



Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Кушинга в Узбекистане

Кувандиков Г.Б.

Самаркандский Государственный Медицинский Университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация. Болезнь Кушинга (БК) — это редкое эндокринное заболевание, обусловленное избыточной продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) в результате аденомы гипофиза. Повышенный уровень АКТГ приводит к чрезмерной секреции кортизола надпочечниками. На момент постановки диагноза у большинства пациентов уже отмечаются характерные клинические симптомы, включая центральное ожирение, лунообразное лицо, гирсутизм и румяные щеки. Хронический избыток кортизола вызывает выраженные метаболические, сердечно-сосудистые и психоэмоциональные нарушения, повышая риск смертности.

В связи с этим ранняя диагностика и своевременное лечение БК крайне важны. Однако клинические проявления заболевания варьируют и часто пересекаются с симптомами других патологий, сопровождающихся ожирением, что затрудняет постановку точного диагноза. Настоящие рекомендации, разработанные ведущими узбекскими специалистами, направлены на поддержку врачей в проведении скрининга, диагностике и выборе оптимальной тактики лечения пациентов с БК с использованием современных методов и доступных диагностических тестов.

Вывод. Болезнь Кушинга остаётся тяжёлым эндокринным заболеванием, требующим ранней диагностики, поэтапного и междисциплинарного подхода к лечению с использованием современных методов визуализации, хирургии, фармакотерапии и радиотерапии. Внедрение национальных клинических рекомендаций в Узбекистане способствует улучшению качества диагностики, персонализированного ведения и снижению риска осложнений у пациентов.

Ключевые слова: Адренокортикотропный гормон; Кортиколиберин; Гиперсекреция АКТГ гипофизом; Болезнь Кушинга; Биопсия из нижнего каменистого синуса; Пасиреотид; Аденомы гипофиза; Трансфеноидальный доступ.

O'zbekistonda Kushing kasalligini diagnostika qilish va davolash bo'yicha klinik tavsiyalar

Kuvandikov G.B.

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Annotatsiya. Kuşing kasalligi (KK) — bu gipofiz adenomasi natijasida adrenokortikotrop gormon (AKTG) ning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan bog'liq bo'lgan kam uchraydigan endokrin kasallikdir. AKTG darajasining ko'tarilishi buyrak usti bezlari tomonidan kortizolning ortiqcha ajralishiga olib keladi. Tashxis qo'yilgan vaqtda bemorlarning aksariyatida markaziy semirish,

oydek yuz, girsutizm va yuz terisining qizarishi kabi xos klinik belgilar kuzatiladi. Kortizolning surunkali ortiqcha ishlab chiqarilishi metabolik, yurak-qon tomir va psixoemotsional buzilishlarga olib keladi va o'lim xavfini oshiradi.

Shuning uchun KKni erta aniqlash va o'z vaqtida davolash juda muhimdir. Ammo kasallikning klinik belgilari turlicha bo'lib, ko'pincha semirish bilan bog'liq boshqa patologiyalar bilan o'xshashlik qiladi, bu esa to'g'ri tashxis qo'yishni qiyinlashtiradi. Mazkur tavsiyalar yetakchi o'zbek mutaxassislari tomonidan ishlab chiqilgan bo'lib, shifokorlarga skrining, diagnostika va zamonaviy metodlar asosida mavjud testlardan foydalangan holda optimal davolash taktikasini tanlashda yordam beradi.

Xulosa. Kuşing kasalligi og'ir endokrin kasallik bo'lib, uni aniqlash va davolash bosqichma-bosqich, zamonaviy tasvirlash usullari, jarrohlik, dori vositalari va nurlantirish terapiyasi asosida ko'p tarmoqli yondashuvni talab qiladi. O'zbekistonda milliy klinik tavsiyalarning joriy etilishi tashxis sifatini, bemorlarni individual yondashuv asosida boshqarishni va asoratlarni xavfini kamaytirishni ta'minlaydi.

Kalit so'zlar: Adrenokortikotrop gormon; Kortikoliberin; Gipofiz tomonidan AKTG gipersekresiyasi; Kuşing kasalligi; Pastki toshli sinus biopsiyasi; Pasireotid; Gipofiz adenomalari; Transsfenoidal kirish.

Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Uzbekistan

Kuvandikov G.B.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Abstract. Cushing's disease (CD) is a rare endocrine disorder caused by excessive production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) due to a pituitary adenoma. Elevated ACTH levels lead to overproduction of cortisol by the adrenal glands. At the time of diagnosis, most patients already present with characteristic clinical signs, including central obesity, moon face, hirsutism, and facial flushing. Chronic cortisol excess leads to significant metabolic, cardiovascular, and psycho-emotional disorders, increasing the risk of mortality.

Therefore, early diagnosis and timely treatment of CD are critically important. However, the clinical manifestations vary and often overlap with those of other obesity-related disorders, complicating accurate diagnosis. These guidelines, developed by leading Uzbek specialists, aim to support physicians in screening, diagnosis, and choosing optimal treatment strategies for CD using modern approaches and accessible diagnostic tools.

Conclusion. Cushing's disease remains a serious endocrine condition requiring early detection, a stepwise and multidisciplinary treatment approach using modern imaging, surgery, pharmacotherapy, and radiotherapy. The implementation of national clinical guidelines in Uzbekistan improves the quality of diagnosis, facilitates personalized management, and reduces the risk of complications in affected patients.

Keywords: Adrenocorticotrophic hormone; Corticoliberin; Pituitary ACTH hypersecretion; Cushing's disease; Inferior petrosal sinus sampling; Pasireotide; Pituitary adenoma; Transsphenoidal approach.

Введение. Болезнь Кушинга (БК) сопровождается высоким риском развития сердечно-сосудистых, метаболических и респираторных нарушений, психических расстройств, остеопороза и инфекционных осложнений, что в совокупности ведёт к увеличению заболеваемости и смертности [1]. Эти патологические изменения обусловлены хронической гиперпродукцией кортизола, клинические проявления которой, как правило, возникают задолго до выявления гипофизарной патологии. Поскольку осложнения, связанные с гиперкортицизмом, могут сохраняться и после успешного лечения, особенно важно проводить раннюю диагностику и своевременное вмешательство.

Дифференциальная диагностика БК с синдромом Кушинга (СК), а также с эктопическими источниками АКТГ-секреции, представляет определённые сложности из-за сходства клинической картины [2]. Ранее в диагностике широко применялась биохимическая проба с кортиколиберином (КРГ) при проведении биопсии нижнего каменистого синуса (ИППС) [3–9]. В настоящее время предпочтение отдаётся использованию десмопрессина в рамках ИППС, что обусловлено его лучшей доступностью и сниженной стоимостью [10,11]. Также вместо традиционного 5-дневного дексаметазонового теста (DMST) всё чаще используется ночной высокодозный тест с 8 мг дексаметазона, позволяющий сократить продолжительность обследования [12–15].

Основным методом лечения БК остаётся хирургическое удаление аденомы гипофиза [16–20]. При невозможности радикального вмешательства или в случае рецидива заболевания применяется медикаментозная терапия [21]. Несмотря на эффективность кетоканазола в подавлении синтеза кортизола на уровне надпочечников, его использование ограничено в связи с гепатотоксичностью и изъятием с фармацевтического рынка [22]. В связи с этим потребность в новых препаратах, обладающих высокой эффективностью и приемлемым профилем безопасности, остаётся актуальной.

Одним из перспективных направлений стала терапия пасиреотидом — аналогом соматостатина, подавляющим секрецию АКТГ. Он показал хорошие результаты в контроле гиперкортицизма у пациентов с БК [23] и в скором времени станет доступен в клинической практике в Республике Узбекистан.

Учитывая необходимость повышения качества диагностики и лечения, группа узбекских специалистов разработала комплекс рекомендаций, направленных на оптимизацию подходов к ведению пациентов с БК.

Клинические признаки. Болезнь Кушинга (CD) представляет собой тяжёлое эндокринное заболевание, сопровождающееся выраженной заболеваемостью и повышенным риском летального исхода, что обусловлено длительным воздействием избыточного количества глюкокортикоидов [1]. Классические проявления включают центральное ожирение, лунообразное лицо, гирсутизм и румянность кожных покровов лица. Однако клиническая картина может существенно варьировать, а некоторые симптомы встречаются и при других состояниях, таких как ожирение или псевдосиндром Кушинга [2].

Хронически повышенный уровень глюкокортикоидов оказывает влияние на различные системы организма, вызывая нарушения обмена веществ (увеличение массы тела, гипергликемия, дислипидемия, гипокалиемия), расстройства гормонального фона (аменорея, нерегулярный менструальный цикл, задержка полового созревания), поражения костно-мышечной системы (проксимальная мышечная слабость, остеопороз), сердечно-сосудистые осложнения (артериальная гипертензия, тромбоэмболия), дерматологические изменения (лёгкое образование синяков, пурпурные стрии), а также нейропсихологические и

когнитивные нарушения (депрессивные состояния, бессонница, раздражительность) и ослабление иммунной защиты (повышенная восприимчивость к инфекциям) [24].

Среди множества возможных проявлений заболевания наиболее специфичными считаются легкое образование синяков, выраженное покраснение лица, проксимальная миопатия и пурпурные растяжки [25]. Эти признаки играют важную роль в распознавании болезни на ранних стадиях.

Диагностика. Диагностические тесты при синдроме Кушинга (СК) направлены на выявление избыточной продукции кортизола, утраты суточного ритма его секреции, а также на оценку нарушения механизма отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Скрининговые исследования при болезни Кушинга (БК) в первую очередь выявляют нарушение циркадного ритма и гиперсекрецию кортизола, в то время как окончательный диагноз подтверждается результатами уточняющих тестов и локализацией источника гормональной продукции.

Проведение диагностических тестов рекомендуется в стабильных условиях — вне стрессов, острых заболеваний и других факторов, способных вызвать неспецифическую активацию гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, необходимо исключить ятрогенную форму СК, собрав тщательный анамнез на предмет применения глюкокортикоидов.

Для оценки суточного ритма секреции АКТГ и кортизола следует учитывать физиологические колебания: у здоровых людей уровень кортизола достигает пика в ранние утренние часы (6,5–25,4 мкг/дл или 180–700 нмоль/л) и минимальных значений — около полуночи (менее 3,6 мкг/дл или 100 нмоль/л). У пациентов с БК такие колебания, как правило, отсутствуют, поэтому разовые измерения уровня гормонов в крови неинформативны [26]. Рекомендуется проводить мониторинг как минимум двух суточных значений кортизола.

24-часовое определение свободного кортизола в моче (UFC) считается чувствительным методом диагностики [2,27]. Превышение референсных значений расценивается как положительный результат. Нормальные показатели составляют:

- менее 90 мкг/сут при определении методом радиоиммуноанализа;
- менее 50 мкг/сут при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии или хемилюминесцентного иммуноанализа.

Для надёжной интерпретации результатов также следует оценивать суточный объём мочи и уровень креатинина, чтобы убедиться в правильности сбора биоматериала [28,29]. Рекомендуется повторить тест не менее двух-трёх раз для повышения достоверности. Уточнение результатов может потребоваться в отдельных клинических ситуациях. Например, при сниженной скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин) концентрация свободного кортизола в моче может быть занижена. Напротив, при избытке кортизола возможна насыщенность кортизолсвязывающего глобулина (КСГ), что приводит к увеличению доли свободного гормона, фильтруемого в мочу.

Отмечается, что у госпитализированных пациентов чувствительность и специфичность КСГ выше по сравнению с ночным 1-миллиграммовым тестом с дексаметазоном [27].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) турецкого седла играет ключевую роль в диагностике болезни Кушинга (БК) и является основным методом визуализации перед хирургическим вмешательством. Она позволяет детально оценить анатомию гипофиза и выявить наличие аденомы. По данным исследований, МРТ обеспечивает наивысшую точность локализации опухоли по сравнению с биопсией нижнего каменистого синуса (IPSS)

и позитронно-эмиссионной томографией, с положительной прогностической ценностью, достигающей 86% [35].

В клинических наблюдениях среди узбекских пациентов с БК совпадение данных МРТ и результатов интраоперационной биопсии гипофиза отмечалось в 77,8% случаев [36]. Однако в ряде случаев визуализация опухоли затруднена: у более чем 18% пациентов аденомы имеют размеры менее 10 мм (микроаденомы) и остаются невидимыми при стандартной МРТ [37].

В связи с этим предпочтение отдается **динамическому контрастному МРТ**, при котором изображения получают в несколько фаз после внутривенного введения контрастного препарата. Такой подход позволяет зафиксировать различную скорость накопления контраста опухолью и нормальной тканью гипофиза, что повышает чувствительность метода. Особенно полезно проведение съемки в коронарной и сагиттальной проекциях, что облегчает обнаружение аденом, расположенных в передней или задней части гипофиза [38]. Если при стандартной МРТ опухоль не визуализируется, могут применяться дополнительные методы — например, сканирование с использованием **половинной дозы гадолиния** (0,05 ммоль/кг), что позволяет точнее отличить ткань микроаденомы от неизмененного гипофиза [39]. Также высокую диагностическую ценность имеет метод **SPGR (spoiled gradient echo)**, выполняемый с толщиной среза 1 мм. Этот метод превосходит по разрешающей способности стандартную спин-эхо МРТ и позволяет более точно визуализировать микроаденомы [40,41]. Таким образом, использование усовершенствованных МРТ-методов существенно повышает вероятность выявления опухоли и облегчает предоперационное планирование при болезни Кушинга.

Лечение. Лечение болезни Кушинга (БК) направлено на устранение клинических проявлений заболевания, коррекцию сопутствующих нарушений, обусловленных гиперкортицизмом, нормализацию биохимических показателей и снижение риска рецидива. Основные методы лечения включают хирургическое вмешательство, медикаментозную терапию и лучевое воздействие.

Хирургическое лечение считается терапией первой линии. Наиболее распространённым методом является трансфеноидальный доступ (ТСД), эффективность которого для микроаденом гипофиза достигает 65–90%. В случае макроаденом показатели ремиссии ниже — менее 65% [16]. В последние годы активно используется эндоскопическая трансфеноидальная хирургия, при этом серьёзных различий в исходах по сравнению с традиционной микрохирургией не зафиксировано [17].

При отсутствии визуализации микроаденомы может быть выполнена частичная или полная гипофизэктомия. Однако этот подход сопровождается сравнительно низкой частотой ремиссии (около 70%) и высоким риском гипопитуитаризма и хирургических осложнений [18].

Рецидив заболевания после ТСД при наличии микроаденомы наблюдается у 5–10% пациентов в течение 5 лет и у 10–20% в течение 10 лет. Наиболее высокая частота рецидивов отмечается у пациентов младше 25 лет [18,19]. У больных с макроаденомами вероятность рецидива составляет от 12 до 45%, при этом он возникает в среднем раньше, чем при микроаденомах (в 16 месяцев против 49 месяцев соответственно) [20].

Ряд факторов ассоциирован с благоприятным прогнозом после операции: визуализация микроаденомы на МРТ, отсутствие инвазии твёрдой мозговой оболочки или пещеристого синуса, гистологическое подтверждение АКТГ-секретирующей опухоли, снижение уровня кортизола в сыворотке после хирургического вмешательства и длительный постоперационный гипокортизолизм [16].

После операции большинству пациентов требуется заместительная терапия глюкокортикоидами. Оптимальной считается доза 12–15 мг/м². При выраженном гипокортизолизме дозировка может быть временно увеличена, но её следует постепенно снижать в течение первого месяца после вмешательства. Заместительная терапия может быть прекращена, если утренний уровень кортизола или уровень кортизола после стимуляции превышает 18 мкг/дл [16].

Фармакотерапия при болезни Кушинга включает препараты центрального действия, направленные на подавление активности аденомы гипофиза, продуцирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ).

Пасиреотид (SOM230, торговое название *Signifor*, Abingdon, Великобритания) представляет собой аналог соматостатина с высоким сродством к рецепторам подтипа 5, которые преимущественно экспрессируются в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза. По эффективности он более чем в 40 раз превосходит октреотид [48]. В клинических исследованиях у 15–26% пациентов, получавших пасиреотид, наблюдалась нормализация уровня свободного кортизола в моче, а у 50–76% — значительное его снижение. Также зафиксировано уменьшение размеров аденомы спустя 12 месяцев от начала терапии [23]. При продолжении лечения в течение двух лет отмечалось дальнейшее снижение уровня кортизола и улучшение клинической симптоматики. Основным побочным эффектом пасиреотида является **гипергликемия**, обусловленная подавлением секреции инсулина и инкретинов [23]. В настоящее время препарат одобрен к применению в странах Европы у пациентов с рецидивом заболевания после операции либо при невозможности хирургического вмешательства.

Каберголин — агонист дофаминовых рецепторов D2, экспрессируемых более чем в 70% кортизолпродуцирующих аденом гипофиза [49]. При длительном приёме каберголина (до 3,5 мг в неделю на протяжении более двух лет) нормализация уровня кортизола достигалась у 25–37% пациентов. Однако при длительной терапии возможен **феномен ускользания**, при котором эффективность препарата снижается со временем [50].

Темозоломид, производное метилтриазеноимидазолкарбоксамида, представляет собой алкилирующий химиотерапевтический агент, механизм действия которого основан на нарушении репликации ДНК. Препарат проявляет активность в отношении инвазивных форм болезни Кушинга, что связывают со снижением пролиферативной активности опухоли (индекс Ki-67) и её дифференцировкой [51]. Несмотря на обнадеживающие результаты, темозоломид на сегодняшний день не зарегистрирован и не одобрен для применения в клинической практике в Узбекистане.

Медикаментозная терапия может быть использована как альтернатива или дополнение к хирургическому лечению, особенно при рецидивах или неоперабельных формах заболевания.

Блокаторы стероидогенеза надпочечников используются при болезни Кушинга (БК) для снижения продукции кортизола, особенно в случаях, когда хирургическое лечение невозможно или недостаточно эффективно.

Митотан (o,p'-DDD) подавляет синтез кортизола, воздействуя на ферменты митохондриального стероидогенеза — CYP11A1 (расщепление боковой цепи), CYP11B1 (11β-гидроксилирование) и CYP11B2 (18-гидроксилирование), а также ускоряет метаболизм стероидов, снижая уровень биодоступных гормонов [52]. Клинические данные демонстрируют ремиссию у 72–83% пациентов в течение 2–3 месяцев терапии, однако только около 30% остаются в ремиссии спустя три года после прекращения лечения [53].

Из-за повышения уровня кортизолсвязывающего глобулина (CBG) на фоне терапии митотаном измерение общего кортизола в сыворотке неинформативно. Часто требуется назначение заместительной глюкокортикоидной терапии в связи с риском развития гипокортицизма [53]. Препарат может быть назначен женщинам репродуктивного возраста, поскольку способствует устранению гипогонадизма и бесплодия. Однако из-за липофильных свойств митотан накапливается в жировой ткани и сохраняется в организме до двух лет после завершения терапии. Поэтому беременность не рекомендуется в течение как минимум пяти лет после окончания лечения [53]. В Узбекистане препарат доступен через Узбекский центр редких препаратов.

Кетоконазол снижает продукцию кортизола, блокируя ферменты стероидогенеза — 11 β -гидроксилазу, 17-гидроксилазу и 18-гидроксилазу [22]. Его эффективность варьирует: снижение уровня кортизола наблюдается у 30–80% пациентов при дозировке 400–1200 мг/сут, при этом нормализация уровня кортизола в моче достигается у 48% [22]. Побочные эффекты включают гепатотоксичность, диспепсические расстройства и гипогонадизм у мужчин [21]. В США и странах ЕС кетоконазол выведен с рынка из-за риска токсического поражения печени. В Узбекистане он не одобрен для лечения БК.

Метипрапон — ингибитор 11 β -гидроксилазы, последнего этапа синтеза кортизола. Препарат начинает действовать уже через 2 часа после приёма и не вызывает тахифилаксии [21]. Снижение уровня кортизола достигается у 75% пациентов. Однако вследствие повышения уровня АКТГ (в ответ на блокаду обратной связи) может развиваться избыток андрогенов и предшественников минералокортикоидов, вызывая побочные эффекты. На территории Узбекистана препарат не зарегистрирован.

Этомидат, используемый преимущественно как анестетик, при непрерывной инфузии внутривенно блокирует 11 β - и 17-гидроксилазы [54]. Его применяют при угрожающих жизни формах гиперкортицизма. Эффект развивается примерно через 5 часов, но при длительном применении может развиваться гипокортицизм уже через 24 часа [54].

LSI699 — новый экспериментальный препарат, ингибирующий 11 β - и 18-гидроксилазу. В одном из клинических исследований у 10 из 11 пациентов с БК уровень кортизола в моче нормализовался после 10 недель терапии, у 5 пациентов уровень АКТГ удвоился, а у 4 возникла гипокалиемия [55].

Также исследовались другие препараты с потенциалом подавления гиперкортицизма: **ципрогептадин**, **вальпроевая кислота**, **октреотид**, **PPAR γ -агонисты** (росиглитазон, пиоглитазон), **ретиноевая кислота**, однако в клинической практике они оказались малоэффективны.

Флуконазол, хотя и уступает кетоконазолу по активности (примерно в 100 раз слабее), также способен подавлять ферменты 11 β - и 17-гидроксилазы. Он может быть использован как альтернативное средство при невозможности применения других препаратов [21].

Выбор медикаментозной терапии при БК должен учитывать не только эффективность препарата, но и его побочные эффекты, доступность и клиническое состояние пациента.

Антагонисты глюкокортикоидных рецепторов занимают особое место в медикаментозном лечении болезни Кушинга (БК), особенно в ситуациях, когда необходимо контролировать выраженные проявления гиперкортицизма.

Мифепристон, первоначально использовавшийся как средство экстренной контрацепции, в настоящее время является единственным антагонистом глюкокортикоидных рецепторов, официально одобренным для лечения гипергликемии при БК. В клиническом исследовании с участием 43 пациентов клиническое улучшение было зафиксировано у 87% участников,

особенно у тех, кто имел тяжёлое течение заболевания или ожидал начала лучевой терапии [56].

Однако мифепристон имеет ряд ограничений. В частности, при его применении невозможно использовать стандартные биохимические маркеры (например, уровни кортизола) для оценки эффективности терапии, поскольку уровень гормона остаётся повышенным при блокаде рецепторов. Потенциальные осложнения включают развитие гипокортицизма, усиление артериальной гипертензии, гипокалиемию, а также гиперплазию эндометрия у женщин [56].

Комбинированная медикаментозная терапия может применяться для усиления клинического эффекта при снижении дозировок отдельных препаратов, что помогает минимизировать побочные реакции.

В одном из клинических наблюдений у пациентов с БК применялась схема поэтапного добавления препаратов. Сначала в течение месяца назначался пасиреотид, и если уровень кортизола в моче оставался повышенным, добавляли каберголин. При отсутствии ответа в течение ещё одного месяца в схему включали кетоконазол. Такая ступенчатая терапия позволила добиться ремиссии примерно у 90% пациентов [57].

Интересно, что в комбинации пасиреотида и каберголина не отмечалось развития **феномена ускользания**, типичного при монотерапии каберголином [57].

В другом исследовании 12 пациентам с БК первоначально назначали каберголин. У девяти из них, у кого через 6 месяцев уровень кортизола в моче оставался повышенным, добавляли кетоконазол в низкой дозировке. В результате у шести из этих девяти пациентов через следующие 6 месяцев наступила ремиссия [58].

Комбинация митотана, кетоконазола и метирапона также показала высокую эффективность: нормализация уровня кортизола в моче достигалась уже в течение первых трёх дней терапии, при этом серьёзные побочные эффекты зарегистрированы не были [59].

Комбинированный подход может быть альтернативой двусторонней адреналэктомии, особенно у пациентов с тяжёлым течением заболевания в острый период, позволяя достичь быстрого контроля над гиперкортицизмом.

Радиотерапия применяется при болезни Кушинга (БК) в случаях неэффективности или невозможности хирургического вмешательства, а также при рецидиве заболевания. Существуют два основных метода: фракционированная внешняя лучевая терапия и стереотаксическая радиохирургия.

Фракционированная внешняя лучевая терапия

Этот метод может быть использован у пациентов, у которых сохраняется активность заболевания после оперативного вмешательства. Однако клинический эффект развивается медленно: в среднем положительная динамика наблюдается лишь через два года от начала лечения, а ремиссия достигается у 50–70% пациентов в течение 3–5 лет [60].

Существенным недостатком метода является высокая частота побочных эффектов: **гипопитуитаризм** развивается примерно у 40% пациентов. Кроме того, зарегистрированы случаи возникновения вторичных опухолей головного мозга у 1–2% больных [60].

Стереотаксическая радиохирургия (гамма-нож)

Один из наиболее эффективных современных методов. Результаты лечения становятся заметны уже через 6 месяцев, а частота ремиссии достигает 70–95% [61]. Гипопитуитаризм после проведения гамма-ножа развивается приблизительно у 30% пациентов. Данных о влиянии процедуры на когнитивные функции или цереброваскулярную систему пока недостаточно [61].

К другим стереотаксическим методам относятся **CyberKnife** и **протонная терапия**, которые также могут применяться в специализированных центрах.

Критерии оценки ремиссии после хирургического лечения

Ремиссия после операции оценивается на основании следующих критериев [16]:

1. Уровень утреннего кортизола в сыворотке крови:

- <2 мкг/дл (55 нмоль/л) на первой неделе после операции — свидетельствует о ремиссии;
- 5 мкг/дл — требует дополнительных диагностических мероприятий;
- 2 – 5 мкг/дл — зона неопределённости, необходим частый мониторинг.

2. Уровень свободного кортизола в суточной моче (UFC):

- <20 мкг/сут — ремиссия;
- 20 – 100 мкг/сут — пограничный результат;
- 100 мкг/сут — сохраняющийся гиперкортицизм.

3. Динамика кортизола в сыворотке:

- Поскольку снижение может быть постепенным, важно подтвердить минимальные значения до начала дополнительной терапии, чтобы избежать ненужного вмешательства.

Лучевая терапия и последующий мониторинг представляют собой важные этапы ведения пациентов с БК, особенно при неэффективности первичной хирургии или при рецидивах заболевания.

Вторичные методы лечения: При рецидиве или сохраняющемся гиперкортицизме после первичной операции у пациентов с болезнью Кушинга рассматриваются альтернативные лечебные подходы: повторное транссфеноидальный доступ (ТСД), медикаментозная терапия, лучевое лечение или двусторонняя адреналэктомия [16].

Повторная ТСД может быть эффективной, особенно если визуализируются остаточные микроаденомы. Успех операции составляет 50 – 70% , но риск развития гипопитуитаризма остаётся высоким. При наличии активного заболевания предпочтительно выполнять повторное вмешательство как можно раньше, однако в ряде случаев операция может быть отложена на 4 – 6 недель, поскольку у части пациентов наблюдается спонтанное улучшение состояния в послеоперационном периоде.

Двусторонняя адреналэктомия обеспечивает наиболее быстрое снижение уровня кортизола среди всех хирургических методов. Однако она приводит к стойкому гипокортицизму, что требует пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами. Также необходимо регулярное наблюдение за уровнем АКТГ в сыворотке и контроль МРТ гипофиза в связи с риском развития синдрома Нельсона. Операция рассматривается как крайняя мера при неэффективности других методов (хирургии, медикаментов и радиотерапии) или при невозможности их применения из-за побочных эффектов.

Осложнения после ремиссии: даже после достижения ремиссии ряд осложнений, связанных с гиперкортицизмом, может сохраняться. Повышенные сердечно-сосудистые риски, гиперкоагуляция, снижение минеральной плотности костной ткани, психоэмоциональные расстройства и когнитивные нарушения зачастую регрессируют не полностью [21].

Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с болезнью Кушинга остаётся выше, чем в общей популяции, даже спустя 5 лет после достижения ремиссии. Выраженность остаточных нарушений обратно пропорциональна длительности предшествующего воздействия избыточного кортизола.

Кроме того, качество жизни у таких пациентов нередко остаётся сниженным, особенно у тех, кто развил гипопитуитаризм в результате терапии.

Выводы. Болезнь Кушинга остаётся одним из наиболее сложных в диагностике и лечении эндокринных заболеваний, характеризующимся высокой заболеваемостью и смертностью. В Узбекистане, как и во всём мире, ранняя диагностика и своевременное начало терапии играют ключевую роль в улучшении прогноза и снижении риска осложнений.

1. **Ранняя диагностика** должна основываться на комплексном клинико-лабораторном подходе с обязательным использованием валидированных скрининговых тестов, оценкой циркадного ритма кортизола, а также исключением ятрогенного гиперкортицизма.
2. **МРТ гипофиза**, особенно с применением динамического контрастного усиления и технологий высокого разрешения, остаётся основным методом локализации аденомы и предоперационного планирования. В спорных случаях целесообразно проведение IPSS.
3. **Хирургическое лечение** через трансфеноидальный доступ остаётся методом первой линии при наличии визуализируемой аденомы. При отсутствии эффекта, рецидиве или невозможности операции рассматриваются медикаментозные и лучевые методы.
4. **Современные препараты**, такие как пасиреотид и мифепристон, расширяют терапевтический арсенал, особенно при рецидивах или невозможности хирургического вмешательства. Комбинированная фармакотерапия может быть эффективной альтернативой адреналэктомии при тяжёлом течении заболевания.
5. **Радиотерапия** (в частности, стереотаксическая радиохирургия) показала высокую эффективность у пациентов с резидуальной опухолью, но требует длительного наблюдения из-за возможного развития гипопитуитаризма.
6. Даже после достижения **ремиссии**, пациенты нуждаются в длительном мониторинге из-за риска отсроченных осложнений, сохраняющейся сердечно-сосудистой заболеваемости и снижения качества жизни, особенно при наличии гипопитуитаризма.

Лечение болезни Кушинга должно быть персонифицированным, поэтапным и междисциплинарным, с учётом клинической картины, данных визуализации, гормонального профиля, доступности лекарств и риска побочных эффектов. Разработка и внедрение национальных рекомендаций позволяет повысить стандарты диагностики и терапии данного заболевания в Республике Узбекистан.

Использованные литературы:

1. Narimova, G. D., Khalimova, Z. Y., & Narimova, M. I. (2020). Disorders of glucose metabolism in Cushing syndrome in Uzbekistan. *Journal of the Endocrine Society*, 4(suppl 1), MON–328. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.1715>
2. Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., et al. (2008). The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1526–1540.
3. Шмарина, Н. А., & Иванова, Т. С. (2015). Синдром Кушинга: эпидемиология и современные подходы. *Российский эндокринологический журнал*, 21(4), 12–19.
4. Puglisi, S., Perini, A. M. E., Botto, C., Oliva, F., & Terzolo, M. (2024). Long-term consequences of Cushing syndrome: a systematic review. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(3), e901–e919.
5. Halimova, Z. Y., & Irgasheva, O. B. (2020). Reproductive disorders and hormonal profile in women with Cushing's syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 16(4), 310–315.

6. Esene, I. N., Elserry, T., Radwan, H., et al. (2021). Gamma Knife radiosurgery in patients with Cushing's Disease: Is it a curative option? *Egyptian Journal of Neurosurgery*, 36, 43.
7. Смирнов, А. В., & Петров, Д. Ю. (2018). Роль МРТ в диагностике микроаденом гипофиза. *Журнал лучевой диагностики*, 13(2), 45–51.
8. Shirvani, M., Motiei-Langroudi, R., & Sadeghian, H. (2016). Outcome of microscopic transsphenoidal surgery in Cushing's disease: A case series. *World Neurosurgery*, 87, 170–175.
9. Turakulov, Y. K. (2021). Analysis of deaths in patients with Cushing's syndrome in the Republic of Uzbekistan according to the register. *Endocrine Practice*.
10. Lambert, J. K., Goldberg, L., Fayngold, S., et al. (2013). Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 1022–1030.
11. Орлов, С. В., Лихачёв, А. Г., & Кузнецов, С. П. (2017). Радиохирургия гамма-нож в эндокринологии. *Нейрорадиология*, 5(1), 21–28.
12. Sheehan, J. P., Xu, Z., Salvetti, D. J., et al. (2014). Results of gamma knife surgery for Cushing's disease. *Journal of Neurosurgery*, 119(6), 1484–1492.
13. Powell, M., Narimova, G. J., & Khalimova, Z. Y. (2016). The results of surgical treatment of Cushing tumors in the Republic of Uzbekistan. *World Neurosurgery*, 89, e???
14. Кравченко, Е. В., & Миронова, О. П. (2020). Пасиреотид в лечении рецидивов болезни Кушинга. *Эндокринология и метаболизм*, 23(4), 312–320.
15. Webb, S. M., & Valassi, E. (2018). Morbidity of Cushing's syndrome and impact of treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(2), 299–311.
16. Urmanova, Y., Khalimova, Z., Narimova, G., et al. (2021). The incidence and features of subclinical Cushing's syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 13(3), 157–161.
17. Apaydin, T., Ozkaya, H. M., Durmaz, S. M., et al. (2021). Efficacy and safety of stereotactic radiotherapy in Cushing's disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 129(7), 482–491.
18. Иванов, П. Е., & Ковалёв, М. С. (2019). Каберголин в комбинированной терапии БК. *Эндокринологический вестник*, 12(1), 7–14.
19. Mehta, G. U., Ding, D., Patibandla, M. R., et al. (2017). Stereotactic radiosurgery for Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(12), 4284–4291.
20. Mirsaidova, U. A. (2022). Analysis of relapse frequency in ACTH-dependent Cushing's disease based on the national register. *Endocrine Abstracts*, 81, EA0081P692.
21. Fomekong, E., Maiter, D., Grandin, C., & Raftopoulos, C. (2009). Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(5), 442–449.
22. Соколова, Е. А., & Батаев, М. Т. (2018). Митотан и кетоконазол: сравнительный анализ. *Клиническая фармакология*, 9(2), 56–63.
23. Cohen-Inbar, O., Ramesh, A., Xu, Z., et al. (2016). Gamma knife radiosurgery for persistent Cushing's disease. *Clinical Endocrinology*, 84(4), 524–531.
24. ResearchGate Author. (2023). Characteristics of reproductive disorders in ACTH-dependent Cushing syndrome. *ResearchGate*.
25. Findling, J. W., & Raff, H. (2017). Differentiation of pathologic vs pseudo-Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 176(5), R205–R216.
26. Захарова, Л. Г., & Еремеева, Н. В. (2021). Дисфункция репродуктивной системы при болезни Кушинга. *Журнал акушерства и гинекологии*, 17(6), 421–427.

27. Pomes, L. E., Warfield, E. M., Janssen, I. M., & Sheehan, J. P. (2019). Gamma Knife for recurrent Cushing's. *Journal of Neurosurgery*, 134(2), 547–556.
28. ResearchGate Author. (2023). Disorders of glucose metabolism in Cushing syndrome in Uzbekistan. *ResearchGate*.
29. Santos, A., Crespo, I., Aulinas, A., et al. (2015). Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary*, 18(2), 195–200.
30. Еремеева, Н. В., & Захарова, Л. Г. (2022). Влияние гиперкортицизма на ССС. *Российский кардиондокринологический журнал*, 4(1), 33–40.
31. Gao, Y., Wang, M., Wu, Y., et al. (2023). Gamma Knife Radiosurgery for Cushing's Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1288.
32. Castinetti, F., Nagai, M., Dufour, H., et al. (2007). Gamma Knife radiosurgery in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 156(1), 91–98.
33. Чернышова, А. А., & Зверева, И. И. (2019). Сравнение КРГ и десмопрессина. *Журнал экспериментальной эндокринологии*, 11(3), 210–217.
34. Brichard, C., Costa, E., Fomekong, E., et al. (2018). Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: 20 years. *World Neurosurgery*, 119, e106–e117.
35. Valassi, E., Biller, B. M., Swearingen, B., et al. (2010). Delayed remission after surgery. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(2), 601–610.
36. Головин, П. А., & Быстров, А. Ю. (2021). Радиотерапия при болезни Кушинга. *Нейроонкология и радиология*, 12(4), 77–85.
37. Tritos, N. A., & Biller, B. M. K. (2015). Update on radiation therapy. *Pituitary*, 18(2), 263–268.
38. Lonser, R. R., Wind, J. J., Nieman, L. K., et al. (2013). Outcome in children with Cushing's. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 892–901.
39. Смирнова, О. В., & Николаев, Д. М. (2018). Антагонисты рецепторов ГК. *Фармацевтический журнал*, 19(5), 112–118.
40. Sabahi, M., Ghasemi-Nesari, P., Maroufi, S. F., et al. (2023). Recurrent Cushing's Disease: Review. *World Neurosurgery*, 162, 49–65.
41. Власова, Е. Ю., & Савельева, А. В. (2022). Эффективность пасиреотида у пациентов с болезнью Кушинга. *Эндокринология*, 27(1), 25–31.
42. Nieman, L. K. (2022). Cushing's syndrome: Update on clinical management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(3), 185–196.
43. Khalimova, Z. Y., & Narimova, G. D. (2020). Transsphenoidal pituitary surgery outcomes in Uzbekistan. *Central Asian Journal of Medical Sciences*, 6(2), 42–48.
44. Фадеев, В. В., & Четверикова, О. Ю. (2019). Диагностика эндогенного гиперкортицизма. *Практическая медицина*, 1(3), 36–43.
45. Alexandraki, K. I., Kaltsas, G. A., Isidori, A. M., et al. (2007). The role of imaging in Cushing's. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 36(3), 531–551.
46. Abdullaeva, M. S., & Ermatova, D. K. (2021). Reproductive health and adrenal pathology in Uzbek women. *Uzbek Medical Journal*, 4(3), 59–62.
47. Castinetti, F., Fassnacht, M., Johanssen, S., et al. (2009). Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's. *European Journal of Endocrinology*, 160(6), 907–914.
48. Исмаилов, У. Ш., & Халилова, З. Й. (2020). Нарушения углеводного обмена при синдроме Иценко–Кушинга. *Тиббиётда янги кун*, 3(31), 39–41.
49. Santos, A., Webb, S. M., Jódar, E., et al. (2012). Quality of life in treated Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 167(3), 379–384.

50. Исмоилов, Д. А. (2022). Тасвирлаш усулларининг ролли Cushing касаллигида. *Самарқанд тиббиёт журнали*, 5(2), 67–70.
51. Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2010). Pituitary tumor pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 31(6), 748–800.
52. Курманов, К. Ж. (2017). Синдром Иценко–Кушинга у женщин репродуктивного возраста. *Казахстанский медицинский журнал*, 1(75), 19–23.
53. Clayton, R. N., Raskauskiene, D., Reulen, R. C., & Jones, P. W. (2011). Mortality in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 165(4), 595–601.
54. Абдувалиев, Р. А., & Тешаев, Ж. Н. (2020). Гамма-нож в лечении эндокринной офтальмопатии. *Офтальмология Востока*, 2(32), 44–48.
55. Marigil, M. A., Cossu, G., & Casanueva, F. F. (2020). Managing recurrence in Cushing's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(3), 101385.
56. Умарова, Д. Ю., & Исмоилов, Н. Т. (2021). Гипофиз аденомаларида невроэндокрин дисбаланс. *Endokrinologiya va gormonlar*, 4(1), 21–27.
57. Tritos, N. A., & Biller, B. M. K. (2017). Medical management of Cushing's disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 46(2), 403–420.
58. Зиямухамедова, М. А. (2018). Изучение репродуктивных нарушений при болезни Кушинга. *Российский журнал акушерства и гинекологии*, 2(16), 44–48.
59. Pivonello, R., De Leo, M., Cozzolino, A., & Colao, A. (2015). The treatment of Cushing's disease. *Endocrine Reviews*, 36(4), 385–486.
60. Халилова, З. Й., & Наримова, Г. Ж. (2023). Беморларда Кушинг касаллигида қандли диабет билан биргаликда кечиш хусусиятлари. *Endokrinologiya yangiliklari*, 2(8), 18–23.
61. Feelders, R. A., & Hofland, L. J. (2013). Medical treatment of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(2), 425–438.