



Динамика уровней NT-proBNP и ST2 как маркеров сердечной недостаточности у больных эндогенным гиперкортицизмом

Р.С. Кошарная✉, Ж.Е. Белая, З.Т. Зураева, М.С. Мичурова, В.Ю. Калашников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить частоту встречаемости сердечной недостаточности у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (ЭГ) и оценить взаимосвязь эффективного лечения ЭГ и регресса сердечной недостаточности, учитывая динамику биомаркеров сердечной недостаточности N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2).

Материалы и методы. В исследование включены 56 пациентов с ЭГ (45 женщин, средний возраст 47 лет [36; 55]), госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с подтвержденным диагнозом ЭГ с октября 2018 по февраль 2020 г. Всем пациентам при включении в исследование и через 6 мес после хирургического лечения проведены стандартное клинично-инструментальное обследование, эхокардиография с определением глобальной продольной деформации миокарда. Кроме того, определены биомаркеры сердечной недостаточности – NT-proBNP и ST2. В финальный анализ включены 24 пациента, госпитализированные для повторного обследования через 6 мес.

Результаты. На основании клинических данных и повышения уровней NT-proBNP и ST2 у 28 (50%) из 56 пациентов диагностирована сердечная недостаточность. Ремиссия ЭГ подтверждена у 20 пациентов. Последующие исследования с акцентом на изменения уровней NT-proBNP и ST2 продемонстрировали, что стойкая ремиссия ЭГ привела к регрессу сердечной недостаточности у 11 (55%) пациентов. **Заключение.** Предварительные данные свидетельствуют о том, что признаки и симптомы сердечной недостаточности наблюдаются у больных ЭГ примерно в 1/2 случаев. Стойкая ремиссия ЭГ приводит к регрессу сердечной недостаточности в 1/2 случаев. Проспективная оценка уровней NT-proBNP и ST2 может дать важную диагностическую и прогностическую информацию у пациентов с ЭГ.

Ключевые слова: эндогенный гиперкортицизм, хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры сердечной недостаточности NT-proBNP, ST2

Для цитирования: Кошарная Р.С., Белая Ж.Е., Зураева З.Т., Мичурова М.С., Калашников В.Ю. Динамика уровней NT-proBNP и ST2 как маркеров сердечной недостаточности у больных эндогенным гиперкортицизмом. *Терапевтический архив.* 2022;94(12):1387–1393. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201995

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Dynamics of NT-proBNP and ST2 levels as markers of heart failure in patients with endogenous Cushing syndrome (hypercortisolism)

Raisa S. Kosharnaia✉, Zhanna E. Belaya, Zamira T. Zuraeva, Marina S. Michurova, Victor Yu. Kalashnikov

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate frequency of heart failure syndrome in patients with endogenous hypercortisolism and to establish relationship between effective treatment for hypercortisolism and regression of heart failure with particular emphasis on the observation of NT-proBNP and ST2 levels. **Materials and methods.** 56 patients with endogenous hypercortisolism (45 female, mean age 47 years [36; 55]) hospitalized with endogenous hypercortisolism to National Medical Research Center for Endocrinology were enrolled in the study. All patients underwent comprehensive clinical investigation including expert echocardiography with speckle tracking and evaluation of NT-proBNP and ST2 cardiac biomarkers at baseline and 6 months after surgical treatment.

Results. According to clinical data and elevated biomarkers of cardiac stress 28 out of 56 patients (50%) at baseline met the criteria for heart failure. 20 patients were included in the final analysis. Follow-up investigation with focus on changes in NT-proBNP and ST2 levels demonstrated that surgical correction of endogenous hypercortisolism resulted in resolution of heart failure syndrome in 11 patients (55%).

Conclusion. These preliminary data suggest that signs and symptoms of heart failure are observed in patients with endogenous hypercortisolism in about half the cases. Surgical correction results in resolution of heart failure in approximately two thirds of the cases. Prospective evaluation NT-proBNP and ST2 levels may provide important diagnostic and prognostic information in patients with endogenous hypercortisolism.

