

Параметры метаболизма и гемостаза при эндогенном гиперкортицизме с нарушением углеводного обмена

Петрик Г.Г., Павлищук С.А.

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет,
г. Краснодар (ректор – канд. мед. наук С.Н. Алексеенко)

Резюме. Цель исследования: выявление особенностей параметров белкового, липидного обмена и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в зависимости от патогенетического варианта эндогенного гиперкортицизма (синдром/болезнь Иценко-Кушинга) и оценка влияний хронической гипергликемии на изучаемые параметры. Материалы и методы: в исследование вошли 19 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, медиана возраста 45,0 (41; 49) лет и 9 с синдромом Иценко-Кушинга, медиана возраста 49,5 (42; 57) лет, у 14 из которых имелся сахарный диабет. Результаты. Биохимические показатели и параметры гемостаза пациентов с эндогенным гиперкортицизмом вне зависимости от патогенетического варианта (болезнь/синдром Иценко Кушинга) отличаются от контрольной группы повышенной концентрацией ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, альфа2-глобулинов и снижением гамма-глобулинов, увеличением среднего объема тромбоцитов и усилением их агрегационных свойств. Наличие СД существенными отличиями по параметрам метаболизма и тромбоцитарного гемостаза не характеризуется, но сопровождается активацией внутреннего пути коагуляции. *Ключевые слова:* эндогенный гиперкортицизм, сахарный диабет, липиды, тромбоцитарно-коагуляционный гемостаз.

Resume. The aim of the study was to determine peculiarities of protein and lipid metabolism as well as platelet-coagulation hemostasis depending on the pathogenesis of the endogenous hypercortisolism and assessment of the impact of chronic hyperglycemia on studied parameters. Materials and methods. The study included 19 patients with pituitary microadenomas with median age of 45,0 (41; 49) years and 9 patients with nodular adrenal gland hyperplasia aged 49,5 (42; 57) years, 14 of whom had diabetes mellitus. Results. Biochemical and coagulation parameters in patients with endogenous hypercortisolism regardless of etiology Cushing's syndrome differed from the control group in increased concentration of total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, alpha2-globulins and decreased gamma globulins, as well as in increased average volume of platelets and enhanced aggregation properties. Carbohydrate metabolism disorders were not characterized by significant differences in metabolic parameters and platelet hemostasis, but were accompanied by the reduction of APTT. *Keywords:* endogenous hypercortisolism, diabetes mellitus, lipids, platelet-coagulation hemostasis.

Высокая инвалидизация и смертность больных, при отсутствии своевременной специализированной помощи, определяет драматизм и социальную значимость синдрома гиперкортицизма. Реализация неблагоприятных эффектов гиперкортизолемии осуществляется посредством метаболических и гемостазиологических изменений, обуславливающих высокий риск сосудистых катастроф. Ведущей причиной смерти более половины больных с нелеченным гиперкортицизмом являются тромботические поражения [7]. Нарушение толерантности к глюкозе наблюдается у 75%, сахарный диабет — у 20–50% больных с гиперкортицизмом [2,11]. Изменения углеводного обмена могут служить дополнительным фактором активации процессов атеро- и тромбогенеза, однако сведений по данному вопросу в доступной литературе мы не обнаружили. Поэтому целью настоящего исследования явилось выявление особенностей параметров белкового, липидного обмена и тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в зависимости от патогенетического варианта эндогенного гиперкортицизма (синдром/болезнь Иценко-Кушинга) и оценка влияний хронической гипергликемии на изучаемые параметры.

Материал и методы

В исследование вошли 28 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, не получающих антикоагулянтной, антиагрегантной и гиполипидемической терапии: 17 женщин и 2 мужчины с активной стадией болезни Иценко-Кушинга (БИК) и 9 женщин с синдромом Иценко-Кушинга (СИК), у 8 и 6 (соответственно) из которых имелся сахарный диабет (СД).

