно снижает ИВО и ВЖТ у пациентов с АКТГ-ЗСК. Эти положительные эффекты на КМР отмечаются, несмотря на отсутствие изменений в оценках риска по шкале Фрамингема и АССЗ.

Henley David E, Lightman Stafford L. отмечают, что сердечно-сосудистые события выше у пациентов с первичным и вторичным гипокортицизмом, получающих «замещающие» дозы глюкокортикоидов. Это объясняется неспособностью точно имитировать суточный ритм кортизола при заместительной терапии ГК и последующем избытке ГК. Эндогенные ГК высвобождаются пульсирующе и этот ультрадианный ритм важен для поддержания гомеостатического контроля через регуляцию транскрипции, зависящую от глюкокортикоидных рецепторов (ГКР), которая быстро реагирует на уровни циркулирующих гормонов. Постоянное воздействие ГК может привести к непрерывной транскрипции, аномальному накоплению мРНК и аномальным уровням

белка. Актуальность кинетических паттернов ГкР-зависимой экспрессии генов *in vivo* еще полностью не выяснена, отмечают авторы [20; с.621-628]

## **ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЁННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования**

По этиологическому фактору пациенты были распределены на 3 группы: 1 гр. – пациенты с АКТГ-зависимым СК- 263 пациента, из которых 178 женщин (67,7%) и 85 мужчин, 2 гр. - с АКТГ-независимым СК – 53 пациента, из которых 42 женщины (79,2%) и 11 (20,8%) мужчин и 3 гр. – пациенты с АКТГ-эктопированным СК- 8 (2,4%) больных, из них 3 (37,5%) мужчин и 5 (62,5%) женщин. Группу контроля составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста (10 мужчин и 10 женщин). (таблица 2.1).

**Таблица 2.1**

**Распределение больных по группам по этиологическому фактору (n=324)**

<b>Диагноз</b>	<b>Муж</b>	<b>Жен</b>	<b>Всего</b>
АКТГЗСК	85	178	263
АКТГНЗСК	11	42	53
АКТГЭСК	3	5	8
Всего	99	225	324

Примечание: АКТГ-ЗСК – АКТГ-зависимый СК, АКТГ-НСК – АКТГ-независимый СК, АКТГ-ЭСК- АКТГ-эктопированный СК

Объектом исследования явились результаты 324 больных с СК проспективного обследования 279 живых больных и ретроспективного анализа 45 умерших пациентов с СК,

обследованных и пролеченных в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова с 2015 года по 2021 гг, а также результаты ежегодного мониторингования состояния пациентов национального регистра больных СК по РУз. Каждый пациент был осмотрен в момент первого обращения и регулярно отслеживался в сроки 3, 6, 12 месяцев и ежегодно в течение указанного периода.

Больные с СК были распределены по возрасту согласно классификации ВОЗ от 2017 г. (таблица 2.2).

## **Таблица 2.2**

**Распределение больных по полу и возрасту в группах (ВОЗ, 2017 г)**

<b>АКТГ-ЗСК</b>			
<b>Возраст, лет</b>	<b>Мужской пол абс (%)</b>	<b>Женский пол абс (%)</b>	<b>Всего абс (%)</b>
0-17 лет	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (1,8%)
18-44 лет	61 (18.8%)	114 (35,1%)	175 (54,1%)
45-59	20 (6.1%)	53 (16.3%)	73 (22,5%)
60-74	2 ( 0.6%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)
75 и ст.	-	-	-
<b>Всего : 263</b>	<b>85(26.2%)</b>	<b>178(55%)</b>	<b>263(81.1%)</b>
<b>АКТГ-НСК</b>			
0-17 лет	1 (0.3 %)	1 (0.3%)	2 (0,6%)
18-44 лет	8 (2.46%)	30 (9.25 %)	38 ( 11.7 %)
45-59	2 (0.6 %)	9 (2.7%)	11 (3,4 %)
60-74	0 ( 0 %)	2 (0.6 %)	2 (0,6%)
75 и ст.	-	-	-
<b>Всего:</b>	<b>11(3.4%)</b>	<b>42(13%)</b>	<b>53(16.3%)</b>
<b>АКТГ-ЭСК</b>			
0-17 лет	0 (0%)	0 (0%)	0 ( %)
18-44 лет	3 (0.9 %)	2(0.6%)	5(1.5 %)
45-59	0( %)	2 (0.6%)	2(0.6%)
60-74	0( %)	1(0.3 %)	1(0.3%)
75 и ст.	( %)	( %)	( %)
<b>Всего: 8</b>	<b>3 (0.9%)</b>	<b>5 (1.5%)</b>	<b>8 (2.4%)</b>
<b>Итого:</b>	<b>99(30.5%)</b>	<b>225(69.4%)</b>	<b>324(100%)</b>

Как видно из таблицы 2.2, доминировало число лиц женского пола – 225 (69,4%), по сравнению с мужчинами – 99 (30,5%), и большую часть составили больные с АКТГ-ЗСК – 263 (81,1%).

Материалом исследования также послужили ретроспективные данные умерших 45 пациентов с СК, из них женщин -24 (53,3%), мужчин-21 (46,6%) (таблица 2.3). Средний возраст на момент установления диагноза умерших мужчин составил  $33,9 \pm 9,14$  лет, у женщин  $34,8 \pm 9,14$  лет, пациенты были в возрасте от 17 до 59 лет.

**Таблица 2.3**

**Распределение умерших больных по полу и возрасту (n=45)**

Возраст	Мужчины, (n=21)		Женщины, (n=24)		Итого		P	Коэф. Крамера
	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
До 18	6	28,5	1	4,2	7	15,5	0,749	0,429
18-44	13	62	19	79	32	71,1		
45-59	2	9,5	4	16,8	6	13,3		
Всего	21	100	24	100	45	100		

Как видно из таблицы 2.3, среди умерших пациентов с СК наиболее часто встречалась возрастная категория от 18 до 44 лет, 32 больных (71.1%), в т.ч – 13 мужчин (62%) и 19 женщин (79%). То есть преобладали лица трудоспособного возраста.

Пациенты состоящие в национальном регистре СК РУз были обследованы согласно международным рекомендациям (2008г.) НИЗ США. Для реализации поставленных задач у исследуемых пациентов дополнительно проводились определение уровня РФД-15 в сыворотке крови, радиоизотопная перфузионная сцинтиграфия миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$  методом ОФЭКТ, ЭхоКГ, УЗДГ БЦА. Были анализированы жалобы, анамнестические данные, течение и исходы болезни. Учитывались семейная предрасположенность к ССЗ (инфаркт миокарда, мозговые инсульты и ГБ). Изучали влияние возраста, пола, степени гиперкортицизма, типа СК (гипофизарный, надпочечниковый и эктопический), продолжительности стадии болезни (активная и ремиссия), и примененных методов лечения (транснозальная аденомэктомия, адреналэктомия и комбинированное лечение). Анализированы смертельные исходы болезни.

### **ГЛАВА III. АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ**

## Характеристика клинико-anamнестических особенностей больных с синдромом Кушинга

В соответствии с поставленными задачами нами было изучено клинико-anamнестические особенности больных с СК в зависимости от причин вызвавших гиперкортицизм.

Результаты анализа показали, что продолжительность СК составила  $11.5 \pm 4.1$  лет, АГ-  $9.2 \pm 1.8$  лет, ИМТ был  $33.7 \pm 3.7$  кг/м<sup>2</sup>. Независимо от причин гиперкортицизма преобладали пациенты женского пола 69.4%; 45.3% больных имели наследственную отягощенность по ССЗ; 27.2%-курение, 73.7% ассоциированные заболевания, в т.ч. 24.3%-ХП, 21.9%-ХПК, 29.3%- ХСН. Более того, 15.6% пациентов имели острые сердечно-сосудистые катастрофы: ПИКС-5.5%, ОИМ-5.2%, ОНМК-4.9% (таблица 3.1).

Следует отметить, что несмотря на наличие специфических проявлений СК, у большинства от 45,9% до 74% пациентов независимо от возраста манифестные жалобы носили сердечно-сосудистый характер при всех видах СК, на фоне главенствующих кушингоидных жалоб (кушингоидный овал лица, неравномерное ожирение, кровоподтеки НМФ и остеалгии (таблица 3.2)

В таблице 3.1. дана клинико-anamнестическая характеристика больных, включенных в исследование.

При обследовании у 125 (38,5%) больных отмечалось усиление верхушечного толчка, усиление тонов сердца, акцент второго тона над легочной артерией. При аускультации также выявлялось функциональный систолический шум на верхушке сердца, в V точке и на легочной артерии. Границы сердца были увеличены влево.

**Таблица 3.1**

**Клинико-anamnestическая характеристика больных,  
включенных в исследование (n=344)**

<b>Признак/показатель</b>	<b>1 группа (n=263) (абс/%)</b>	<b>2 группа (n=53) (абс/%)</b>	<b>3 группа (n=8) (абс/%)</b>	<b>Всего (n=324)</b>	<b>Контроль здоровые n= 20</b>
Женщины/мужчины	178/85	42/11	5/3	225/99	10/10
Основное заболевание: __ СК, n (%)	263(81,1 %)	53 (16,3%)	8 (2,5%)	324	-
Сопутствующее заболевание: __ ХП, n (%)			-/-	79	
__ ХПк, n (%)	67/25,4	12/22,6	-/-	(24,3%)	
— ХСН, n (%)	56/21,3	15/28,3	-/-	71	
— АГ, n (%)	78/29,6	17/32	8/100	(21,9%)	
	178/100	53/100		95 (29,3%)	
				239(73, 7%)	
Наследственная отягощенность по ССЗ, n (%)	88/12	12 /3	2 /3	102 (45,3%) /18 (18%)	2/3
Курение, n (%)	72 (27,3)	13 (24,5)	3(37,5)	88(27,2 )	-
ПИКС, n (%)	14(5,3)	4(7,5)	-/-	18 (5,5)	-
Инфаркт миокарда, n (%)	12(4,5)	5/(9,4)	-/-	17 (5,2)	-
ОНМК, n (%)	10 (3,8)	6 (11,3)	-/-	16 (4,9)	-
Давность АГ, лет	9,2±2,4	7,8± 1,2	10,5±1,8	9,2 ± 1,8	-
Давность СК, лет	15,5±2,4	8,1±2,7	2,1±1,3	11,5 ±4.1	-
ИМТ, кг/м2	34,5 ±2,1*	33,9 ±1,2*	32,8±1,2*	33,7 ±3,7	21,8±2,3

**Примечание:** АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, – р – критерий достоверности, ХП – хронический пиелонефрит, ХПк – хронический панкреатит

**Таблица 3.2**

**Характеристика жалоб у больных в группах исследования  
(n=324)**

Показатели	Группа АКТГ-ЗСК (n=263)	Группа АКТГ-НСК (n=53)	Группа АКТГ-ЭСК (n=8)	Всего (n=324)
учащенное сердцебиение	202 (76,8%)	32 (60,4%)	6 (75%)	240 (74%)
биение пульса в области шеи	123 (46,7%)	28 (52,8%)	5 (62,5%)	156 (48,2%)
биение пульса в области головы	98 (37,6%)	34 (64,2%)	5 (62,5%)	137 (42,3%)
боли в сердце	115 (43,7%)	29 (54,7%)	5 (62,5%)	149 (45,9%)
боли в сердце стенокардического характера	97 (36,8%)	23 (43,4%)	5 (62,5%)	125 (38,5%)
одышка при ходьбе	90 (34,3%)	20 (37,7%)	5 (62,5%)	115 (35,5%)
головные боли	211(80,2%)	48 (90,5%)	8 (100%)	267 (82,4%)
боли в костях/переломы	178 (67,7%)	44 (83%)	7 (87,5%)	229 (70,7%)
нарушение цикла/снижение либидо	136/78 (51,7%/29,6%)	23/7 (43,4%/3,2%)	5/3 (62,5%/37,5%)	164/88 (50,6%/27,2%)
бесплодие	112 (42,6%)	34(64,2%)	6 (75%)	152 (46,9%)
Изменение внешности	263(100%)	53(100%)	8(100%)	324(100%)
подъемы АД	263 (100%)	53 (100%)	8 (100%)	324 (100%)
Неравномерное ожирение	261 (99,2%)	51 (96,2%)	7 (87,5%)	319 (98,4%)
Кровоподтеки	211(80,2%)	28 (90,5%)	3 (100%)	242 (74,7%)
похудание ног	213(81,3%)	49 (92,4%)	8 (100%)	27 (83,4%)

Нами также были изучены гемодинамические показатели у пациентов исследуемых групп (таблица 3.3.) в группе 1 среднее ЧСС составило в среднем  $72,6 \pm 1,03$  в минуту, показатели же А/Д составили  $163,125 \pm 2,33$  мм рт.ст. систолическое и  $98,25 \pm 1,63$  мм рт.ст. диастолическое давление. Во 2 группе эти показатели соответствовали  $82,3 \pm 3,22$  в минуту и  $154,7 \pm 4,12$  мм рт.ст. систолическое и  $96,9 \pm 2,41$  мм рт. ст. диастолическое давление, что также были достоверны. В 3 группе среднее ЧСС было в пределах  $77,9 \pm 1,69$ , систолическое АД  $149,1 \pm 2,12$ , диастолическое -  $91,3 \pm 2,03$ .

Таблица 3.3

## Показатели гемодинамики у больных в группах исследования

Показатели	Группа АКТГ-ЗСК (n=263)	Группа АКТГ-НСК (n= 53)	Группа АКТГ-ЭСК (n=8)
ЧСС уд/мин	72,6±1,03	82,3±3,22*	77,9±1,69*
А/Д систолическое мм рт.ст.	163,25±2,33	154,7±4,12*	149,1±2,12*
А/Д диастолическое мм рт.ст.	98,25±1,63	96,9±2,41	91,3±2,03

Примечание: n – число обследованных больных;

\*-наличие достоверности по отношению к контролю (\*p<0,05)

Таким образом в исследуемой когорте пациентов с СК наряду со специфическими проявлениями СК уже на ранних стадиях заболевания имелась большая представленность кардиоваскулярных жалоб от 35.5% до 82.4% серьезные гемодинамические отклонения. При этом около 1/3 больных с СК (102 больных) имели наследственную отягощенность по АГ у 29.3% имелась ХСН и 15.7% имели последствия острых сердечно сосудистых катастроф. Все это еще раз явилось основанием для проведения следующих этапов исследования и указывало на наличие высокого кардиоваскулярного риска в исследуемой когорте пациентов.

### Анализ случаев смерти у больных с синдромом Кушинга по Республике Узбекистан

По данным авторов, смертность наиболее высока у пациентов с тяжелым гиперкортизолизмом, персистирующим и эктопическим СК [23; с.313-333], и соответствующее количество пациентов умирает до или в течение 90 дней после начала лечения [54; с.461-472]. Задержка диагностики может быть одной из причин негативных проявлений и сопутствующих заболеваний и высокой заболеваемости у этих

пациентов даже после достижения ремиссии фактического заболевания. Большинство исследований показали, что повышение значений систолического и диастолического артериального давления (АД) у пациентов с СК имеет схожую сущность, а отсутствие естественного физиологического ночного падения (нарушения ритма секреции), которое представляет собой ранний признак, почти наверняка связана с нарушением в циркадном ритме кортизола [43; с.908-914]. Небольшая степень гиперсекреции кортизола, по-видимому, ограничено влияет на АД [30; с.768-777], длительное превышение, связано с развитием гипертензии из-за перестройки сосудов и чрезмерного фиброза.

Поскольку пациенты детского возраста с СК имеют тенденцию проявлять гипертензию даже после ремиссии, у детей есть склонность к ремоделированию сосудов во время активных стадий заболевания, что приводит к стойкой гипертензии даже после излечения болезни. Стабильно высокий уровень АД у этих пациентов также может быть следствием чрезмерной заместительной терапии глюкокортикоидами, назначенной после ремиссии [29; с.2002-2008]. Тот факт, что молодые пациенты подвержены риску остаточной гипертензии и нуждаются в длительном наблюдении, чтобы избежать послеоперационном периоде сердечно-сосудистых заболеваний [19; с.967-976].