Keywords: endogenous hypercortisolism, NT-proBNP, ST2, heart failure

For citation: Kosharnaia RS, Belaya ZE, Zuraeva ZT, Michurova MS, Kalashnikov VYu. Dynamics of NT-proBNP and ST2 levels as markers of heart failure in patients with endogenous Cushing syndrome (hypercortisolism). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(12):1387–1393. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201995

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кошарная Раиса Станиславовна** – врач-кардиолог от-д-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии. Тел.: +7(916)449-01-52; e-mail: kosharnaya.raisa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1387-683X

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., зав. от-д-нием нейроэндокринологии и остеопатий. ORCID: 0000-0002-6674-6441

Зураева Замира Тотразовна – канд. мед. наук, эндокринолог, сотр. клинично-диагностической лаборатории. ORCID: 0000-0001-6953-6928

✉ **Raisa S. Kosharnaia.** E-mail: kosharnaya.raisa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1387-683X

Zhanna E. Belaya. EORCID: 0000-0002-6674-6441

Zamira T. Zuraeva. ORCID: 0000-0001-6953-6928

Введение

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника или избыточную стимуляцию надпочечника адренокортикотропным гормоном (АКТГ) вследствие опухоли гипофиза либо АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации [1].

Глюкокортикоиды воздействуют на миокард, печень, скелетные мышцы и жировую ткань. Взаимодействие между высоким уровнем кортизола и активными минералокортикоидными рецепторами в кардиомиоцитах вызывает ремоделирование камер сердца и фиброз миокарда, нарушение релаксации и сократительную дисфункцию [2, 3]. По данным литературы, при ЭГ по сравнению с общей популяцией отмечается увеличение смертности в 2–4 раза. Такие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ЭГ преимущественно обусловлены заболеваниями сосудов головного мозга, периферических и коронарных артерий, а также хронической сердечной недостаточностью [4–6]. Сердечно-сосудистый риск может сохраняться даже после восстановления уровня кортизола [7].

Высокий уровень кортизола сопряжен с развитием артериальной гипертензии, гиперлипидемии, атеросклероза коронарных и периферических артерий, что подтверждается данными исследований [8–10]. Имеются сообщения о венозном тромбозе и тромбозомболии легочной артерии [11, 12]. В отношении сердечной недостаточности у пациентов с ЭГ в литературе имеются преимущественно описания отдельных клинических случаев и ретроспективные исследования с небольшим числом пациентов.

Цель исследования – изучение частоты встречаемости сердечной недостаточности у пациентов с ЭГ и оценка взаимосвязи эффективного лечения ЭГ и регресса сердечной недостаточности.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, госпитализированные в отделение нейроэндокринологии и остеопатий, отделение терапевтической эндокринологии и отделение хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с подтвержденным диагнозом ЭГ с октября 2018 по февраль 2020 г. К критериям исключения отнесены: возраст пациентов старше 65 лет, наличие в анамнезе длительного периода применения глюкокортикостероидов, психических заболеваний, клинически значимого поражения коронарных артерий.

Пациентам были проведены следующие исследования:

- лабораторное обследование [общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение уровней креатинина, мочевины, мочевиной кислоты, калия, натрия, хлора, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, кальция общего, глюкозы, показателей липидного профиля)] на момент подтверждения диагноза ЭГ и через 6 мес после проведения радикального лечения;
- определение в сыворотке крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида

(NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2), исходно и через 6 мес после проведения радикального лечения;

- электрокардиограмма при включении в исследование и через 6 мес;
- эхокардиография (ЭхоКГ; включая оценку диастолической функции и спекл-трекинг) при первичном обследовании и через 6 мес;
- при наличии клинических признаков нарушения ритма и проводимости сердца проведено суточное мониторирование электрокардиограммы;
- при клинических симптомах стенокардии напряжения, клинически значимых нарушениях ритма и проводимости сердца, значимом снижении сократительной способности миокарда проводился тредмил-тест или эргоспирометрия, при наличии показаний – коронарография.

Статистический анализ

Для статистической обработки материала использовалась программа SPSSStatistics 22 (SPSSInc., США). Данные представлены в виде медианы [25; 75-й процентиля]. Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (*n*) и относительные (%) значения. Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Связь между различными показателями устанавливали, используя непараметрический метод для количественных данных Уилкоксона, для качественных данных – Мак-Немара. Связь между различными показателями устанавливали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Одобрение локального этического комитета

Протокол научно-исследовательской работы был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол №15 от 12 сентября 2018 г.

Результаты и обсуждение

В проспективное когортное исследование были включены 56 пациентов с ЭГ, продолжительность заболевания составила от 6 мес до 21 года (табл. 1).