Обследование пациентов с эндогенным гиперкортицизмом проводили в соответствии со следующими принципами: на первом этапе подтверждали наличие синдрома гиперкортицизма исследованием концентрации кортизола крови с определением циркадианного ритма (8.00–21.00) и суточной экскреции кортизола с мочой. Функциональный гиперкортицизм исключали проведением малой дексаметазоновой пробы с 1 мг дексаметазона, на втором этапе с целью дифференцирования болезни и синдрома Иценко-Кушинга исследовался АКТГ, выполнялась большая дексаметазоновая проба. Последующая топическая диагностика осуществлялась визуализацией гипофиза и надпочечников при помощи мультиспиральной компьютерной томографии на 24- или 64-срезовых томо-

графах и МРТ — на высокопольных томографах 1,5Т или 3Т с введением рентгеноконтрастных веществ при КТ и парамагнетиков при МРТ. Диагноз сахарного диабета устанавливался в соответствии с рекомендациями ФГБУ ЭНЦ Росмедтехнологий [1].

Критериями включения в исследование являлись:

- характерные клинические проявления синдрома гиперкортицизма;
- гормональные признаки активности заболевания — превышение нормативных показателей уровня кортизола крови, нарушение циркадианного ритма, повышение суточной экскреции свободного кортизола с мочой, отсутствие подавления кортизола в пробе с 1 мг дексаметазона (до 2008 г. — малая проба Лиддла), снижение АКТГ при надпочечниковой форме менее 10 пг/мл, при гипофизарной форме превышение 50 нг/мл (норма 10–50 нг/мл). В случае БИК снижение кортизола более чем на 50% в большой дексаметазоновой (8 мг дексаметазона) пробе, в случае СИК — отсутствие подавления;
- наличие аденомы гипофиза по данным МРТ, двусторонней диффузной/диффузно-нодулярной гиперплазии надпочечников (при БИК) и объемного образования надпочечника при СИК.

Критерии исключения:

- кортизол в пробе с 1 мг дексаметазона менее 50 нмоль/л;
- терапия блокаторами стероидогенеза;
- злокачественные образования, в том числе надпочечников;
- нарушение толерантности к глюкозе и гликемии натощак.

Диагноз СИК установлен впервые у всех пациентов, БИК — у 12 человек, рецидивирующее течение болезни БИК после оперативного лечения (транссфеноидальная аденомэктомия) имело место у 4 пациентов, у 3 — после лучевых методов (телегамма- и протонотерапия 1 и 2 пациента соответственно). Во всех случаях БИК, по данным КТ, выявлялась двусторонняя диффузная или диффузно-нодулярная гиперплазия надпочечников, у пациентов с СИК имелось объемное образование левого надпочечника.

Значимых различий пациентов с болезнью и СИК по гендерно-возрастным характеристикам, величине артериального давления, параметрам углеводного, белкового, липидного обмена, гормонального статуса (за исключением концентрации АКТГ) и гемостаза обнаружено не было (табл. 1), что позволило проанализировать группы пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в зависимости от наличия хронической гипергликемии. В первую подгруппу с нарушениями углеводного обмена вошли 14 пациентов (8 с болезнью и 6 с СИК, возраст 52,0 (43; 57) года с длительностью заболевания 3,0 (2,0; 6,0) и продолжительностью СД 2,0 (1,0; 4,0) года, семеро из которых получали производные сульфаниламочевины, двое — метформин, четверо использовали инсулинотерапию, шестеро — не использовали сахароснижающих средств), во вторую — 14 больных с нормогликемией в возрасте 45,0 (41; 49) лет с длительностью заболевания 4,5 (3,0; 14,0) лет, у 11 из которых диагностиро-

вана БИК, у 3 — синдром). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, ИМТ, величине артериального давления. Контрольную группу составили 35 практически здоровых добровольцев (23 женщины, 12 мужчин).