Для оценки роли и места кардиоваскулярных осложнений в развитии фатальных исходов при СК нами анализирована структура смертности по данным национального регистра за 19 летний период. Всего было зарегистрировано 45 случая смерти в том числе с АКТГ-ЗСК -37 (82.2%); АКТГ-НСК -5 (11.1 %); АКТГ-ЭСК -3 больных (6.6 %).

Причинами смерти у пациентов с СК явились в основном сердечно сосудистые катастрофы, из которых инфаркт миокарда был установлен у 11 (24.4 %) , острое нарушение мозгового

кровообращения -4 случаях (8.8 %), тромбоэмболия легочной артерии – 12 наблюдений (26.7 %) , последствия гнойных осложнений сахарного диабета – у 6 (13.3 %), Covid 19- у 2-х (4.4 %) кардиocereбральный синдром Шмидта- ИМ+ОНМК – у 10 (22.2%). Т.е. из 45 больных у 37 (82.2%) причиной смертельного исхода болезни были острые сердечно сосудистые катастрофы (таблица 3.7). Анализ частоты смертельных исходов в зависимости от пола и вида эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) приведена в (таблице 3.4).

**Таблица 3.4**  
**Частота смертельных исходов в зависимости от пола и вида ЭГ**  
**(n=45)**

Пол/группа	АКТГ ЗСК (n=37)	АКТГ НЗСК (n=5)	АКТГ ЭСК (n=3)	Всего	P
Мужчины	17 (45,95%)	2 (40%)	2 (66,67%)	21(46.6%)	P=0,749
Женщины	20 (54,05%)	3 (60%)	1 (33,33%)	24(53.4%)	
Всего	37(100%)	5(100%)	3(100%)	45(100%)	

Как явствует из таблицы 3.4, среди умерших лиц преобладали пациенты с АКТГ-ЗСК – 37 случаев (82.2 %). Мужчин было -17 (45.95%), женщин-20 (54.05%), на 2 месте были пациенты с АКТГ-НСК – 5 случая (11.1 %) (мужчин-2 (40%), женщин 3 (60%)) и 3 случая (6,6%) АКТГ-эктопированного СК мужчин-2 (66.67%), женщин- 1 (33.33%). Т.е смертельные исходы одинаково часто встречались у лиц обоего пола.

Для поиска возможных причин, способствовавших разисходов у больных с СК, нами была анализирована частота развития смертей в зависимости от возраста больных и длительности гиперкортизолизма (таблица 3.5) в исследуемых группах. Так, результаты анализа показывают, что возраст манифеста болезни был почти сравним и приходился на молодой возраст от 26 лет при АКТГ-ЗСК, до 36 лет при АКТГ-ЭСК. Фактически средняя

продолжительность жизни больных с СК составила от 6 до 9 лет, и средний возраст умерших больных составил от  $35.0 \pm 12$  лет при АКТГ-ЗСК до  $43 \pm 7.5$  лет при АКТГ-ЭСК. Как явствует из таблицы 3.5 запоздалая диагностика СК несмотря на яркость клинических проявлений составил в среднем от 1.3 года до 3.2 лет.

**Таблица 3.5**

**Изучение частоты смертельных исходов при СК в зависимости от длительности болезни и возраста (n=45)**

Показатели	I группа АКТГ ЗСК (n=37)	II группа АКТГ НЗСК (n=3)	III группа АКТГ ЭСК (n=3)	P
Продолжительность болезни (года)	$9.36 \pm 6.00$	$7.25 \pm 2.36$	$7.00 \pm 7.81$	0,032 P1-2=0,035 P1-3=0,508 P2-3=0,895
Возраст на момент смерти (лет)	$35.0 \pm 12.5$	$37.0 \pm 11.2$	$43.0 \pm 7.55$	0,336 P1-2=0,887 P1-3=0,334 P2-3=0,549
возраст при обращении к врачу (года)	$29.2 \pm 12.2$	$32.0 \pm 9.92$	$37.3 \pm 5.77$	0,528 P1-2=0,954 P1-3=0,511 P2-3=0,734
возраст при манифесте заболевания (лет)	$26.00 \pm 11.8$	$30.8 \pm 9.36$	$36.0 \pm 5.29$	0,295 P1-2=0,644 P1-3=0,375 P2-3=0,737

Необходимо отметить, что у наших пациентов II группы средняя продолжительность жизни от момента начала заболевания составила ( $4.25 \pm 2.36$  лет), хотя по данным литературы известно, что наибольшая продолжительность жизни с улучшением качества жизни наблюдается у пациентов достигших ремиссии после операции кортикостеромы надпочечника и частота смертельных исходов у прооперированных больных с опухолями надпочечников не

отличается от общей популяции. У больных II группы, несмотря на критически укороченную продолжительность жизни из-за отсутствия радикальных способов лечения по желанию пациентов, среднее отставание периода от манифеста до обращения к врачу составило 1.2 года.

Исследование влияния продолжительности на частоту развития смертельных исходов показало, что у больных III группы продолжительность болезни составила  $7.00 \pm 2.81$  лет.

Далее нами анализирована распределение смертельных исходов в зависимости от примененных методов лечения пациентов с СК.

Среди пациентов, умерших от различных осложнений СК преобладающее большинство случаев были больные находившиеся на медикаментозной терапии (т.е. принимавшие ингибиторы стероидогенеза и агонисты дофамина)-17 больных (37%) и после адреналэктомии (АЭ) – 14 больных (31%) и больные после ТАГ составили 22.2% (10 больных). Следует отметить, что больные с тяжелыми осложнениями СК ни в одном случае не находились на монотерапии.

Надо отметить, что медикаментозная терапия не является самостоятельным способом лечения, как это было у наших больных. В то же время как АЭ является другой крайней мерой в терапии больных с АКТГЗСК т.е к нему прибегали, в тех случаях, когда имело место неэффективности всех других существующих методов лечения. В группе больных с АКТГ-ЗСК в 17 из 37 наблюдений (46.6%) пациенты получали только медикаментозную терапию, что само по себе является фактором риска КВО и смертности. Трое пациентов из 45 (6.6%) не получали никакого лечения. Кроме того, 2.2% (1 пациент) получал только химиотерапию.

Таким образом, в 21(46.6%) наблюдениях из 45 больные не получали адекватного лечения основного заболевания. В таблице 3.6 приведены исходы лечения этих больных.

В группе больных с фатальным исходом 26.6% были с достигнутой ремиссией, 60%- не достигавшие ремиссию и 13.3% с рецидивами после ТАГ, т.е фактически на момент смертельного исхода 33 больных из 45 (73.3%) были в активной стадии СК. Более того обращает на себя внимание тот факт, что почти у ¼ больных (26.6%) имелась ремиссия т.е даже достижение ремиссии не является положительным фактором в плане исхода болезни. Как видно из таблицы 3.6, в 1 группе в 24 (75,6%) случаях из 37 не была достигнута ремиссия.

**Таблица 3.6**

**Распределение умерших больных с СК в зависимости от активности процесса**

№	Группа	АКТГЗСК Группа 1		АКТГНС К Группа 2		АКТГЭСК Группа 3		Итого	-ОШ; 95% ДИ -Коэф. Крамер а -Р
		n=3 7	%	n=5	%	n=3	%		
1	ремиссия после лечения длительност ь (мес)	9	24.3 2	2	40.0	1	33.3 3	12(26.6%)	1,0  <0,001
2	не достигнута ремиссия после лечения	24	64.8	1	20.0	2	66.6 6	27(60%)	
3	рецидив после лечения	4	10.8 1	2	40.0	0	00.0 0	6(13.3%)	
	Всего	37	100	5	100	3	100	45(100%)	

Следующим этапом наших исследований был анализ причин смерти в группах больных с СК (таблица 3.7).

**Таблица 3.7**  
**Причина смерти умерших больных с СК (n=45).**

Показатели		АКТГ ЗСК (n=37)		АКТГ НЗСК (n=5)		АКТГ ЭСК (n=3)		Всего	-ОШ; 95% ДИ -Коэф. Крамера -Р
N	Причина смерти	n	%	n	%	n	%		
1	Covid 19 ТЭЛА	1	2.70	1	20.00	0.00	0.00	2(4.4%)	1,47; - 1,62-4,57 0,193 0,196
2	Гнойные осложнения СД	5	13.51	1	20.00	0.00	0.00	6(13.3%)	3,13; 0,182-6,08 0,439 0,003
3	ИМ	10	27.03	1	20.00	0.00	0.00	11(24.4%)	2,85; 1,02- 4,32
4	ИМ+ОНМК	9	24.32	1	20.00	0.00	0.00	10(22.2%)	0,64 0,051
5	ОНМК	4	10.81	0	0.00	0.00	0.00	4(8.8%)	1,82; 0,68- 3,97 0,67 0,034
6	ТЭЛА	8	21.62	1	20.00	3	100.00	12(26.7%)	0,69; 0,509-1,91 0,170 0,254
	Итого	37	100	5	100	3	100	45(100%)	

Как видно из таблицы 3.7, наиболее частой причиной смертности у 1 группы больных был острый инфаркт миокарда 10 случаев (27.03%), у 13 больных был ОНМК (35%), в т.ч инфаркт миокарда с острым нарушением мозгового кровообращения 9 случаев (24.32%), тромбоэмболия легочной артерии у 8 пациентов (21.62%); от гнойных осложнений сахарного диабета 5 пациента (13.51%), Covid

19 был непредвиденным состоянием и стал причиной смерти у 1 пациента из 1 группы (2.70%).

В целом независимо от причинной локализации гиперкортицизма 86.6% случаев смертей развились вследствие сосудистых осложнений, лишь у 13.3% случаев была констатирована гнойные осложнения вторичного стероидного диабета. Для исследования роли влияния степени гиперкортицизма нами анализирована сравнительная их характеристика в зависимости от причины болезни.

**Таблица 3.8**

**Сравнительная характеристика гормональных показателей в зависимости от этиологического фактора СК**

Показатели	АКТГ ЗСК (n=37)	АКТГ НЗСК (n=5)	АКТГ ЭСК (n=3)	P
кортизол в крови 8.00 до лечения (260-720 нмоль/л)	985±245	1197±380	1012±180	0,524 P1-2=0,534 P1-3=0,957 P2-3=0,549
Кортизол в крови 8.00 после лечения (260-720 нмоль/л)	837(663-1031)	948(579-1286)	470(255-685)	0,629 P1-2=0,969 P1-3=0,642 P2-3=0,624
Кортизол в крови 24.00 до лечения (50-350 нмоль/л)	721±293	895±360	867±66,6	0,309 P1-2=0,608 P1-3=0,419 P2-3=0,737
Кортизол крови 24.00 после лечения (50-350 нмоль/л)	454(270-758)	431(50,3-994)	447(241-654)	0,910 P1-2=1,000 P1-3=0,910 P2-3=0,889
Кортизол в суточной моче до лечения (38-208 нмоль/л)	350±90,2	398±76,7	346±57,2	0,544 P1-2=0,542 P1-3=1,000 P2-3=0,539
Кортизол в суточной моче после лечения (38-208 нмоль/л)	335±145	196±150	244±94,0	0,182 P1-2=0,269 P1-3=0,511 P2-3=0,624
АКТГ до лечения (<50 нг/мл)	66,3±17,6	29,0±8,12	149±25,0	<0,001 P1-2<0,001 P1-3=0,014 P2-3=0,063
АКТГ после лечения (<50 нг/мл)	57,1±35,2	27,3±4,03	54,0±15,6	0,048 P1-2=0,043 P1-3=0,990 P2-3=0,153

Анализ показал, что в целом базальные уровни кортизола как до, так и после лечения были значительно выше у больных с АКТГ-НСК и АКТГ-ЭСК, по сравнению с АКТГ-ЗСК. Подобная тенденция наблюдалась в уровнях кортизола в 24.00 и суточного кортизола мочи. Уровни же АКТГ значимо были выше у больных с АКТГ-ЭСК ( $P=0.014$ ) и достоверно ниже у пациентов с АКТГ-НСК ( $P<0.001$ ) по сравнению с больными с АКТГ-ЗСК.

Необходимо отметить, что у данной группы пациентов изначально были высокие значения как кортизола, так и АКТГ, что возможно сыграла роль в развитии фатальных исходов болезни.

**Таблица 3.9**  
**Анализ нарушения углеводного обмена (НУО) у пациентов с СК**

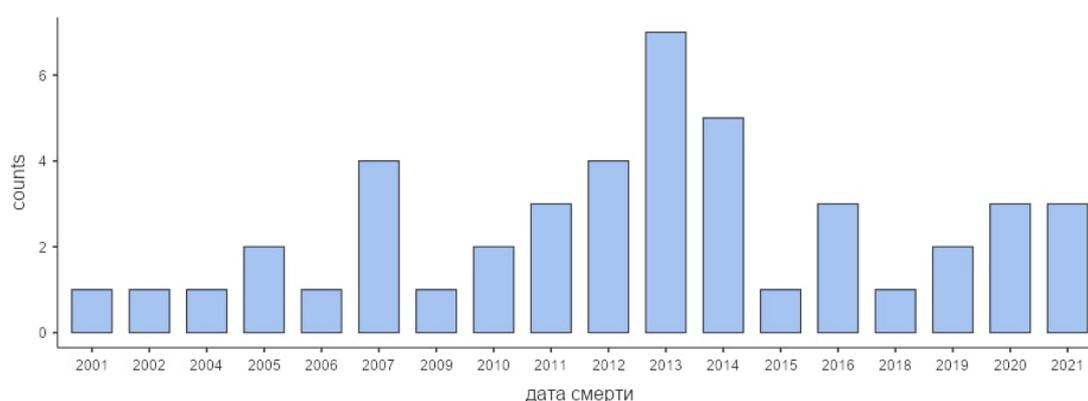
НУО до лечения	АКТГЗСК Группа 1		АКТГНСК Группа 2		АКТГЭСК Группа 3		-ОШ; 95% ДИ -Коэф. Крамера -P
	n=37	%	n= 5	%	n= 3	%	
СД	19	51.35	1	20.00	2	66.67	0,345; 0,812- 1,91 0,0324 0,634
НУО после лечения	АКТГЗСК Группа 1		АКТГНСК Группа 2		АКТГЭСК Группа 3		ОШ; 95% ДИ -Коэф. Крамера -P
	n=37	%	n= 5	%	n= 3	%	
СД	21	56.76	4	80	1	33.33	2,24; 1,34-3,74 0,219 0,001
НТГ	5	13.51	0	0.00	0	0.00	

Сахарный диабет и другие углеводные нарушения были серьезным фактором в прогнозировании отрицательных исходов болезни. При анализе пациентов с СК до лечения, сахарный диабет встречался наиболее больше в 3-й группе больных с АКТГ-ЭСК, составил 66.67% (n=2), после лечения этот показатель в 2 раза уменьшился и составил 33.33% (n=1), что указывало на улучшение

углеводного обмена у данной группы пациентов. В 1-й группе пациентов с АКТГ-ЗСК до лечения пациентов с нарушением углеводного обмена, а именно стероидным диабетом составил 51.35% (n=19), после лечения данное нарушение встречался чаще у этих пациентов, по сравнению с другими группами и составлял 56.76% (n=21), во 2-й группе пациентов до лечения стероидный диабет встречался реже чем в других группах 20.0% (n=1), после лечения составил 80 % (n=5).

Нарушение толерантности к глюкозе до лечения не был ни в 1-й группе, после лечения встречался лишь в 1-й группе пациентов с АКТГЗСК 13.51% (n=5). Так, среди 45 больных умерших от СК, НУО имели место у 26 (57.7%) больных (таблица 3.9).

При анализе смертных случаев у пациентов с СК различного этиологического фактора, во время ремиссии у данных больных стероидный диабет сохранялся у 17.8% пациентов (n=8), нарушение толерантности к глюкозе -2.2% (n=1), дислипидемия -17.8% (n=8), артериальная гипертензия – 13,3 % (n=6).



