

Метаболические нарушения и их влияние на развитие гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга

¹Ходакова Ю.В., ¹Рожинская Л.Я., ²Суханова Г.А., ²Арапова С.Д., ²Ильин А.В., ²Чиркова Л.Д., ²Савельева Л.В.

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов)
²ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва
(директор – академик РАМН, профессор Савченко В.Г.)

Резюме. Пациенты с эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ) имеют повышенную склонность к тромбообразованию. Сложность изучения вклада гиперкортизолемии связана с наличием у таких пациентов метаболических изменений, таких как инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, которые могут вносить самостоятельный вклад в изменения свертывающей системы крови. Учитывая большое количество схожих метаболических изменений, наблюдаемых при болезни Иценко-Кушинга (БИК) и метаболическом синдроме (МС), нами была поставлена задача – оценить непосредственное влияние гиперкортизолемии на коагуляцию и фибринолиз и выявить специфические для гиперкортицизма нарушения. В нашем исследовании не было выявлено существенных различий между пациентами с БИК и МС по параметрам липидного и углеводного обмена. Выявленный у пациентов с БИК гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся повышением свертывания крови, замедлением фибринолиза и эндотелиозом, оказался характерен и для пациентов с МС. Не было выявлено зависимости между степенью выраженности гиперкортицизма и изученными показателями системы гемостаза и фибринолиза (параметры рутинной коагулограммы, уровни PAI-1, tPA, тромбомодулина, эндотелина-1, фактора Виллебранда, фактора VIII, D-димера). Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли метаболических нарушений, вызванных избыточной секрецией глюкокортикоидов, которые привели к изменению коагуляционных параметров, у пациентов с ЭГ. *Ключевые слова:* болезнь Иценко-Кушинга, метаболический синдром, гемостаз, фибринолиз, эндотелиальная дисфункция.

Metabolic disorders and their impact on the development of hypercoagulation syndrome in patients with Cushing's disease
Khodakova Yu.V., Rozhinskaya L.Ya., Suhanova G.A., Arapova S.D., Il'in A.V., Chirkova L.D., Savel'eva L.V.

Resume. Patients with Cushing's disease (CD) represent many common features of metabolic syndrome like abdominal visceral adiposity, insulin resistance, glucose metabolism abnormalities, hypertension, elevated serum triglycerides, and low high-density-lipoprotein cholesterol. Well known, that patients with metabolic syndrome (metS) have a procoagulant and hypofibrinolytic state. CD is also associated with hypercoagulable state and persistent risk of cardiovascular complications. In this review, we investigated the alterations of coagulation system of patients with CD as compared to patients with metS to study the influence of cortisol and metabolic disorders on hemostatic parameters. Our results suggest that patients with active CD had hypercoagulation and hypofibrinolysis associated with significantly high fibrinogen, low APTT, high D-dimer levels and endotheliosis associated with significantly high PAI-1 and von Willebrand factor levels. The metabolic and hemostatic parameters of patients with CD and patients with metS did not differ significantly. *Keywords:* Cushing's disease, metabolic syndrome, hemostasis, fibrinolysis, endothelial dysfunction.

Различные формы эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) остаются в списке самых тяжелых заболеваний эндокринной системы. Отсутствие лечения у таких пациентов приводит к стойкой инвалидизации и ранней смертности [1, 2, 5]. Многочисленные наблюдения свидетельствуют, что основной причиной смертности у пациентов как в активной стадии болезни Иценко-Кушинга (БИК), так и в ремиссии заболевания являются кардиоваскулярные осложнения, ассоциированные с атеросклерозом [13, 14, 15, 37, 39]. По данным зарубежной литературы, тромбоэмболические осложнения являются основной причиной смертности у больных с ЭГ и встречаются в 4 раза чаще, чем в популяции [19, 38].

В патогенезе тромбоза имеют значение три взаимосвязанных фактора (триада Вирхова): изменения в сосудистой стенке, изменения кровотока и изменения свертываемости крови [3]. Известно, что глюкокортикоиды действуют на сосудистую стенку, оказывая влияние на ее ремоделирование и ангиогенез [1, 9, 32, 46]. В исследованиях, изучающих состояние сосудистой стенки у пациентов с БИК, отмечены как начальные атеросклеротические изменения в виде утолщения сосудистой стенки и нарушения дифференцировки ее слоев, так и выраженные изменения в виде атеросклеротических бляшек [10]. При проведении коронарной ангиографии у пациентов с ЭГ, имеющих

эпизоды стенокардии, была найдена достоверная корреляция между выраженностью атеросклероза и концентрацией кортизола в крови [25]. Образование атеросклеротических бляшек в просвете сосуда приводит к нарушению ламинарного кровотока, увеличению скорости тока крови в местах сужения и появлению турбулентных потоков. Это приводит к повреждениям сосудистой стенки с развитием эндотелиоза и повышением ее прокоагулянтной активности, что в свою очередь способствует усилению процесса тромбообразования [3, 4, 6, 7, 8, 9]. Действительно, при анализе литературы получено множество убедительных данных о повышенной склонности к тромбообразованию при гиперкортицизме [9, 12, 24, 35, 40, 49].