Гемограмму и суточную протеинурию исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer); биохимические показатели (в том числе общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды, гликированный гемоглобин) на ADVIA 1650 (Bayer), разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе HYDRASIS (Sebia, Франция), микроальбуминурию исследовали на мочевом анализаторе Clintek status (Bayer) и при помощи Micral-test (Roche), АКТГ, кортизол крови и мочи на анализаторе ADVIA «Centauer» (Bayer). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген. Для выявления растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве

Таблица 1
Клиническая характеристика и биохимические показатели пациентов с синдромом и болезнью Иценко-Кушинга, медиана (25; 75)

	Иценко-Кушинга, медиана (25; 75)	
	болезнь Иценко-Кушинга, n=19	синдром Иценко-Кушинга, n=9
	1	2
Клиническая характеристика		
Возраст, годы	45,0 (41; 49)	49,5 (42; 57)
Стаж болезни, годы	4,0 (2,0; 14,0)	2,0 (2,0; 3,0)
САД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст.	140 (120; 150) 80 (80; 90)	145 (130; 160) 85 (130; 160)
ИМТ, кг/м ²	28,9 (27,5; 34,0)	30,1 (28,6; 34,1)
АКТГ, пмоль/л	86,2 (54,3; 107) ^{2*}	7,5 (7,1; 8,0)
Кортизол крови, нмоль/л	685 (415; 811)	752 (673; 809)
Кортизол мочи, нмоль/24 ч	1295 (1107; 1157)	1967 (1094; 3247)
Биохимические показатели		
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (4,4; 7,8)	6,4 (5,2; 6,6)
HbA _{1c} , %	6,2 (5,3; 8,5)	7,4 (6,8; 7,4)
ОХС, ммоль/л	6,0 (5,4; 6,6)	6,6 (6,4; 7,0)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,8; 4,7)	4,6 (3,3; 5,7)
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,1; 1,7)	1,6 (1,4; 1,8)
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,2; 2,3)	1,5 (1,1; 2,4)
О. белок, г/л	69,5 (67,4; 74,0)	68,2 (60,0; 74,2)
Альбумины, г/л	40,5 (37,7; 41,4)	39,0 (30,0; 39,9)
α ₁ -глобулины, г/л	5,2 (4,2; 6,2)	5,4 (2,4; 6,4)
α ₂ -глобулины, г/л	6,8 (6,7; 7,1)	6,5 (4,2; 7,6)
β-глобулины, г/л	8,1 (8,1; 8,5)	8,6 (6,6; 9,6)
γ-глобулины, г/л	12,5 (9,7; 12,6)	10,8 (10,2; 11,4)

Примечание: здесь и далее: индекс — достоверность различий между группами $p < 0,05$, индекс со звездочкой — достоверность различий — $p < 0,001$. Сокращения: АКТГ — адренкортикотропный гормон, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности

Таблица 2

Параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов с синдромом и болезнью Иценко-Кушинга, медиана (25; 75)			
Показатели	болезнь Иценко-Кушинга, n=19		Контроль n=35
	Иценко-Кушинга, n=19	синдром Иценко-Кушинга, n=9	
Тромбоцитограмма			
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	278 (236; 304)	271 (183; 300)	262 (202; 323)
Средний объем тромбоцитов, мкм ³	9,7 (9,1; 10,5) ^к	10,0 (9,0; 10,3) ^к	8,8 (8,2; 9,6)
Тромбокрит, %	28,5 (24,7; 30,9)	23,0 (19,6; 27,9)	23,8 (17,6; 27,8)
Агрегатограмма АДФ 1,25 мкг/мл			
Площадь, см ²	32,0 (28,0; 44,0) ^к	37,0 (29,5; 40,5) ^к	15,7 (8,7; 24,0)
Ст. агрегации, %	45,8 (37,1; 51,9) ^к	44,8 (34,5; 57,2) ^к	21,7 (16,9; 35,6)
Скорость за 30 сек, %/мин	48,4 (39,1; 58,2) ^к	40,2 (34,2; 57,2) ^к	25,4 (12,8; 34,4)
Дезагрегация	n=8 ^к	n=6 ^к	n=28
Агрегатограмма АДФ 2,5 мкг/мл			
Площадь, см ²	48,5 (36,5; 55,0) ^к	50,0 (44,8; 51,7) ^к	38,0 (26,0; 42,0)

индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат («Технология-стандарт», Россия), в конечной концентрации 1,25 мкг/мл и 2,5 мкг/мл (АДФ1,25, 2,5).