**Рис 3.1. Анализ частоты смертных случаев по годам среди больных с СК.**

Как видно из рис.3.1, в целом смертность была самая большая и ее частота наблюдалась в 2013 -2014 гг.

Таким образом, подводя итоги выполненного анализа, следует отметить, что наши наблюдения подтверждают данные литературы по

вопросу предикторов смертности от сердечно сосудистых осложнений при СК. Так, большинство авторов сообщают о дислипидемии, нарушениях углеводного обмена, сохраняющейся даже после хирургической коррекции заболевания [14; с. 396-405, 36; с.717-725].

Таким образом, наши исследования и данные литературы показывают, что эти исследования должны продолжаться. У пациентов с СК независимо от этиологии заболевания необходимо проводить этиопатогенетическую терапию, направленную на удаление опухоли. Наиболее частой причиной летальности у больных с АКТГ-ЗСК был острый инфаркт миокарда 10 случаев (27.03%) и в т.ч. инфаркт миокарда с острым нарушением мозгового кровообращения в 1-й группе составил 9 случаев (24.32%), что подтверждает высокий риск кардиоваскулярных осложнений в данной когорте больных

#### **Случай опухоли средостения с АКТГ эктопированным синдромом Кушинга**

**Аннотация.** Представлено описание клинического случая опухоли средостения мужчины 37 лет, с проявлениями синдрома Кушинга. В презентации данного случая описаны особенности течения, трудности диагностики и исхода лечения у молодого пациента с АКТГ зависимым синдромом Кушинга, эктопической природы, не своевременная диагностика и лечение преведший к смерти, в столь молодом возрасте.

**Актуальность.** Синдром Кушинга — комплекс клинических симптомов, характеризующийся высоким содержанием в крови кортикостероидов (гиперкортицизм). Гиперкортицизм представляет собой дисфункцию эндокринной системы. Наиболее грозными и склонными к неуклонному прогрессированию патогенетическими формами синдрома Кушинга остаются классические его варианты:

гипофизарный (связанный с развитием кортикотропинсекретирующей опухоли гипофиза), – занимает не менее 70 % всех случаев заболевания, надпочечниковый синдром Кушинга (обусловлен автономной, т.е. независимой от стимулирующего действия кортикотропина, гиперсекрецией кортизола надпочечниками вследствие их опухолевого поражения или гиперплазии) – охватывает 15-20% случаев и АКТГ-эктопический синдром Кушинга (вызываемый внегипофизарной нейроэндокринной опухолью, синтезирующей адренкортикотропный гормон либо кортиколиберин) – редкое состояние, обеспечивающее 10-15 % всех случаев гиперкортизолемии. Эктопический СК чаще встречается у лиц мужского пола, в возрасте 40-60 лет. Из вариантов эктопической продукции АКТГ один обусловлен злокачественными опухолями, чаще легких. У таких пациентов имеются явные признаки метастазирующей опухоли: потеря массы тела, гипертензия, гипокалиемия и гиперпигментация. Другая разновидность обусловлена более медленно растущими нейроэндокринными опухолями, обозначаемыми как карциноиды (бронхов, тимуса, поджелудочной железы). Больные с карциноидными опухолями, продуцирующими АКТГ, могут иметь такие же клинические проявления и биохимические изменения, как у пациентов с гипофизарным СК. Хроническое введение экзогенных кортикостероидов при различных клинических состояний может вызывать развитие экзогенного КС. Синдром Кушинга ассоциируется с 2-5-кратным увеличением смертности по сравнению с общей популяцией, в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений. Синдром Кушинга действительно характеризуется особой клинической картиной, осложненной несколькими сопутствующими заболеваниями, в том числе системной артериальной гипертензией, а также висцеральным ожирением, нарушением толерантности к

глюкозе и дислипидемией, метаболического синдрома. Однако гипертония, связанная с синдромом Кушинга, является не просто компонентом метаболического синдрома, связанного с СК. Связанная с СК гипертензия проявляет несколько особенностей, развивается рано и может сохраняться через несколько лет после клинической и гормональной ремиссии болезни [2]. АГ при СК у ряда пациентов в различные сроки после радикального лечения сохраняется или рецидивирует, чем обусловлен интерес в последнее время к изучению состояния сердечно-сосудистой системы у этих больных. Поиск путей снижения сосудистых катастроф и коронарных осложнений является задачей первостепенной важности при ведении больных с артериальной гипертонией при СК. СК ассоциируется с повышенной смертностью от мультисистемного риска, который уже повышен за несколько лет до постановки диагноза, подтверждая, что это вызвано избытком кортизола. По сравнению с контрольным контролем у пациентов с активным заболеванием степень риска составляет 6,0 (2,1-17,1) при сердечной недостаточности и 2,1 (0,5-8,6) при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Повышенная распространенность гипертрофии левого желудочка и концентрического ремоделирования последовательно обнаруживаются при КС.

СК обуславливает ряд системных осложнений, как метаболическое ожирение, резистентная АГ, сахарный диабет, остеопороз и низкоэнергетические переломы костей, способствующие повышению сердечно-сосудистой смертности в 4 раза по сравнению с популяцией. При этом основными причинами смертей от кардиоваскулярных осложнений являются ОИМ, ОНМК, застойная сердечная недостаточность и ТЭЛА. Дальнейшее вовлечение скелетной системы также является причиной повышения

инвалидизации и смертности от переломов костей, в том числе и позвоночника.

В марте 2019 года в отделение нейроэндокринологии РСНПМЦ Эндокринологии имени акад. Я. Х. Туракулова поступил пациент 1985 г. р (рис 1-2) с жалобами на: повышение артериального давления, максимально до 200/120 мм. рт. ст., лунообразное лицо, пастозность нижних конечностей, онемение и боли в нижних конечностях, чувство удушья, боль в поясничной области, резкое и выраженное потемнение кожных покровов, сухость во рту, жажда, частое мочеиспускание.

Из анамнеза *viva*: ни чем не болел кроме ОРВИ. При поступлении, со слов пациента: считает себя больным с марта 2017 года, когда впервые появились боли в эпигастральной области и в грудной клетке, по поводу чего обратился к врачу по месту жительства. Терапевтом было рекомендовано проведение гастродуоденоскопии, который не обнаружил патологических отклонений. При рентгенографии грудной клетки была заподозрена, аневризма дуги аорты. Для уточнения пациенту была проведена КТ грудной клетки который обнаружил наличие объемного образования верхнего наружного средостения солидного характера (тимомы? размер 107 x 104 x 109 мм, плотность- +43 + 65 ед Н), а также узловые уплотнения легочной паренхимы на уровне С 3 и С 6 правого легкого и С 3 левого легкого. Лимфоаденопатии. На УЗД внутренних органов выявлены: умеренная гепатомегалия, выраженные диффузные изменения печени. Было рекомендовано консультация хирурга, но пациент в связи с семейными обстоятельствами отказался от операции и уехал на заработки в Россию. И лишь в июне 2018г, когда образовалась припухлость в левой надключичной области, обратился к хирургу в РФ, где с подозрением на опухоль проведена биопсия данной опухоли. 25.06.2018 г. под местной анестезией раствором лидокаина 1% -20,0, разрезом длиной до 3-х см. в левой

надключичной области, произведено выделение и удаление лимфатического узла. Биопсия лимфоузла выявила макрометастаз рака состоящий из относительно мелких вытянутых клеток. Для уточнения гистогенеза образования проведено иммуногистохимическое исследование с постановкой реакций с антителами к ОЦК, синаптофизину, хромогранину, CD 56, Ki 67 (20%), которые оказались положительными в клетках опухоли. А реакция с антителами к напсину, СК 8, СК 5/6, СК7, TTF1 оказались отрицательными. На этом основании больному был выставлен патоморфологический диагноз: «Метастаз нейроэндокринного рака в лимфатический узел». В этой связи на основании консилиума онколога и эндокринолога больному исследованы онкомаркеры: альфа-фетопротеин 0.3 МЕ/мл (0-10 МЕ/мл), раково – эмбриональный антиген- 0.61 нг/мл (0-10 нг\мл), общий ПСА -0.9 нг/мл (0-4 нг/мл), нейроэндокринная энлаза- 29.5 мкг/л (0-13 мкг/л). Гормональные анализы: кортизол крови в 8.00-981,0 нмоль/л (при норме 260-720 нмоль/л), ТТГ-1,07 мкМЕ/мл (0.4-4.0 мкМЕ/мл), альдостерон-315,4 пг/мл (8-172 пг/мл ). Калий - 3.5 ммоль/л, натрий-140 ммоль/л, кальций-2.3 ммоль/л, глюкоза в крови - 6,8 ммоль/л. Проведенные исследования обнаружили повышение уровня базального кортизола и альдостерона, а также гипокалиемию и гипергликемию. Больному проведена МРТ, который не выявил структурных изменений в головном мозге и хиазмально-селлярной области. Ввиду обнаруженных изменений больному, рекомендовано хирургическое лечение, на который пациент опять не дал согласия. С июня месяца 2018 года состояние больного стало ухудшаться резко потемнели кожные покровы, появились мелкозернистые высыпания на верхних и нижних конечностях, стало повышаться А/Д до 200/100 мм.рт.ст., появились отеки на лице, сухость во рту и жажда. Больной вернулся на Родину и эндокринологом по месту жительства направлен в

РСНПМЦЭндокринологии, для дообследования. И лишь спустя несколько месяцев, в марте 2019 году поступил в отделение нейроэндокринологии Центра Эндокринологии.

**Объективный осмотр:** Общее состояние пациента при поступлении было средней тяжести, сознание ясное, положение активное, на вопросы отвечал по существу. Астенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые темного цвета с фиолетовым оттенком, пальмарные складки, соски, слизистые полости рта гиперпигментированы, имеются мелкоточечные высыпания по всему телу. Лицо одутловатое, лунообразное. Нижние конечности пастозные. Оволосение кожных покровов, подмышечной и паховой области скудное. Склеры иктеричные. Больной дегидратирован выраженный гиперкератоз локтей, коленей и наружных лодыжек с значительной гиперпигментацией. Стриий нет. Активные движения совершает, но с трудом из-за общей и мышечной слабости. Симптом «миопатической посадки» положительный. Дыхание поверхностное, частое, 24 раз в мин. Ловит воздух, постоянно жалуется на чувство нехватки воздуха. Выраженная бледность носогубного треугольника и кончика носа. В легких дыхание ослабленное, мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких. А/Д 170/100 мм.рт.ст. Пульс-90 уд в мин. ритмичный, выраженного наполнения и напряжения. Тоны сердца ослаблены, акцент второго тона на аорте и верхушке, единичные экстрасистолы. Живот увеличен из-за вздутия, чувствителен вокруг пупка и в правом подреберье при глубокой пальпации. Печень увеличен +2 см, выступает из под края реберной дуги. Мочится свободно, симптом Пастернацкого отрицательный. Стул склонен к запорам.

Был выставлен предварительный диагноз: Синдром Кушинга, АКТГ эктопированная форма. Опухоль средостения.



**Рис .-1 (2016 г. до болезни)**



**Рис-2 ( 2019 г. март мес.1-ое обращение**

**При обследовании:** гемоглабин- 133 г/л(130-160), эритроциты- 4.29млн ( 4.0-5.0), лейкоциты-8.1тыс (4.0-9.0), лимфоциты- 24% (19-39), тромбоциты-216 тыс ( 180-320), СОЭ- 10Мм/ч( 0-10) ,то есть в ОАК не было отклонений. В общем анализе мочи-протеинурия, лейкоциты -10-15/в поле зрения, соли –оксалаты. В биохимических анализах от 18.03.2019 г.- гипопроteinемия (общий белок - 59.3 г/л при норме 65-85 г/л .) без нарушения соотношения белков крови (альбумин- 39.3 г/л (35-55), гипокалиемия и гипокальциемия. В коагулограмме имелась тенденция к гиперкоагуляции: гематокрит - 42 % ( до 40 %)-повышен, АЧТВ -21 (20"-30"), Фибриноген-3.0 г/л (2-4), ПТИ-103% ( 80-100)-повышен, ТВ-20 (15"-20").

В остальных анализах не было отклонений -АЛТ-23 U/L (12-14), АСТ-25 U\L (8-35), билирубин общий-20.3 мкмоль/л(до 25 ), креатинин-78 мкмоль/л (62-115 ), мочевины-7.3 ммоль/л (2.5-8.3), кальций -1.99 ммоль/л (2.1-2.6) –низкий, гипокалиемия – 3.3 ммоль/л (3.5-5.4), натрий-138,5 ммоль/л (130-150), хлориды-99 ммоль/л (95-110), мочевины- 357 мкмоль/л (200-420), триглицериды – 1.46 ммоль/л (до 1.7), общий холестерин -4.4 ммоль/л (3.4-5.2).

Следует отметить, что у пациента уже имелся сахарный диабет: HbA1C – 7.8 %. Гликемия 7:00-7.3 ммоль/л, 10:00-12.0 ммоль/л. Сахар в суточной моче: удельный вес -1017, количество-1813 мл, сахар в суточной моче-0.7%.

**Гормональное обследование** выявило трехкратное повышение базального уровня АКТГ- до 176 нг\мл (до 50 нг/мл), кортизол в 8:00-1100 нмоль/л (260-720нмоль/л), 24:00-910 нмоль/л ( 50-350 нмоль/л), т.е. гиперкортицизм с нарушением ритма секреции; кортизол в суточной моче также повышен-210 нмоль/л (38-208 нмоль/л). Ввиду значительного повышения уровня АКТГ, базового уровня кортизола крови и суточного кортизола мочи, пациенту была проведена большая проба подавления дексаметазоном (БППД)- по 2 мг таб.

Дексаметазона 4 раза в день 48 часов, после которой кортизол не подавился - 958,0 нмоль/л, что указывало на наличие эктопического очага гиперсекреции АКТГ. При этом уровни альдостерона - 61.1 пг/мл (норма 8.0-172.0 пг/мл), и ренина-7.9 пг/мл (норма 3.18-32,61 пг/мл) были в пределах нормы. Далее для определения локализации очага и дифференциальной диагностики нами проводилась МСКТ грудной клетки, которая обнаружила объемное образование верхнего наружного средостения солидного характера (тимома?), узловые уплотнения легочной паренхимы на уровне С 3 и С 6 правого легкого и С 3 левого легкого. Лимфоаденопатии (рис. 3,4,5) и МРТ гипофиза - МРТ гипофиза- в которой образований гипофиза не выявлено (рис.-6).