Сложность изучения вклада длительной гиперкортизолеми у пациентов с ЭГ связана с наличием у таких пациентов метаболических изменений, которые могут вносить самостоятельный вклад в изменения свертывающей системы крови [5, 17, 21, 27, 31, 36, 43, 44]. Анализ литературы свидетельствует о существенном вкладе в изменение параметров свертывающей системы крови таких метаболических изменений, как инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, дислипидемия. Известно, что частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом (МС) выше, чем в популяции и прогрессивно увеличивается с увеличением числа его компонентов [11, 16, 23, 26, 28, 33, 34, 42, 45, 48, 51].

Два наиболее важных фермента, участвующих в метаболизме глюкокортикоидов, могут выступать как потенциальные факторы развития метаболического синдрома при ЭГ [22, 29, 50, 52]. Первый фермент — это 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа 2 типа, которая является периферическим регулятором глюкокортикоидной активности путем превращения кортизола в кортизон и защиты минералкортикоидных рецепторов от избыточного воздействия кортизола. У пациентов с ЭГ активность этого фермента снижена, вследствие этого соотношение кортизол/кортизон оказывается выше, чем у здоровых людей [22, 29, 41]. Второй фермент, 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа 1 типа, переводит неактивный кортизон в активный кортизол, изменяя экспрессию ферментов, повышающих внутриклеточный уровень глюкокортикоидов, а также увеличивает продукцию глюкозы печенью. Повышение его активности в жировой ткани было показано у людей с абдоминальным ожирением. Таким образом, внутриклеточный уровень кортизола повышен, даже несмотря на нормальный уровень кортизола крови [18, 20, 22]. Механизм регуляции 11-бета-гидрокси-стероид-дегидрогеназы 1 типа остается дискутируемым. При изучении этого фермента на культуре гепатоцитов *in vitro* стало известно, что его экспрессию стимулируют фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-1 [29, 47]. В эксперименте на мышцах повышение концентрации этого фермента вызывает ожирение и симптомы, схожие с метаболическим синдромом [30]. Некоторые исследования предполагают, что ингибиторы этого фермента могут играть роль в снижении внутриклеточного кортизола

и лечении метаболического синдрома.

Учитывая большое количество схожих метаболических изменений, наблюдаемых при БИК и МС, нами была поставлена задача оценить непосредственное влияние гиперкортизолеми на коагуляцию и фибринолиз и выявить специфические для гиперкортицизма нарушения.

Материалы и методы

В соответствии с поставленными задачами нами были сформированы 3 группы пациентов (пациенты с БИК в активной стадии заболевания, стадии ремиссии и группа пациентов с МС). Все три группы пациентов не отличались по полу и возрасту. Группа пациентов с активной стадией БИК включала 78 пациентов, 10 мужчин, 68 женщин, средний возраст 34 года (18 лет, 60 лет), средняя длительность заболевания от момента постановки диагноза составила 24 месяца, средний уровень свободного кортизола в моче 1662 [1030; 2622] нмоль/л. Группа пациентов с ремиссией БИК включала 41 пациента, 4 мужчин, 37 женщин, средний возраст 34 года (21 год, 52 года), средняя продолжительность ремиссии БИК после проведения транснадзальной, трансфеноидальной аденомэктомии — 11 месяцев, средний уровень свободного кортизола в моче 150 [61; 235] нмоль/л. Группа пациентов с МС включала 20 пациентов: 3 мужчин, 17 женщин, средний возраст — 36 лет (21 года, 54 лет), набранных по принципу случай-контроль. Всем пациентам группы ремиссии в ФГБУ ЭНЦ проведена трансфеноидальная аденомэктомия для лечения БИК. Для оценки липидного и углеводного обмена проводились исследования: общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГЦ), уровня глюкозы в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора «Spectrum II» (Abbott, США), а также уровня ИРИ и вычисление индекса НОМА. Параметры рутинной коагулограммы: протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена определялись на аппарате STA «Compact» Diagnostica stago, Франция. Для оценки состояния фибринолиза, эндотелиальной функции исследовали ингибитор тканевого активатора плазминогена (РАI-1), тканевой активатор плазминогена (tPA), тромбомодулин, эндотелин, D-димер, фактор Виллебранда, фактор VIII на аппарате STA «Compact» Diagnostica stago, Франция. Все исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ. Определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) натошак с помощью радиоиммунологических наборов «Cis-bio International», Франция и уровень экскреции свободной фракции кортизола в суточной моче с помощью автоматизированной системы «Vitros Eci» компании «Jonson&Jonson», Великобритания, проводилось на базе лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ. Диагноз БИК устанавливался на основании определения в крови уровня и ритма секреции кортизола и АКТГ, экскреции свободного кортизола с мочой, отрицательных