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ STATISTICA (StatSoft, версия 6.1, USA). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили (Me (25; 75), где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили) со сравнением средних рангов для всех групп. Для оценки достоверности различий между двумя группами в случае количественных показателей использовали ранговый критерий Манна-Уитни, различия между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности (χ^2 Пирсона). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Согласно представленным данным, вне зависимости от патогенеза синдром гиперкортицизма характеризуется однонаправленными изменениями параметров метаболизма (табл.1). Изменения липидного спектра проявляются увеличением концентрации ОХС при БИК на 22% $p<0,001$, при СИК на 38% $p<0,001$, ХС-ЛПНП (+13% $p=0,003$ и 27% $p<0,001$), триглицеридов (+42% $p=0,02$ и 25% $p=0,05$) по отношению к контролю соответственно. В параметрах белкового обмена отмечено снижение концентрации гамма-глобулинов (-14% $p=0,001$ при БИК и -31% $p=0,03$ при СИК) и повышение альфа2-глобулинов (+17% $p=0,001$ и +12%, $p=0,06$) по отношению к контролю. В тромбоцитограмме отмечено увеличение СОТ (+10% $p=0,001$ и +14% $p=0,04$), функциональная активность кровяных пластинок характеризуется двукратным увеличением площади под кривой агрегации за счет прироста интенсивности, скоростных характеристик, снижения дезагрегационных свойств и увеличения реакций выброса (табл. 2). В коагулограмме зарегистрирована активация внутреннего пути коагуляции, составившая при БИК 27,7 (25,6;33,1) с, а при СИК 26,0 (23,4; 26,2) с vs 32,3 (28,3; 38,7) с в контроле ($p=0,003$ в обоих случаях).

Анализ параметров гемостаза и метаболизма в зависимости от наличия СД у пациентов с синдромом

Таблица 3

Биохимические показатели и параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом в зависимости от наличия сахарного диабета, медиана (25; 75)			
	Эндогенный гиперкортицизм		Контроль n=35
	нормогликемия, n=14	сахарный диабет, n=14	
	1	2	К
Биохимические показатели			
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,2; 4,9)	6,7 (6,4;10,3) ^к	4,6 (4,2;4,9)
НbA _{1c} , %	5,3 (5,1; 5,3)	7,4 (7,4;9,3) ^к	4,9 (4,7; 5,0)
ОХС, ммоль/л	6,1 (5,6; 6,6) ^к	6,4 (5,7; 7,1) ^к	4,7 (4,3; 5,3)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,2 (3,8; 4,1) ^к	4,2 (3,6; 5,1) ^к	3,6 (2,5; 4,0)
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,2; 1,7) ^к	1,5 (1,2; 2,4) ^к	1,2 (0,8; 1,4)
О. белок, г/л	74,0 (69,3; 74,0)	67,4 (65,2; 69,4)	72 (68,9; 78,1)
Альбумины, г/л	40,5 (39,0; 41,4)	34,5 (30,6; 39,9)	42,2 (39,8; 42,8)
α_1 -глобулины, г/л	4,7 (3,5; 5,2)	5,3 (5,2; 5,4)	3,8 (2,8; 4,5)
α_2 -глобулины, г/л	6,7 (6,3; 6,9) ^к	6,7 (6,4; 7,0) ^к	5,8 (5,5; 6,7)
β -глобулины, г/л	8,1 (7,6; 8,4)	8,5 (6,6;8,6)	7,9 (6,9; 10,9)
γ -глобулины, г/л	12,5 (10,8; 12,5) ^к	10,3 (9,2; 11,4) ^к	14,2 (11,8; 16,4)
Тромбоцитограмма			
Тромбоциты x 10 ⁹ /л	275 (209; 311)	278 (215; 303)	262 (202; 323)
Средний объем тромбоцитов, мкм ³	9,7 (8,9; 10,8) ^к	9,8 (9,3; 10,3) ^к	8,8 (8,2; 9,6)
Тромбокрит, %	27,5 (25,7; 30,9)	25,7 (20,9; 29,1)	23,8 (17,6; 27,8)
Агрегатограмма АДФ 1,25 мкг/мл			
Площадь, см ²	30,1 (28,0;43,0) ^к	35,3 (28,0;40,0) ^к	15,7 (8,7; 24,0)
Степень агрегации, %	45,5 (37,1; 56,3) ^к	42,9 (34,5; 51,9) ^к	21,7 (16,9; 35,6)
Скорость за 30 сек, %/мин	42,7 (31,2; 62,7) ^к	51,7 (37,6; 57,2) ^к	25,4 (12,8; 34,4)
Дезагрегация, %	n=5 ^к	n=7 ^к	n=28
Агрегатограмма АДФ 2,5 мкг/мл			
Площадь, см ²	49,7 (43,0; 53,4) ^к	50,0 (42,5;53,5) ^к	38,0 (26,0; 42,0)
Степень агрегации (%)	54,7 (46,8; 58,7) ^к	58,6 (53,0; 66,3) ^к	36,5 (23,0; 53,0)
Ск. за 30 сек (%/мин)	58,4 (51,2; 63,6) ^к	55,4 (45,8; 63,0) ^к	37,2 (18,6; 49,6)