Среди включенных пациентов с ЭГ у 42 диагностирована болезнь Иценко–Кушинга, у 7 – синдром Иценко–Кушинга, у 7 – АКТГ-эктопированный синдром.

Среди клинических симптомов наиболее часто встречались одышка, слабость, снижение толерантности к нагрузке, отеки нижних конечностей, слабость в мышцах нижних конечностей.

По результатам ЭхоКГ (табл. 2) у 15 (26,8%) пациентов выявлено расширение левого предсердия, у 2 (3,6%) – правого предсердия, у 3 (5,4%) – левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, у 25 (44,6%) пациентов выявлена гипертрофия ЛЖ. Диастолическая дисфункция выявлена у 28 (50%) пациентов.

Помимо рутинных измерений при оптимальном качестве изображения 49 (87,5%) пациентам выполнено исследование деформации миокарда с помощью спекл-трекинга.

Мичурова Марина Сергеевна – науч. сотр. отд-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии.
ORCID: 0000-0003-1495-5847

Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии.
ORCID: 0000-0001-5573-0754

Marina S. Michurova. ORCID: 0000-0003-1495-5847

Victor Yu. Kalashnikov. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов**Table 1. Patient clinical profile**

Показатель	Все пациенты
Возраст, лет	47 [36; 55]
Пол, абс. (%):	
Мужчины	10 (18,2)
Женщины	45 (81,1)
ИМТ, кг/м ² *	32,3 [28,1; 37]
Гемоглобин, г/л*	139 [123; 149]
Креатинин, мкмоль/л*	74 [66; 85]
Калий, ммоль/л*	4,3 [3,8; 4,6]
Гипокалиемия, абс. (%)	11 (19,6)
Аланинаминотрансфераза, Ед/л*	21 [17; 28]
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л*	32 [20; 53]
Общий холестерин, ммоль/л*	6,1 [4,9; 7,1]
Гиперлипидемия, абс. (%)	26 (46,4)
Гликированный гемоглобин, (%)*	6,8 [6; 8,4]
Систолическое АД, мм рт. ст.*	130 [120; 140]
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	90 [80; 100]
Артериальная гипертензия, абс. (%)	53 (98,2)
Сахарный диабет, абс. (%)	29 (51,8)
Курение, абс. (%)	14 (25)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	4 (7,1)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, абс. (%)	3 (5,4)
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	3 (5,4)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, абс. (%)	5 (8,9)
Желудочковая экстрасистолия >10% в сутки, n (%)	6 (10,7)
Одышка, абс. (%)	40 (71,4)
Слабость, абс. (%)	53 (80,4)
Снижение толерантности к нагрузке, абс. (%)	45 (80,4)
Слабость в мышцах нижних конечностей, абс. (%)	48 (85,7)
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	18 (32,1)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3, 5–7: *данные представлены в виде *Me* [Q25; Q75]; АД – артериальное давление, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ – индекс массы тела.

Спекл-трекинг ЭхоКГ – метод неинвазивной оценки механики миокарда по отслеживанию движения спеклов в различных плоскостях, включая скручивающее, раскручивающее и вращательное движения. Нормальные значения глобальной продольной деформации миокарда составляют 17–25% [13], у 18 (32,1%) пациентов значения были снижены.

Для подтверждения диагноза сердечной недостаточности всем пациентам определены уровни NT-proBNP и ST2 (табл. 3).

Натрийуретические пептиды – биомаркеры, широко используемые для диагностики сердечной недостаточности,

Таблица 2. Результаты ЭхоКГ у пациентов с ЭГ до начала лечения**Table 2. EchoCG results in patients with endogenous hypercortisolism (EH) before treatment**

Показатель	Все пациенты
ЛП, мл*	54 [47,7; 62,25]
Индекс объема ЛП, мл/м ² *	28,7 [24,2; 34]
МЖП, см	1,1 [1,0; 1,3]
ЗС ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,3]
КДР ЛЖ, см	4,6 [4,4; 5,0]
ФВ ЛЖ, %	59,5 [54,7; 62,25]
Е, см/с*	66,5 [54,5; 79,5]
Е/А*	1,0 [0,7; 1,2]
Е/е*	9 [7; 11]
Диастолическая дисфункция, абс. (%):	
1-я степень	21 (37,5)
2-я степень	7 (12,5)
3-я степень	0
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-17,1 [-15,3; -19]

Примечание. Здесь и далее в табл. 6: ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, Е – максимальная скорость митрального кровотока в раннюю диастолу, А – скорость митрального кровотока в позднюю диастолу, е – скорость смещения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, диастолическая дисфункция 1-й степени – легкая диастолическая дисфункция (нарушение расслабления), диастолическая дисфункция 2-й степени – умеренная диастолическая дисфункция (псевдонормальный тип наполнения), диастолическая дисфункция 3-й степени – тяжелая диастолическая дисфункция (рестриктивный тип наполнения), глобальная продольная деформация ЛЖ – среднее значение сегментарных деформаций ЛЖ.

Таблица 3. Уровни биомаркеров сердечной недостаточности у пациентов с ЭГ**Table 3. Heart failure biomarker levels in patients with Cushing's syndrome**

Показатель	Значения
NT-proBNP, пг/мл*	122,7 [44,7; 256]
ST2, нг/мл*	35,6 [25,1; 57,3]

оценки тяжести и прогноза заболевания, так, NT-proBNP высвобождается кардиомиоцитами в ответ на растяжение.

Среди дополнительных биомаркеров сердечной недостаточности часто используется ST2. Показано, что концентрация ST2 (члена семейства рецепторов интерлейкина) тесно связана с прогрессированием сердечной недостаточности и более высокой смертностью [14]. ST2 играет ключевую роль в формировании фиброза миокарда, повышенные концентрации ST2 связаны с прогрессирующей сердечно-сосудистой дисфункцией, ремоделированием и риском смерти [15].

Определение уровня ST2 является дополнением к определению уровней натрийуретических пептидов для определения прогноза при сердечной недостаточности как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса [16, 17].

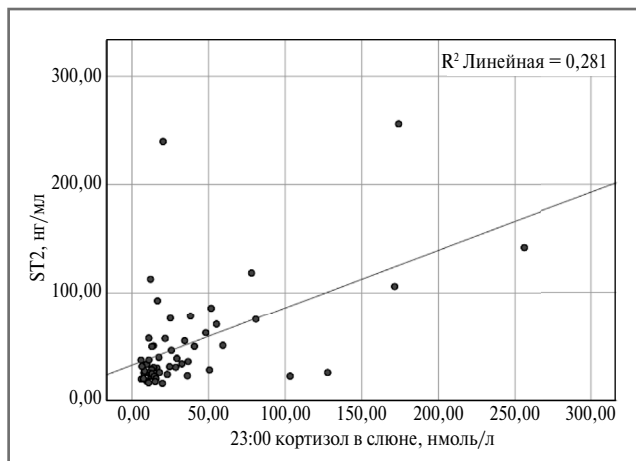


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем ST2, нг/мл, и уровнем свободного кортизола в слюне в 23:00, нмоль/л.

Fig. 1. Correlation between growth factor level expressed by genome 2, ng/ml, and free cortisol level in saliva at 23:00, nmol/l.

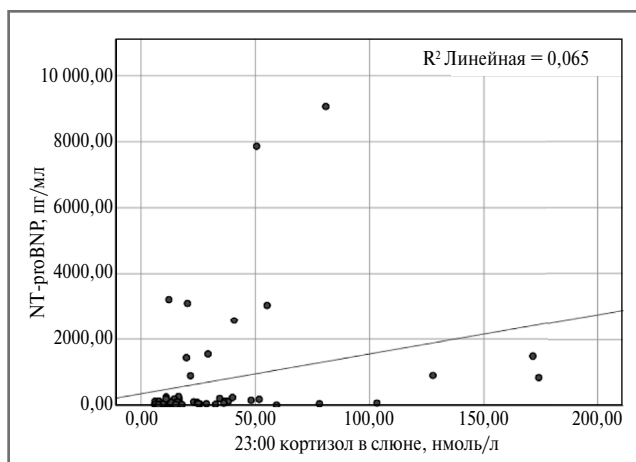


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем NT-proBNP, пг/мл, и уровнем свободного кортизола в слюне в 23:00, нмоль/л.

Fig. 2. Correlation between the level of the N-terminal fragment of the cerebral sodium peptide, pg/ml, and the level of free cortisol in saliva at 23:00, nmol/l.

Примечательно, что среди внешне здоровых пациентов в популяционном анализе значения ST2 предсказывали будущую сердечную недостаточность, в отличие от других биомаркеров, таких как BNP/NT-proBNP, а также ЭхоКГ-параметров [17]. Кроме того, уровень ST2 не зависит от функции почек.

В данном исследовании повышение уровня NT-proBNP > 125 пг/мл выявлено у 28 (50%) пациентов, повышение уровня ST2 > 35 нг/мл – у 28 (50%) пациентов.

На основании клинических данных, результатов ЭхоКГ и повышения уровня биомаркеров сердечной недостаточности в нашем исследовании сердечная недостаточность диагностирована у 28 (50%) пациентов.

Пациенты с подтвержденным диагнозом сердечной недостаточности получали терапию петлевыми диуретиками, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, β -блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина.

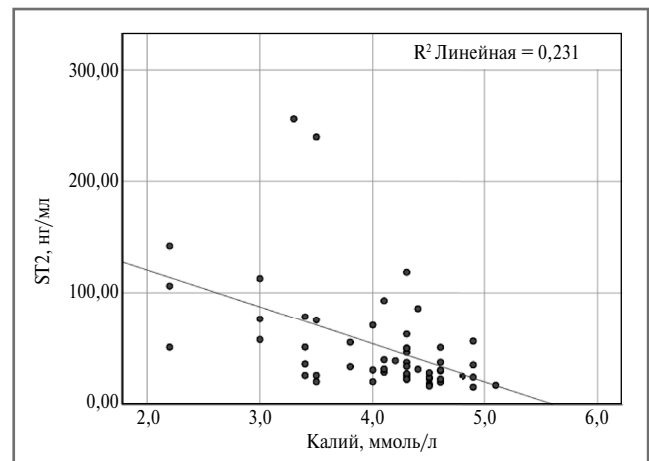


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнем ST2, нг/мл, и уровнем калия, ммоль/л.

Fig. 3. Correlation between the level of growth factor expressed by genome 2, ng/ml, and potassium, mmol/l.

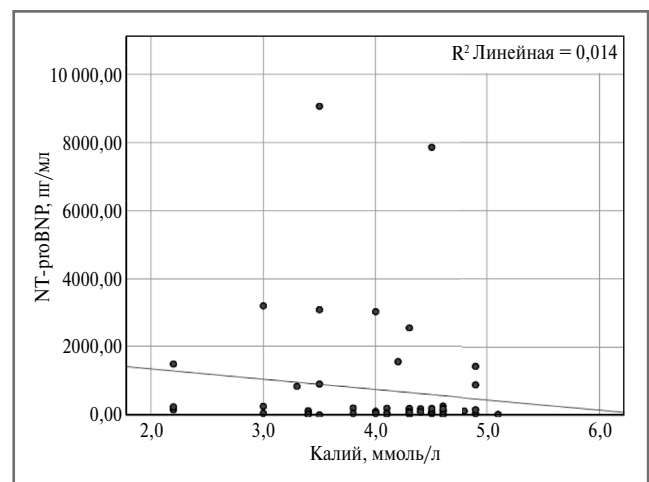


Рис. 4. Корреляционная связь между уровнем NT-proBNP, пг/мл, и уровнем калия, ммоль/л.

Fig. 4. Correlation between the level of the N-terminal fragment of the cerebral sodium peptide, pg/ml, and potassium, mmol/l.

Нами выявлена умеренная положительная корреляционная связь между наличием сахарного диабета, ремоделированием миокарда ($r=0,523$; $p<0,01$), нарушением диастолической функции ($r=0,481$; $p<0,01$) и значением глобальной продольной деформации ($r=0,386$; $p<0,01$).

Установлена умеренная корреляционная связь между уровнем свободного кортизола в слюне в 23:00 и биомаркерами сердечной недостаточности (рис. 1 и 2). Для ST2 ($r=0,480$; $p<0,01$), для NT-proBNP ($r=0,333$; $p<0,05$) соответственно.

Кроме того, у пациентов с гипокалиемией, как правило, отмечался более высокий уровень ST2 ($r=-0,414$; $p<0,01$; рис. 3), значимой корреляционной связи между уровнем NT-proBNP и уровнем калия не выявлено ($r=-0,157$; $p>0,05$; рис. 4).

Таким образом, гипокалиемия у пациентов с ЭГ может быть предиктором развития сердечной недостаточности.

Цель лечения ЭГ – нормализация уровня кортизола и обратное развитие клинических симптомов [1]. Больным

Таблица 4. Хирургическое лечение, абс. (%)**Table 4. Surgical treatment, n (%)**

Метод лечения	Все пациенты
Эндоскопическая трансназальная аденомэктомия	39 (71,4)
Резекция очага	3 (5,4)
Лапароскопическая адреналэктомия с опухолью	8 (14,3)
Двусторонняя адреналэктомия	5 (8,9)

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов**Table 5. Patient clinical profile**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
ИМТ, кг/м ² *	33,35 [27,4; 38,8]	32,5 [25; 37,5]	0,03
Креатинин, мкмоль/л*	74 [70,75; 91,7]	73 [67; 89]	0,286
Калий, ммоль/л*	4,1 [3,6; 4,5]	4,1 [3,7; 4,5]	0,821
Гипокалиемия, абс. (%)	5 (25)	1 (5)	0,219
Общий холестерин, ммоль/л*	5,6 [4,4; 7,6]	4,9 [4,7; 5,8]	0,286
Гиперлипидемия, абс. (%)	8 (40)	7 (35)	0,687
Гликированный гемоглобин, %*	6,9 [6,0; 7,7]	5,8 [5,4; 6,8]	0,012
Систолическое АД, мм рт. ст.*	140 [122,5; 160]	120 [110; 140]	0,002
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	100 [81,2; 100]	80 [70; 90]	0,002
Артериальная гипертензия, абс. (%)	20 (100)	13 (65)	0,031
Сахарный диабет, абс. (%)	12 (60)	8 (40)	0,25
Желудочковая экстрасистолия >10% в сутки, абс. (%)	2 (10)	1 (5)	0,5
Одышка, абс. (%)	18 (90)	7 (35)	0,002
Слабость, абс. (%)	18 (90)	7 (35)	0,002
Снижение толерантности к нагрузке, абс. (%)	18 (90)	2 (10)	0,0001
Слабость в мышцах нижних конечностей, абс. (%)	18 (90)	3 (15)	0,0001
Отеки нижних конечностей, абс. (%)	9 (45)	1 (5)	0,008

ЭГ было проведено хирургическое лечение – удаление первичного очага [при болезни Иценко–Кушинга – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия; при АКТГ-эктопическом синдроме – резекция очага (в нашем исследовании пациентам с АКТГ-эктопированным синдромом проведена

Таблица 6. Результаты ЭхоКГ у пациентов с ЭГ, госпитализированных повторно через 6 мес после радикального лечения**Table 6. Results of EchoCG in EG patients hospitalized again 6 months after radical treatment**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>P</i>
ЛП, мл*	61 [51; 84]	58 [50; 89]	0,21
Индекс объема ЛП, мл/м ² *	31 [25; 43]	30 [24; 41]	0,6
МЖП, см	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,174
ЗС ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,026
КДР ЛЖ, см	4,9 [4,6; 5]	4,7 [4,5; 5,2]	0,487
ФВ ЛЖ, %	57 [54; 61]	59 [55; 63]	0,304
Е, см/с*	66 [57; 81]	62 [52; 75,5]	0,308
Е/А*	1,0 [0,84; 1,1]	1,0 [0,8; 1,3]	0,737
Е/е [*]	9 [8,07; 11,2]	8 [6,5; 13,7]	0,248
Диастолическая дисфункция, абс. (%):			
1-я степень	5 (25)	7 (35)	0,687
2-я степень	4 (20)	2 (10)	0,5
3-я степень	–	–	–
Глобальная деформация, %*	-17,5 [-19,1; -13,7]	-16,9 [-13; -20]	0,099

Таблица 7. Уровень биомаркеров сердечной недостаточности**Table 7. Heart failure biomarker level**

Показатель	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
NT-proBNP, пг/мл*	198 [54,6; 1301,9]	109,5 [39; 219]	0,034
ST2, нг/мл*	35,3 [23; 75,7]	29,6 [24; 34,7]	0,199

резекция легкого); при синдроме Иценко–Кушинга – лапароскопическая адреналэктомия с опухолью]. В случае неэффективности проведенного ранее оперативного лечения и наличия жизнеугрожающих осложнений ЭГ проведена двусторонняя адреналэктомия (табл. 4).

Для повторного обследования через 6 мес были госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 24 пациента, ремиссия ЭГ подтверждена у 20 из них.

Проведена оценка динамики клинико-лабораторных данных у 20 пациентов с ремиссией ЭГ (табл. 5). При достижении ремиссии заболевания снизились индекс массы тела, уровень артериального давления, уровень гликированного гемоглобина.

У части пациентов в ремиссии заболевания сохранялись артериальная гипертензия и сахарный диабет, однако уровни артериального давления и гликированного гемоглобина стали оптимальными.

При ЭхоКГ значимых различий в ремоделировании левого и правого предсердий, ЛЖ, диастолической дисфункции, а также в изменении глобальной продольной деформации не выявлено (табл. 6).

Возможно, уменьшение размеров полостей сердца, изменение диастолической функции и глобальной продольной деформации происходят в более поздние сроки после достижения ремиссии ЭГ.

Уровень NT-proBNP через 6 мес стойкой ремиссии был достоверно ниже. Полученный результат снижения уровня NT-proBNP соответствует изменению клинических симптомов. Исходно у 7 (35%) пациентов отмечались высокие значения ST2, снизившиеся через 6 мес до нормальных значений, однако статистически значимого снижения уровня ST2 не выявлено (табл. 7).

В финальный анализ включены 20 пациентов со стойкой ремиссией ЭГ, через 6 мес сердечная недостаточность регрессировала у 11 (55%) из них.

Вероятно, отсутствие значимого снижения уровня ST2 подтверждает гипотезу о сохранении сердечно-сосудистых рисков более длительное время после восстановления уровня кортизола, также можно предположить прогностическую роль биомаркера в развитии сердечной недостаточности в будущем.

Заключение

Установлено, что у 45–50% пациентов с ЭГ происходит ремоделирование миокарда и развивается сердечная недостаточность. Кроме того, тяжесть течения заболевания коррелирует с более выраженными клиническими проявлениями сердечной недостаточности и более высокими значениями биомаркеров сердечной недостаточности. Нормализация уровня кортизола приводит к регрессу симптомов сердечной недостаточности и снижению уровня NT-proBNP. Однако, несмотря на развитие стойкой ремиссии заболевания, через 6 мес сохраняется повышенный уровень ST2.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме НИР ААА-А-А20-120011790178-1 «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях».

Соответствие принципам этики. Протокол научно-исследовательской работы был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», протокол №15 от 12 сентября 2018 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, Protocol №15 dated September 12, 2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон
ЛЖ – левый желудочек
ЭГ – эндогенный гиперкортицизм
ЭхоКГ – эхокардиография

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55-77 [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201561255-77
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913-27. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61375-1
- Kamenický P, Redheuil A, Roux C, et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: A cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2144-53. DOI:10.1210/jc.2014-1783
- Javanmard P, Duan D, Geer EB. Mortality in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):313-33. DOI:10.1016/j.ecl.2018.02.005
- van Haalen FM, Broersen LHA, Jorgensen JO, et al. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R143-9. DOI:10.1530/EJE-14-0556
- Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):569-76. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30005-5
- Di Dalmazi G, Pasquali R. Adrenal adenomas, subclinical hypercortisolism, and cardiovascular outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):163-8. DOI:10.1097/MED.0000000000000153
- Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2021.
- Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, et al. The hypertension of Cushing's syndrome. *J Hypertens*. 2015;33(1):44-60. DOI:10.1097/HJH.0000000000000415
- Kamenický P, Redheuil A, Roux C, et al. Cardiac structure and function in Cushing's syndrome: A cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):E2144-53. DOI:10.1210/jc.2014-1783
- Wagner J, Langlois F, Lim DST, et al. Hypercoagulability and risk of venous thromboembolic events in endogenous Cushing's

- syndrome: a systematic meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9(11):E2144-53. DOI:10.3389/fendo.2018.00805
12. Small M, Lowe GDO, Forbes CD, Thomson JA. Thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;19(4):503-11. DOI:10.1111/j.1365-2265.1983.tb00025.x
 13. Отто К. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: Логосфера, 2019 [Otto K. Klinicheskaja ekhokardiografiia: prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: Logosfera, 2019 (in Russian)].
 14. Shah RV, Januzzi JL. Soluble ST2 and Galectin-3 in heart failure. *Clin Lab Med*. 2014;34(1):87-97. DOI:10.1016/j.cl.2013.11.009
 15. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2017;5(4):280-6. DOI:10.1016/j.jchf.2016.09.010
 16. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2017;5(4):287-96. DOI:10.1016/j.jchf.2016.12.016
 17. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress. *Circulation*. 2012;126(13):1596-604. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2022



OMNIDOCTOR.RU