Таблица 1

Клинико-биохимическая характеристика обследованных пациентов					
Показатель	Группа 1 Активная стадия (n=78)	Группа 2 Стадия ремиссии (n=41)	Группа 3 Метаболический синдром (n=20)	p*	Группа 4 (n=20) здоровые
Возраст, лет	34 [26; 45]	34 [31; 40]	36 [32; 52]	*0,4318	32 [24; 48]
ИМТ, кг/м ²	29,9 [26,2;33,5]	25 [21,1; 29]	31,5 [26,2;34,5]	*0,03 p1,2 0,00006 p1,3 0,71 p2,3 0,03	22,3 [19,9; 24]
Систолическое АД, мм рт.ст.	140; [120; 160]	120 [110;140]	130 [125; 146]	*0,0003 p1,2 0,0001 p1,3 0,71 p2,3 0,11	120 [110; 140]
Диастолическое АД, мм рт.ст.	90; [80; 100]	80 [70; 90]	80 [78; 90]	*0,0001 p1,2 0,00003 p1,3 0,72 p2,3 0,12	80 [70; 90]
Холестерин, ммоль/л	6,1 [5,6; 7,0]	5,25 [4,7; 6,8]	5,25 [4,55;6,34]	*0,036 p1,2 0,018 p1,3 0,17 p2,3 0,98	4,55 [4,1;5,0]
Триглицериды, ммоль/л	1,65 [1,2; 2,6]	1,2 [0,97; 1,9]	1,4 [1,1; 1,94]	*0,07	0,89 [0,65;1,18]
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,0;1,65]	1,0 [0,9; 1,25]	1,11 [0,99;1,31]	*0,008 p1,2 0,004 p1,3 0,2 p2,3 0,37	1,7 [1,37;1,89]
ЛПНП, ммоль/л	3,7 [3,1;4,52]	3,5 [2,8; 4,8]	3,4 [3,0; 4,6]	*0,8	2,33 [1,6;2,54]
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,5;5,3]	4,3 [4,0; 4,5]	5,0 [4,8;5,6]	*0,0003 p1,2 0,0009 p1,3 0,36 p2,3 0,007	4,3 [4,0;4,6]
ИРИ, мЕД/л натощак	11,6 [6,1;16,4]	6,9 [5,6;10,7]	18,3 [14,2;22,5]	*0,00001 p1,2 0,00008 p1,3 0,07 p2,3	0,0008

результатов малой дексаметазоновой пробы (снижение кортизола более, чем 50 нмоль/л), положительной большой дексаметазоновой пробы (снижение уровня кортизола крови от исходного на 60% и более). Кроме того, осуществлялась топическая диагностика микроли макроаденомы гипофиза по результатам МРТ.

Диагноз «метаболический синдром» устанавливался по критериям IDF (2005 г.): абдоминальное ожирение – окружность талии (ОТ) ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин – в сочетании с любыми двумя из нижеперечисленных факторов: триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; холестерин ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин; артериальное давление (АД): систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст. или факт гипотензивной терапии; глюкоза венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л;

Анализ полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA (StatSoft, USA, версия 6,0), оценку вида распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Так как основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, данные описывали медианой и интерквартильным размахом: медиана [25 процентиль; 75 процентиль]. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков в исследуемых группах использовали критерий Краскелла–Уоллиса. Для сравнения двух независимых групп по непрерывным признакам использовали критерий Манна–Уитни, а двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Проводилось комплексное изучение состояния системы гемостаза и фибринолиза и состояния эндотелия сосудов у пациентов с БИК. Полученные результаты сравнивались с группой контроля, состоящей из 20 здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов с БИК.