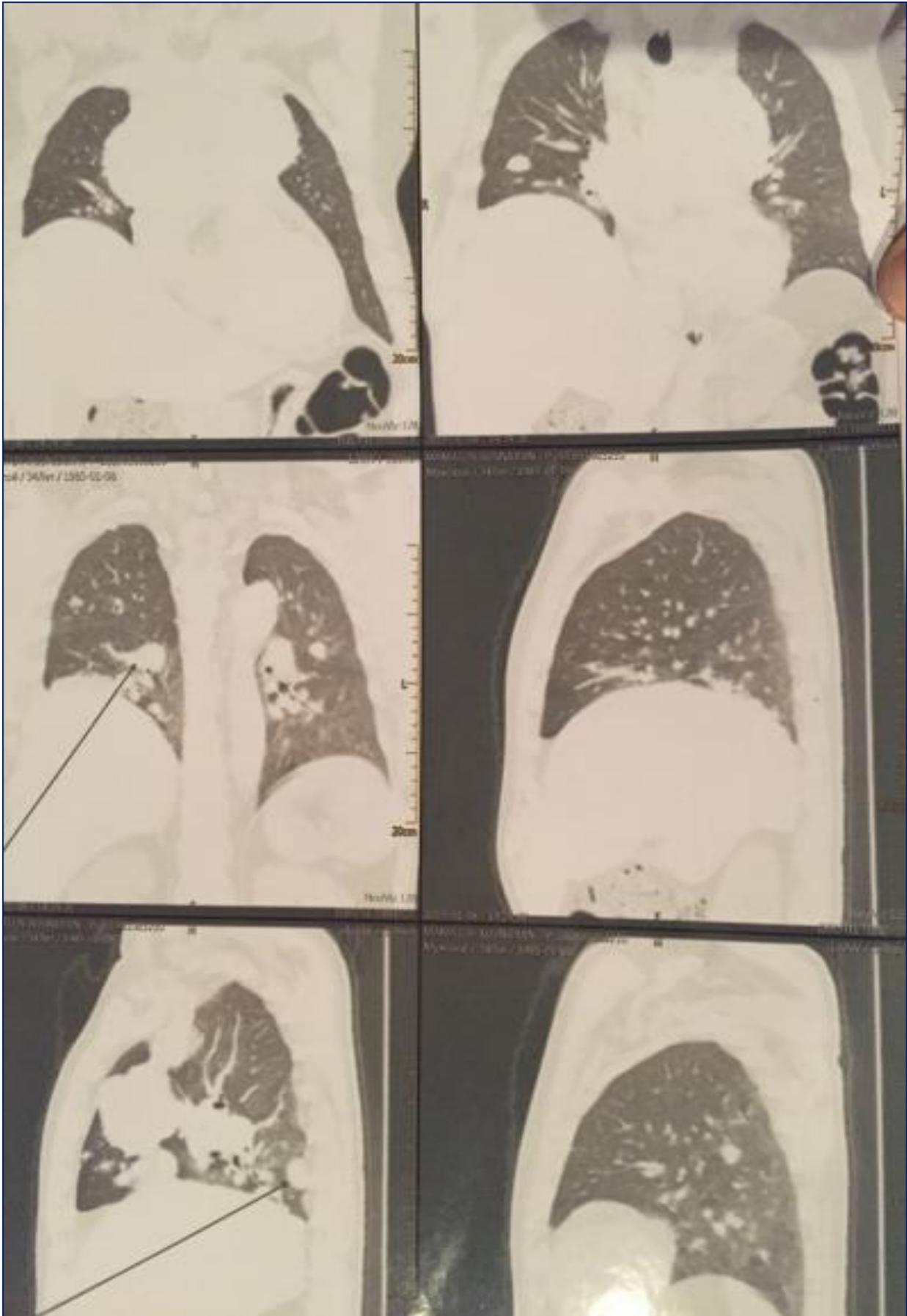


Рис 3



Рис 4



Рис 5

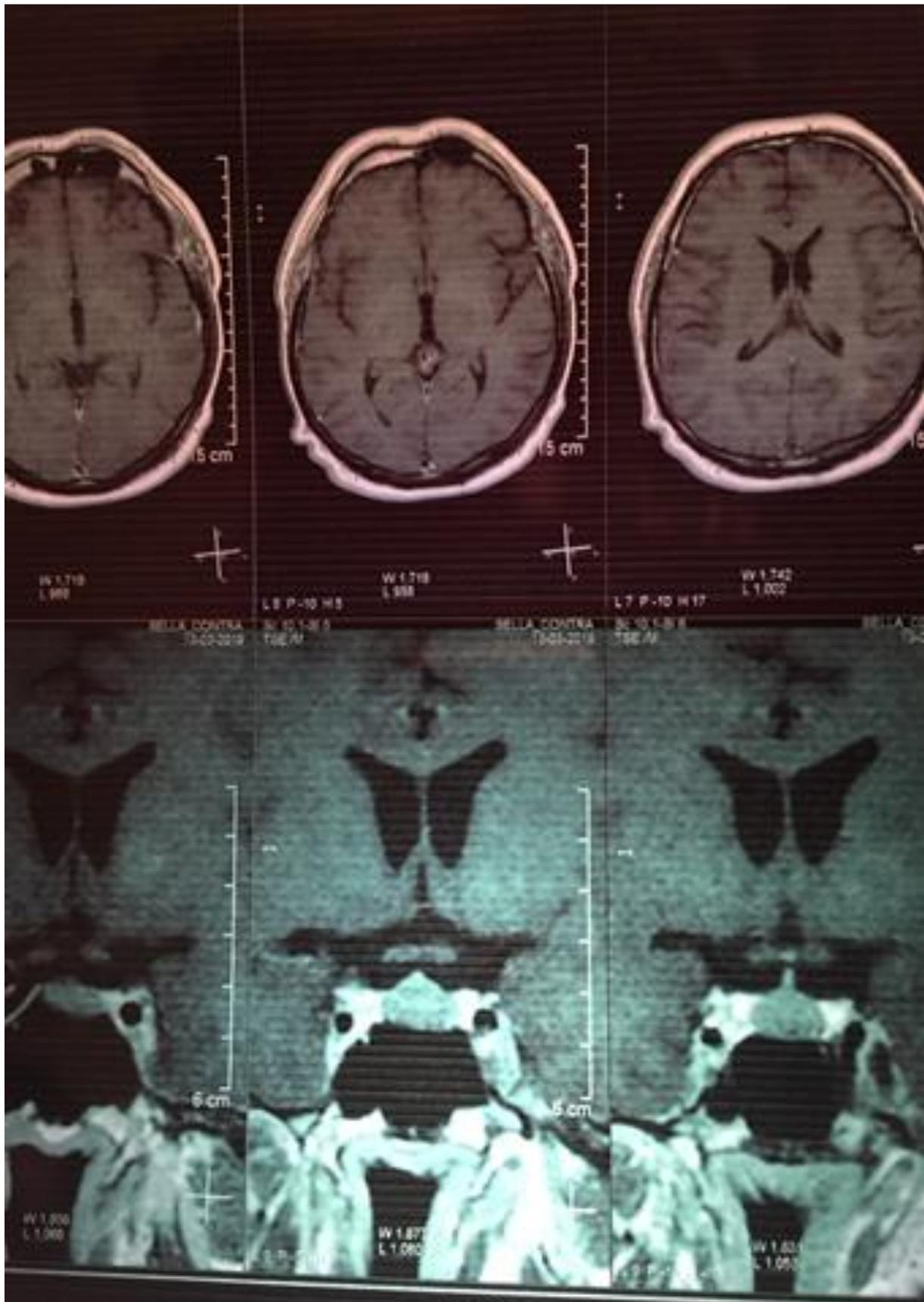


Рис 6

**Рентген органов грудной клетки-** рентгенологическая картина объемного образования верхнего наружного средостения.

**ЭКГ:** Синусовая тахикардия с ЧСС -125 уд в мин. С умеренными дистрофическими изменениями в миокарде левого желудочка.

**УЗД:** Увеличение щитовидной железы I ст. с аутоиммунным компонентом. Левосторонняя лимфоаденопатия. Гепатомегалия (+2.0 см). Гепатоз печени. Хронический холецистит. Уплотнение ЧЛС обеих почек. Умеренная пиелозктазия левой почки.

**МСКТ** брюшной области: Определяется крупное инфильтративное объемное образование в переднем средостении с множественными узловыми образованиями обоих легких, в позвонках и в грудине (мтс?). Гепатомегалия. Объемных образований и структурных изменений со стороны надпочечников не выявлено.

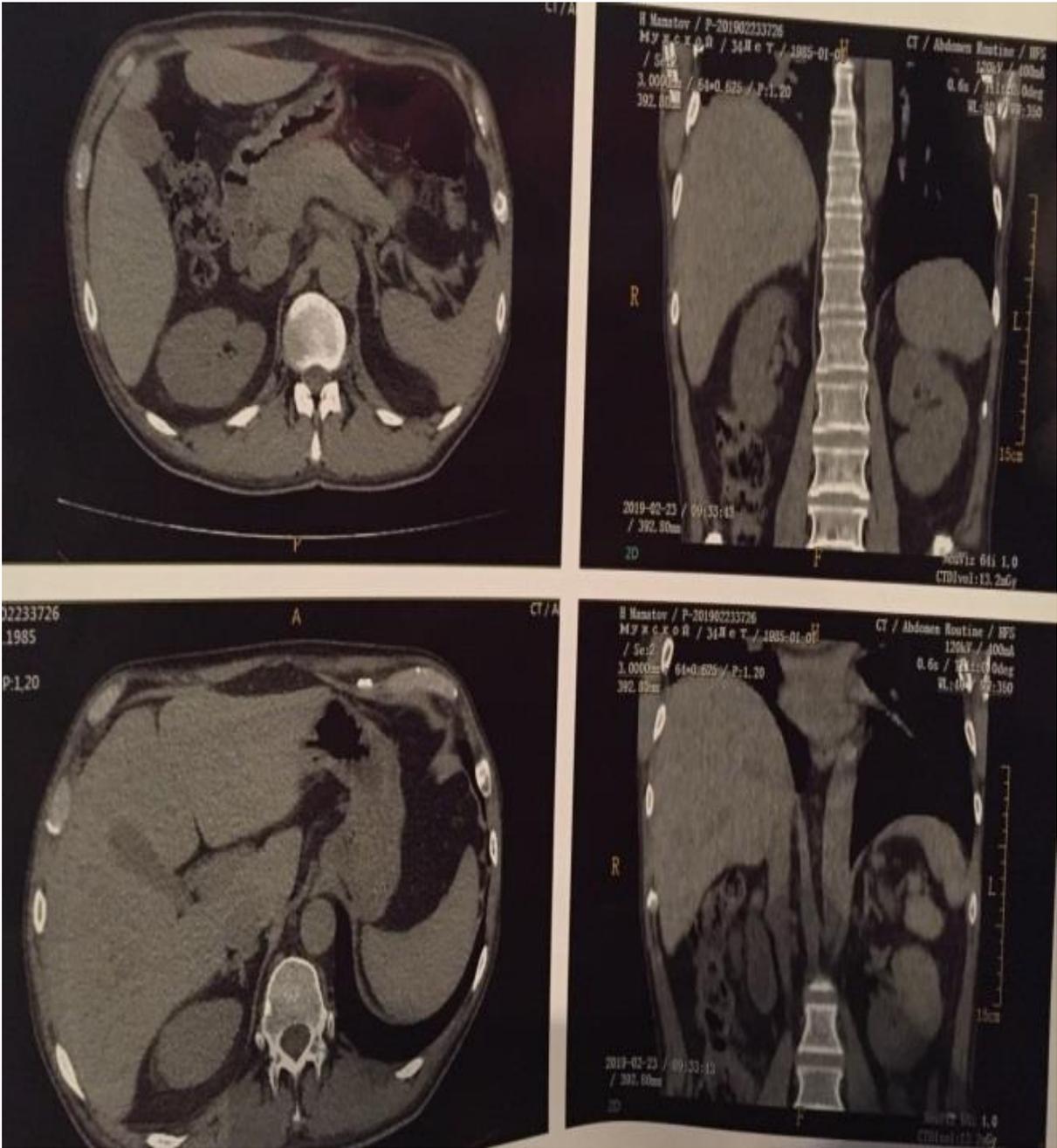


Рис 7



**Рис 8**

Больной осмотрен узкими специалистами и выявлены:

ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ФК – II по NYHA. Дистальная полинейропатия 3 ст. сенсорно моторная форма. Синдром нейропатической диабетической стопы. Инфекция мочевыводящего тракта, осложненная форма.

Пациент осмотрен онкологом и выставлен диагноз: Злокачественная опухоль средостения с мтс в регионарные

лимфоузлы. Был организован консилиум в составе которого профессоров нейроэндокринологов Эшли Гросман, Халимовой З.Ю., проф. нейрохирургом Майклом Пауэл, д.м.н. Наримова Г.Дж. На основании лабораторных и инструментальных обследований выставлен диагноз:

**Осн.:** АКТГ эктопированный синдром Кушинга, исходящий из образования верхнего наружного средостения с метастазами в регионарные лимфоузлы.

**Осл.:** Симптоматическая артериальная гипертензия II. АГ- III. Стероидный диабет. Инфекция мочевыводящих путей, осложненная форма.

**Было рекомендована:**

Поэтапная двухсторонняя адреналэктомия, с последующей химиотерапией. Для коррекции гликемии был назначен препарат Метформин 2000 мг в сутки, гипотензивная терапия: таб. Бисопролол 5 мг, таб. Телмисартан 80 мг утром, таб. Адипин 10 мг 1 таб. вечером. Антиагрегантная терапия: таб. Тромбо АСС 100 мг по 1 таблетки 1 раз вечером.

Для поэтапной адреналэктомии больной направлен в хирургическое отделение ТМА, где 18.05.2019г. проведена операция «Ретроперитонеаскопическая адреналэктомия слева». После хирургического вмешательства существенных изменений не последовало, А/Д не снижалось, гликемия плохо поддавалась коррекции сахароснижающими препаратами, глюкоза крови было - 12,0 мл\мин. Уровни гормонов продолжались оставаться высокими АКТГ- 89,0 нг/мл, кортизол крови 8:00-856,0 нмоль/л, кортизол крови 24:00-638,0 нмоль/л, кортизол суточной мочи-345,0 нмоль/л (38-208 нмоль/л). То есть несмотря на проведенную операцию ремиссия была недостигнутой. Состояние больного оставалась стабильно тяжелым, А/Д повышалось до 160/100 мм.рт.ст., пульс -120 ударов в минуту,

нарастало явление дыхательной недостаточности, снижалась масса тела, потемнение кожи усилилось

В октябре 13-го 2019 года перенес вторую плановую «Ретроперитонеаскопическую адреналэктомию справа», после чего стало снижаться А/Д до 80/50 мм. рт. ст., продолжались гиперпигментация кожного покрова, тошнота, потеря аппетита, снижение массы тела, повышение температуры тела до 37-38 С, явления постуральной гипотензии, слабость ног, локальные отеки на ногах и руках, что указывало на развитие надпочечниковой недостаточности, в связи с чем 29.10.2019г был госпитализирован в отделение нейроэндокринологии в тяжелом состоянии, беспокоили: слабость, нарастающая одышка, чувство нехватки воздуха, отвращение к пище, тошнота, снижение веса. Положение больного из-за дыхательной недостаточности было вынужденное, передвигался с посторонней помощью, на вопросы отвечает по существу. Дыхание поверхностное, частое, 24р/мин. А/Д 80/50 мм.рт.ст. Пульс-120 уд в мин. ритмичный, выраженного наполнения и напряжения. Лимфатические узлы надключичные, шейные подмышечные, локтевые –увеличены.

**При обследовании:**

**Общий анализ крови:** Прогрессировала анемия- гемоглобин- 104 г/л(130-160), эритроциты- 3.5 ( 4.0-5.0), подавились белые ростки крови- лейкоциты- 6.3 (4.0-9.0), лимфоциты- 20 % (19-39), тромбоциты-309 ( 180-320), СОЭ- 28 Мм/ч( 0-10). Белок в моче-следы, лейкоциты -5-7 / 1, бактерии ++ ( протеинурия, бактериурия).

**Проба Нечипоренко:** Лейкоциты- 1,250, эритроциты-1.500, цилиндры -1000,0.

**Из биохимических анализов (30.10.2019 г.):** Альбумин- 30.4 г/л (35-55), общий белок – 57.2 г/л (65-85) (белковый спектр понижен), явления токсического гепатита АЛТ-254 U/L (12-14), АСТ-303 U/L (8-

35), билирубин общий- 39.6 мкмоль/л(до 25 ), креатинин-76 мкмоль/л (62-115 ), мочеви́на-4.2 ммоль/л (2.5-8.3), кальций -1.93 ммоль/л (2.1-2.6), калий – 5.3 ммоль/л (3.5-5.4), натрий-142 ммоль/л (130-150). При обследовании выявлено гипопропротеинемия с значительным повышением уровней ферментов печени (токсический гепатит с явлением цирроза), гипокальциемия, гиперкалиемия. Натрий и гликированный гемоглобин в норме - HbA1C – 6.5 %.

Стали снижаться гликемия без сахароснижающих препаратов: Глюкоза крови натощак -4.2 ммоль/л , через 2 часа - 4.7 ммоль/л. Сахар в суточной моче –относительная плотность -1015, количество- 1400 мл, сахар в суточной моче- авс; триглицериды – 1.43 ммоль/л (до 1.7), общий холестерин -4.0 ммоль/л (3.4-5.2) (показатели в норме).

**Коагулограмма:** Гематокрит -40 % ( до 40 %), АЧТВ -24 (20”-30”), фибриноген- 1.3 г/л (2-4), ПТИ-89 % ( 80-100), ТВ-20 (15”-20”) (уровень гематокрита и тромбинового времени в верхней границе нормы)

**Гормональное обследование:** АКТГ- 72,0 нг/мл (до 50 нг/мл), кортизол в 8:00- 140 нмоль/л (260-720 нмоль/л), 24:00-25,0 нмоль/л (50-350 нмоль/л), кортизол в суточной моче- 33,0 нмоль/л (38-208 нмоль/л) (снизились уровни кортизола крови и кортизола мочи).

**На ЭКГ:** Синусовая тахикардия с ЧСС 90 уд в мин. Дистрофические изменения миокарда. Снижение коронарного кровотока. Как показывают результаты анализов после поэтапной 2-х сторонней адреналэктомии состояние больного усугубилось от присоединившей надпочечниковой недостаточности, хотя уровни АКТГ продолжались быть высокими. Была рекомендована ЗГТ: Корттеф 10 мг по 1 таб утром, по ½ таб в 13.00 и в 16.00 после еды, преднизолон 5 мг в 16.00.

Далее в соответствии с планами лечения больной направлен к онкологу по месту жительства на химиотерапию (ХТ). Пациент

прошел 2 курса ХТ в онкологическом диспансере по месту жительства по схеме FOLFIRINOX (март - июнь 2020г), 2 курса ХТ по схеме Гемцитабин + Абраксан (июль-август 2020г ), что еще более усугубляло состояние из-за токсичности препаратов в целом и гипокортицизма, что проявлялось тошнотой, отсутствием аппетита, снижением А/Д до 70/50 мм.рт.ст., в связи с чем назначен дексаметазон в/м по 4 мг 2-3 раза в сутки. Состояние прогрессивно ухудшалось, больной был кахектичным (рис 9-12), находился на парантеральном питании. Дыхание поверхностное, частое, 26 р/мин. Тоны сердца приглушены. А/Д 90/50 мм. рт. ст. Пульс-100 уд в мин. ритмичный, слабого наполнения и напряжения.

Из результатов анализа после химиотерапии от 16.06.2020г.

**Общий анализ крови:** гемоглобин- 87 г/л(130-160), эритроциты- 3.0 ( 4.0-5.0), лейкоциты- 9.0 (4.0-9.0), лимфоциты- 40 % (19-39), тромбоциты- 280 ( 180-320), СОЭ- 70 Мм/ч( 0-10) (снижение уровня гемоглобина, эритроцитов в крови, лимфоцитоз, повышение СОЭ)

**Общий анализ мочи:** количество-100 мл, уд вес-1018, белок в моче-следы, лейкоциты -4-6 / 1 (протеинурия). Проба Нечипоренко: Лейкоциты- 5200, эритроциты-1700, цилиндры -1400 (повышение уровня лейкоцитов, цилиндров мочи).

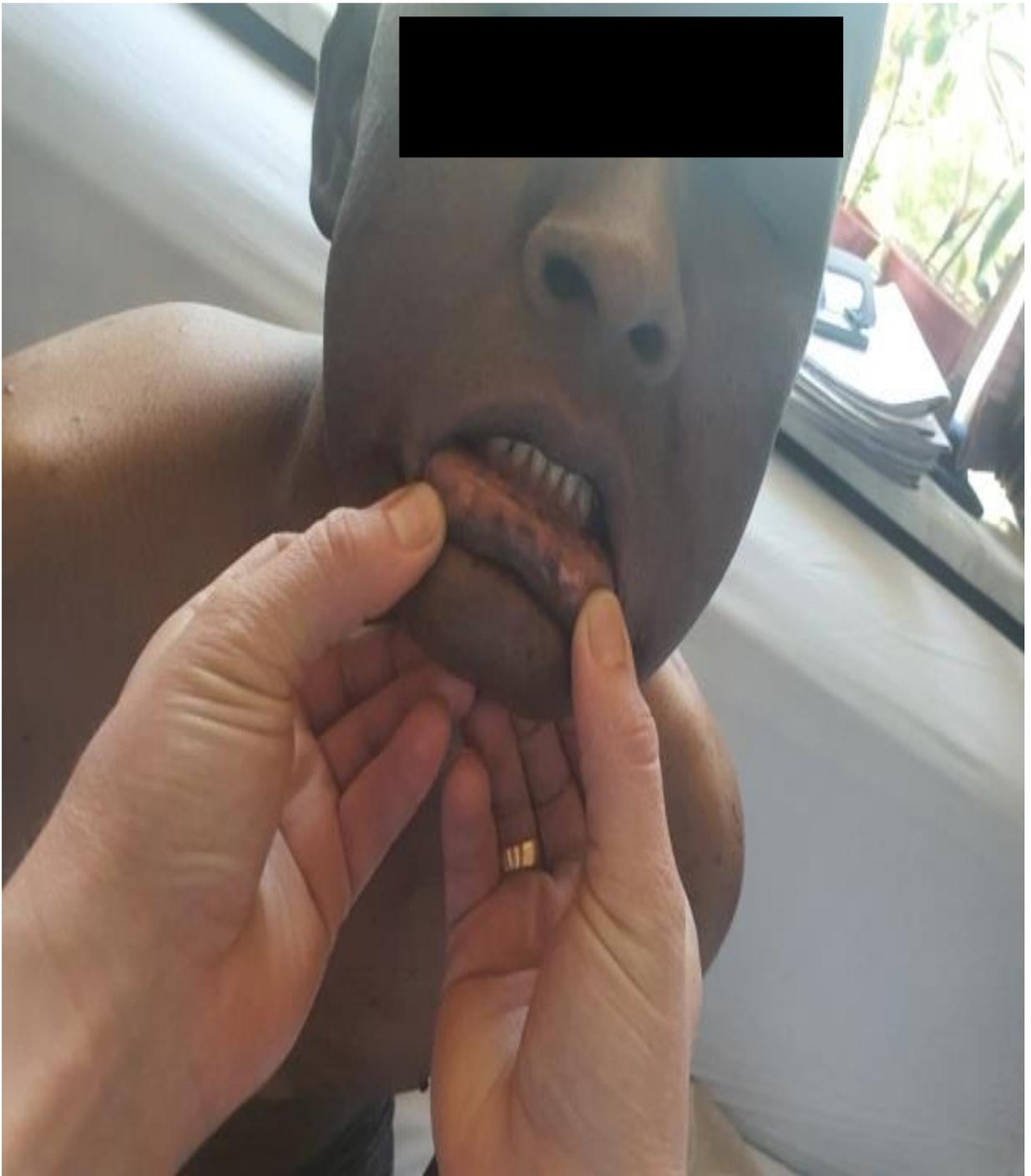
**Биохимический анализ:** общий белок – 64.6 г/л (65-85), альбумин- 35.5 г/л (35-55) (белковый спектр в норме). АЛТ-172 U/L (12-14), АСТ-167 U/L (8-35) (ферменты печени повышены), билирубин общий- 16.8 мкмоль/л(до 25 ), креатинин- 146 мкмоль/л (62-115 ), мочевины-11.0 ммоль/л (2.5-8.3) (уровень креатинина, мочевины повышены), кальций -2.14 ммоль/л (2.1-2.6), калий – 5.2 ммоль/л (3.5-5.4), натрий-133 ммоль/л (130-150), (показатели электролитов в норме); триглицериды – 1.14 ммоль/л (до 1.7), общий холестерин -4.5 ммоль/л (3.4-5.2) (показатели в норме).

НbA1C – 5.9 %, глюкоза крови натощак 4.5- ммоль/л, через 2 часа после еды - 5.1 ммоль/л. Сахар в суточной моче –относительная плотность -1010, количество-1400 мл, сахар в суточной моче- авс.

**Коагулограмма:** гематокрит -40 % (до 40 %), АЧТВ -19 (20”-30”), фибриноген- 5.4 г/л (2-4), ПТИ-80 % (80-100), ТВ-23 (15”-20”) (показатели гематокрита, фибриногена увеличены).

**Гормональное обследование:** АКТГ- 63,0 нг/мл (до 50 нг/мл), кортизол в 8:00- 40,0 нмоль/л( 260-720нмоль/л), 24:00-10,0 нмоль/л ( 50-350 нмоль/л), кортизол в суточной мочи- 77,0 нмоль/л (38-208 нмоль/л) (ритм секреции кортизола крови понижен, это свидетельствует о декомпенсации гипокортицизма).

**ЭКГ:** Синусовая тахикардия с ЧСС 105 уд в мин. Дистрофические изменения миокарда. Гипертрофия левого желудочка.



**Рис 9**



**Рис 10**



**Рис 11**



**Рис 12**

У пациента нарастала дыхательная недостаточность. Легочно сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность на фоне постлучевой интоксикации и паранеопластического синдрома. Нарастала потребность в кортикостероидах и увеличена доза ЗГТ: Корттеф 10 мг до 30 мг в сутки, Преднизолон 5 мг до 10 мг в сутки на фоне 12-16 мг/сут дексаметазона парентерально. Больной скончался через 8 месяцев после двухсторонней адреналэктомии,

через 3 месяца после химиотерапии. Предрасполагающими факторами смерти явились выраженный паранеопластический синдром на фоне прогрессирования сердечной недостаточности.

Таким образом, данный пример ярко иллюстрирует сложности в диагностике и лечении АКТГ-эктопированного СК, зачастую поражающим лиц мужского пола в молодом возрасте. Несоблюдение последовательности этапов диагностики и лечения в лечебной тактике обуславливают высокую частоту фатальных исходов.

### **Распространенность кардиоваскулярных нарушений у больных с СК**

Наиболее частым осложнением СК были сердечно-сосудистые осложнения (ССО), которые развились у 261 больного с преобладанием у лиц женского пола 181 (69.3%), что возможно связано с высокой частотой АКТГ -ЗСК у женского пола. Согласно поставленной задаче, нами анализирована частота сердечно-сосудистых осложнений в исследуемых группах (таблица 3.10).

Структура КВ поражений состояла из АГ (56.7%), ИБС (24%), ХСН-13% и ИМ (3.4%), ОНМК (3.1%). Преобладающая частота всех случаев ССЗ приходилось на больных-I группы(94,3%), во II и III группах их частота была значительно реже-4.2% и 1.5% соответственно.

Таблица 3.10

Частота сердечно сосудистых нарушений у больных в зависимости от причин (n=261)

ССО	АКТГ-ЗСК			АКТГ-НЗСК			АКТГ-ЭСК			Всего
	Абс (%)	ж абс (%)	м абс (%)	абс (%)	ж абс (%)	м абс (%)	абс (%)	ж абс (%)	м абс (%)	
<b>АГ</b>	140(53.6%)	98(37.5%)	42(16%)	5(2%)	4(1.5%)	1(0.3%)	3(1.1%)	2(0.7%)	1(0.3%)	148(56.7%)
<b>ИБС</b>	57(22%)	40(15.3%)	17(6.5%)	4(1.5%)	3(1.1%)	1(0.4%)	1(0.4%)	1(0.4%)	0	62(24%)
<b>ХСН</b>	33(12.6%)	21(8.04%)	12(4.5%)	1(0.4%)	1(0.4%)	0	0	0	0	34(13%)
<b>ИМ</b>	8(3.06%)	6(2.2%)	2(0.7%)	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0	0	0	9(3.4%)
<b>ОНМК</b>	8(3.06%)	5(2%)	3(1.14%)	0	0	0	0	0	0	8(3.06%)
<b>Итого</b>	246(94.3%)	170(65%)	76(29%)	11(4.2%)	8(3.06%)	3(1.1%)	4(1.5%)	3(1.1%)	1(0.4%)	261(100%)

Артериальная гипертензия, которая наблюдалась у АКТГ-НСК и АКТГ-ЭСК составило (2%) и (1.1%) соответственно, в то время как при АКТГ-ЗСК (94.5%) больных имели АГ, преимущественно у лиц женского пола с рецидивом болезни (14.8%). (таблица 3.10).

Как свидетельствуют результаты анализа среди ССО у больных с СК доминирует АГ (56.7%), ИБС (24%) и ХСН (13%).

Итак, у больных с СК независимо от локализации гиперсекреции гормонов АКТГ-кортизолового континуума обнаружена высокая частота ССЗ: АГ наблюдалась у 56,7%, ИБС с ХСН и ИМ у 40.4% и ОНМК у 3%, т.е 261 больной с СК (80.5%) имели ту или иную сердечно-сосудистую патологию. В этой связи нами произведен всесторонний анализ основных сосудистых осложнений с возрастом и стадией синдрома Кушинга.

Далее нами анализирована взаимосвязь частоты развития ССЗ АГ, которая встречалась у 56.7% больных в зависимости от возраста и стадии заболевания (таблица 3.11).

Так, АГ из 148 больных с СК, 140(94.5%) наблюдалась у больных с АКТГ-ЗСК, причем в 81 случаях (54.7%) у больных в активной стадии.

АГ была ассоциирована с СК в 140 случаях (94.5%) с четким преобладанием у лиц женского пола (59.4%) против 28.3% у мужчин. АГ встречалась у пациентов в молодом возрасте. При АКТГ-ЗСК из 140 больных (39.8 %) были во время ремиссии, и 17.5 %-при рецидиве болезни (таблица 3.11).

Как видно из таблицы 3.11 число рецидивов заболевания у пациентов с АГ доминировало в 1 группе больных - 26 (17.5%), при этом чаще у женщин по сравнению с мужчинами. В то время как во 2 и 3 группах у этих больных рецидивов не наблюдалось. Не достигнутая ремиссия была также в 1 группе пациентов - 55 случаев из 140 (37.1%), в то время как во 2 и 3 группах частота приходилась 0.6% и 0.6% соответственно. Но, следует отметить, что несмотря на достижение ремиссии заболевания у (39.8 %) все же персистировала АГ. Следующим этапом наших исследований был анализ частоты развития ССЗ у больных с СК (табл. 3.12).

Таблица 3.11

## Исследование взаимосвязи развития АГ с возрастом и стадией СК (n=148)

Показатели	АКТГ ЗСК n=140	М n=42	Ж n=98	АКТГ НСК n=5	М n=1	Ж n=4	АКТГ ЭСК n=1	М n=1	Ж n=2	Итого	р
Возраст (M±SD)	40.4±9.89	43.5	38.88	42.0±13.0	40	44.5	44.0±12.7	33	50		>0.05
Длительность забол. (M±SD)	14.1±7.1	12.12	15.37	10.5±9.8	4	7.8	8.9±7.1	3	6		<0.05
Рецидив абс (%)	26 (17.5)	4 (2.8)	22 (14.8)	0	0	0	0	0	0	26(17.5)	<0.01
Ремиссия абс (%)	59(39.8)	22 (14.8)	37 (25)	4(2.7%)	1(0.6)	3(2)	2(1.3)	1(0.6)	1(0.6)	65(44)	
Не достиг. ремис. абс (%)	55(37.1)	16 (10.8)	39 (26.3)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	57(38.5)	
Всего абс (%)	140(94.5)	42(28.3)	88(59.4)	5(3.3)	11(0.6)	4(2.7)	3(2)	1(0.6)	2(1.3)	148(100)	<0.01

Таблица 3.12

## Частота развития ССЗ у больных с СК (n=113)

Формы СК	ИБС Абс-%	ХСН Абс-%	ОИМ Абс-%	ОНМК Абс-%	Всего Абс-%	-ОШ; 95%ДИ Коэф.Крамера -P
АКТГ-ЗСК	57(92)	33(97.1)	7(7.8)	8(7.1)	105(93)	4,54;0,212- 9,72 0,52 0,076
АКТГ-НСК	4(6.4)	1(0.8)	0	0	5(4.4)	
АКТГ-ЭСК	1(0.8)	0	2(1.7)	0	3(2.5)	
ИТОГО	62(55)	34(30)	9(7.8)	8(7.1)	113(100)	

Примечание: (В скобках приведены процентные показатели)

Углубленный анализ частоты ССЗ СК выявил их взаимосвязь с активностью процесса и формой болезни. Так, ИБС наблюдалась у 62 (55%) больных из которых 92% (57 -больных) были с АКТГ-ЗСК, 6.4 % (4-больных) с АКТГ-НСК и 1.6% (1 больной) с эктопическим СК (ОШ; 95%ДИ 4,54;0,212-9,72).

При этом преобладающее большинство случаев приходилось на долю ИБС и ХСН составило 55% и 30% соответственно (таблица 3.13). Острые сердечно сосудистые осложнения в виде ОИМ и ОНМК наблюдались в 8% и 7% случаях соответственно, независимо от формы КВО их частота превалировало у больных АКТГ-ЗСК(93%) имея не четкую взаимосвязь с активностью болезни 48.6% (55 –больных) имели эти осложнения в активной стадии СК, но обращает на себя внимание тот факт, что даже при наличии ремиссии болезни ССК развивались у 51.4% пациентов (58-больных), что указывает на наличие пожизненной настороженности риска развития ССК.

Таким образом, кардиоваскулярные заболевания как ассоциированные, так и в виде осложнений эндогенного гиперкортицизма наблюдались у преобладавших большинства (80.5%) больных и носили главенствующую позицию в развитии фатальных исходов синдрома Кушинга (86.6%). Сердечно-сосудистые катастрофы наблюдались у 1/3 пациентов (34.8%) наблюдавшихся как в стадии рецидива, (48.6%) так и ремиссии (51.4%). Изложенные выше не только указывает на наличие пожизненного риска

развития ОССО, но и наталкивает на поиск путей их ранней диагностики и прогнозирования.

### Характеристика сердечно-сосудистой системы у больных с СК

Исследованы показатели липидного спектра в исследуемых группах. Как серьезного фактора риска КВП, и обнаружены повышение уровня ТГ <1,7 ммоль/л у (15%), снижение уровня ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л (12%), повышение уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л., обнаружено у 29%, преимущественно у больных I группы. Показатели липидного профиля в трех группах сравнивались в зависимости от ИМТ (таблица 4.1 и 4.2).

**Таблица 4.1**

**Липидный спектр крови больных I группы (n=263) в зависимости от ИМТ**

Показатели	ИМТ 30-34,9кг/м <sup>2</sup> n=123	ИМТ 35-39,9кг/м <sup>2</sup> n=140
ОХ	4,57±0,17	6,35±0,22*
ТГЦ	1,02±0,12	1,32±0,14
β-ЛП	0,59±0,07	0,58±0,03
ЛПНП	4,18±0,14	6,09±0,16
ЛПВП	1,31±0,04	1,08±0,04

Примечание: \* -достоверность различий  $p < 0,05$  сравнительно с контролем.

В I группе исследуемых колебания липидов варьировало от нормальных значений до их значительных отклонений в зависимости от ИМТ, а именно уровни ОХ и триглицеридов были достоверно повышены у больных со 2 степенью ожирения.

При этом уровни общего холестерина колебались от 4,6 до 6,35ммоль/л и в зависимости от ИМТ (таблица 4.1) достоверно нарастали и у больных с высокой степенью ожирения, (ИМТ≥35 кг/м<sup>2</sup>) и составил 6,25±0,22, что в 1,3 раза выше от верхних колебаний его нормального значения.

Средние значения ЛПВП достоверно возросли у пациентов 2 группы ( $p < 0,05$ ). Уровни триглицеридов, бета-липопротеидов и ЛПВП не достоверно возросли при увеличении массы тела от I степени до 2 степени ожирения.

Во 2 группе больных колебания липидов варьировало от нормальных значений до их значительных отклонений в зависимости от ИМТ, а именно уровни ОХ и триглицеридов были достоверно повышены у больных со 2 степенью ожирения.

При этом уровни общего холестерина колебались от 4,32 до 6,12 ммоль/л и в зависимости от ИМТ (таблица 4.2) достоверно нарастали и у больных с высокой степенью ожирения, ( $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) и составил  $6,12 \pm 0,25$  ммоль/л, что в 1,3 раза выше от верхних колебаний его нормального значения. Средние значения ЛПВП достоверно возросли у пациентов 2 группы ( $p < 0,05$ ). Уровни триглицеридов, ЛПВП и бета-липопротеидов не достоверно возросли при увеличении массы тела от I степени до 2 степени ожирения.

**Таблица 4.2**

**Липидный спектр крови больных 2 группы (n=53) в зависимости от ИМТ**

Показатели	Норма	ИМТ 30-34,9кг/м <sup>2</sup> n=15	ИМТ 35-39,9кг/м <sup>2</sup> n=38
ОХ	3,4-5,2 ммоль/л	4,32±0,11	6,12±0,25*
ТГЦ	до 1,7 ммоль/л	1,01±0,11	1,32±0,14
β-ЛП	0,35-0,55 Ед	0,49±0,07	0,5±0,03
ЛПНП	2,4-5,4 ммоль/л	2,18±0,14	6,09±0,16
ЛПВП	> 1,6 ммоль/л	1,31±0,04	1,08±0,04

**Примечание:** \* -достоверность различий  $p < 0,05$  сравнительно с контролем.

В таблице 4.3 даны средние величины липидного спектра пациентов 3 группы. Мы видим аналогичные изменения как в 1 и 2 группах больных.

**Таблица 4.3**

**Липидный спектр крови больных 3 группы (n=8) в зависимости от ИМТ**

Показатели	Норма	ИМТ 30-34,9кг/м <sup>2</sup> n=5	ИМТ 35-39,9кг/м <sup>2</sup> n=3
ОХ	3,4-5,2 ммоль/л	4,32±0,11	6,12±0,25*
ТГЦ	до 1,7 ммоль/л	1,01±0,11	1,32±0,14
β-ЛП	0,35-0,55 Ед	0,49±0,07	0,5±0,03
ЛПНП	2,4-5,4 ммоль/л	2,18±0,14	6,09±0,16
ЛПВП	> 1,6 ммоль/л	1,31±0,04	1,08±0,04

Примечание: \* - достоверность различий  $p < 0,05$  сравнительно с контролем.

Итак, дислипидемия в целом имела место у 56% больных с СК независимо от причины вызвавшей гиперкортицизм.

### Сравнительная характеристика ЭКГ и Эхо-ЭКГ показателей по группам

Анализ показателей ЭКГ и ЭХО-КГ синусовая тахикардия отмечалась у-54.6% (177 больных), мерцательная аритмия у -27.5% (89 больных), гипертрофия левого желудочка зарегистрированы у 83.9% (272 больных); НБПНПГ (неполная блокада правой ножки пучка Гиса) была зарегистрирована у 29.9% (97 больных) (таблица 4.4).

**Таблица 4.4**

### Изменения ЭКГ признаков в исследованных группах (n=324)

ЭКГ (признак)	Группа 1 (n=263)		Группа 2 (n=53)		Группа 3 (n=8)		Всего	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Синусовая тахикардия	155	58,9	17	32	5	62.5	177	54.6
Мерцательная аритмия	74	28,1	14	26,4	1	12.5	89	27.5
Гипертрофия левого желудочка	218	34,9	49	92,4	5	62.5	272	83.9
НБПНПГ	83	7,6	13	24,5	1	12.5	97	29.9

Следует отметить, что на фоне указанных отклонений ЭКГ у 32% (102-х больных) имело место различные нарушения коронарного кровообращения. Анализировали 11 показателя ЭхоКГ, с учетом вида СК (таблица 4.5).

ЭхоКГ показатели характеризовались значимыми изменениями повышения ММЛЖ ( $p<0.05$ ), относительной толщины стенки ( $p<0.05$ ), значительным увеличением КДО ( $p<0,05$ ) по сравнению с КСО относительно группы контроля во всех 3-х группах, но более выражены у пациентов I группы. При этом фракция выброса значимо снижалась в I группе больных ( $49,7\pm0,7$  против  $61,6\pm1,4\%$  в контроле ( $p<0,01$ )) (таблица 4.5).

**Таблица 4.5**

**Параметры левого желудочка у обследуемых групп пациентов**

Показатель	1 группа (n=263)	2 группа (n=53)	3 Группа (n=8)	Контрольная группа (n=20)
Масса миокарда ЛЖ, грамм	$314,2\pm12,6^{***}$	$252,3\pm13,8^{***}$	$290,2\pm12,6^{***}$	$110\pm8,9$
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$171,6^{***}\pm4,5^*$	$140,2^{**}\pm2,6^*$	$167,7^{**}\pm4,5^*$	$79,2\pm9,8$
ОТС	$0,48\pm0,01^*$	$0,46\pm0,13^*$	$0,43\pm0,11^*$	$0,38\pm0,12$
КДО, мл	$88,8\pm3,55^*$	$88,3\pm2,95^*$	$85,8\pm3,55^*$	$83,4\pm2,15$
КСО, мл	$33,7\pm1,38^*$	$33,5\pm3,56^*$	$32,7\pm1,38^*$	$31,8\pm2,31$
ФВ, %	$49,7 \pm 0,79^{**}$	$52,7 \pm 0,79^*$	$54,7 \pm 0,79^*$	$61,6\pm1,43$

Примечание: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$  значения p приведены по сравнению здоровым контролем.

При анализе данных ЭхоКГ- анализируемые показатели свидетельствуют о достоверном снижении фракции выброса с развитием хронической легочно-сердечной недостаточности, на фоне повышения преднагрузки на ЛЖ с концентрическим типом ремоделирования миокарда.

Из обследованных 279 с СК у 261 больных (93.5%) имелись различные патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе 246 (94.3 %) у больных с АКТГ-ЗСК, 11 (4.2%) с АКТГ-НСК и 4 (1.5%) с АКТГ-ЭСК. При этом 20.3% (53 больных) имели симптоматическую АГ, 36.3 % (95 больных)

ассоциированную ГБ, 24% (62 больных) ИБС (в т.ч 9 с ОИМ), 13% (34 больных)-ХСН и наконец 3.1% (8 больных)-ОНМК.

Таким образом электрокардиографические отклонения имели место от 27.5% до 83.9% больных и характеризовались синусовой тахикардией (54.6%), мерцательной аритмией (27.5%), проводниковыми нарушениями в 30% случаях и гипертрофией ЛЖ у 84% больных и нарушения коронарного кровообращения у 32 % больных. Эхокардиографическая характеристика 261 из 324 больных с СК, показала значительные изменения в виде выраженного снижения диастолического, так и систолического объемов ЛЖ, увеличение показателей МЖП, т.е показатели, отражающие желудочковую преднагрузку со значимым и достоверным снижением ФВ у 134 больных (50%). При этом наличие участков гипокинезии различных отделов миокарда имело место лишь у 38 больных (14.4%). Все изложенные отклонения наиболее часто встречались у больных с АКТГ-ЗСК, что возможно связано с хронической и длительной экспозицией кортизола у данной когорты больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выживаемость пациентов с СК значительно увеличилась благодаря доступности соответствующих хирургических и фармакологических методов лечения. Тем не менее, повышенная вероятность сердечного приступа, вызванного сердечно-сосудистым событием, остается основным фактором риска для выживания пострадавших пациентов.

В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что гиперкортизолемиа вызывает гипертрофию кардиомиоцитов посредством активации глюкокортикоидных рецепторов, включая возможность перекрестного взаимодействия между несколькими сигналами гипертрофии, связанными с кардиомиоцитами, и тканезависимой регуляцией 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1. Однако, патогенетические факторы оказались более сложны, так как были выявлены как геометрические, так и функциональные нарушения, приводящие к сердечной недостаточности [27; ].

Были проведены многочисленные исследования, касающиеся ранней диагностики и соответствующего лечения СК. При этом некоторые исследования с небольшой популяцией показали относительную долгосрочную смертность (в течение пяти-семи лет) после лечения у пациентов с СК, аналогичную таковой в общей популяции [3; с.48-75]. Тем не менее задержка диагностики остается серьезной проблемой и в ряде исследований было обнаружено, что выживаемость пациентов с СК снижается после успешного лечения [29; с.801-806, 30; с.768-777]. В частности, крупномасштабное популяционное исследование выявило более высокую частоту опасных для жизни событий, таких как сердечный приступ, со стандартизированным коэффициентом смертности 3,0 (95% ДИ: 2,4–3,7) среди 1127 пациентов с доброкачественным СК надпочечников [6; 506 с.].

Вышеуказанное послужило причиной для настоящего исследования.

Настоящее исследование, посвященное выявлению КВ рисков у больных с СК, проведено в Республиканском Специализированном Научно-Практическом Медицинском Центре Эндокринологии (РСНПМЦЭ) им.

академика Ё.Х. Туракулова. Объектом исследования явились данные национального регистра 324 больных СК по РУз проспективного обследования 279 живых больных с СК и ретроспективные данные 45 умерших пациентов с СК.

Из 324 пациентов с СК женщин было – 225 (69,4%), мужчин – 99 (30,6%). Средний возраст на момент установления диагноза у мужчин составил  $27,4 \pm 2,4$  лет, у женщин –  $25,7 \pm 2,1$  лет, в том числе дети и подростки в возрасте от 0 до 17 лет составили 17 (5,2%) случаев, из них 12 мальчиков и 5 девочек. Давность заболевания колебалась в пределах от 4 мес до 25 лет.

По этиологическому фактору пациенты были распределены на 3 группы: 1 гр. – пациенты с АКТГ-зависимым СК- 263 пациента, из которых 178 женщин (67,7%) и 85 мужчин, 2 гр. - с АКТГ-независимым СК – 53 пациента, из которых 42 женщины (79,2%) и 11 ( 20,8%) мужчин и 3 гр. – пациенты с АКТГ-эктопированным СК- 8 (2,4%) больных, из них 3 (37,5%) мужчин и 5 (62,5%) женщин. Группу контроля составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста (10 мужчин и 10 женщин).

В нашем исследовании доминировали лица женского пола – 225 (69,4%), по сравнению с мужчинами – 99 (30,5%), а также большую часть пациентов составили группа больных с АКТГ-ЗСК – 263 (81,2%) случая из общего числа больных.

Кроме того, материалом исследования также послужили ретроспективные данные умерших 45 пациентов с СК, из них женщин -24 (53,3%), мужчин-21 (46,6%). Средний возраст на момент установления диагноза умерших мужчин составил  $33,9 \pm 9,14$  лет, у женщин  $34,8 \pm 9,14$  лет, пациенты были в возрасте от 17 до 59 лет. Среди умерших пациентов с СК наиболее часто встречалась возрастная категория от 18 до 44 лет – 14 мужчин (70%) и 18 женщин (78,3%), всего 32 случая из 45 (71,1%), то есть наиболее трудоспособный и репродуктивный возраст.

При обследовании у 125 (38,5%) больных отмечалось усиление верхушечного толчка, усиление тонов сердца, акцент второго тона над

легочной артерией. При аускультации также выявлялось функциональный систолический шум на верхушке сердца, в V точке и на легочной артерии. Границы сердца были увеличены влево.

Нами также были изучены гемодинамические показатели у пациентов исследуемых групп. В группе 1 среднее ЧСС составило в среднем  $72,6 \pm 1,03$  в минуту, показатели же А/Д составили  $163,125 \pm 2,33$  мм рт.ст. систолическое и  $98,25 \pm 1,63$  мм рт.ст. диастолическое давление. Во 2 группе эти показатели соответствовали  $82,3 \pm 3,22$  в минуту и  $154,7 \pm 4,12$  мм рт.ст. систолическое и  $96,9 \pm 2,41$  мм рт. ст. диастолическое давление, что также были достоверны. В 3 группе среднее ЧСС было в пределах  $77,9 \pm 1,69$ , систолическое АД  $149,1 \pm 2,12$ , диастолическое -  $91,3 \pm 2,03$ .

Таким образом в исследуемой когорте пациентов с СК наряду со специфическими проявлениями СК уже на ранних стадиях заболевания имелась большая представленность кардиоваскулярных жалоб от 35.5% до 82.4% серьезные гемодинамические отклонения. При этом около 1/3 больных с СК (102 больных) имели наследственную отягощенность по АГ у 29.3% имелась ХСН и 15.7% имели последствия острых сердечно сосудистых катастроф. Все это еще раз явилось основанием для проведения следующих этапов исследования и указывало на наличие высокого кардиоваскулярного риска в исследуемой когорте пациентов.

Для оценки роли и места кардиоваскулярных осложнений в развитии фатальных исходов при СК нами анализирована структура смертности по данным национального регистра за 19 летний период. Всего было зарегистрировано 45 случая смерти в том числе с АКТГ-ЗСК -37 (82.2%); АКТГ-НСК -5 (11.1 %); АКТГ-ЭСК -3 больных (6.6 %).

По данным Nieman Lynnette K, пациенты с СК имеют повышенный уровень смертности, в первую очередь из-за увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, вызванной гипертонией, диабетом, ожирением и дислипидемией. Их следует оценивать до и после активного гиперкортизолизма, и каждый из них следует лечить отдельно. [39; с.717-725].

Причинами смерти у пациентов с СК явились в основном сердечно-сосудистые катастрофы, из которых инфаркт миокарда был установлен у 11 (24.4 %) , острое нарушение мозгового кровообращения -4 случаях (8.8 %) , тромбоэмболия легочной артерии – 12 наблюдений (26.7 %) , последствия гнойных осложнений сахарного диабета –у 6 (13.3 %), Covid 19- у 2-х (4.4 %) кардиоцеребральный синдром Шмидта- ИМ+ОНМК – у 10 (22.2%). Т.е. из 45 больных у 37 (82.2%) причиной смертельного исхода болезни были острые сердечно-сосудистые катастрофы. Анализ частоты смертельных исходов в зависимости от пола и вида эндогенного гиперкортицизма.

Среди умерших лиц преобладали пациенты с АКТГ-ЗСК – 37 случаев (82.2 %). Мужчин было -17 (45.95%), женщин-20 (54.05%), на 2 месте были пациенты с АКТГ-НСК – 5 случая (11.1 %) (мужчин-2 (40%), женщин 3 (60%)) и 3 случая (6,6%) АКТГ-эктопированного СК мужчин-2 (66.67%), женщин- 1 (33.33%). Т.е. смертельные исходы одинаково часто встречались у лиц обоего пола.

Несмотря на явность и тяжесть клинических проявлений в начале заболевания СК, имеется достаточно большой пробел таких показателей как : возраст при манифесте заболевания ( $26.00 \pm 11.8$ ) лет и возраст при обращении к врачу ( $29.2 \pm 12.2$  лет) т.е. пациенты I группы только через 3.2 года обращались к врачу за медицинской помощью, что является одним из серьезных предикторов смертности у больных I группы т.к. 3-х летнее запаздывание в лечении гиперкортицизма усугубляет не только результаты эффективности лечения в целом, но является отрицательным прогностическим фактором в развитии в необратимых и тяжелых осложнениях СК, как сердечная недостаточность (СН), сахарный диабет (СД), остеопороз, высокая частота смертности, укороченная продолжительность жизни I группы в связи с поздним обращением.

Необходимо отметить, что у наших пациентов 2 группы средняя продолжительность жизни от момента начала заболевания составило ( $4.25 \pm 2.36$  лет), хотя по данным литературы известно, что наибольшая продолжительность жизни с улучшением качества жизни наблюдается у

пациентов достигших ремиссии после операции кортикостеромы надпочечника и частота смертельных исходов у проперированных больных с опухолями надпочечников не отличается от общей популяции. У больных II группы, несмотря на критически укороченный продолжительность жизни из-за отсутствия радикальных способов лечения по желанию пациентов среднее отставание периода от манифеста до обращения к врачу составило 1.2 года.

Исследование влияния продолжительности, частоты развития смертельных исходов показало, что у больных III группы продолжительность болезни составила  $7.00 \pm 2.81$  лет.

В группе больных с АКТГ-ЗСК в 17 из 37 наблюдений (46%) пациенты получали только медикаментозную терапию, что само по себе является фактором риска КВО и смертности. Трое пациентов из 45 (6.6%) не получали никакого лечения. Кроме того, 1 пациент получал только химиотерапию. Таким образом, в 21(46.6%) наблюдениях из 45 больные не получали адекватного лечения основного заболевания.

В группе больных с фатальным исходом 26.6% были с достигнутой ремиссией, 60%- не достигавшие ремиссию и 13.3% с рецидивами после ТАГ, т.е фактически на момент смертельного исхода 33 больных из 45 (73.3%) были в активной стадии СК. Более того обращает на себя тот факт, что почти у  $\frac{1}{4}$  больных (26.6%) имелась ремиссия т.е даже достижение ремиссии не является положительным фактором в плане исхода болезни. В I группе в 24 (75,6%) случаях из 37 не была достигнута ремиссия.

Следующим этапом наших исследований был анализ причин смерти в группах больных с СК. Наиболее частой причиной смертности у I группы больных был острый инфаркт миокарда 10 случаев (27.03%), у 13 больных был ОНМК (35%), в т.ч. инфаркт миокарда с острым нарушением мозгового кровообращения 9 случаев (24.32%), тромбоэмболия легочной артерии у 8 пациентов (21.62%); от гнойных осложнений сахарного диабета 5 пациента (13.51%), Covid 19 был непредвиденным состоянием и стал причиной смерти у 1 пациента из I группы (2.70%), так же 1 пациента из II группы (20.00%).

В целом независимо от причинной локализации гиперкортицизма 86.6% случаев смертей развились вследствие сосудистых осложнений, лишь у 13.3% случаев была констатированы гнойные осложнения вторичного стероидного диабета. Анализ показал, что в целом базальные уровни кортизола как до, так и после лечения были значительно выше у больных с АКТГ-НСК и АКТГ-ЭСК, по сравнению с АКТГ-ЗСК. Подобная тенденция наблюдалась в уровнях кортизола в 24.00 и суточного кортизола мочи. Уровни же АКТГ значимо были выше у больных с АКТГ-ЭСК ( $P=0.014$ ) и достоверно ниже у пациентов с АКТГ-НСК ( $P<0.001$ ) по сравнению с больными с АКТГ-ЗСК.

Необходимо отметить, что у данной группы пациентов изначально были высокие значения как кортизола, так и АКТГ, что возможно сыграла роль в развитии фатальных исходов болезни.

При анализе пациентов с СК до лечения, сахарный диабет встречался наиболее больше в 3-й группе больных с АКТГ-ЭСК, составил 66.67% ( $n=2$ ), после лечения этот показатель в 2 раза уменьшился и составил 33.33% ( $n=1$ ), что указывало на улучшение углеводного обмена у данной группы пациентов. В 1-й группе пациентов с АКТГ-ЗСК до лечения пациентов с нарушением углеводного обмена, а именно стероидным диабетом составил 51.35% ( $n=19$ ), после лечения данное нарушение встречался чаще у этих пациентов, по сравнению с другими группами и составлял 56.76% ( $n=21$ ), во 2-й группе пациентов до лечения стероидный диабет встречался реже чем в других группах 20.0% ( $n=1$ ), после лечения составил 10.81% ( $n=5$ ).

Нарушение толерантности к глюкозе до лечения не был ни в 1-й группе, после лечения встречался лишь у 1-й группе пациентов с АКТГЗСК 13.51% ( $n=5$ ).

При анализе смертных случаев у пациентов с СК различного этиологического фактора, во время ремиссии у данных больных стероидный диабет сохранялся у 17.8% пациентов ( $n=8$ ), нарушение толерантности к глюкозе -2.2% ( $n=1$ ), дислипидемия -17.8% ( $n=8$ ), артериальная гипертензия – 13,3 % ( $n=6$ ).

Совместное исследование авторов из Румынии и США показало, что эндогенный СК связан с повышенной заболеваемостью пациентов (гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, висцеральное ожирение, остеопороз, когнитивные изменения и ухудшение качества жизни. Как артериальные, так и венозные тромбоэмболические события из-за изменений в системе гемостаза и протромботического состояния широко сообщаются у пациентов с СК, особенно в послеоперационном периоде. Повышенная смертность при отсутствии надлежащего лечения в значительной степени связана с ССЗ и инфекциями. [8; с.330-336]. Они отметили, что крупные проспективные исследования прояснят, какие пациенты с СК подвергаются наибольшему риску, и покажут оптимальный протокол профилактики, чтобы минимизировать риски и максимизировать эффективность.

Таким образом, подводя итоги выполненного анализа, следует отметить, что наши наблюдения подтверждают данные литературы по вопросу предикторов смертности от сердечно-сосудистых осложнений при СК. Так, большинство авторов сообщают о дислипидемии, нарушениях углеводного обмена, сохраняющейся даже после хирургической коррекции заболевания [10; с.192-199].

Наши исследования и данные литературы показывают, что эти исследования должны продолжаться. У пациентов с СК независимо от этиологии заболевания необходимо проводить этиопатогенетическую терапию, направленную на удаление опухоли. Наиболее частой причиной летальности у больных с АКТИГ-ЗСК был инфаркт миокарда 10 случаев (27.03%) и инфаркт миокарда с острым нарушением мозгового кровообращения в 1-й группе составил 9 случаев (24.32%), что подтверждает высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в данной когорте больных.

Далее мы отдельно анализировали сравнительную частоту ССО в зависимости от причины, вызвавшей СК.

Выявили, что наиболее частым осложнением СК были сердечно-сосудистые осложнения (ССО), которые развились у 261 больных с

преобладанием у лиц женского пола 181 (69.3%), что возможно связано с высокой частотой АКТГ -ЗСК у женского пола. Согласно поставленной задаче нами анализирована частота сердечно-сосудистых осложнений в исследуемых группах.

Так в 1 группе больных с АКТГ-ЗСК у 246 больных, что составила 94.3 %, в т.ч. у мужчин частота ССО были реже 76(29%), чем у женщин - 170 (65%), всего 246 (94.3%) случаев из 261. У больных с АКТГ-НЗСК и АКТГ-ЭСК частота ССЗ было в целом значительно ниже- 4.2% и 1.5% соответственно, по сравнению с АКТГ-ЗСК.

В группе пациентов с АКТГ-НСК у мужчин частота ССО составила 3 (1.14%), а среди женщин – 8(3.08%), всего 11 случаев (4.2%).

И наконец, в 3группе больных с АКТГ-ЭСК у мужчин частота ССО составила 1 (0.4%), а среди женщин - 3 (1.14%), всего 4 случая (1.5%). Далее мы отдельно анализировали сравнительную частоту ССО в зависимости от причины вызвавших СК.

Как свидетельствуют результаты анализа среди ССО у больных с СК доминирует АГ (20.3%), ИБС (24%) и ХСН (13%).

Итак, у больных с СК независимо от локализации гиперсекреции гормонов АКТГ-кортизолового континиума обнаружена высокая частота ССЗ: АГ наблюдалась у 56.7%, ИБС с ХСН и ИМ у 40.4% и ОНМК у 3%, т.е 261 больной с СК (80.5%) имели ту или иную кардиоваскулярную патологию. В этой связи нами произведен всесторонний анализ основных сосудистых осложнений с возрастом и стадией синдрома Кушинга.

Далее нами анализирована взаимосвязь частоты развития ССЗ АГ, которая встречалась у 56.7% больных в зависимости от возраста и стадии заболевания.

Так, АГ из 148 больных с СК, 140(94.5%) наблюдалась у больных с АКТГ-ЗСК, причем в 81 случаях (54.7%) у больных в активной стадии.

АГ была ассоциирована с СК в 140 случаях (94.5%) с четким преобладанием у лиц женского пола (59.4%) против 28.3% у мужчин. АГ

встречалась у пациентов в молодом возрасте. При АКТГ-ЗСК из 140 больных (39.8 %), число рецидивов заболевания у пациентов с АГ доминировало в 1 группе больных - 26 (17.5%), при этом чаще у женщин по сравнению с мужчинами. В то время как во 2 и 3 группах у этих больных рецидивов не наблюдалось. Не достигнутая ремиссия была также в 1 группе пациентов - 55 случаев из 140 (37.1%), в то время как во 2 и 3 группах частота приходилась 0.6% и 0.6% соответственно. Но, следует отметить, что несмотря на достижение ремиссии заболевания у (17.5 %) все же персистировала АГ.

Следующим этапом наших исследований был анализ частоты развития ССЗ у больных с СК.

Углубленный анализ частоты ССЗ СК выявил их взаимосвязь с активностью процесса и формой болезни. Так, ИБС наблюдалась у 55% (62 больных) из которых 92% (57 -больных) были с АКТГ-ЗСК, 6.4 % (4-больных) с АКТГ-НЗСК и 1.6% (1 больной) с эктопическим СК.

При этом преобладающее большинство случаев приходилось на долю ИБС и составило 55% и ХСН 30%. Острые сердечно сосудистые катастрофы в виде ОИМ и ОНМК наблюдались в 8% и 7% случаях соответственно, независимо от формы КВО их частота превалировало у больных АКТГ-ЗСК(93%) имея не четкую взаимосвязь с активностью болезни 48.6% (55 – больных) имели эти осложнения в активной стадии СК, но обращает на себя внимание тот факт, что даже при наличии ремиссии болезни ССК развивались у 51.4% пациентов (58-больных), что указывает на наличие пожизненной настороженности риска развития ССК.

Таким образом, кардиоваскулярные заболевания как ассоциированные, так и в виде осложнений эндогенного гиперкортицизма наблюдались у преобладающего большинства (80.5%) больных и носят главенствующую позицию в развитии фатальных исходов синдрома Кушинга (86.6%). Сердечно-сосудистые катастрофы наблюдались у 1/3 пациентов (34.8%) наблюдающиеся как в стадии рецидива, (48.6%) так и ремиссии (51.4%). Изложенные выше не только указывает на наличие пожизненного риска

развития ОССК, но и наталкивает на поиск путей их ранней диагностики и прогнозирования.

Исследованы показатели липидного спектра в исследуемых группах. Как серьезного фактора риска КВП, и обнаружены повышение уровня ТГ  $<1,7$  ммоль/л у (15%), снижение уровня ХС ЛПВП  $<1,2$  ммоль/л (12%), повышение уровня ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л., Обнаружено у 29%. преимущественно у больных I группы.

Показатели липидного профиля в трех группах сравнивались в зависимости от ИМТ. В 1 группе исследуемых колебания липидов варьировало от нормальных значений до их значительных отклонений в зависимости от ИМТ, а именно уровни ОХ и триглицеридов были достоверно повышены у больных со 2 степенью ожирения.

При этом уровни общего холестерина колебались от 4,6 до 6,35 и в зависимости от ИМТ достоверно нарастали и у больных с высокой степенью ожирения, ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) и составил  $6,25 \pm 0,22$ , что в 1,3 раза выше от верхних колебаний его нормального значения. Средние значения ЛПВП достоверно возросли у пациентов 2 группы ( $p < 0,05$ ). Уровни триглицеридов, бета-липопротеидов и ЛПВП не достоверно возросли при увеличении массы тела от I степени до 2 степени ожирения.

Во 2 группе больных колебания липидов варьировало от нормальных значений до их значительных отклонений в зависимости от ИМТ, а именно уровни ОХ и триглицеридов были достоверно повышены у больных со 2 степенью ожирения.

При этом уровни общего холестерина колебались от 4,32 до 6,12 и в зависимости от ИМТ достоверно нарастали и у больных с высокой степенью ожирения, ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) и составил  $6,12 \pm 0,25$ , что в 1,3 раза выше от верхних колебаний его нормального значения. Средние значения ЛПВП достоверно возросли у пациентов 2 группы ( $p < 0,05$ ). Уровни триглицеридов, ЛПВП и бета-липопротеидов не достоверно возросли при увеличении массы тела от I степени до 2 степени ожирения.

Итак, дислипидемия в целом имела место у 56% больных с СК независимо от причины вызвавшей гиперкортицизм.

Анализ результатов ЭКГ и ЭХО-КГ показал, что синусовая тахикардия отмечалась у-54.6% (177 больных), мерцательная аритмия у -27.5% (89 больных), гипертрофия левого желудочка зарегистрированы у 83.9% (272 больных); НБПНПГ (неполная блокада правой ножки пучка Гиса) была зарегистрирована у 29.9% (97 больных).

Следует отметить, что на фоне указанных отклонений ЭКГ у 32% (102-х больных) имело место различные нарушения коронарного кровообращения. Анализ 11 показателя ЭхоКГ, с учетом вида СК характеризовались значимыми изменениями повышения ММЛЖ ( $p<0.05$ ), относительной толщины стенки ( $p<0.05$ ), значительным увеличением КДО ( $p<0,05$ ) по сравнению с КСО относительно группы контроля во всех 3-х группах, но более выражены у пациентов I группы. При этом фракция выброса значительно снижалась в I группе больных ( $49,7\pm 0,7$  против  $61,6\pm 1,4\%$  в контроле ( $p<0,01$ ))

Анализируемые показатели ЭхоКГ свидетельствуют о достоверном снижении фракции выброса с развитием хронической легочно-сердечной недостаточности на фоне повышения преднагрузки на ЛЖ с концентрическим типом ремоделирования миокарда.

Гипертрофия сердца является хорошо известным состоянием, указывающим на возможность возникновения острого коронарного синдрома (ОКС), вызывающего гиперкортизолемию. Хотя гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является хорошо известным признаком у пациентов с СК, недавние исследования показали, что частота ГЛЖ составляет менее 50% [20, 21, 22], может встречаться и нормальная масса ЛЖ, но с концентрической геометрией [27]. Десятилетнее последующее исследование, в котором оценивалась взаимосвязь ММЛЖ и концентрической геометрии с сердечно-сосудистыми событиями и смертью у пациентов с гипертонической болезнью, выявило в 2,3 раза больший риск сердечно-сосудистых событий на 100 пациенто-лет, даже в случаях с концентрическим ремоделированием [94].

Кроме того, 3% пациентов в этом исследовании с концентрическим ремоделированием умерли из-за прогрессирования ГЛЖ.

Из обследованных 279 с СК у 261 больных (93.5%) имелись различные патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе 246 (94.3 %) у больных с АКТГ-ЗСК, 11 (4.2%) с АКТГ-НСК и 4 (1.5%) с АКТГ-ЭСК. При этом 56,7% (148 больных) имели симптоматическую АГ, 24% (62 больных) ИБС (в т.ч 9 с ОИМ), 13% (34 больных)-ХСН и наконец 3.1% (8 больных)-ОНМК.

Электрокардиографические отклонения имели место от 27.5% до 83.9% больных и характеризовались синусовой тахикардией (54.6%), мерцательной аритмией (27.5%), проводниковыми нарушениями в 30% случаях и гипертрофией ЛЖ у 84% больных и нарушения коронарного кровообращения у 32% больных. Эхокардиографическая характеристика 261 из 324 больных с СК, показала значительные изменения в виде выраженного снижения диастолического, так и систолического объемов ЛЖ, увеличение показателей МЖП, т.е показатели, отражающие желудочковую преднагрузку со значимым и достоверным снижением ФВ у 134 больных (50%). При этом наличие участков гипокинезии различных отделов миокарда имело место лишь у 38 больных (14.4%). Все изложенные отклонения наиболее часто встречались у больных с АКТГ-ЗСК, что возможно связано с хронической и длительной экспозицией кортизола у данной когорты больных.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Дзеранова Л.К. и др. "Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор

пациентов для скрининга." //Ж. Ожирение и Метаболизм, 2013, Том 34. № 1, стр 29-34

2. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. //Сердечная недостаточность 2005; 3(4): 161-163.

3. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. //Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М., 2002;48-75.

4. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. и др. Секреция альдостерона при болезни Иценко-Кушинга и его роль в развитии гипертензии. //Проблемы эндокринологии. – 2001;47(5):24-28.

5. Дедов И.И., Г.А. Мельниченко с соавт “ Болезнь Иценко-Кушинга” 2011г стр 76

6. Кадин Д.В. Состояние миокарда у больных некоторыми симптоматическими гипертензиями до и в различные сроки после хирургического лечения: // Автореф. дис. канд. мед. наук:14.00.06 /Военно-медицинская академия. — СПб., 1998. — 23 с.

7. Марова Е.И. Нейроэндокринология: клинические очерки. // Ярославль, 1999, 506 стр.

8. Beller G.A., Zaret B.L. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. // Circulation. 2000 Mar 28;101(12):1465-78. doi: 10.1161/01.cir.101.12.1465.

9. Bouabdallaoui N., Claggett B., Zile M.R., McMurray J.J.V., O'Meara E., Packer M., Prescott M.F., Swedberg K., Solomon S.D., Rouleau J.L.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Growth differentiation factor-15 is not modified by sacubitril/valsartan and is an independent marker of risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. //Eur J Heart Fail. 2018 Dec;20(12):1701-1709. doi: 10.1002/ejhf.1301.

10. Capatina C., Fleseriu M. Thromboembolic disease in hypercortisolism. //Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021 Jun 1;28(3):330-336. doi: 10.1097/MED.0000000000000630.

11. Chiodini I., Ramos-Rivera A., Marcus A.O., Yau H. Adrenal Hypercortisolism: A Closer Look at Screening, Diagnosis, and Important Considerations of Different Testing Modalities. //J. Endocr Soc. 2019 Apr 11;3(5):1097-1109. doi: 10.1210/js.2018-00382.
12. Czaja M., Wygoda Z., Duszańska A., Szczerba D., Głowacki J., Gašior M., Wasilewski J.P. Interpreting myocardial perfusion scintigraphy using single-photon emission computed tomography. // Part 1. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2017 Sep;14(3):192-199. doi: 10.5114/kitp.2017.70534.
13. Dekkers O.M., Horváth-Puhó E., Jørgensen J.O., Cannegieter S.C., et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. // J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):2277-84. doi: 10.1210/jc.2012-3582
14. Dewey M., Siebes M., Kachelrieß M., Kofoed K.F., et al. Quantitative Cardiac Imaging Study Group. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. //Nat Rev Cardiol. 2020 Jul;17(7):427-450. doi: 10.1038/s41569-020-0341-8.
15. Di Dalmazi G., Vicennati V., Garelli S., Casadio E., et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 May;2(5):396-405. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70211-0.
16. Dhingra A., Ganie M.A., Dharmshaktu P., Chakraborty S., Jyotsna V.P., Gupta N. Pattern of Lipid Abnormalities Among South Asian Indians With Cushing's Syndrome and the Short Term Impact of Surgical Correction of Hypercortisolism. //Horm Metab Res. 2019 May;51(5):309-314. doi: 10.1055/a-0879-5122.
17. Dovio A., Allasino B., Palmas E., Ventura M., Pia A., Saba L., Aroasio E., Terzolo M., Angeli A. Increased osteoprotegerin levels in Cushing's syndrome are associated with an adverse cardiovascular risk profile. //J Clin Endocrinol Metab. 2007 May;92(5):1803-8. doi: 10.1210/jc.2006-2283.

18. Fallo F., Famoso G., Capizzi D., Sonino N., Dassi F., Maffei P., Martini C., Paoletta A., Iliceto S., Tona F. Coronary microvascular function in patients with Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2013 Feb;43(1):206-13. doi: 10.1007/s12020-012-9764-2.

19. Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E., Kolunin G.V., Belonogov D.V., Gorbatenko E.A. [The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation]. // *Kardiologiya*. 2020 Oct 14;60(9):22-29. Russian. doi: 10.18087/cardio.2020.9.n1144.

20. Graversen D., Vestergaard P., Stochholm K., Gravholt C.H., Jørgensen J.O. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. // *Eur J Intern Med*. 2012 Apr;23(3):278-82. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.013.

21. Güemes M., Murray P.G., Brain C.E., Spoudeas H.A., Peters C.J., Hindmarsh P.C., Dattani M.T. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary centre. // *Eur J Pediatr*. 2016 Jul;175(7):967-76. doi: 10.1007/s00431-016-2727-5.

22. Henley D.E., Lightman S.L. Cardio-metabolic consequences of glucocorticoid replacement: relevance of ultradian signalling. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 May;80(5):621-8. doi: 10.1111/cen.12422.

23. Hopkins R.L., Leinung M.C. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Jun;34(2):371-84, ix. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.013.

24. Iwasaki H. Reversible alterations in cardiac morphology and functions in a patient with Cushing's syndrome. // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:140038. doi: 10.1530/EDM-14-0038.

25. Javanmard P., Duan D., Geer E.B. Mortality in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome. // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):313-333. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.005.

26. Javanmard Pedram, Duan Daisy, Eliza B Geer. Mortality in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome. // *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018 Jun;47(2):313-333. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.005. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.02.005
27. Kamenický P., Redheuil A., Roux C., Salenave S., et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: a cardiac magnetic resonance imaging study. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):E2144-53. doi: 10.1210/jc.2014-1783.
28. Kanzaki A., Kadoya M., Katayama S., Koyama H. Cardiac Hypertrophy and Related Dysfunctions in Cushing Syndrome Patients-Literature Review. // *J Clin Med*. 2022 Nov 28;11(23):7035. doi: 10.3390/jcm11237035.
29. Kawa M.P., Sobuś A., Litwińska Z., Osowicz-Korolonek L., Cymbaluk-Płoska A., et al. Expression of selected angiogenesis-related small microRNAs in patients with abnormally increased secretion of glucocorticoids. // *Endokrynol Pol*. 2019;70(6):489-495. doi: 10.5603/EP.a2019.0061.
- 30., Kirilov G, Tomova A, Dakovska L, Kumanov P, Shinkov A, Alexandrov AS. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2003; 149:549–553. [PubMed] [Google Scholar]
31. Koracevic Goran, Stojkovic Milan, Lovic Dragan, Pavlovic Milan et all. Should Cushing's Syndrome be Considered as a Disease with High Cardiovascular Risk in Relevant Guidelines? // *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18(1):12-24. doi: 10.2174/1570161116666181005122339
32. Lodish M.B., Sinaii N., Patronas N., Batista D.L., Keil M., Samuel J., Moran J., Verma S., Popovic J., Stratakis C.A. Blood pressure in pediatric patients with Cushing syndrome. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2002-8. doi: 10.1210/jc.2008-2694.
33. Lodish M.B., Gourgari E., Sinaii N., Hill S., Libuit L., Mastroyannis S., Keil M., Batista D.L., Stratakis C.A. Skeletal maturation in children with Cushing syndrome is not consistently delayed: the role of corticotropin, obesity, and steroid hormones, and the effect of surgical cure. // *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):801-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.065.

34. Magiakou MA, Smyrniaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* (2006) 20:467-82. doi: 10.1016/j.beem.2006.07.006).
35. Mancini T., Kola B., Mantero F., Boscaro M., Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Dec;61(6):768-77. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02168.x.
36. Mancini T., Kola B., Mantero F., Arnaldi G. Functional and nonfunctional adrenocortical tumors demonstrate a high responsiveness to low-dose adrenocorticotropin. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):1994-8. doi: 10.1210/jc.2002-021644
37. Marchand L., Segrestin B., Lapoirie M., Favrel V., Dementhon J., Jouanneau E., Raverot G. Dilated Cardiomyopathy Revealing Cushing Disease: A Case Report and Literature Review. // *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(46):e2011. doi: 10.1097/MD.0000000000002011.
38. Miljic P, Miljic D, Cain JW, Korbonits M, Popovic V. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome. *Horm Athens Greece.* (2012) 11:21-30. doi: 10.1007/BF03401535
39. Meiracker AH, Batenburg WW. Corticosteroid-dependent, aldosterone-independent mineralocorticoid-receptor activation in the heart. *J Hypertens* 2008; 26:1307–1309. [PubMed] [Google Scholar]].
40. Muiesan M.L., Lupia M., Salvetti M., Grigoletto C., Sonino N., Boscaro M., Rosei E.A., Mantero F., Fallo F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. // *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 18;41(12):2275-9. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00493-5.
41. Nader N, Ng SS, Wang Y, Abel BS, Chrousos GP, Kino T: Liver x receptors regulate the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor: implications for the carbohydrate metabolism. *PLoS One* 2012;

42. Nieman L.K. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. //Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Dec;48(4):717-725. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.005.

43. Pecori Giralardi F., Toja P.M., De Martin M., Maronati A., Scacchi M., Omboni S., Cavagnini F., Parati G. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure. //Horm Metab Res. 2007 Dec;39(12):908-14. doi: 10.1055/s-2007-992813.

44. Petramala L., Olmati F., Concistrè A., Russo R., Mezzadri M., Soldini M., De Vincentis G., Iannucci G., De Toma G., Letizia C. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing. //Endocrine. 2020 Oct;70(1):150-163. doi: 10.1007/s12020-020-02297-2.

45. Pas R, de Bruin C, Leebeek FW, et al. The hypercoagulable state in Cushing's disease is associated with increased levels of procoagulant factors and impaired fibrinolysis, but is not reversible after short-term biochemical remission induced by medical therapy. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1303–10.

46. Petramala L., Concistrè A., Olmati F., Saracino V., Chimenti C., Frustaci A., Russo M.A., Letizia C. Cardiomyopathies and Adrenal Diseases. //Int J Mol Sci. 2020 Jul 17;21(14):5047. doi: 10.3390/ijms21145047

47. Pivonello R., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. //Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Jun;34(2):327-39, viii. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.010.

48. Pivonello R., De Martino M.C., De Leo M., Tauchmanovà L., Faggiano A., Lombardi G., Colao A. Cushing's syndrome: aftermath of the cure. //Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007 Nov;51(8):1381-91. doi: 10.1590/s0004-27302007000800025.

49. Rosario Pivonello, Monica De Leo, Alessia Cozzolino, and Annamaria Colao. The Treatment of Cushing's Disease//Endocr Rev. 2015 Aug; 36(4): 385–486. Published online 2015 Jun 11. doi: 10.1210/er.2013-1048

50. Rossi G.P., Seccia T.M., Maniero C., Pessina A.C. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. //J Hypertens. 2011 Dec;29(12):2295-309. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834c465d.

51. Souverein P.C., Berard A., Van Staa T.P., Cooper C., Egberts A.C., Leufkens H.G., Walker B.R. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. //Heart. 2004 Aug;90(8):859-65. doi: 10.1136/hrt.2003.020180.

52. Terzolo M., Allasino B., Pia A., Peraga G., Daffara F., Laino F., Ardito A., Termine A., Paccotti P., Berchiolla P., Migliaretti G., Reimondo G. Surgical remission of Cushing's syndrome reduces cardiovascular risk. //Eur J Endocrinol. 2014 Jul;171(1):127-36. doi: 10.1530/EJE-13-0555.

53. Walker B.R., Stewart P.M., Shackleton C.H., Padfield P.L., Edwards C.R. Deficient inactivation of cortisol by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in essential hypertension. // Clin Endocrinol (Oxf). 1993 Aug;39(2):221-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb01778.x.

54. Valassi E., Tabarin A., Brue T., Felders R.A., et al. High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry. //Eur J Endocrinol. 2019 Nov;181(5):461-472. doi: 10.1530/EJE-19-0464.

55. Yaneva M., Kalinov K., Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. //Eur J Endocrinol. 2013 Oct 1;169(5):621-7. doi: 10.1530/EJE-13-0320

56. Zavatta G., Di Dalmazi G. Recent Advances on Subclinical Hypercortisolism. //Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 Jun;47(2):375-383. doi: 10.1016/j.ecl.2018.01.003.