гиперкортицизма существенных отличий в исследуемых показателях не выявил за исключением активации внутреннего пути коагуляции [АЧТВ 25,7 (23,4; 29,3) с vs 32,3 (28,3; 38,7) с в контроле, $p=0,02$ и 31,5 (25,9; 35,0) $p=0,09$ с при нормогликемии] у пациентов с СД.

Вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, СОТ превосходит нормативные показатели (+11% группа гипергликемии и 10% эугликемии), ААКП в обеих группах по всем параметрам двукратно превышает контроль и характеризуется снижением числа случаев дезагрегации (50% и 36% vs 80% в контроле $\chi^2=7,7$, $p=0,005$ и $\chi^2=6,7$ $p=0,01$ соответственно), увеличением интенсивности и скорости реакций выброса (табл. 3).

Изменения липидного спектра характеризуются увеличением концентрации ОХС (+36% при гипергликемии и 30% при СИК) и триглицеридов (25% и +33%, соответственно), а также повышением концентрации ХС-ЛПНП (+17% в обоих случаях). В показателях белкового обмена отмечено снижение концентрации гамма-глобулинов (-38% и -14% соответственно) и повышение концентрации альфа2-глобулинов (+16% в обоих случаях).

Обсуждение

Дислипидемия при эндогенном гиперкортицизме связана с инсулинорезистентностью.

Гиперлипидемия в таких случаях первична и обусловлена усилением секреции ЛПОНП с последующей трансформацией в ЛПНП, что может сопровождаться увеличением концентрации ОХС, триглицеридов, на фоне снижения содержания ЛПВП [3, 14]. Изменения липидного спектра обуславливают изменения в альфа₂-глобулиновых фракциях. Повышение концентрации альфа₂-глобулинов связывают с появлением в этой области аномально подвижного β-липопротеида [6]. Увеличение содержания альфа₂-субтипов также может быть обусловлено свойственным гиперкортизолемии увеличением концентрации стероид-связывающего глобулина, являющегося одним из мажорных компонентов данной фракции. Снижение гамма-глобулинов расценивается как следствие стероид-обусловленной иммуносупрессии [4].

Изменения метаболизма при эндогенном гиперкортицизме сопровождаются нарушениями гемостаза. В систематизированном обзоре Targher G. с соавт. (2009) отмечена ассоциация гиперкортицизма с гиперкоагуляцией, вследствие угнетения фибринолитической и усиления прокоагуляционной активности. Сведения о тромбоцитарной активности в доступной литературе ограничены единственным сообщением Ikkala E. с соавт. (1985) об отсутствии достоверных различий между АДФ-, коллаген- и адреналининдуцированной агрегацией у 12 пациентов с болезнью Кушинга и 22 здоровых добровольцев. Между тем, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, метаболические нарушения имеют место при эндогенном гиперкортицизме [10, 11]. Указанные факторы рассматриваются в качестве ведущих механизмов трансформации тромбоцитарной активности [12]. При этом определенный вклад в изменение тромбоцитарных свойств могут вносить не только кортизол-опосредованные изменения сосудистой стенки и метаболизма,

но и влияния на мегакариопоэз. Согласно существующим представлениям, увеличение среднего объема тромбоцитов рассматривается в качестве маркера их функциональной активности [9]. Обнаруженное в нашем исследовании увеличение СОТ подтверждает литературные сведения о стимулирующих эффектах глюкокортикоидов на различные этапы тромбоцитобразования [5] и свидетельствует о наличии разнородных эффектов гиперкортизолемии на изменения тромбоцитарного гемостаза при эндогенном гиперкортицизме. Развитие хронической гипергликемии на фоне эндогенного гиперкортицизма значимых влияний на параметры липидного, белкового обмена, СОТ и их агрегационную активность, по нашим данным, не оказывает, что может быть связано с низкой статистической мощностью исследования — малая выборка вследствие редкости популяционной распространенности эндогенного гиперкортицизма. Выявленная в условиях хронической гипергликемии активация внутреннего пути коагуляции вносит дополнительный вклад в процессы дискоагуляции при эндогенном гиперкортицизме.

Выводы

- Эндогенный гиперкортицизм у пациентов с синдромом и БИК характеризуется увеличением среднего объема тромбоцитов, усилением их агрегационной активности, реакцией выброса, снижением дезагрегационных свойств, а также повышением концентрации ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, альфа₂-глобулинов и снижением гамма-глобулинов.
- Развитие хронической гипергликемии на фоне эндогенного гиперкортицизма значимых влияний на параметры липидного, белкового обмена, СОТ и их агрегационную активность не оказывает, но сопровождается активацией внутреннего пути коагуляции.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое) / Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. — М., 2009. — 103 с.
2. Александров А., Марова Е.И., Бельченко Л., Жимирикина М. Гиперкортицизм: заболеваемость, смертность и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. — 2007. — № 5. — С. 14–16.
3. Гарднер Д., Шобек Ш. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Пер. с англ. — М.: Издательство БИНОМ, 2010. — С. 382–411.
4. Физиология эндокринной системы / под ред. Гриффин Дж. и Охеды; пер. с англ. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. — С. 454–490.
5. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Буторина Е.В. Тромбоцитопоз. — М.: ОАО "Издательство медицина", 2007. — С. 133–138.
6. Шевченко О.П., Долгов В.В., Олиференко Г.А. Электрофорез в клинической лаборатории. — М.: Реафарм, 2006. — 160 с.
7. Etxabe J., Vazquez J.A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 1994. — № 40(4). — P. 479–484.
8. Ikkala E., Myllylä G., Pelkonen R. et al. Haemostatic parameters in Cushing's syndrome // Acta Med. Scand. — 1985. — № 217. — P. 507–511.
9. Park Y., Schoeni N., Harris W. Mean platelet volumes as an indicator of platelet activation: Methodological issues // Platelets. — 2002. — № 13. — P. 301–306.
10. Prázný M., Jezková J., Horová E. et al. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension // Physiol. Res. — 2008. — № 57. — P. 13–22.
11. Resmini E., Minuto F., Colao A., Fferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities // Acta Diabetol. — 2009. — № 46(2). — P. 85–95.
12. Schneider D.J. Factors Contributing to Increased Platelet Reactivity in People With Diabetes // Diabetes Care. — 2009. — № 32. — P. 525–527.
13. Targher G., Pichiri I., Zoppini G. et al. Hemostatic and Fibrinolytic Abnormalities in Endocrine Diseases: A Narrative Review // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — № 35(7). — P. 605–612.
14. Taskinen M.R., Nkkila E.A., Pelkonen R. et al. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome // J. Clin. Endocrinol Metab. — 1983. — № 57. — P. 619–626.

Петрик Г.Г.	канд. мед. наук, доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета E-mail: pgg@mail.ru
Павлишук С.А.	д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета E-mail: spirogr@bk.ru