У пациентов с активной стадией БИК выявляется гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся повышением свертывания крови в АЧТВ тесте в 24,4% случаев, замедлением фибринолиза, повышением концентрации фибриногена в 11,5% случаев, повышением уровня D-димера в 19,3% случаев; также

наблюдается эндотелиоз (дисфункция эндотелия), как дополнительный фактор тромбогенного риска, проявляющийся повышением уровня PAI-1 в 66,7% и фактора Виллебранда в 11,5% случаев.

Выявленные гемодинамические и биохимические сдвиги у пациентов в активной стадии БИК имеют тенденцию к нормализации в ремиссии заболевания. Однако, при ремиссии БИК отмечен более высокий уровень фибриногена, тромбомодулина, эндотелина-1 и D-димера в сравнении с пациентами в активной фазе БИК и с контрольной группой. Эти изменения свидетельствуют не только о сохранении, но и о прогрессировании эндотелиоза, повышении склонности к тромбообразованию и увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении со здоровыми лицами.

В соответствии с поставленной задачей – оценить непосредственное влияние гиперкортизолемии на коагуляцию и фибринолиз и выявить специфические для гиперкортицизма нарушения – была проведена вторая часть работы, в которой изучаемые параметры оценивались в сравнении с результатами, полученными у пациентов с установленным диагнозом МС.

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

При оценке параметров стандартной коагулограммы не было выявлено статистически значимых отличий между пациентами с активной стадией ЭГ и МС, а также при сравнении с МС пациентов в ремиссии заболевания.

Таблица 2

Показатель	Результаты сравнения показателей факторов фибринолиза и состояния эндотелия у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и метаболическим синдромом			p*
	Группа 1 Активная стадия (n=78)	Группа 2 Стадия ремиссии (n=41)	Группа 3 Метаболический синдром (n=20)	
D-димер, мкг/мл	0,31 [0,22;0,49]	0,45 [0,22;0,59]	0,33 [0,27;0,51]	*0,67
Эндотелин, фмоль/л	1,341 [0,97;1,83]	1,748 [1,13;2,67]	1,98 [1,51;2,22]	*0,1
Тромбомодулин, нг/мл	1,13 [0,78;1,61]	1,59 [1,26;2,08]	1,43 [1,39;1,91]	*0,059
tPA, нг/мл	1,90 [1,29;3,7]	1,82 [1,51;2,29]	1,39 [0,95;2,49]	*0,39
PAI-1, нг/мл	67,5 [46,07;89,2]	63,99 [21,12;90,08]	71,5 [50,9;76,6]	*0,66
ФВ, МЕ/мл	0,86 [0,64;1,17]	0,72 [0,54;0,95]	1,32 [1,06;1,39]	*0,04 p1,2 0,08 p1,3 0,12 p2,3 0,03
ФVIII, %	102 [71,5;136]	80,5 [71;100]	100 [84,5;107]	*0,41

При анализе факторов свертывания, фибринолиза и маркеров состояния эндотелия в изучаемых группах не было получено достоверных отличий при сравнении пациентов с ЭГ в активной стадии и ремиссии заболевания с группой пациентов с метаболическим синдромом по следующим показателям (табл. 2): D-димер (p=0,67), эндотелин (p=0,1), тромбомодулин (p=0,59), tPA (p=0,39), PAI-1 (p=0,66), ФVIII (p=0,41). Достоверно более высокие значения уровня фактора Виллебранда были выявлены в группах пациентов с метаболическим синдромом и активной стадией ЭГ по сравнению с группой пациентов в ремиссии ЭГ. Достоверных различий между этими двумя группами отмечено не было (p=0,12).

Выводы

1. Пациенты с БИК в активной стадии и при ремиссии заболевания, а также лица с МС характеризуются однотипными нарушениями липидного и углевод-

ного обменов, гиперинсулинемия натощак более характерна для МС.

2. Выявленный у пациентов с БИК гиперкоагуляционный синдром, характеризующийся повышением свертывания крови, замедлением фибринолиза и эндотелиозом, оказался в равной степени характерен и для пациентов с МС.
3. Не выявлено зависимости между степенью выраженности гиперкортицизма у пациентов с БИК и изученными показателями системы гемостаза и фибринолиза (параметры рутинной коагулограммы, уровни PAI-1, tPA, тромбомодулина, эндотелина-1, фактора Виллебранда, фактора VIII, D-димера).
4. Полученные результаты свидетельствуют о ведущей роли метаболических нарушений, которые у пациентов с БИК обусловлены избыточной секрецией глюкокортикоидов, что приводит к изменению коагуляционных параметров, сходными с теми, что развиваются при МС.

Литература

1. Гончаров НП, Колесникова ГС. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М., 2002: 48–75.
2. Гончаров НП, Колесникова ГС, Тодуа ТН, Рожинская ЛЯ, Марова ЕИ. Стероидогенез в коре надпочечников и секреция надпочечниковых андрогенов при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. Проблемы эндокринологии 2007; 53(1): 26–29.
3. Долгов ВВ, Свириной ПВ. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.–Тверь: ООО «Издательство «Трида», 2005: 44–49; 59–64.
4. Лупинская ЗА. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ 2003; 7.
5. Марова ЕИ, Арапова СД, Бельченко ЛВ. Болезнь Иценко-Кушинга. Методическое пособие для врачей. М., 2000.
6. Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. Сборник статей. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Петрищева Н.Н. 2003; 4–38.
7. Суханова ГА. Тромбофилии как фактор развития тромботических состояний. В кн.: Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. Под ред. Воробьева А.И. М., Ньюдиамед; 364–372.
8. Суханова ГА, Рудакова ВЕ, Васильев СА. Профилактика тромбозомболических осложнений у лиц среднего и пожилого возраста. Клиническая геронтология 2007; 4: 10–15.
9. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Hirata Y. Endothelial Dysfunction Associated with Hypercortisolism is Reversible in Cushing's Syndrome. Endocr J 2009; Dec 20. [Epub ahead of print].
10. Albiger N, Testa RM, Almoto B, Ferrari M, Bilora F, Petrobelli F, Pagnan A, Mantero F, Scaroni C. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. Horm Metab Res 2006; 38(6): 405–10.
11. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, hemostasis and thrombosis. Thromb Haemost 2008; 99(6): 995–1000.
12. Ambrosi B, Sartorio A, Pizzocaro A, Passini E, Bottasso B, Federici A. Evaluation of haemostatic and fibrinolytic markers in patients with Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000; 108(4): 294–8.
13. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Pituitary 2004; 7(4): 253–6.
14. Arnaldi G, Angeli A, Bertagna AX, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, Kola B, Lacroix A, Mancini T, Mantero F, Newell-Price J, Nieman N, Sonino N, Vance ML, Giustino A, Boscaro M. Diagnosis and complication of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(12): 5593–602.
15. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Pituitary 2004; 7: 253–256.
16. Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, Pabinger I. Venous thromboembolism--a manifestation of the metabolic syndrome. Haematologica 2007 Mar; 92(3): 374–80.
17. Barat P, Duclos M, Moisan MP, Mormède P. [Involvement of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in abdominal obesity]. Arch Pediatr 2008 Feb; 15(2): 170–8. Epub 2008 Jan 16.
18. Berger J, Tanen M, Elbrecht A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. J Biol Chem 2001; 276: 12629–35.
19. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, Girolami A. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002 Aug; 87(8): 3662–6.
20. Bujalska IJ, Walker EA, Hewison M, et al. A switch in dehydrogenase to reductase activity of 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 upon differentiation of human omental adipose stromal cells. J Clin Endo Metab 2002; 87: 1205–10.
21. Chanson P, Salenave S. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome. Neuroendocrinology 2010; 92 (suppl 1): 1–132.

22. Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, Gatta B, Roger: Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res* 2005 Jul; 13(7): 1157–66
23. Duncan ER, Crossey PA, Walker S, Anilkumar N, Poston L, Douglas G, Ezzat VA, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MI. Effect of endothelium-specific insulin resistance on endothelial function in vivo. *Diabetes* 2008 Dec; 57(12): 3307–14. Epub 2008 Oct 3.
24. Erem C, Nuhoglu I, Yilmaz M, Kocak M, Demirel A, Ucuncu O, Onder Ersoz H. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *J Endocrinol Invest* 2009 Feb; 32(2): 169–74.
25. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2527–33.
26. Dentali F, Romualdi E, Ageno W. The metabolic syndrome and the risk of thrombosis. *Haematologica* 2007 Mar; 92(3): 297–9.
27. Góth M, Hubina E, Korbonits M. Correlations between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the metabolic syndrome. *Orv Hetil* 2005 Jan 9; 146(2): 51–5.
28. Halleux CM, Declercq PJ, Tran SL, Detry R, Brichard SM. Hormonal control of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and production in human adipose tissue: stimulation by glucocorticoids and inhibition by catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov; 84(11): 4097–105.
29. Hatakeyama H, Inaba S, Takeba R. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human vascular cells. *Kidney-Int* 2000 Apr; 57(4): 1352–1359.
30. Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, Tsugita M, Taguchi T, Asai M, Yoshida M, Kambayashi M, Hashimoto K. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene. *Mol Cell Endocrinol* 2008 Mar 26; 285(1–2): 10–8. Epub 2008 Feb 2.
31. Jacoby RC, Owings JT, Ortega T., et al. Biochemical basis for hypercoagulable state seen in Cushing syndrome; discussion 1006–7. *Arch Surg* 2001; 136(9): 1003–6.
32. Jezkova J, Marek J, Prazny M, Krsek M, Malickova K, Rosicka M, Jarkovska Z, Pecan L. Effect of hypercortisolism on development of atherosclerotic changes in blood vessels. *Vnitř Lek* 2003; 49(8): 656–67.
33. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003 Jul; 1(7): 1575–9.
34. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2006 Jul; 4(3): 175–83.
35. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Polasek O, Giljevic Z, Solak M, Salek SZ, Jelcic J, Aganovic I, Korsic M. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: the role of specific haemostatic and fibrinolytic markers. *Endocrine* 2009 Aug; 36(1): 70–4. Epub 2009 Apr 21.
36. Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2002 May 18; 132(19–20): 241–52.
37. Kristo C, Ueland T, Godang K, Aukrust P, Bollerslev J. Biochemical markers for cardiovascular risk following treatment in endogenous Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2008 May; 31(5): 400–5.
38. Lindholm J., Juul S., et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 117–23.
39. 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.
40. Manetti L, Bogazzi F, Giovannetti C, Raffaelli V, Genovesi M, Pellegrini G, Ruocco L, Iannelli A, Martino E. Changes in coagulation indexes and occurrence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: results from a prospective study before and after surgery. *Eur J Endocrinol*. Department of Endocrinology, University of Pisa, Ospedale Cisanello 2010 Nov; 163(5): 783–91. Epub 2010 Aug 9.
41. Miyamori M. Mechanism of hypertension in Cushing's syndrome: possible role of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in kidneys and vascular cells. *Internal Medicine* 2002 Apr; 41(4): 249–250.
42. Nieuwoudorp M, Stroes ES, Meijers JC, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005 Apr; 5(2): 155–9.
43. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med* 2006 Nov; 18(5): 969–74.
44. 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.
45. Ray JG, Lonn E, Yi Q, Rathe A, Sheridan P, Kearon C. HOPE-2 investigators, Yusuf S., Arnold M.J., McQueen M.J., Pogue J., Probstfield J., Fodor G., Held C., Micks M., Genest J. Jr. Venous thromboembolism in association with features of the metabolic syndrome. *QJM* 2007 Nov; 100(11): 679–84. Epub 2007 Sep 10.
46. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90: 859–65.
47. Stimson RH, Walker BR. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2007 Sep; 32(3): 141–59.
48. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Metabolic syndrome and endothelial fibrinolytic capacity in obese adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 Jan; 294(1) R39–44. Epub 2007 Oct 24.
49. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Dekkers OM, Twickler MT, Fliers E, Gerdes VE, Büller HR, Brandjes DP. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Aug; 94(8): 2743–50. Epub 2009 May 19. Department of Internal Medicine, Slotervaart Hospital, Louwesweg 6, Amsterdam, The Netherlands.
50. Wake DJ, Walker BR. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 45–54.
51. Walker BR, Soderberg S, Lindahl B., et al. Independent effects of obesity and cortisol in predicting cardiovascular risk factors in men and women. *J Intern Med* 2000; 247: 198–204.
52. Whorwood CB, Donovan SJ, Wood PJ, et al. Regulation of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms and type 1 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in human skeletal muscle cells: a key role in the pathogenesis of insulin resistance? *J Clin Endo Metab* 2001; 86: 2296–308.

Ходакова Ю.В.	врач-эндокринолог, Санкт-Петербург, E-mail: julia-pochta@mail.ru
Рожинская Л.Я.	заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, д.м.н., профессор, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Суханова Г.А.	ведущий научный сотрудник ГУ Гематологический научный центр РАМН, д.м.н., ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва
Арапова С.Д.	ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий, к.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Ильин А.В.	заведующий лабораторией клинической биохимии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Чиркова Л.Д.	сотрудник лаборатории клинической биохимии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
Савельева Л.В.	ст. научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения, к.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва