

Ўзбекистон Республикаси
Соғлиқни сақлаш вазирининг
2025 йил "23" июндаги
180-сонли буйруғига
7-илова

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

**АКАДЕМИК Ё. Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**«КУШИНГ СИНДРОМИ» НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

ТОШКЕНТ – 2025

"ТАСДИҚЛАЙМАН"

Академик Е. Х. Туракулов
номадаги РИЭИАТМ директори



А.В.Алимов

" " _____ 202_

**«КУШИНГ СИНДРОМИ» НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

Тошкент 2025

Мундарижа

«КУШИНГ СИНДРОМИ» НОЗОЛОГИЯСИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ.....5

“КУШИНГ СИНДРОМИ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАРИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ..... 49

“КУШИНГ СИНДРОМИ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ УЧУН МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ 56

**«КУШИНГ СИНДРОМИ» НОЗОЛОГИЯСИНИНГ
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ
КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ**

ТОШКЕНТ – 2025

1.КИРИШ ҚИСМИ

Ўзбекистон Республикасида бутун дунёдаги сингари эндокрин касалликларнинг мунтазам кўпайиши ва уларнинг "Ёшариши" кузатилмоқда. Кушинг синдроми (КС) билан оғриган беморларни бутун ҳаёти давомида олиб бориш доимо жиддий қийинчиликларни келтириб чиқаради. Глобал юрак-қон томир хавфлари мавжудлиги касаллик асоратларни назорат килишда қийинчиликларни юзага келтиради. КС асоратларининг олдини олиш ва даволашнинг асосида гиперкортицизмни бартараф этиш бўлса-да, ҳатто узоқ муддатли ремиссияга эришиш ҳам юрак-қон томир асоратларини тўлиқ бартараф этмайди.

Касаллик 100 йилдан ортиқ вақт ўрганилган бўлсада, касаллик оқибатида ривожланган асоратлар бугунги кунга қадар долзарб муаммо бўлиб қолмоқда ва ривожланган аксарият асоратларнинг касаллик ремиссия даврида ҳам сақланиб қолиши, шунингдек касалликнинг агрессив кечиши, қайталаниш хавфининг юқорилиги касалликдан ногиронликка сабаб бўлади ва бемор ҳаёт сифат даражасининг паст кўрсаткичларда сақланишига олиб келади. Шу сабабли Кушинг синдромида углевод алмашинуви ва суяк-метаболик асоратлари тарқалиш даражасини ўрганиш ҳамда уларни даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш эндокринология соҳасининг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

1.1 КХТ-10 бўйича кодлар:

Кушинг синдроми (E24)

E 24.0	АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми гипофизар этиологияли (гипофиз беzi томонидан АКТГ гиперсекрецияси, гипофизар сабабли гипердренокортицизми, кортикотропинома);
E24.1	Нельсон синдроми
E24.3	Эктопик АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ эктопирланган Кушинг синдроми) кортиколиберин ёки АКТГ чиқарадиган нейроэндокрин тизим ўсмалари ёки бошқа аъзолар хавфли ўсмалари (ўпка, айрисимон без, ошқозон ости беzi, қалқонсимон без, мойк, тухумдон, простата, қизилўнгач, ичак в .б.)
E24.4	Спиртли ичимликлар оқибатида пайдо бўлган Кушингоид синдром;
E24.8	Кушинг синдром белгилари билан кечувчи бошқа ҳолатлар (АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми, кортикостерома) –автоном кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти беzi пўстлоқ қисмида ўсмаси.
E24.9	Этиологик сабаби аниқланмаган Кушинг синдроми

<https://mkb-10.com/index.php?pid=3112>

1.2 КХТ-11 бўйича кодлар:

5A70.0	АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми гипофизар этиологияли (гипофиз беzi томонидан АКТГ гиперсекрецияси, гипофизар сабабли гипердренокортицизми, кортикотропинома);
5A70.3	Нельсон синдроми

5A70.1	Эктопик АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ эктопирланган Кушинг синдроми) кортиколиберин ёки АКТГ чиқарадиган нейроэндокрин тизим ўсмалари ёки бошқа аъзолар хавфли ўсмалари (ўпка, айрисимон без, ошқозон ости бези, қалқонсимон без, мойк, тухумдон, простата, қизилўнгач, ичак в .б.)
6C40	Спиртли ичимликлар оқибатида пайдо бўлган Кушингоид синдром;
E25.3	Кушинг синдром белгилари билан кечувчи бошқа ҳолатлар (АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми, кортикостерома) –автоном кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти бези пўстлоқ қисмида ўсмаси.
5A70.Z	Этиологик сабаби аниқланмаган Кушинг синдроми
https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136	

1.3 **Баённомани ишлаб чиқиш ва қайта кўриб чиқиш санаси:** 2025, қайта кўриб чиқиш санаси 2028 ёки янги асосий далиллар мавжуд бўлганда. Тақдим этилган тавсияларга киритилган барча ўзгартиришлар, тегишли ҳужжатларда эълон қилинади.

1.4 **Ушбу клиник баённома ва стандартни ишлаб чиқиш учун масъул муассаса:** ЎзР ССВ Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ.

Эндокринология йўналиши бўйича жараёни ташкил этиш бўйича ишчи гуруҳ аъзолари

Клиник протокол ва стандартни ишлаб чиқишга ҳисса қўшганлар:

- | | | |
|---|-------------------------------------|--|
| 1 | 1. Халимова З.Ю., т.ф.д., профессор | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, илмий ишлар бўйича директор ўринбосари, эндокринолог |
| 2 | 2. Наримова Г.Д., т.ф.д.,к.и.х. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, бош шифокор уринбосари, эндокринолог. |
| 3 | 3. Жабборова Г.М., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог. |
| 4 | 4. Мирсаидова У.А., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог |
| 5 | 5. Иргашева О.Б., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог |
| 6 | 6. Эргашова Ш.Э., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог |

Муаллифлар рўйхати:

- | | | |
|----|----------------------------------|---|
| 1. | Халимова З.Ю., т.ф.д., профессор | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, илмий ишлар бўйича директор ўринбосари, Эндокринолог. |
| 2. | Наримова Г.Д., т.ф.д.,к.и.х. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, бош шифокор уринбосари, эндокринолог. |
| 3. | Жабборова Г.М., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог. |
| 4. | Мирсаидова У.А., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог |
| 5. | Иргашева О.Б., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог . |
| 6. | Эргашова Ш.Э., т.ф.н. | ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ, эндокринолог . |

1.4.Такризчилар:

Холикова А.О. – т.ф.д., Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ “Нейроэндокринология” булим мудири

Насырова Х.К т.ф.д., ТошПТИ Эндокринология ва болалар эндокринологияси кафедраси мудири.

1.5. Муҳокама саналари

27.12.2024 - ЎзР ССВ Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ илмий кенгаши да ТХКМРМ, ТМА, ТошПТИ дан таклиф қилинган эндокринологлар гуруҳи билан (муҳокама протоколидан олинган рақам№ 7) муҳокама

Клиник баённома Олий таълим муассасалари профессор-ўқитувчилари, Ўзбекистон эндокринологлар ассоциацияси аъзолари, Соғлиқни Сақлаш ташкилотчилари Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги РИЭИАТМ филиаллар директорлари ва уларнинг ўринбосарлари, ВЭД бош шифокорлари ва уларнинг ўринбосарлари) Ўзбекистон Республикаси ҳудудий муассасалари шифокорлари иштирокидаги ишчи гуруҳнинг якуний йиғилишида норасмий келишувга эришилган ҳолда офлайн ва онлайн форматда муҳокама қилинди ва тасдиқлаш учун тавсия этилди, __-сонли баённома.

Ишчи гуруҳ раҳбари т. ф. д.- Академик Е. Х. Турақулов номидаги РИИАТЭМ

Клиник баённома Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий кенгаши томонидан 2025 йил _____да " __-сонли баённома" да кўриб чиқилди ва тасдиқланди.

Илмий Кенгаш раиси т. ф. д. Уз.Рес.ССВ Академик Е. Х. Турақулов номидаги РИЭИАТМ – раҳбари.

Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги қошидаги Мувофиқлаштирилган Кенгаш йиғилиш баённомасидан кўчирма (сана, № рақам).

Мазкур клиник протокол ва стандарт Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир ўринбосари Баситханова Э.И, Тиббий суғурта бошқармаси бошлиғи Ш. Алмарданов,

клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бошлиғи Ш.Р. Нуримова бошчилигида, клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўлими бош мутахассиси Г. Джумаева ва етакчи мутахассиси Н.Рахимовалар томонидан мутахассисларининг ташкилий ва услубий кўмагида ишлаб чиқилган.

1.6 Қисқартмалар рўйхати

ГА	Гипофиз Аденомаси
АКТГ	Адренкортикотроп гормон
АКТГ боғлиқ КС	АКТГга боғлиқ Кушинг синдром
АКТГ боғлиқ бўлмаган КС	АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдром
КС	Кушинг синдром
КаДС	Катта дексаметазон синама
КиДС	Кичик дексаметазон синама
ГК	Глюкокортикоидлар
УТК	ЎТ тош касаллиги
МИТ	Меъда-ичак тизими
ИФТ	Иммуноферментли таҳлил
ИХЛТ	Иммунокимйилуминесансли таҳлил
КРГ	Кортикотроп рилизинг гормон (Кортиколиберин)
КиДС	Кичик дексаметазон синама
ПрЛ	Пролактин
СМЗ	Суяк минерал зичлиги
ССК	Суткалик сийдикдаги кортизол
МРТ	Магнит-резонанс томография
МСКТ	Мултиспирал компьютер томографияси
ПКС	Пастки каверноз синус
ОК	Остеокальцин
ПРЛ	Пролактин
УТТ	Ультратовуш текшируви
ЭГ	Эндоген гиперкортицизм

Атамалар ва таърифлар

АКТГ-эктопирланган КС - бу гипофиз безидан бошқа тўқималарда ўсмасидан АКТГ ишлаб чиқарилиши ва унинг буйрак усти беши фаолиятини кучайтириши оқибатида ривожланади.

АКТГ га боғлиқ КС - гипофиз бешидаги кортикотроф хужайралар ўсмасидан АКТГ нинг сурункали кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши ва унинг буйрак усти беши фаолиятини кучайтириши оқибатида ривожланган оғир нейроэндокрин касаллик.

Гипофиз макроаденомаси - бу диаметри 10 мм дан ошадиган аденогипофиз хужайраларининг ўсмаси бўлиб, у қўшни тузилмаларни босиб қўйиши мумкин

Гипофиз микроаденомаси - диаметри 10 мм дан ошмайдиган аденогипофиз хужайраларининг ўсмаси.

АКТГ га боғлиқ бўлмаган КС (кортикостерома) –бу буйрак усти безининг кортизол ишлаб чиқарадиган хужайралар автономияси натижасида ривожланади.

Субклиник гиперкортицизм - буйрак усти беи неоплазмаси бўлган беморларда гиперкортицизмга мос келадиган лаборатория ўзгаришлар билан клиник симптомларсиз кузатилиши.

Экзоген гиперкортицизм - глюкокортикоидларнинг супрафизиологик дозаларини узоқ вақт қабул қилиш натижасида ривожланадиган симптомлар комплекси.

Эндоген гиперкортицизм–бу АКТГ нинг давомли ва юқори миқдорда (кортикотропинома, АКТГ эктопирланган ўчоқдан) ишлаб чиқарилиши ҳамда ўз навбатида унинг буйрак усти безидан кортизол синтезини кучайтириши ёки буйрак усти беи кортикостеромасидан кортизолнинг ортиқча секрецияси натижасида, унинг турли орган ва тўқималарга таъсири оқибатида ривожланадиган симптомлар комплексидан иборат

1.7 Протокол фойдаланувчилари:

1. Эндокринолог шифокорлар;
2. Умумий амалиёт шифокорлари;
3. Терапевт врачлар;
4. Гинеколог шифокорлар;
5. Кардиолог шифокорлар;
6. Уролог шифокорлар;
7. Соғлиқни сақлаш ташкилотчилари;
8. Студентлар, клиник ординаторлар, магистрлар, аспирантлар, тиббиёт олий ўқув юртлари ўқитувчилари;
9. Кушинг синдроми билан оғриган беморлар, уларнинг оилалари ва уларга ғамхўрлик қилувчилар.

1.8 Беморлар тоифаси: Кушинг синдроми билан оғриган беморлар

Мақсад:

Ўзбекистон Республикасида Кушинг синдроми билан оғриган беморларга сўнгги халқаро тавсияларга мувофиқ юқори сифатли ташхис қўйиш ва даволашни таъминлаш.

Мақсадлар:

1. Кушинг синдромини ўз вақтида сифатли ташхислаш ва уни даволаш учун меъёрий-услубий базани таъминлаш;
2. Кушинг синдромини ўз вақтида ташхислаш ва даволаш, беморларни узоқ муддатли кузатиш.

1.9 Далиллар даражасининг мезони

Ташхис усуллари (таҳлилий аралашувлар) учун далиллар ишончлилиги даражасини (ДИД) баҳолаш

ДИД	Ўритиб бериш
1	Маълумотнома-назорат остидаги тадқиқотларни тизимли кўриб чиқиш ёки мета-таҳлил ёрдамида рандомизацияланган клиник тадқиқотларни тизимли кўриб чиқиш
2	Индивидуал маълумотнома-назорат остидаги тадқиқотлар ёки индивидуал рандомизацияланган клиник синовлар ва мета-таҳлил ёрдамида

	рандомизацияланган клиник синовлардан ташқари ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларни тизимли кўриб чиқиш
3	Маълумот усули бўйича кетма-кет назоратсиз тадқиқотлар ёки ўрганилаётган усулдан мустақил бўлмаган мос ёзувлар усули билан тадқиқотлар ёки тасодифий бўлмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан когорт тадқиқотлари
4	Қиёсий бўлмаган тадқиқотлар, клиник ҳолат ҳисоботи
5	Ҳаракат механизми ёки эксперт хулосаси учун фақат мантиқий асос мавжуд

Профилактик, даволаш ва реабилитация тадбирлари учун далиллар ишончилиги даражасини (ДИД) баҳолаш

ДИД	Ёритиб бериш
1	Мета-таҳлил ёрдамида Рандом назоратида синов (РНС) ларни тизимли кўриб чиқиш
2	Алоҳида РНСлар ва мета-таҳлил қўлланилган РНСлардан ташқари ҳар қандай дизайндаги тадқиқотларни тизимли кўриб чиқиш
3	Тасодифий бўлмаган қиёсий тадқиқотлар, шу жумладан, когорт тадқиқотлари
4	Қиёсий бўлмаган тадқиқотлар, бир ёки бир нечта клиник ҳолатлар, “клиник ҳолат-назорат” текширувлари
5	Фақат аралашувнинг таъсир қилиш механизми (клиникагача тадқиқотлар) ёки эксперт хулосаси учун асос мавжуд

Профилактик, диагностик, терапевтик ва реабилитация тадбирлари бўйича тавсияларнинг ишончилиги даражаси (ТИД)ни баҳолаш шкаласи

ТИД	Ёритиб бериш
А	Кучли тавсия (барча самарадорлик чоралари (натижалари) муҳим, барча тадқиқотлар юқори ёки адолатли услубий сифатга эга ва уларнинг қизиқиш натижалари бўйича хулосалари изчил)
Б	Шартли тавсиялар (кўриб чиқилган барча самарадорлик чоралари (натижалари) муҳим эмас, барча тадқиқотлар юқори ёки адолатли услубий сифатга эга эмас ва/ёки уларнинг қизиқиш натижалари бўйича хулосалари мос келмайди)
С	Кучсиз тавсия (адекват сифатли далилларнинг йўқлиги (кўриб чиқилган барча самарадорлик чоралари (натижалари) муҳим эмас, барча тадқиқотлар паст услубий сифатга эга ва уларнинг қизиқиш натижалари бўйича хулосалари изчил эмас)

2. АСОСИЙ ҚИСМ

2.1 КИРИШ

Эндоген Кушинг синдроми (КС) кам учрайдиган касаллик бўлиб, учраш частотаси йилига миллион аҳолига нисбатан 0,7-2,4ни ва тарқалиши 39-79 тани ташкил қилади (Pituitary (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>). Эндоген гиперкортизолизм АКТГ га боғлиқ (80-85%) ва АКТГ га боғлиқ бўлмаган (15-20%) КС га таснифланади. Гипофиз аденомаси (шунингдек, нейроэндокрин гипофиз ўсмаси (PitNet)) бу АКТГ секрециясининг энг кўп учрайдиган (75-80%) сабаби ҳисобланади. АКТГ га боғлиқ КС ҳолатларининг 90% дан ортиғига микроаденомалар сабаб бўлади (*Eur J Endocrinol* 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-027). 40-50% ҳолларда гипофиз ўсмасини аниқ кўриш қийин бўлиши мумкин. Бундан ташқари, гипофиз безининг инциденталомаси ташхисни қийинлаштириши мумкин (*Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/эр.2013-1048). Швеция Миллий беморлар реестри (1987-2013) маълумотларига асосланган

тадқиқотда КС билан касалланган 502 нафар бемор таҳлил қилинганда ўртача ёш 43 ёшни ташкил этган ва аёллар кўпроқ касалланган (77%) ҳолатлар) (*Ланцет.* (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1).

Шундай қилиб, КС кўплаб муаллифлар томонидан юрак-қон томир асоратлари туфайли оғир касаллик сифатида тасвирланган. Касаллик сурункали кортизол таъсири натижасида гипертензия, гипергликемия, семириш ва тромбоемболия каби бир қатор асоратларга олиб келади. КС билан боғлиқ бўлган асосий қон томир ўзгариш эрта атеросклероз хисобланади [*Клин Эпидемиол.* (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336].

2.2. Таърифи

Кушинг синдроми (КС; эндоген гиперкортицизм)- организмда глюкокортикоидлар (ГК) миқдорини ошириши ва уларнинг барча орган ва тўқималарни шикастлаши оқибатида ривожланган ўзига хос симптомлар комплекси билан кечувчи, оғир нейроэндокрин касалликдир. Эндоген КС -буйрак усти безлари, гипофиз беши ёки бошқа органларнинг шикастланиши (эктопик) туфайли кортикостероидларнинг узоқ қақт давомида юқори миқдорда эндоген ишлаб чиқарилиши натижасида юзага келадиган клиник белгилар мажмуасидир. Гиперкортицизм касалликнинг фаол ёки ремиссия босқичидан қатъий назар, беморларнинг саломатлиги ва ҳаёт сифати даражасига салбий таъсир кўрсатиши исботланган. Бундан ташқари КС оғирлиги касаллик билан оғриган беморлар орасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи юқорилиги билан боғлиқ.

2.3 Таснифи

Этиологик омилга нисбатан	Гипофиздан АКТГ гиперсекрецияси (Кортикотропинома) (70%)
1. АКТГга боғлиқ КС (80%)	АКТГ - эктопия (10-20%) Этиологик сабаб аниқланмаган-5%
2. АКТГга боғлиқ бўлмаган КС (20%)	Буйрак усти беши аденомаси Буйрак усти беши карциномаси Макро ва микронодуляр буйрак усти беши гиперплазия
3. Экзоген ёки ятроген гиперкортицизм:	ГКС дан узоқ муддатли фойдаланиш натижасида
4. Функционал гиперкортицизм (псевдо-Кушинг синдроми):	семизлик, гипоталамик синдром, алкоголизм, жигар касаллиги, қандли диабет, ҳомиладорлик, депрессия, ўсмирларда балоғат ёшидаги диспитуитаризм.

Кушинг синдроми клиникасида қуйидагилар мавжуд: фаол босқич ва ремиссия босқичи.

3. ТАШХИСЛАШ УСУЛЛАРИ

3.1 Шикоятлар ва анамнез

Кушинг синдроми билан оғриган беморларда шикоятлар хилма-хил бўлиб, касалликда барча органлар ва тизимлар зарарланиши билан боғлиқ [*European J Endocrinology*.;165:383-392. doi: 10.1530/EJE-11-0272.]. Энг кенг тарқалганлар симптомлари: тери ости тўқимасида ёғнинг нотекис тақсимланиши билан вазн ортиши, юзнинг юмалоқлашиши ва ёноқлар қизариши, қон босимининг ошиши (АКБ), мушакларнинг кучсизлиги (асосан оёқларда), танадаги тўқ рангли тери ёриқлари пайдо бўлиши (асосан елка, қўлтиқ ости соҳаси, қорин ён деворида, думба, сон соҳасида), юздаги йирингли ва замбуруғли тошмалар, танадаги ўз-ўзидан ёки енгил таъсир натижасида пайдо бўлувчи

кўкаришлар. Жинсий гормонлар фаолиятининг бузилиши натижасида эркакларда (эректил дисфункция, либидо кучининг пасайиши) ва аёлларда (олиго-, опсо - ёки ҳатто аменорея, буйрак усти андрогенларининг кортизол билан бирга гиперсекрецияси натижасида бепуштлиқ) характерлидир. Бундан ташқари, аёлларда кўпинча гирсутизм ва алопеция (еркак типигаги соч тўкилиши) мавжуд. Баъзи беморларда касаллик руҳий жараёнларнинг ўзгариши билан кечади ва аксарият ҳолларда депрессив симптомлар билан кузатилади.

Анамнезни йиғишда (иложи бўлса) касалликнинг тахминий давомийлигини аниқлаш учун беморнинг мавжуд фотосуратларидан ташқи кўринишининг ўзгаришини баҳолаш муҳим ҳисобланади. Қабул қилинган дори терапиясини, қабул қилинган дорилар рўйхатида глюкокортикоидлар мавжудлигини аниқлаштириш керак (экзоген гиперкортицизмни ривожланиш еҳтимolini истисно қилиш учун) [экзоген КС ни истисно қилиш мақсадида].

3.2. Жисмоний текширув

КС нинг клиник кўриниши гиперкортицизм давомийлиги билан бевосита боғланган бўлиб турлича бўлади. Аксарият ҳолда битта беморда барча клиник симптомлар кузатилмаслиги мумкин. Клиник симптомларнинг тарқалиши 1-жадвалда келтирилган .

Жадвал 1

Эндоген гиперкортицизм клиник симптомларининг учраш частотаси

Клиник кўриниши	Учраш частотаси (%)
Ортиқча вазн ёки семизлик	71-96
Умумий ҳолсизлик шикоятлари	70,6
Мушаклар кучсизлиги	64
Артериал гипертензия	63-88
Матронизм (ёноқларда ёрқин қизариш)	55
Тўқ рангли кенг тиртиқлар (қорин олд девори, сон, қўлтиқ ости соҳасида)	48
Ҳайз кўришнинг бузилиши, либидо камайиши	38-69
Кам шикастли кўкаришлар	43
Дислипидемия	41
Хотиранинг бузилиши	4,5
Бош оғриғи	38
Гирсутизм	34
Соч тўкилиши	8-30
Қандли диабет	31
Юқумли касалликлар	8-17
Тери куруқлашуви	17
Терлаш	17
Шиш	15
Психиатрик аломатлар (депрессия,галлюцинация)	13
Коагулопатия (шу жумладан коагулограммада сезиларли ўзгаришлар)	10
Нефролтиаз	10
Юрак ишемик касаллиги	7

Сереброваскуляр касаллик	7
Гиперпигментация	4,5

Касалликда семириш КС нинг ўзига хос симптомларидан бўлиб марказий типдаги семириш (ёғ тўқимасининг қорин, кўкрак, орқа, бўйин соҳасида йиғилиши) кузатилади ва илк бемор ташрифиди КС га шубҳа қилиш имконини беради. Кўрув вақтида ташқи кўринишдаги характерли ўзгаришлар эътиборни тортади (2-жадвал): эркакларга хос соч тўкилиши, соч ёғланиши, ойсимон юз, матронизм, юздаги угрисимон тошмалар, климактерик тепалик, диспропорционал семириш, танадаги(асосан елка, қўлтиқ ости соҳа, қорин, думба ва сон соҳасида) тўқ рангли тери тиртиқлари, тери юпқалашуви, кўкаришлар.

Жадвал 2

Кушинг синдромининг клиник намоён бўлиши

Гиперкортицизмнинг энг характерли белгилари:	
Танаси	* Диспропорционал вазн ортиши-асосан қорин атрофида, тананинг юқори қисмида, кураклар орасида (“Климактерик дўнглик”), бўйин ва юзда (ойсимон юз);
Ортиқча кортизолнинг тизимли таъсири ҳисобига	
Тери	* Қорин, сон, кўкрак, қўл терисида тўқ бинафша рангли тери тиртиқлари (стрия) ; * Терининг юпқалашуви ва нозиклашуви (кўкаришлар тез пайдо бўлади); * Кесиш, ҳашаротлар чақиши ва инфекциялар натижасида ҳосил бўлган жароҳатларнинг секин битиши; * угрисимон тошмалар
Юрак-қон томир тизими	Юқори қон босими: чап қоринча гипертрофияси; кардиомиопатия; сурункали юрак етишмовчилиги; аритмия, гиперкоагуляцион синдром, дислипидемия.
Мускул-скелет тизими	* Суяклар массасининг камайиши (остеопороз) синишлар (асосан умуртқалар, қовурғалар) билан намоён бўлиши мумкин. * Мушаклар кучсизлиги, мушак массасининг камайиши; * Миопатик симптомлар
Нейропсихологик	* Депрессия, хавотир, асабийлашиш; * Руҳий лабиллик (кайфиятнинг тез ўзгариши); * Ақлий қобилиятнинг пасайиши;
Метаболик Асоратлар	Инсулинрезистентлик; глюкозага толерантликнинг бузилиши; кандли диабет.
Репродуктив асоратлар	Аёлларда: Танадаги тукларнинг кўпайиши ва қалинлашуви (гирсутизм); * Ҳайз циклининг бузилиши (олигоменорея ёки аменорея типиди). Эркакларда: * Жинсий майлнинг пасайиши; * Бепуштлиқ (фарзанд кўриш қобилияти пасайиши); * Эректил дисфункция.

Касалликни ерта ташхислаш учун касаллик хавфи юқори бўлган беморлар орасида гиперкортицизмни истисно қилиш учун текширув ўтказиш мақсадга мувофиқдир. Юқори хавф гуруҳига кирувчилар ҳалқаро клиник кўрсатмалар билан аниқланган [*Lancet Diabetes Endocrinol* (2021) 9 (12): 847–75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7].

* *Эндоген гиперкортицизмни истисно қилиш учун текширув ўтказиш қўйидаги беморларга тавсия этилади :*

1. Ёши учун ғайриоддий кўринишга ега бўлган ёшлар (масалан, кам шикастли ёриқлар билан остеопороз, қандли диабет ва семириш, гипертония, аёлларда аменорея ва еркакларда либидонинг пасайиши, тез вазн ортиши умумий ва мушакларнинг заифлиги билан биргаликда);

2. Ташқи кўринишдаги характерли ўзгаришлар ва гиперкортицизмнинг турли хил клиник кўринишлари бўлган беморлар (1-жадвалга қаранг);

3. Тана вазнининг ошиши билан биргаликда ўсишнинг кечикиши бўлган болалар;

4. Тасодифан аниқланган буйрак усти беzi неоплазмаси бўлган беморлар;

5. Назорат қилиш қийин бўлган ҳар қандай ёшдаги қандли диабет ёки гипертония билан оғриган беморлар семириш ёки тез вазн ортиши билан бирга кечганда; умуртқа поғонасида синиш бўлган беморлар, айниқса 65 ёшгача бўлганларда кўплаб синишлар кузатилганда.

3.3. Лаборатор ташхислаш

Агар КС га ўта шубҳали бўлган бир қатор клиник белгилар аниқланса, кейинги қадам лаборатор текширувларини ўтказишдир:

Жадвал 3

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари

№	Сифат мезонлари	Далилларнинг ишончлилик даражаси	Тавсияларнинг ишончлилик даражаси
1	Қуйидаги тадқиқотлардан икkitаси ўтказилади: тунги сўлакдаги кортизол даражасини аниқлаш, кичик дексаметазонли синама, суткалик сийдикда кортизол миқдорини аниқлаш, қонда кортизол ритмини баҳолаш (8:00 ва 23:00)	A	1 (1a)
2	Қондаги АКТГ миқдорини аниқлаш	A	1 (1b)
3	Турк эгари соҳаси магнит резонанс томографияси	B	1 (1b)
4	Буйрак усти безлари компьютер томографияси	B	1 (1a)

Келажакда Эндоген гиперкортицизм диагностикасини уч босқичга бўлиш мумкин:

1. Кортизолнинг эндоген гиперпродукциясини лаборатор тасдиқлаш;
2. АКТГ га боғлиқ ва АКТГ га боғлиқ бўлмаган эндоген гиперкортицизмнинг дифференциал диагностикаси;
3. АКТГ га боғлиқ ва АКТГ эктопиранган КС нинг дифференциал диагностикаси.

Касалликни тасдиқлаш ёки инкор қилиш учун лаборатория синовларини ўтказишда қуйидаги алгоритмга амал қилиш тавсия этилади

[https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf].

1. Гиперкортицизмнинг клиник белгилари бўлган беморлар биринчи навбатда глюкокортикоидлардан (ГК) фойдаланишни истисно қилишлари керак. ГК ҳар қандай шаклда қабул қилиниши аниқлаганда бекор қилиш ва препаратларнинг организмдан тўла чиқарилгандан кейин қайта қилиш тавсия қилинади.

2. Камида иккита биринчи даражали тестни ўтказиш тавсия қилинади. (23:00 да тўпланган сўлакдаги кортизолни аниқлаш; суткалик сийдикда кортизол миқдорини аниқлаш, қонда кортизол ритмини баҳолаш). Агар ўтказилган 2 та тест ёрдамида ЭГ мавжудлигини тасдиқланса, беморлар неоплазмани қидириш учун ихтисослашган муассасага йўналтирилади. Агар ЭГ тасдиқланмаса, КС инкор қилиниши ёки касалликнинг циклик шаклига шубҳа қилинган тақдирда бемор динамикада кузатилиши мумкин.

3. Фақат эрталабки кортизол ёки АКТГ ни аниқлаш, шунингдек неоплазмани аниқлаш учун инструментал текширувлар ташхислашнинг биринчи босқичида ишлатилмаслиги керак.

Далиллар даражаси В (ишонч даражаси 2)

Изоҳлар: Биринчи даражали диагностика тестларини танлашда уларни амбулатория шароитида амалга ошириш имкониятларини, уларнинг диагностик маълумот мазмунини, бемор учун амалга ошириш қулайлигини ва нархини ҳисобга олиш керак. Ушбу хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда, масалан, дастлабки скрининг учун қуйидаги тестлар тавсия этилади. Эндоген гиперкортицизмни ташхислаш учун энг қулай инвазив бўлмаган усул 23:00 да тўпланган сўлакдаги кортизолни аниқлашдир.

Сўлакни йиғиш ноинвазив ва оғриқсиз бўлиб, бемор томонидан амбулатория шароитида мустақил равишда амалга оширилади, бу эса таҳлил натижасига таъсир қилувчи стресс ҳолатини камайтиради. Сўлак таркибида хона ҳароратида 7 кунгача барқарор бўлган эркин кортизол мавжуд бўлиб, унинг даражаси кортизолни боғлайдиган глобулин миқдорига (гормонал контрацептивлар ва гормонларни алмаштириш терапиясини олган аёлларда ҳам ишлатилиши мумкин) ва сўлак миқдорига боғлиқ эмаслиги эркин кортизолни аниқлашдан устунлик беради кундалик сийдикда, сийдик йўқотилиши натижага таъсир қилганда. Kivlighan ва бошқа олимлар томонидан олиб борилган изланиш натижалари тишларни интенсив тозалаш туфайли сўлак билан ажралган оз миқдордаги қон кортизол даражасига таъсир қилмаслиги кўрсатди. Сўлак безларида 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназининг 2 – тури мавжуд бўлиб, кортизолни кортизонга айлантиради. Бу фермент фаоллигига чайналадиган тамаки таъсир қилади. Умуман чекувчи беморларда сигарет чекмайдиганларга нисбатан сўлакда кортизол миқдори юқори эканлиги исботланган.

Кортизолнинг физиологик секрецияси юқори вариабеллиги сабабли, барча мавжуд тестлардан камида 2 та биринчи аҳамиятли тестлар ЭГ ни тасдиқлаш ёки инкор этиш мақсадида амалга оширилади. Кичик дексаметазон билан кичик намуна яхши сезгирликни кўрсатди, аммо сўлакдаги кортизолни аниқлашга нисбатан махсуслиги паст, ушбу усулларни бирга олиб бориш натижа учун сезгирлик ва махсусликни оширишга имкон беради. Мувофиқ натижа билан сезгирлик 100% ва ўзига хослик 97,4% ни ташкил этади, яъни фақат 2 % нотўғри ижобий натижага эга бўлади. Шундай қилиб, юқори эҳтимоллик билан иккита ижобий тест ЭГ мавжудлигини кўрсатади, аммо хато эҳтимолини тўлиқ истисно

қилмайди, шунинг учун қўшимча текширувлар (суткалик сийдикда кортизол, қонда кортизол ритми ва бошқалар) ихтисослаштирилган марказларда амалга оширилиши мумкин.

* Сийдикда 17-кетостероидларни аниқлаш, зардобдаги кортизол даражасини (шунингдек АКТГ) тасодифий аниқлаш, кортизолни аниқлаш билан инсулинга толерантлик тестини ўтказиш, лоперамид билан тест ўтказиш тавсия етилмайди. Бу аллақачон ташкил гиперкортицизм қиёсий ташхиси учун қўлланиладиган (АКТГ ритми, катта дексаметазон синама) синамалар гиперкортицизм мавжудлигини аниқлаш учун қўлланилмайди.

Далиллар даражаси В (ишончлилик даражаси 2)

Изохлар: Кўплаб тадқиқотлар ушбу тестларнинг паст информатив қийматини исботлади. Соғлом одамларнинг 50% эрталаб қон намунасида кортизол ва АКТГ кўтарилиши мумкин. ЭГ билан касалланган беморларнинг 50% гача ерталабки қон намунасида нормал кортизол ва АКТГ даражаси аниқланиши мумкин.

Эндоген гиперкортицизм диагностикаси бўйича бошқа тадқиқотлар (катта дексаметазон синама (2 мг дан ҳар 6 соатда 48 соат давомида); уйғонган ёки ухлаётган беморда қондаги кортизол даражасини 23:00 да текшириш) олиб боришдаги қийинчиликлар ва кўпроқ вақт талаб этганлиги ёки беморни касалхонага ётқизишни талаб қилганлиги учун улар биринчи скрининг усуллари сифатида таклиф қилинмайди

Далиллар даражаси В (ишончлилик даражаси 2)

Изохлар: Эндоген гиперкортицизм ташхиси қўйилгандан сўнг касалликнинг сабаби аниқланади. Гиперкортицизмнинг АКТГ га боғлиқ шакллари дифференциал ташхислаш учун турли мамлакатларда қўлланиладиган ноинвазив биокимёвий тестлар гипофиз аденомаси соғлом гипофиз тўқималарига хос бўлган тартибга солиш механизмларига ҳеч бўлмаганда қисман бўйсунушида давом этади деган тахминга асосланади. Шундай қилиб, гипофиз аденомасида глюкокортикоидларнинг юқори дозаларига жавобан АКТГ секрециясини камайиши кузатилади – катта дексаметазон синама (КаДС) ўтказишида мусбат натижа олинади (ерталабки кортизол даражасининг 16 мг дексаметазонни қабул қилишида дастлабки даражадан 60% га пасайиши)

Баъзида гипофиз аденомалари, айниқса микроаденомалар томонидан АКТГ секрецияси дексаметазоннинг катта дозалари билан бостирилмайди ва баъзи аденомалар тўлиқ автономияга ега бўлади ва кортиколиберин томонидан стимуляцияга жавоб бермайди. Биринчи мунтазам тестлар орасида энг аниқ усул кечқурун юқори АКТГ ни аниқлашдир, ammo унинг сезгирлиги ва махсуслиги 70% дан ошмайди .

3.4. Инструментал диагностика

АКТГ га боғлиқ КС шубҳа қилинган барча беморларга бош миyanинг МРТ текшируви тавсия етилади. Касалликда аксарият ҳолда микро ва пикаденома кузатилганлиги сабабли контрастли МРТни ўтказиш тавсия етилади.

Далиллар даражаси С (ишончлилик даражаси 3).

Изохлар: гипофиз безининг компьютер томографияси гипофиз микроаденомаларини ташхислаш учун етарли маълумот бермайди Агар бемор вазни жуда оғир бўлса ёки беморда клаустрофобия мавжуд бўлса очиқ контурли МРТдан фойдаланиш яхшироқдир.

1) 6 мм ва ундан катта ўлчамдаги гипофиз аденомаси мавжуд бўлганда, АКТГга боғлиқ Кушинг синдромини ташхислаш тавсия етилади;

2) гипофиз аденомасининг визуализацияси бўлмаса ёки 6 мм дан кам гипофиз аденомасини аниқлашда (гормон-фаол бўлмаган ҳодисаларнинг энг кенг тарқалган ҳажми), БПД ва АКТГ га боғлиқ эндоген гиперкортицизмнинг дифференциал диагностикаси учун бошқа тадқиқотлар кўрсатилган (5-жадвал). Анъанавий МРТ усуллари кам сезувчанликка ега, беморларнинг атиги 50% аденомага ега; контрастни кучайтириш ишлатилганда

сезувчанлик МРТ 80% гача ошади. Аммо, 20% ҳолларда, микроаденома, ҳатто мавжуд бўлса ҳам, МРТда кўринмайди. Бошқа томондан, микроаденомаларни, айниқса диаметри 5-6 мм дан кам бўлганларни аниқлаш ҳар доим ҳам касалликнинг сабаби топилганлигини аниқлатмайди. Аҳоли тадқиқотларига кўра, бу ўлчамдаги гипофиз инкасидаломалари соғлом одамларнинг 10-20 фоизида аниқланади. Тизимли таҳлилга кўра, гипофиз безининг ҳодисалари 16,7% ни ташкил қилади (оутопсия маълумотларига кўра 14,4% ва скрининг МРИ тадқиқотлари билан 22,5%).

Баъзи ҳолларда АКТГ-га боғлиқ КС билан оғриган беморлар буйрак усти безларининг ултратовуши (ультратовуши) ёки МСКТ (камдан-кам МРТ) дан ўтадилар, уларнинг ҳолатини баҳолаш учун, биринчи навбатда, катта ҳажмли шаклланишларни ёки катта тугунли гиперплазияни истисно қилиш учун, АКТГ-ектопик синдроми гумон бўлса, бир диагностик текширув МСКТ ёки кўкрак медиастиноми, қорин бўйлигига тос МРТ, шунингдек этикетли Октреотид (остреоссан) [58] ёрдамида тана сканерлаш ёрдамида амалга оширилади.

Кушинг синдромининг асоратларини аниқлаш учун юрак - қон томир (электрокардиография (ЭКГ), кўрсатмаларга мувофиқ-экокардиёграфия (эхокГ), Холтер ЭКГ мониторинги), мушак-скелет (кўкрак ва бел умуртқасининг рентгенографияси, бел умуртқаси остеоденситометрияси) ва генитоурия (буйраклар УТТ), кичик тос ултратовуши) тизимлари, ошқозон-ичак тракти (эзофагогастроуденоскопия, қорин бўйлиги УТТ).

3.5. Бошқа ташхислаш усуллари

АКТГ га боғлиқ КСда кортикотропинома ёки АКТГ эктопирланган турини дифференциал ташхислаш учун пастки каверноз синуслардан селектив қон намунасини қуйидаги ҳолатларда юқори ихтисослашган муассасада ўтказиш тавсия қилинади.

1. МРТда гипофиз аденомасини визуализация қилинмаслиги;

2. МРТ да гипофиз аденомаси мавжуд лекин катта дексаметазон синамада манфий натижа олинганда

3. Гипофиз безидаги биринчи операция самарасиз бўлса, шубҳали ташхис қўйиш ва иммуногистохимёвий текшириш учун гистологик материалнинг мавжуд эмаслиги.

Далиллар даражаси В (ишонч даражаси 2)

Изохлар: ишлаб чиқилган методикага кўра сон вена томирлари орқали катетер киргизилади ва ички бўйин томирлари орқали пастки каверноз синусга ўтказилади. Кортиколиберин ёки десмопрессинни юборишдан олдин ва стимулятор юборилгандан кейин қон олиш амалга оширилади. АКТГ миқдорининг фарқланиш даражасини аниқлаш иккаласида ҳам ёки пастки тошли синуслардан бирида ва унинг периферик қондаги даражаси стимуляциядан ≥ 2 ва стимуляциядан кейин ≥ 3 марказий гиперкортицизмни кўрсатади.

Пастки каверноз синуслардан селектив қон олишга қарши кўрсатмалар: Оғир коагуляцион бузилиши, оғир буйрак етишимовчилиги (контрастли инъекцияга), анестезиолог томонидан рухсат бермаслиги.

Пастки каверноз синуслардан селектив қон олишга чекловлар мавжуд. Амалиётдан олдин гипофиз нормал кортикотрофларини фаолиятини билиш зарур, шунинг учун дастлаб сўлак ёки сийдикда кортизолнинг юқори даражасини қўшимча тасдиқлаш муҳим ва мажбурий шартдир. Гиперкортицизмсиз соғлом одамлар ва псевдоКС билан оғриган беморларда олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, АКТГ нинг нормал пулсацияланувчи секрецияси туфайли дастлаб ва кортиколиберин стимуляциясига жавобан марказ-периферия градиенти КС билан оғриган беморларга мос келади.

Худди шу сабабга кўра, ремиссияда ва циклик гиперкортизм ҳолатида қон намунаси маълумотсиз бўлади. Бундан ташқари, гиперкортизмнинг БУБ генезиси бўлган беморларда пастки каверноз синуслардан селектив қон олишни амалга ошириши асоссиздир. Периферияда аниқланмайдиган АКТГ даражасида ҳам марказ/периферия градиенти одатда сақланиб қолади ва баъзи ҳолларда кортиколиберин стимуляциясига жавобан ортиши мумкин.

- *Пастки каверноз синуслардан селектив қон олиши билан синама ўтказиши натижаларининг нотўғри чиқишининг энг кенг тарқалган сабабларидан бири қон йиғиши пайтида катетерни нотўғри ўрнатишидир. Катетернинг ҳолатини назорат қилиши учун АКТГ билан бирга бошқа гипофиз гормонларининг таркибини текшириши таклиф қилинади (DOI: [10.1210/jcem.77.2.8393887](https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8393887)).*

Пролактин градянини баҳолаш ва АКТГ/пролактин-нормаллаштирилган нисбатни пастки каверноз синуслардан танлаб қон олиш пайтида АКТГ градиенти бўлмаган барча ҳолатларда, шунингдек бошқа қийин ҳолатларда шифокорнинг хоҳишига кўра ҳисоблаш тавсия этилади.

Далиллар даражаси В (ишонч даражаси 2)

- **Изохлар:** *пролактин бошқа троп гормонлар сингари гипофиз бези томонидан чиқарилади. Бундан ташқари, гипофиз безидаги нормал лактотрофлар кортикотрофлардан узоқ жойлашган ва бу аденоманинг ўсиши билан боғлиқ патологик жараёнда жуда кам лактотрофлар фаолиятининг бузилишига кузатилади [DOI: [10.1007/s11102-016-0729-y](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0729-y)]. Шу муносабат билан, замонавий тадқиқотлар асосан пастки каверноз синусларни муваффақиятли катетеризация қилиши белгиси сифатида пролактин градиентига қаратилган [DOI: [10.1056/NEJM198501103120207](https://doi.org/10.1056/NEJM198501103120207)]. Пролактин даражасини аниқлаш ва унинг градиентини ҳисоблаш АКТГ/пролактинни қўллаш таклифидан кейин қўшимча аҳамиятга ега бўлди-нормаллаштирилган нисбат (кортиколиберин стимуляциясидан кейин максимал АКТГ градиентининг базал пролактиннинг градиентига нисбати), бу тадқиқотга кўра, селектив қоннинг сезгирлигини мустақил равишда оширади. кортиколиберин стимуляцияси фонида пастки тошли синуслардан намуна олиши [DOI: [10.1056/NEJM198501103120207](https://doi.org/10.1056/NEJM198501103120207)], аммо десмопрессин билан рағбатлантирилганда баъзи чекловлар мавжуд, баъзи ҳолларда стимуляциядан кейин АКТГ градиентининг пасайиши сабаб бўлади. АКТГ/пролактин-нормаллаштирилган нисбати натижаларини талқин қилишда юқори пролактин миқдори ушбу тестни маълумотсиз қилишини ҳисобга олиш керак.*

Мутахассис маслаҳати учун кўрсатмалар:

- * окулист – куз туби ҳолатини, кўрув майдони, оптик нервларни баҳолаш;
- * нейрохирург-жарроҳлик амалиётининг мақсадга мувофиқлиги масаласини ҳал қилиш;
- * кардиолог-юрак-қон томир тизимининг ҳолатини баҳолаш;
- * невропатолог-интракраниал гипертензияни истисно қилиш ва неврологик ҳолатни баҳолаш;

Жадвал 4

Клиник ва лаборатор ўзгаришлар	Ҳолатлар ёки касалликлар
--------------------------------	--------------------------

Эндоген гиперкортицизм (ЭГ) клиник белгилари ЭГ хос лаборатор ўзгаришлар бирга келиши	<ul style="list-style-type: none"> - Ҳомиладорлик; - Депрессия ёки бошқа жиддий психиатрик бузилишлар; - Алкоголизм; - Глюкокортикоидларга резистентлик; - Морбид семириш; - Ёмон назорат қилинадиган қандли диабет
ЭГнинг клиник белгилари одатда йўқ, лаборатор ЭГ хос ўзгаришлар аниқланади	<ul style="list-style-type: none"> - Жисмоний стрес (касалхонага ётқизиш, жаррохлик, оғрик); - Озиқ-овқат сўрилишининг жиддий бузилиши, нотўғри овқатланиш, анорексия невроз; - Машаққатли интенсив машқлар; - Гипоталамик аменорея; - Кортизол боғловчи глобулин миқдорининг ошиши(кортизол миқдорининг ошиши қонда, лекин сийдикда емас)

Жадвал 5

АКТГга боғлиқ КС дифференциал диагностикаси учун қўлланиладиган синамалар

[https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf]

Усул	Сезувчанлик (%)	Махсуслик (%)
Катта дексаметазонли синама (КаДС) Дексаметазон (ДКаН)билан (кортизол даражаси қонда эрталаб баҳоланади, дексаметазон 8 мг худди шу куни олинади 22: 00-23: 00 да, кейин қонда кортизол аниқланади эртаси куни эрталаб кортизолнинг фоиз камайиши тахмин қилинмоқда)	65-80	60-80
Кортиколиберин билан периферик синов	70-93	85-100

Икки томонлама ПТСдан селектив қон олиш (шу жумладан кортиколиберин стимуляцияси фониди)	88-100	98-100
Бош мия МРТ текшируви	50-80	80-90 (10-20 – инциденталомалар)
Тана МСКТ, Тана МРТ, Позитрон эмиссияси МСКТ ердамида, 111 In Октреотид билан томография	АКТГ эктопирланган КС да ўчоқни қидириш мақсадида	

3.6. Қийёсий ташхислаш

АКТГга боғлиқ КС ни гипофиз безидан бошқа ҳар қандай тўқимадан АКТГ ишлаб чиқарилиши билан кечувчи **АКТГ-эктопик КС** дан ажратиш керак. АКТГ-эктопирланган КС кечиши АКТГ га боғлиқ КС нисбатан агрессив ва оғир кечади. АКТГ-эктопирланган КС да МРТ текширувда гипофиз соҳасида ўсма аниқланмайди ва бошқа органлар мултиспирал компьютер томографияси (МСКТ) натижаларига кўра ўпкада (қўп учрайдиган эктопик ўчоқ локализацияси), ошқозон ости беши, жигар, ингичка ичакда, буйрак усти безлари, тухумдонлар, ошқозон ости бешида хавфли ўсма белгилари бўлган турли ўлчамдаги ҳосила аниқлаш мумкин.

Бундан ташқари, АКТГ га боғлиқ КС ни АКТГ га боғлиқ бўлмаган КС дан ажратиш керак (бу одатда буйрак усти без (лар) нинг кортизол ажратувчи аденомаси (камдан–кам ҳолларда аденокарцинома).

Эндоген гиперкортицизмни экзоген гиперкортицизмдан ажратиш керак, бу глюкокортикоидларни супрафизиологик дозаларда қабул қилиш натижасида юзага келади. Бир қатор касалликлар натижасида псевдокушинг ривожланиши мумкин, бу гиперкортицизмнинг клиник белгилари ёки органик ўзгаришларсиз гиперкортицизмнинг лаборатория белгилари мавжудлиги билан тавсифланади. Субклиник гиперкортицизм -бу КС га хос клиник кўринишлар бўлмаган тақдирда БУБ неоплазмаси бўлган беморларда гиперкортицизмга мос келадиган лаборатор параметрларининг ўзгариши ҳисобланади.

Шунинг учун дифференциал диагностика текширувида нейроендокринолог ва нейрохирург куйидаги эҳтимолликларни баҳолайди:

- 1) МРТда кўринмайдиган микроаденома билан АКТГга боғлиқ КС,
- 2) АКТГ эктопияси билан биргаликда гипофиз безининг инциденталомалари.

- Дифференциал диагностика тактикасини танлаш дунёнинг турли клиник марказларида турлича. КаДС да ва кортиколиберин билан периферик стимуляцияда ижобий натижа олиниши 98% ҳолларда АКТГ га боғлиқ КС ни кўрсатади. Бироқ, беморларнинг 18-65% бир томонлама натижага эга ва шу сабабли қўшимча тадқиқотлар талаб этилади [DOI: [10.1210/jc.2003-032014](https://doi.org/10.1210/jc.2003-032014)]

4.ДАВОЛАШ

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00235-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00235-7/fulltext)

https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezni_ichenko-kushinga.pdf

АКТГга боғлиқ КС даволаш мақсадлари :

- клиник симптомларнинг орқага қайтиши;
- кортизол миқдорини ва унинг циркад нормаллашуви;
- неоплазмани олиб ташлаш, ўсимта ҳажмини камайтириш ёки ўсма ўсиши барқарор тўхтатилиши
- гипофиз безининг гормонал функциясини минимал такрорланиш хавфи билан сақлаш.

4.1. Консерватив даво

• КСни даволаш учун ишлатиладиган дорилар буйрак усти бези стероидогенезига, гипофиз безидаги соматостатин ва допамин рецепторларини ва ГК рецепторларига мақсадли таъсир қилади (DOI: [10.1530/JOE-14-0300](https://doi.org/10.1530/JOE-14-0300)). Консерватив даво персистенган ёки рецидивланган АКТГ га боғлиқ КС да хирургик давога ёки нур терапияга қарши кўрсатма бўлганда ёки бемор томонидан рад қилинганда қўлланилади [PubMed: 32741479]

Эндоген гиперкортицизмни тиббий назорат қилиш учун турли хил таъсир механизмларига эга дорилар қўлланилади (7-жадвал), кўп препаратлар ЭГ даволаш кўрсатмаларига мувофиқ рўйхатдан ўтмаган.

Ақш, Европа, Россия Федерацияси ва бошқа мамлакатларда пасиреотид** препарати АКТГга боғлиқ КСни жарроҳлик йўли билан даволаш самарасиз ёки имконсиз бўлган катта ёшли беморларни даволаш учун расман рўйхатдан ўтган.

* Соматостатиннинг мультилиганд аналоги пасиреотид* * 18 ёшдан ошган беморларда АКТГга боғлиқ КСни нейрохирургик даволашнинг самарасизлиги ёки имконсизлиги мавжуд бўлганда тавсия етилади. [PubMed: 22278425, PubMed: 21880802]

Далиллар даражаси В (ишончлилиқ даражаси 2)

Медикаментоз даволаш: *гипофиз безининг соматостатин ва дофамин рецепторларига таъсир қилувчи*

Дофамин агонистларидан каберголин ҳам, соматостатин аналоги пасиреотид ҳам персистенган ёки рецидивланган КС билан оғриган беморларда қўлланилади, [PubMed: 32813595], аммо бу популяцияда фойдаланиш учун фақат пасиреотид тасдиқланган. [PubMed: 32813595] . Ўсма ўсишига қарши таъсири катта қолдиқ ўсмаси бўлган беморлар учун, шунингдек, кортикотроп ўсманинг ўсишда давом этиши ёки Нельсон синдроми бўлган беморлар учун клиник жиҳатдан муҳимдир.

Пасиреотид: пасиреотид билан даволанган 162 нафар КС билан касалланган беморларни даволашнинг 3-даврида текширилганида суткалик сийдикдаги кортизол 6-ойда беморларнинг 15-26 фоизида дозани оширмасдан normal ҳолатга қайтди. Суткалик сийдикдаги кортизолнинг бошланғич миқдори 5 баробар ва ундан юқори баланд бўлганда даволаш фонида самарали нормаллашиш кузатилди [PubMed: 22397653], ва кўпчилиқ беморларда сезиларли клиник яхшиланиш қайд қилинди [PubMed: 24533697].

КС билан касалланган 150 беморга тадқиқотнинг иккинчи босқичида ойига 10 мг ёки 30 мг пасиреотид ЛАР мушак ичига юбориш буюрилган. 7-ойда иккала гуруҳдаги беморларнинг 40% ида суткалик сийдикдаги кортизол миқдори дозани титрлашдан қатъи назар нормаллашган, бошланғич суткалик сийдикдаги кортизол <2 бўлган беморларда юқори

жавоб билан. [PubMed: 29032078]. Даволашнинг 12-ойида суткалик сийдикдаги кортизол нормаллашган беморларда қон босими яхшиланди; ТМИ, вазн, бел атрофи ва суткалик сийдикдаги кортизол мустақил равишда яхшиланди. [PubMed: 32385851]. Узоқ муддатли тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тадқиқотни давом эттирган беморларда биокимёвий ва клиник яхшиланишлар беш йил давом этиши мумкин. [PubMed: 31465533, PubMed: 28597198]. Даволаниш режимига узоқ муддатли риоя қилиш тўғрисида чекланган маълумотлар мавжуд ва бир нечта тадқиқотлар даволанишни тўхтатишнинг юқори тезлигини кўрсатади. 10 мг Пасиреотид ЛАР билан даволаниш давомида ўсманинг ўртача ҳажмини 17,8 % га ва 30 мг да 16,3% га камайтирди, беморларнинг 43% ва 47%ида мос равишда эса 20% га камайди.²⁰³

Шуни таъкидлаш керакки, билатерал адреналэктомиядан кейин Нельсон синдроми бўлган КС билан оғриган беморларда пасиреотид ЛАР қўллаш АКТГ даражасини камайтирди ва 24 ҳафта давомида барқарор пасайишига олиб келганлигини кўрсатди [PubMed: 29313180].

Кортикотропиномаларнинг 2/3 қисми *USP8* гени мутация билан кечади ва *USP8* гени мутацияси билан кечган КС бошқа ген мутацияси кузатилмаган кортикотропиномаларга нисбатан пасиреотид самрадорили юқори, пасиреотид ушбу рецепторга юқори яқинликка ега бўлганлиги сабабли [PubMed: 26578638]. *USP8* нинг мутацион ҳолати даволаш натижасини башорат қилиш учун фойдали белги бўлиши мумкин.

Пасиреотиддан фойдаланганда гипергликемия кузатилиш хавфи юқори. [PubMed: 22397653]. Ўтказилган иккита тадқиқотнинг 3-босқичида беморларнинг тахминан 70% гипергликемия билан боғлиқ нохуш ҳодисалар ҳақида хабар беришди, беморларнинг тахминан ярмида диабетга қарши дориларни тайинлаш ёки дозани созлашни талаб қилади [PubMed: 29032078]. Гипергликемиянинг инсулин ва инкретин секрециясининг юқори даражада ва глюкагон секрециясининг паст даражада инбирланиши билан баҳолади [PubMed: 23733372]. ГЛП-1 рецепторлари агонистлари билан даволаш ёки ДДП-4 ингибиторлари фойдали деб ҳисобланади. [PubMed: 23564338, PubMed: 23228667]

Изоҳлар:

1) препаратнинг тавсия етилган бошланғич дозаси 600 мкг дан кам бўлмаган дозада кунига икки марта тери остига юборилади.

2) Суткалик сийдикдаги кортизол(ССК) миқдори мақсадли камаймаганда (меъерий кўрсаткичлардан 2 баробардан юқори) дозани 300 мкгдан ҳар 3 ойда оширилади, суткалик сийдикдаги кортизол миқдори меъерий кўрсаткичларнинг пастки чегарасида аниқланганда доза камайтирилади.

3) Пасиреотид** 900 мкг дозаси тери остига кунига икки мартаба юборилганда гипофиз ўсмаси ҳажмининг кичрайишида 600 мкг дозаси тери остига кунига икки мартаба юборилганга нисбатан самаралироқдир.

4) Пасиреотид** суткалик сийдикда кортизол миқдори меъерий кўрсаткичлар юқори чегарасидан 5 баравардан кам ошган бўлса енг самарали ҳисобланади.

5) пасиреотидни буюришда **, углевод алмашинуви ҳолатини гликемик кўрсаткичларни текшириб баҳолаш ва зарур бўлса коррекция қилиш зарур. Бундан ташқари, бошқа соматостатин аналогларини тайинлашда бўлгани каби, ўт пуфаги, жигар ферментлари, QT оралиғи ва ТТГ даражаси ҳолатини баҳолаб бориш зарур

Каберголин:

КС бўйича маълумотлар кичик ретроспектив тадқиқотларда 20-40 % беморларда биокимёвий параметрларни дастлаб нормаллашганини кўрсатди. ларнинг 25-40 фоизида

назоратни йўқотган беморларнинг нормаллаштиришни кўрсатадиган олинади. [PubMed: 20702648, PubMed: 25627118]

Каберголин билан даволанган 53 беморни ҳафтасига 2.3 мг (0.5-6.0 оралиғида) даолашнинг биринчи йилида 40%ида да нормал ССК миқдори аниқланди, аммо уларнинг фақат 23% ида 32.5 ойлик кузатувдан сўнг ССК барқарор нормаллашувини кўрсатди (PubMed: 28007845).

Паст ижобий кўрсаткич дозани титрлашнинг етарли эмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин, чунки каберголин билан даволанган 20 беморни ҳафтасига 7 мг максимал дозада (ўртача 3,5 мг/ҳафта) қабул қилган кичик гуруҳ беморларнинг 40% ида ССК нормаллашганлигини кўрсатди, 24 ойдан кейин бу беморларда вазн, гликемик ҳолат ва гипертензия кўрсаткичлари беморларнинг 25-40 %ида яхшиланди [PubMed: 28007845] ва ўсманинг камайиши 50% да қайд етилди. Нелсон синдроми бўлган беморларда ҳам ўсмага каберголин таъсир қилиб АКТГ даражасининг нормаллашиши [PubMed: 18957500] ва ўсма ўлчамининг камайишига олиб келади [PubMed: 15557761]. Каберголин ушбу амалиётда тасдиқланмаганига қарамай, у пролактинома ва бошқа гипофиз аденомалари, шу жумладан КС билан оғриган ҳомиладор беморларда қўлланилган. "Назоратсиз харид қилиш" ушбу хатти-ҳаракатлар каберголин терапияси бошланганидан кейин бир неча ой ичида ўзини намоён қилиши ёки кейинчалик ўзини намоён қилиши ва даволанишни тўхтатгандан кейин яхшиланиши ёки йўқолиши мумкин [PubMed: 16109498, PubMed: 16009751]

Паркинсон касаллиги билан оғриган беморларда ишлатиладиган дофамин агонистларининг эрготамин ҳосилаларининг юқори кумулятив дозалари юрак клапанларининг регургитацияси хавфи билан боғлиқ [PubMed: 17202454]. Битта пролактинома бўйича тадқиқот ўртача трикуспидал етишмовчилик юқори дозаларда кўпроқ учрашини кўрсатди [PubMed: 18682513]. Катта кўп марказли тадқиқотлар каберголиннинг кумулятив дозаси ва ёшга боғлиқ ҳолда қопқоқ аномалияларининг тарқалиши ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик топмади [PubMed: 27571182]. Бундан ташқари ўзгарган эхокардиографик маълумотлар клиник аҳамиятга эгаллиги ҳақида аниқ маълумотлар мавжуд эмас.

Каберголин ** АКТГ га боғлиқ Кушинг синдромини даволаш учун пролактиннинг бошланғич даражасидан қатъи назар, монотерапияда ҳам, бошқа дорилар билан биргаликда нейрохирургик даволаш самарасиз бўлганда тавсия этилиши мумкин. [PubMed: 22278425, PubMed: 21880802]

Далиллар даражаси С (ишончлилик даражаси 3)

Изоҳлар: *шуни ёдда тутиш керакки, КСни даволаш учун каберголин** дан фойдаланиш имконияти расман рўйхатдан ўтказилмаган ва бу факт бемор билан муҳокама қилиниши керак. Препаратнинг дозаси, мониторинги ва ножўя таъсирини баҳолаш шифокор томонидан олиб борилади..*

* Мифепристон оғир гиперкортизм, шу жумладан ёмон назорат қилинадиган қандли диабет ва гипертония билан оғриган беморларда нейрохирургик даволанишга ёки бошқа даволаш усулларига тайёргарлик кўришда гиперкортицизм аломатларини назорат қилиш учун тавсия этилиши мумкин. [93, 94]

Далиллар даражаси С (ишонч даражаси 2)

Медикаментоз даво: БУБ стероидогенезини блоклашга қаратилган

Кўп йиллар давомида мавжуд бўлган БУБ стероидогенез ингибиторлари, жумладан кетоконазол, метирапон, митотан ва етомидат, шунингдек, яқинда тасдиқланган осилодростат бир ёки бир нечта буйрак усти безининг стероидогенезда иштирок қилувчи ферментларини блоклайди. Натижада ГК лар синтези ёки андроген ишлаб чиқарилиши

камайтиради [PubMed: 33363514]. АКТГ чиқарадиган аденомага бевосита таъсир қилмайди ва гипоталамо-гипофиз-БУБ ўқининг циркад ритмини тикламайди [PubMed: 32935666]

Кортизол даражасини нормаллаштиришга эришиш учун дозани танлашда буйрак усти етишмовчилигини ривожланиш хавфи мавжуд. Шу билан бир қаторда, блокловчи-ўринбосар терапия олган беморлар учун, агар блокада тўлиқ бўлмаса, ГК ни алмаштириш терапиясининг етарли емаслиги хавфи мавжуд [PubMed: 32741479]. баъзи ножўя таъсирлар КС билан оғриган беморларда АКТГ нинг кўпайиши ва блокададан олдин минералокортикоид ёки андроген фаоллиги билан буйрак усти гормонларининг тўпланиши билан боғлиқ. Дори-дармонларнинг потенциал ўзаро таъсири даволанишни танлаш ва қўллашда асосий омил ҳисобланади PubMed: 33707082].

Кетоконазол: кетоконазол кўплаб БУБ ферментларни, асосан стероидгормонлар биосинтезининг дастлабки босқичларида иштирок этадиганларини блоклайди. Бу андрогенлар ва минералокортикоидларнинг ортиқча ҳосил бўлишининг олдини олади, аммо жинсий безлар стероидлар гормонлар синтезини ҳам камайтириши ҳисобига эркакларда узоқ муддатли даволаш давомида гипогонадизм ва гинекомастияга олиб келиши мумкин [PubMed: 20829630].

Кетоконазол қабул қилган 200 нафар КС билан оғриган беморларнинг ўрганишдан олинган натижалар юқоридаги натижаларга ўхшаш бўлиб улардан препаратнинг юқори дозада қабул қилган (ўртача 600 мг/кун) 51 нафар беморларнинг 64,7% ида 24 ой давомида даволаш давомида ССК миқдори нормаллашишига олиб келди, 15,4% ида с ССК миқдори юқори кўрсаткичларда сақланиб қолди. [PubMed: 24471573].. Шунингдек, КС нинг клиник клиник белгилари яхшиланишига олиб келди яъни, тана вазни ва қон босимининг пасайиши кузатилди, глюкоза метаболизмини кўрсаткичлари яхшиланди ва мушакларнинг кучсизлигини камайтирди [PubMed: 26067718]. Гепатотоксик таъсири беморларнинг 10-20%ида, асосан жигар ферментлари фаоллигининг енгил ёки ўртача ошиши билан симптомсиз кечиши кузатилди [PubMed: 29472378] ва одатда даволанишнинг дастлабки 6 ойи давомида ўзини намоён қилади. Гепатотоксик таъсири кетоконазол дозага боғлиқ емас ва дозани камайтириш ёки дори олиб ташланганидан кейин 2-12 ҳафта ичида йўқолади. Бирок, аниқ хавф омиллари бўлмаган беморларда жиддий гепатотоксиклик қайд етилганлиги сабабли, АКШ озик-овқат ва фармацевтика идораси (ФДА) огоҳлантириш беради ва кетоконазол билан даволанган беморларда жигар функцияси ҳафталик кузатишни тавсия қилади.

Шуни таъкидлаш керакки, АКШ да КС ни даволаш учун кетоконазолдан фойдаланиш тақиқланган. Даволаш давомида беморларнинг ошқозон-ичак касалликлари 5-20 %ида кенг тарқалган ва тери тошмаси тахминан 5% да кузатилади [PubMed: 26067718]. Кетоконазолдан фойдаланганда унинг бошқа дорилар билан ўзаро таъсири мавжуд, шу сабабли препаратни тавсия қилишдан олдин бемор қабул қилаётган бошқа дорилар рўйхатини батафсил кўриб чиқиш зарур.

Метирапон: 11 гидроксилаза ингибитори метирапон билан даволаш КС билан 120 беморда (5 та тадқиқот; ўртача доза 2127,5 мг/кун, ўртача кузатув даври 8,7 ой) сийдикда кортизолнинг нормаллашувини 71% (ўртача 75,5%; диапазон 45,4–100%), 18% гача беморлар дастлабки жавобдан кейин улар қайта мурожаат қилишмади [PubMed: 26067718]. КС билан касалланган 164 беморнинг кейинги ретроспектив кўп марказли тадқиқотида таҳлил қилинганда 43% ида бошланғич дозада кунига 1040 мг дан бошланиб ва кунига 1425 мг гача кўтарилган да ва 8 ой давомида кузатилганда монотерапия фонида биокимёвий кўрсаткичлар меёрлашувига эришилган. КС билан 31, шу жумладан, АКТГ га боғлиқ КС билан 20 беморлар ўртача 1000 мг / кун 9 ой даволаш давомида ССК миқдори

пасайганлигини кўрсатди (-67% га бошланғич дан)ва бу беморларнинг 70%ида барқарор нормаллашуви қайд қилинди (PubMed: 30014438]. Уч нафар бемор 9 ойдан кейин нормал ССК даражасига қарамай назоратни йўқотди. Шуниси эътиборга лойиқки, 11-дезоксикортизол иммунологик қон тестларида ҳам, сийдикда ҳам кортизол билан клиник жиҳатдан муҳим ўзаро реактивликни келтириб чиқариши мумкин [PubMed: 25071417]. 12 ҳафта давомида КС билан 50 нафар ўртача 1500 мг/кун (250; 5750) метирапон қабул қилган беморларнинг 47%ида ССК нормаллашди ва 12 % беморларда БУБ етишмовчилиги қайд этилган.

Метирапон билан даволанган беморларда одатда қон босими, глюкоза метаболизми бузилиши, рухий касалликлар ва мушакларнинг кучсизлиги каби КС даги ўзгаришлар (истикболли тадқиқотда 66%) яхшиланади [PubMed: 26067718].

Гирсутизм, бош айланиши, артралгия, чарчоқ, гипокалиемиа ва кўнгил айнаш метирапонни қўллашда энг кўп учрайдиган аломатлардир; гипертония, қорин оғриғи ва атопик дерматит камроқ қайд этилади. Иккиламчи гиперандрогения метирапон билан узоқ муддатли даволанишни чеклаши мумкин [PubMed: 26067718].

Осилодростат: Концепциянинг истиқболли 2-босқич тадқиқотлари шуни кўрсатдики, осилодростат, 11-гидроксилаза ва алдостерон синтетазани ингибирлайди, кортизол даражасини пасайтиришда самарали ва беморлар томонидан яхши ўзлаштирилади [PubMed: 24423285]. Бу 137 нафар АКТГ га боғлиқ КС ли беморларнинг тадқиқотнинг 3-даврида 72 нафар беморда (53%) нормал ССК миқдори қайд қилинди. Тадқиқот охирида (даволанишнинг 34-ҳафтасида) осилодростат қабул қилган беморларнинг 86% ида ва плацебо гуруҳдаги беморларнинг 29% ида нисбатан ССК миқдори сақланиб қолди (ШН 13.7 [95% СИ: 3.7, 53.4]; $p < 0.0001$). Осилодростат билан даволаш клиник белгиларнинг яхшиланишига олиб келди. 48-ҳафтага келиб, беморларда тана вазни, қон босими, умумий холестерин ва паст зичликли холестерин даражаси сезиларли даражада пасайган, шунингдек, нахорги глюкоза ва HbA1c миқдори камайган. Ҳаёт сифати ва депрессия кўрсаткичлари ҳам яхшиланди [PubMed: 32730798].

Беморларнинг 8-11 фоизида кўнгил айнаши, анемия ва бош оғриғи қайд этилган. Уларни одатда дозани камайтириш ёки даволанишни тўхтатиш билан даволаш мумкин.

Бундан ташқари, тадқиқотнинг 3-босқичида даволанган беморларнинг 42% БУБ гормонлари ўтмишдошлари ошиши натижасида гипокалиемиа ва гипертензия даражасининг ошиши кузатилган; Аёлларнинг 11% гирсутизм ҳақида хабар беришган [PubMed: 32730798]. Яна бир катта истиқболли 3-босқичли тадқиқотида осилодростат билан даволанган беморларнинг (77,1%) улуши плацебо (8%) билан солиштирганда 12 ҳафталик даволанишдан сўнг ўртача ССК эришди, клиник хусусиятлар, юрак-қон томир касалликлари белгилари ва ҳаёт сифати яхшиланиши кузатилди.

Митоган: Митоган бир нечта стероидогенезда иштирок қилувчи ферментларни инхибе қилади ва БУБ пўстлоқ қавати чхужайраларига узоқ муддатли адренолитик таъсир кўрсатади. У 80% ҳолларда гиперкортицизмни бартараф қилади, аммо препаратга таъсирнинг секин бошланиши ва беморлар тонидан организмнинг турлича қабул хос [PubMed: 32741479]. СҮРЗА4 орқали тезкор кортизол таъсирининг инактивациясига олиб келади ва "блокировка қилиш ва алмаштириш" стратегияси билан БУБ етишмовчилигида қабул қилаётган ГК лар дозасини 2-3 баравар ошириш зарурлигига олиб келади [PubMed: 31098899]. Митоган камдан-кам ҳолларда АКТГ га боғлиқ КС ишлатилади. Аксарият иштирокчилар митотандан фойдаланиш буйрак усти карциномаси бўлган беморлар билан чекланиши кераклигини кўрсатди.

Этомидат: Дастлаб анестетик сифатида ишлаб чиқилган этомидат кортизол даражасини тезда нормаллаштириши кўрсатилган, бу эса касалхонага ётқизилган беморларда оғир гиперкортизолизмни назорат қилиш учун ишлатилишига олиб келган [PubMed: 30560224].

Этомидатнинг паст дозалари (0,04-0,05 мг / кг / соат) БУБ пўстлоқ қавати фаолиятини қисман блокадага олиб келади; юқори дозалари (0,5-1 мг / кг / соат) тўлиқ блокадани та'минлайди. Шу сабабли этомидат қўлланилганда келиб чиқадиган БУБ етишмовчилиги гидрокортизон қўллаб бартараф қилинади [PubMed: 22577107]. Реанимация бўлимидан ташқари касалхонага ётқизилган беморларда жуда паст дозалар (0,025 мг / кг / соат) қўлланилиши мумкин, аммо бу маҳаллий амалиётга боғлиқ бўлиши мумкин. Препарат қўлланилганда тромбофлебит ва инъекция пайтида оғрик, шунингдек, гемолиз ва буйрак найчаларининг шикастланиши, юқори дозаларда лактат ацидозига олиб келиши эҳтимоли кўпроқ [PubMed: 22577107].

Изоҳлар: Шунингдек ҳисобга олиш керакки, мифепристонни АКТГга боғлиқ КСни даволашда қўллаш имконияти Ўзбекистонда расман рўйхатга олинмаган ва бу факт бемор билан муҳокама қилиниши керак. Препаратни доволаш ва назорат қилиш шифокор томонидан амалга оширилади (7, 8-жадвал).

Стероидогенез блокаторлари -нейрохирургик даволанишга ёки бошқа даволаш усулларига тайёргарлик кўришда гиперкортизолизм белгиларини назорат қилиш учун биринчи навбатда БУБ ида кортизол синтезига таъсир кўрсатадиган дорилар тавсия этилиши мумкин [PubMed: 21880802]. Дори терапияси: периферик тўқималарда глюкокортикоид рецепторларига таъсирини аосланган.

Мифепристон: Глюкокортикоид рецепторлари блокатори мифепристон этиологиясидан қатъий назар, гиперкортизолизмнинг айрим кўринишларига қарши самарали курашади.

Эндоген КС билан оғриган 50 нафар бемор, шу жумладан 43 нафар АКТГ га боғлиқ КС билан оғриган беморларнинг тадқиқоти шуни кўрсатдики, 24 ҳафталик даволанишдан сўнг қуйидаги натижаларга эришилди : ҚД 2-тип ва глюкозага толерантлик бузилганда гликемик кўрсаткичлар 25% гаяхшиланди, гипертония билан оғриган беморларнинг 38% да диастолик қон босими 5 мм.сим.уст га сезиларли даражада камайди ва инсулин қаршилиги, вазни, бел айланаси ҳамда ҳаёт сифати ҳам яхшиланди [PubMed: 22466348].

Ўн икки беморда қон босими ортиши кузатилди, шу жумладан 9 нафар бемор гипокалемия ривожланганлиги минералокортикоид рецепторлари га таъсир қиладиган спиронолактонга муҳтож бўлган. Препаратнинг антипрогестерон таъсири сабабли эндометрий гипертрофияси ва тартибсиз бачадондан қон кетиш ҳам қайд этилган. БУБ етишмовчилиги кузатилган 7 нафар беморга дексаметазон буюрилган бўлиб, бу препаратни қўллаганда мониторинг зарурлигини кўрсатади [PubMed: 22466348].

Узоқ муддатли тадқиқотда қатнашган 27 беморда мифепристон билан давомий даволаш АКТГ нинг 2 барабардан кўпроқ барқарор ўсишини кўрсатди, аммо макроаденомаси бўлган 3 беморда дастлабки 25 ой ичида кузатилганда ўсма ҳажмининг катталашуви кузатилмади [PubMed: 25013998]. Қалқонсимон без функциясини диққат билан кузатиб бориш ва керак бўлганда қалқонсимон гормонларни коррекция қилиш керак [PubMed: 31528830]. Мифепристон билан дори воситаларининг ўзаро таъсирини ҳисобга олган ҳолда барча бир вақтда қўлланиладиган дори-дармонларни диққат билан кўриб чиқиш керак.

Медикаментоз даволаш бўйича клиник мулоҳазалар ва тавсиялар

Клиник белгиларга жумладан гиперкортизолизмнинг оғирлигига қараб, АКТГга боғлиқ КС бўлган барча беморлар учун дори терапиясини индивидуал танлаш тавсия

этилади. Норматив тасдиқлар, мавжуд даво турлари ва дори препаратлар нархи мамлакатларга қараб фарқ қилади ва даволанишни танлашни белгилайди. Бироқ препаратни ташлашда даволанишнинг нархини ва даволашнинг сезиларли салбий оқибатларини солиштириш керак. Даволаш натижаларини кузатиш учун ССК аниқландади. [PubMed: 31528830].

Дори-дармонларни даволаш учун дастлабки даволаш танлови

Адренал стероидогенез ингибиторлари ишончли самарадорлигини ҳисобга олган ҳолда, одатда, уларни биринчи навбатда ишлатилади. Касаллик нисбатан енгил кечганда ва МРТда кўринадиган ўсмалари бўлмаган беморлар учун одатда кетоконазол, осилодростат ёки метирапон берилади. Каберголин енгил АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми учун ҳам ишлатилиши мумкин; у камроқ самарали ва секинроқ таъсирга эга ва тез-тез дозалашни талаб қилади. Касалликнинг енгил ва ўртача оғирлиги ва баъзи қолдиқ ўсмалари бўлган беморларда ўсимтанинг қисқариши эҳтимоли туфайли каберголин ёки пасиреотид афзал кўрилиши мумкин. Бироқ, пасиреотид билан гипергликемиянинг юқори частотаси инobatга олиш зарур.

Касаллик о-ир кечган беморлар учун энг муҳим мақсад кортизол даражасини тезда нормаллаштиришдир. Осилодростат ва метирапон билан реакция одатда бир неча соат ичида пайдо бўлади ва кетоконазол билан реакция одатда бир неча кун ичида содир бўлади. Этомидат ҳам тез таъсир қилади ва агар бемор касалхонага ётқизилган бўлса ва оғиз орқали дори-дармонларни қабул қила олмаса ишлатилиши мумкин. Жиддий гиперкортизолизм билан оғриган беморлар стероидогенез ингибиторларининг комбинациясини талаб қилиши мумкин. Аммо, агар гиперкортизолизм жуда оғир бўлса ва оптималлаштирилган дори терапиясига, шу жумладан комбинацияланган терапияга жавоб бермаса, натижаларни ёмонлаштирмаслик учун билатерал адреналэктомия ҳақида ўйлаш керак.

Дастлабки даволанишни танлашда беморнинг бошқа омиллари муҳим. Мисол учун, каберголин биполяр бузилиш ёки импульс назорати бузилиши билан оғриган беморларда қўлланилмаслиги керак, аммо ҳомиладор бўлишни истаган ёш аёлларга афзал препарат ҳисобланади. Ушбу дориларнинг ҳеч бири ҳомиладорлик даврида фойдаланиш учун махсус рухсат этилмаган бўлса-да, метирапон ҳомиладор аёлларда эҳтиёткорлик билан ишлатилиши мумкин. Бундай ҳолларда, ҳомиладорлик даврида кортизолнинг миқдори юқори нормал кўрсаткичдан 1,5 мартабача баланд ҳолда ушланади.

Мифепристон асосан гиперкортизолизм билан боғлиқ гипергликемия ва тана вазни ортишини яхшилайдди. Бироқ, уни стандарт клиник амалиётда қўллаш қийин ва у кўпинча гипокалемияни оғирлаштиради. Кортизол даражасини назорат қилиш учун ишончли биокимёвий маркерлар мавжуд эмас, бу ҳаддан ташқари даволаш БУБ этишмовчилиги ривожланиш хавфини оширади ва унинг узоқ яримпарчаланиш даври стресс-дозали кортизолни бир неча кун давомида қўллашни талаб қилади, агар БУБ этишмовчилиги пайдо бўлса, яхшиси дексаметазон билан бартараф қилиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Кортизол даражасини ўлчаш дозалаш ёки хавфсизликни назорат қилишда ёрдам бермаганлиги сабабли, мифепристон фақат ҚДни даволашда катта тажрибага эга бўлган шифокорлар томонидан қўлланилиши керак; Бундан ташқари, беморларга кортизол даражасини кузатиш ишончсизлиги ҳақида хабардор қилиш керак, айниқса БУБ этишмовчилиги айниқса беморларда.

Муайян комбинирланган терапия режимларини қўллаб-қувватловчи бир нечта аниқ маълумотлар мавжуд, бироқ уларнинг бир нечаси [PubMed: 23468128] таърифланган. Кўпгина экспертлар монотерапия самарасиз бўлганида максимал адренал блокада учун кетоконазолни метирапон билан бирга ёки иккала дорининг дозасини камайтиришни кўриб

чикмоқдалар, айниқса даволашда стероидогенез ингибитори ва кетоконазол ва кортикотропинома аниқланганда каберголинни қўшимча қўллаш ҳам оқилона комбинациядир. Қўлланилиши мумкин бўлган бошқа 3 та препарат комбинациясига каберголин, пасиреотид, кетоконазол ва метирапон, кетоконазол ва митотандан иборат гуруҳлар киради. Комбинацияланган терапия тавсия қилганда QT интервал узайиши каби ножўя таъсирларнинг кучайиши хавфи ҳам ҳисобга олинishi керак.

Адренал стероидогенез ингибитори танлаш

Буйрак усти беzi стероидогенез ингибиторлари билан энг узок клиник тажриба кетоконазол ва метирапон қўлланиши билан боғлиқ. Ушбу дорилар АКТГ га боғлиқ КС ни даволашда Европада фойдаланиш учун тасдиқланган, аммо Қўшма Штатларда эмас (бу тоифада фақат осилодростат тасдиқланган) ва улар баъзи мамлакатларда мавжуд бўлмаслиги мумкин. Дозани титрлаш қулайлиги туфайли кетоконазол афзал бўлиши мумкин, лекин кўпинча гепатотоксиклигини инобатга олиш зарурати мавжуд. \

Осилодростатнинг юқори самарадорлиги ва кунига икки марта қўлланилиши ҳисобга олинса, кенг тарқалган ҳолда қўлланилиши кутилмоқда. Даволаш давомида БУБ етишмовчилиги ва осилодростатнинг андрогенларга таъсирини кузатиш керак, аммо узок муддатли даволаниш вақтида даволанишни танлаш беморнинг жинсига аътибор бериш керакми ёки йўқми, ҳали маълум эмас. Кўпгина марказларда КС билан касалланган беморларни даволаш учун митотаннинг камдан-кам қўлланилиши унинг таъсири секинрок бошланиши билан боғлиқ..

Касаллик оғир кечганда , циклик КС бўлган беморлар ва жарроҳлик амалиёти имконияти бўлмаганда беморлар учун блокировка ва алмаштириш режими кўриб чиқилиши мумкин. Пандемия, транспортнинг этишмаслиги ёки бошқа муаммолар каби ташқи омиллар туфайли кейинги ташрифлар имконияти кам бўлса, бу айниқса фойдали ёндашув бўлиши мумкин. ГКни ҳаддан ташқари кўп ўзгартириш ва ятроген КС ривожланиши олдини олиш учун эҳтиёт бўлиш керак.

Медикаментоз даво самарадорлиги мониторинги

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00235-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00235-7/fulltext)

Барча беморлар даво самарадорлигини баҳолашга жалб қилиниши керак, шу жумладан кортизол даражасини (мифепристондан ташқари), бемордаги касаллик симптомлари, ёндош касалликлар ҳолати, тана вазни, гликемия ва қон босимини мунтазам равишда кузатишни талаб қилади. Бундан ташқари, ҳаёт сифатини баҳолаб бориш керак. Кортизол даражаси ССК миқдорини текшириш орқали баҳоланади. Шуниси аътиборга лойиқки, бу тест БУБ етишмовчилиги ташхиси учун фойдали эмас. Эрталабки кортизол ва тунги қон зардобадаги кортизолни аниқлаш альтернатив сифатида ишлатилиши мумкин, аммо циркад ритм йўқолганлиги сабабли, фақат циркад ритмни текшириш мантикий ёки йўқлигини аниқ эмас.

Эрталабки кортизол кўрсаткичлари, айниқса, дори-дармонларни эрталабдан кўра кечкурун кўпроқ қабул қилган беморларда муҳим[PubMed: 33675650]. Пасиреотид ЛАР билан кунига икки марта ва ётишдан олдин қабул қилинган юқори дозаси циркад ритмни тиклашга ёрдам бериши мумкин, аммо охирги ёндашувни қўллаб-қувватлайдиган қатъий далиллар йўқ[PubMed: 31804965]. Даволаш дизайни, дорини титрлаш схемалари, таққослаш гуруҳлари, тавсия/истисно қилиш мезонлари ва асосий якуний нуқталар хатто истиқболли тадқиқотларда ҳам фарқ қилиши сабабли, даволаш натижаларини ҳам самарадорлигини ҳам тўғридан-тўғри солиштириш қийин. Бундан ташқари, баъзи дорилар КС даволаш учун истиқболли ўрганилмаган.

Мақсад сифатида УФС нормализациясидан фойдаланган ҳолда, осилодростат бир нечта истиқболли клиник тадқиқотлар маълумотлари асосида энг катта самарадорликка эга, ундан кейин метирапон (ретроспектив маълумотлар), кетоконазол (ретроспектив маълумотлар), пасиреотид (истиқболли маълумотлар) ва каберголин (ретроспектив маълумотлар). КС ва ҚДнинг клиник хусусиятларини яхшилаш учун қуйидагилар қўлланилади: Мифепристоннинг самарадорлигига келсак, уни бошқа мавжуд даволаш усуллари билан биокимёвий самарадорлик нуқтаи назаридан бевосита таққослаб бўлмайди. Максимал қабул қилинадиган дозадан 2-3 ой ўтгач, кортизол даражаси доимий равишда ошса, даволанишни ўзгартириш керак.

Агар кортизол даражаси нормаллашмаса, пасайса ва/ёки клиник яхшиланиш кузатилса, комбинацияланган терапия кўриб чиқилиши мумкин. Агар даволанишга аниқ қаршилиқ бўлса, бошқа терапияга ўтишни таклиф қиламиз. Шу билан бирга, дозалашнинг етарли эмаслиги сабабли касалликни етарли даражада назорат қилмаслик ҳам даволанишга қаршилиқ сифатида нотўғри талқин қилинмаслигини таъминлаш муҳимдир. Бўйрак усти безларини йўналтирувчи дориларни қўллашда, АКТГ-кортизол билан боғлиқ фикр-мулоҳазаларнинг узилиши туфайли ўсма ўсиши ҳақида ташвишланиш мумкин. Бироқ, ўсманинг бундай ривожланиши тескари алоқа йўқолишидан келиб чиқадими ёки тажовузкор, қайталанувчи кечишини акс эттирадими ёки йўқлигини аниқлаш қийин бўлиши мумкин. АКТГ даражасини кузатишни тавсия этилади чунки сезиларли ўсиш, рецидивланиши МРТ қилишга бўлган эҳтиёжни кўрсатиши мумкин, муҳим огоҳлантиришлар билан АКТГнинг ярим парчаланиш даври қисқа ва даражалари ўзгариб туради ва шунинг учун ўсма ўсишини ҳар доим ҳам акс эттирмаслиги мумкин. Агар ўсма ҳажми аста-секин ўсиб борса [PubMed: 33074401], даволаш тўхтатилиши ва даволашни қайта кўриб чиқиш керак. МРТ одатда даволаниш бошланганидан 6-12 ой ўтгач амалга оширилади ва клиник симптомларга қараб бир неча йилда бир марта такрорланади. Комбинацияланган терапия пайтида, шунингдек, потенциал ўзаро боғлиқ токсик таъсирларни, айниқса QT интервалнинг узайиши, шунингдек, дори воситаларининг ўзаро таъсирини кузатиш муҳимдир.

КС ни бирламчи ва операциядан олдинги даврда медикаментоз даволаш

КС da De Novo

Бирламчи медикаментоз терапия-ўсманинг ноқулай жойлашуви, сезиларли инвазивлиги ёки МРТда визуализация йўқлиги сабабли аденомани муваффақиятли олиб ташлаш мумкин бўлмаганда қўлланилади. Яқинда олиб борилган рандомизацияланган 3-босқичли синовлари *De Novo* КС билан оғриган беморларнинг фақат кичик бир қисмини ўз ичига олди (бу 0% дан 28% гача) [PubMed: 31098899].¹⁹⁶ Турли хил дори-дармонларни даволашнинг фойдалилигини кўрсатиш учун қўшимча тадқиқотлар олиб бориш талаб этилади. Монотерапия сифатида ёки комбинацияланган ҳолда, шунингдек, бундай даволашнинг аденома ҳажмига потенциал таъсирини ҳисобга олган ҳолда олиб бориш зарур.

КС билан оғриган беморларда операциядан олдинги медикаментоз терапияси бўйича нашр этилган маълумотлар жуда кам ва кўпчилик беморлар буни қабул қилмайди, аммо минтақавий фарқлар мавжуд. Мета-таҳлил операциядан олдинги даврда кортизол даражасини пасайтирувчи дори-дармонларни қабул қилганлар ўртасида кортизол даражасини нормаллаштириш тезлигида кейинги ёрдамчи даволаш сифатида фойдаланиш билан солиштирганда ҳеч қандай фарқ топмади. Операциягача медикаментоз даво жарроҳлик учун кутиш вақти [PubMed: 32813595] ёки кортизол даражасини тезда назорат қилишни талаб қилувчи ҳаёт учун хавфли гиперкортизолизм асоратлари бўлган беморларга тавсия қилинади [PubMed: 25013998].

Шифокорларнинг сўровлари шуни кўрсатадики, операциядан олдинги терапия, асосан кетоконазол ва/ёки метирапон билан олиб борилади. КС билан оғриган беморларнинг 20% гача, айниқса оғирроқ клиник кўринишлари ёки кўринмас аденомаси бўлган беморларда қўлланилади. [PubMed: 29440375] Ретроспектив тадқиқотлар шуни кўрсатадики, операциядан олдин ўртача 4 ой давомида стероидогенез ингибиторлари билан даволанган беморларда кортизол даражасининг 50% дан 72% гача нормаллашишига олиб келган, субъектив симптомларнинг яхшиланиши ҳолатларнинг фақат учдан бир қисмида кузатилган [PubMed: 24471573].

Операциядан олдинги медикаментоз терапия операциядан кейинги гипoadренализмнинг паст кўрсаткичларидан назарий жиҳатдан яллиғланишга қарши ва прокоагулянт ҳолатнинг пайдо бўлишидан ҳимоя қилиши мумкин, аммо операциядан кейинги асоратлар улардан фойдаланишдан қатъи назар ўхшашдир [PubMed: 29440375]. Агар операциядан олдинги даволаниш вақтида гипотамо-гипофиз-БУБ ўқи тикланса, операциядан кейинги даврда БУБ етишмовчилиги пайдо бўлмаслиги мумкин, шунинг учун уларда ремиссияни аниқлаш қийинроқ бўлиши мумкин. Операциядан олдинги каберголин чекланган қийматга эга бўлиши мумкин, чунки кортизол даражасининг сезиларли даражада пасайиши 6 ҳафта давомида истиқболли даволанган беморларнинг фақат тўртдан бир қисмида кузатилган [PubMed: 26582653].

Клиник мулоҳазалар ва тавсиялар

Бирламчи ёки операциядан олдинги медикаментоз терапиясидан фойдаланишни тасдиқловчи аниқ маълумотлар йўқ. Кўпгина мутахассислар, агар операция режалаштириш пандемия каби ташқи омиллар туфайли кечиктирилса адренал стероидогенез ингибиторлари ёрдамида даволашни тавсия қиладилар. Ҳаётга хавф туғдирадиган метаболик, психиатрик, юқумли ёки юрак-қон томир/тромбоэмболик асоратлари бўлган оғир КС билан оғриган беморларга ҳам операциядан олдин медикаментоз терапия тавсия қилиниши мумкин. Бу аниқ исботланмаган бўлса-да, баъзи мутахассислар глюкоза даражасига, юрак-қон томир фаолиятига ва қон ивиш параметрларига потенциал фойдали таъсир кўрсатиши мумкинлигига ишонишади. Операциядан олдинги терапия олган беморларни кузатиш қийин бўлиши мумкин, чунки жарроҳлик даволаш учун операциядан кейинги кортизолни баҳолаш ишончсиздир. Беморнинг ушбу ёндашувга бўлган нуқтаи назари келажақдаги тадқиқот ишларига киритиш учун фойдали бўлади.

ИШОНЧЛИЛИК ДАРАЖАСИ Д (далиллар даражаси 2)

Изоҳлар: *Шуни ҳисобга олиш керакки, ушбу дориларни КСни даволаш учун қўллаш имконияти расмий равишда рўйхатга олинмаган ва бу факт бемор билан муҳокама қилиниши керак. Ножўя таъсирларни дозалаш ва назорат қилиш шифокорнинг ихтиёрида (1, 2-жадвал).*

Дори-дармонлар, уларнинг дозалаш тартиби ва далиллар даражаси 1-жадвалда келтирилган [PubMed: 24815846].

Даволаш давомийлигида юзага келадиган асосий нохуш ҳодисалар 2-жадвалда жамланган [PubMed: 24815846].

АКТГга боғлиқ Кушинг синдромини даволаш учун ишлатиладиган дориларнинг асосий салбий таъсири

Дори	Асосий салбий таъсирлар
Пасиреотид**	Гипергликемия, ошқозон-ичак тизими касалликлари, синус брадикардияси, Холелитиёз
Метирапон	Ошқозон-ичак тизими касалликлари, тошма, гирсутизм, акне, шиш, бош айланиши, атаксия, артериал гипертензия, гипокалемия
Кетоконазол	Гепатотоксик таъсир, тошма, ошқозон-ичак тизими фаолияти бузилиши, гипогонадизм, эркаларда гинекомастия
Митоган	Неврологик асоратлар (бош айланиши, атаксия, хотира сусайиши), дислипидемия, тўхтатилгандан кейин 5 йилгача тератоген таъсир сақланиб қолиши
Осилдростат	Кўнгил айниши, анемия, бош оғриғи
Каберголин**	Бош айланиши, кўнгил айниши, постурал гипотензия, узок муддатли фойдаланиш юрак қопқоғи патологияси хавфини пайдо қилиши
Мифепристон	Ошқозон-ичак касалликлари, ўткир адренал этишмовчилик, гипокалемия, эндометрий гиперплазияси, тошма

4.2. Хирургик даво

АКТГга боғлиқ КС билан янги ташхис қўйилган барча беморларга юқори ихтисослашган марказда нейрохирургик даволаш - эндоскопик трансназал аденомэктомия тавсия этилади [PubMed: 32064411, PubMed: 30652131]

ДАЛИЛЛАР ДАРАЖАСИ В (далиллар даражаси 2)

Изоҳлар: Трансназал аденомэктомия - 65-90% ҳолларда ремиссияга эришишга имкон беради. Микроаденома билан оғриган беморларда ремиссия эҳтимоли юқори ва кўп жиҳатдан нейрохирургнинг тажрибасига ва ўсма тўқимасини тўлиқ олиб ташлаш қобилиятига боғлиқ. Алоҳида ихтисослаштирилган марказларда КС билан оғриган беморларда йилига операциялар сони ва ремиссия фоизи ўртасида боғлиқлик мавжуд [PubMed: 32064411, PubMed: 30652131], шунинг учун КС бўлган беморлар юқори ихтисослашган тиббиёт муассасаларига юборилиши ва фақат операция қилиниши керак.

Тажрибали нейрохирург томонидан транссфеноидал аденомэктомия (ТАГ) АКТГга боғлиқ КС бўлган беморлар учун биринчи даражали даволаш сифатида тавсия этилади [PubMed: 18413427, PubMed: 26222757]. Одатда операциядан кейинги қон зардобдаги кортизол даражаси <55 нмол/Л (<2 мкг/дл) сифатида аниқланадиган ремиссия тахминан микроаденома билан оғриган беморларнинг 80% ва макроаденома билан

касаланганларнинг 60% ида кузатилади[PubMed: 32691356] Ремиссия давридаги беморлар гипоталамо-гипофиз БУБ ўқини тиклаш учун ГК тавсия қилиниши мумкин [PubMed: 27736313]. Операциядан олдин кортизол даражасининг пасайишини кузатиш орқали амалиёт бажарилганда ремиссияни аниқлаш давомийлиги узайтирилиши мумкин[PubMed:20080848]. Баъзида энгил гиперкортизолизм, циклик КС ёки операциядан олдин дори-дармонларни қабул қилган беморлар операциядан кейинги сезиларли гипокортицизмсиз ремиссияга эришишлари мумкин.

Тажрибали жарроҳ томонидан кўп тармоқли марказда даволаниш ва МРТда ўсма аниқланиши, ноинвазивлик ва ўлчами <1 см каби ўсма хусусиятлари юқори ремиссия кўрсаткичлари билан боғлиқ [PubMed: 21772221]. Эндоскопик ёндашувдан қўшимча фойда борми ёки йўқми номаълумлигича қолмоқда[PubMed: 30062664]. Умуман олганда, асоратланиш даражаси паст, тажрибали жарроҳлар орасида эса ундан ҳам пастроқ. Бурундан ликвор оқиши ва беморларнинг <5% да кузатилган энг кўп учрайдиган асоратлардир; операциядан кейинги ўлим <1%[PubMed: 29767319].

КСда жарроҳлик тажрибасини қандай ўлчаш ноаниқлигича қолмоқда. Трансназал аденомэктомия билан шуғулланадиган нейрохирурглар сонини чеклайдиган шифохоналар яхши натижалар ва камроқ асоратларни бошдан кечиради, операциядан кейинги вақтни қисқартиради ва харажатларни камайтиради. Сўров маълумотлари шуни кўрсатадики, 200 дан ортиқ ТАГ амалга оширган нейрохирурглар энг паст асоратлар даражасига эга[PubMed: 9007854]. Миллион аҳоли учун 4-5 мутахассисдан иборат ҳудудий нейрохирургия гуруҳлари оптимал натижаларни таъминлаш, харажатларни камайтириш ва даволаш сифатини яхшилаш имкониятига эга.

Агар биринчи нейрохирургик аралашув самарасиз бўлса, такрорий операция 6 ойдан кейин кўрсатилади[PubMed:29980915, PubMed: 12161492, PubMed: 26113424]

ИШОНЧЛИЛИК ДАРАЖАСИ С (далиллар даражаси 2)

Изоҳлар:*Биринчи операциянинг самарасизлиги ёки касалликнинг қайталаниши ҳолатларида такрорий нейрохирургик аралашув мумкин. Баъзи ҳолларда буйрак усти безларининг автономияси туфайли кортизол даражаси аста-секин камаяди, шунинг учун 3-6 ойдан кейин қайта операция қилиш тавсия этилади. Турли муаллифларнинг фикрига кўра, такрорий трансназал аденомэктомиянинг самарадорлиги 37-73% [PubMed:29980915, PubMed: 12161492] орасида ўзгариб туради.*

Маҳаллийлаштирилган гипофиз аденомаси мавжуд бўлганда қайта операция самарадорлиги юқори бўлади [PubMed: 26113424]. Шубҳали ҳолатларда ташиxisни тасдиқлаш керак (операциядан кейинги материални иммуногистокимёвий КСТекишириш ва/ёки рағбатлантирувчи воситани киритиш билан пастки петросал синуслардан танлаб қон олиш) [PubMed: 26113424].

Жарроҳлик аралашувининг асоратлари: қандсиз диабет ривожланиши, электролитлар бузилиши (гипонатремия), гипофиз безининг бошқа тропик функцияларини йўқолиши, неврологик асоратлар, юқумли асоратлар [PubMed: 30652131, PubMed:29980915]

Нейрохирургик даволанишдан сўнг, операциядан кейинги биринчи кунларда қондаги кортизолнинг даражаси <50 нмол / л) ривожланса, рецидив хавфи паст бўлган касалликнинг ремиссиясини қайд этилади. Барча кўрсаткичлар нормаллашганда (АКТГ ритми, кортизол, суткалик сийдикда кортизолнинг нормал даражаси) кейинроқ ремиссия ҳам қайд этилиши мумкин . [PubMed: 27177728, PubMed: 23996696]

Рецидивни кузатиш

Муваффақиятли гипофиз жарроҳлигидан кейин рецидив, дастлабки ремиссиядан кейин гиперкортизолизмнинг клиник ва биокимёвий белгиларининг қайта пайдо бўлиши сифатида тавсифланади. Операциядан кейинги даврда кортизолнинг паст ёки аниқланмайдиган даражалари ремиссия учун белгиловчи мезондир, лекин рецидивнинг йўқлигини башорат қилиш аниқ омил эмас, операциядан кейинги кортизол даражаси жуда паст бўлган эрта ремиссияни бошдан кечирган баъзи беморларда кейинчалик рецидивкузатилиши мумкин [PubMed: 18056770]. Рецидив даражаси 5% дан 35% гача, ярми операциядан кейинги дастлабки 5 йил ичида ва ярми 10 йил ёки ундан кўпроқ вақт ичида кузатилиши мумкин. [PubMed: 18173305, PubMed: 32743767].

Рецидивни баҳолаш учун умрбод кузатув талаб қилинади [PubMed: 31787930]. Операциядан олдин десмопрессинга жавоб берган беморларда операциядан кейинги эрта десмопрессинга дексаметазон ёки КРГ билан жавоб қайтарилиш хавфини башорат қилиши мумкин [PubMed: 15588239, PubMed: 25660243]. лекин кўпчилик мутахассислар томонидан мунтазам фойдаланилмайди ёки тавсия этилмайди. КС нинг дастлабки ташхисида қўлланилиши билан солиштирганда, тунги сўлакдаги кортизол миқдори, 1 мг дексаметазон билан кичик синама, ССК ва десмопрессин тестларининг рецидивга нисбатан сезгирлиги паст, лекин ўзига хослиги юқори, 95% [PubMed: 31787930]. Сўлакдаги кортизол миқдори операциядан кейинги кортизол даражасини эрта даврда юқори даражада аниқланиши мумкин, КидС, ССК эса одатда рецидив билан оғриган беморларда ғайритабиий ҳолда аниқланиши мумкин [PubMed: 26196950].

Жадвал 7

КС диагностикаси ва КС такрорланишини мониторинг қилиш учун лаборатория тестлари

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00235-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00235-7/fulltext)

КС диагностикаси ва КСнинг қайталанишини кузатиш учун лаборатория текширувлари.					
Диагностика					
<i>Синов</i>	<i>Чиқиб кетиш даражаси</i>	<i>Сезувчанлик (%)</i>	<i>Ўзига хослик (%)</i>	<i>Имтиёзлар/син ов бўйича кўрсатмалар</i>	<i>Камчиликлар / тўсиқлар</i>
1 мг дексаметазон синама	1,8 µg/dl (50 pmol/L)	98	81	•Юқори салбий башоратли қиймат •Тиббий хизмат кўрсатувчи провайдер томонидан бошқариш осон	• Умумий нотўғри мусбатлар • Дексаметазоннинг ўзгарувчан метаболизми ажойиб натижаларни ошириши мумкин
24 Соатлик ССК	Муайян таҳлил учун мос ёзувлар оралиғи	91	81.5	• Оддий қийматларнинг кенг диапазони	• Бемор учун меҳнат талаб қиладиган жараён

					• намуналар ўртасида 50% бўлиши мумкин, шунинг учун 2-3 та тўплам талаб қилинади
Сўлакдаги кортизол миқдори	Муайян таҳлил учун мос ёзувлар оралиғи	97	97.5	• Бемор учун бажариш осон • Беморлар сўлак намуналарини олишдан 15 дақиқа олдин овқат емасликлари, ичмасликлари, чекмасликлари ва тишларини ювмасликлари ҳақида огоҳлантирилиш и керак.	• Бемор ўзгарувчанлиги• чегара даражалари мос ёзувлар лабораториясига қараб сезиларли даражада фарқланади• Тропик гидрокортизон билан ифлосланиш эҳтимоли• Ҳамма марказларда мавжуд эмас
<p>Клиник мулоҳазалар ва тавсиялар</p> <p>Агар КС тасдиқланса: КСга шубҳа туғилса:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ССК билан бошланг; Агар КиДС амалга оширилмаса, КиДС ҳам вариант бўлиши мумкин • Бир нечта КиДС бемор маълумотларини йиғишни соддалаштириши мумкин • Ҳар қандай тестдан фойдаланиш • Ҳар бир ССК учун ўртача 2-3 тўплам • Кетма-кет кунларда қондаги кортизол ≥ 2 • қондаги кортизол сменали ишчилар учун фойдалидир, лекин аёллар учун эмас эстроген ўз ичига олган дориларни қабул қилиш. • 1 мг дексаметазонни қабул қилгандан кейин эрталаб кортизол билан бирга дексаметазон даражасини ўлчаш тестнинг талқин қилинишини яхшилайти. <p>Агар буйрак усти ўсмаси туфайли КС шубҳа қилинган бўлса:</p> <ul style="list-style-type: none"> • қондаги кортизол билан бошланг 					
Рецидив кузатиш					
<i>Синов</i>	<i>Чиқиб кетиш даражаси</i>	<i>Сезувчанлик (%)</i>	<i>Ўзига хослик (%)</i>	<i>Афзалликлар</i>	<i>Камчиликлар</i>
Сўлакдаги кортизол миқдори	0,27 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (7,5 nmol/L)	75-90	93-95	• Кўпгина беморларда патология олдинроқ, қондаги	• Бемор ичидаги ўзгарувчанлик• Рецидивга қарамасдан

				кортизол ва ССК пайдо бўлади	нормал бўлиши мумкин
24 соатлик ССК	1,6 × VPN	68	100	• Биологик мавжуд кортизолнинг бевосита акс этиши	• ~50% Бемор ичидаги ўзгарувчанлик • Охирги тест ғайритабиий ҳолга келади
Десмопрессин	Кортизолнинг 7,0–7,4 мкг/дл га мутлақ ортиши, бошланғич даражага**	68	95	• Баъзи тадқиқот ҳолатларида ижобий бўладиган энг эрта тест • Кортикотроп ўсимта борлигини башорат қилади • Клиник аденоманинг қайталанишидан олдин ижобий бўлиши мумкин	• Динамик вақт талаб қилувчи тест
1 мг КиДС	1,8 µg/dl (50 nmol/L)	Йук	Йук	• КСмдан 24 соат олдин бу анормал бўлиши мумкин.	• Имтиёзларни аниқ баҳоловчи чекланган далиллар қайт қилиш

Ишончлилик даражаси в (далиллар даражаси 2)

Изоҳлар: Касалликнинг ремиссиясини аниқлаш учун операциядан кейинги биринчи ҳафтада эрталаб кортизол миқдорини қайта бир неча бор аниқлаш тавсия этилади. Экзоген глюкокортикоидлар ў кортизол секрециясини бостириши ва касалликнинг фаоллигини аниқ кўрсатмаслиги мумкин, шунинг учун ГК билан терапия тўхтатилганда касалликнинг ремиссиясини баҳолаш яхшироқдир. Жарроҳликдан сўнг қондаги кортизол даражаси 50 нмол / л ёки ундан паст бўлса, барқарор ремиссия ва рецидив хавфи паст (10 йил ичида 10% дан кўп бўлмаган) [PubMed: 27177728, PubMed: 23996696, PubMed: 33108798].

Қон зардобидаги кортизол даражаси 140 нмол/л дан юқори бўлган беморлар қўшимча текширув ва яқин мониторингни талаб қилади, ҳатто касалликнинг ремиссияси аниқланганда ҳам, бу беморларда рецидив хавфи юқори (20-30%). Қўшимча синов сифатида 24 соатлик ССК текшириш тавсия қилинади. ССК нинг 55 нмол / кун дан кам чиқарилиши касалликнинг ремиссиясини кўрсатади, кортизол даражаси нормал қийматларда, лекин 55 нмол / кун дан юқори бўлганлиги шубҳали ва ССК юқори. Нормал қийматлар касаллик

фаоллигини сақлаб қолишдан далолат беради [PubMed: 21521323, PubMed: 21854405, PubMed: 23533241].

Агар барча даволаш усуллари самарасиз бўлса ёки амалга ошириш имконсиз бўлса ёки гиперкортизолизмнинг ўта оғир кечувида (ССК даражаси нормал юқори чегарасидан 10 баравар юқори бўлса, ҳаёт учун хавфли асоратлар мавжудлигида икки томонлама адреналектомия қилиш тавсия этилади [J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 2616–24.]

Ишончлилик даражаси С (далиллар даражаси 2)

Адреналектомия

Билатерал адреналектомия(БЛА)- медикаментоз терапияга жавоб бермайдиган доимий ёки такрорий КС билан оғриган беморларда ортикча кортизолни зудлик билан назорат қилишни таъминлайди (PubMed: 32813595), лекин умрбод ГС ва минералокортикоидларни ўринбосар гормонал даво зарурати туфайли фақат танланган беморлар учун кўриб чиқилади. [PubMed: 26739832].

Трансперитонеал (лапароскопик) БЛА кейин 5-10 йил ичида кортикотропиноманинг ўсишда давом қилиши 25-40% ҳолларда учрайди [PubMed: 23956347, PubMed:25994948]. Аксарият ҳолларда жарроҳлик, нур ёки медикаментоз терапия билан даволаш мумкин. Бироқ, кўплаб агрессив ўсмалар ўсишда давом этади ва узоқ муддатли мониторинг талаб этилади. Ушбу беморларни даволаш бўйича Европа консенсуси эълон қилинди.²⁶⁰ Ҳомиладорлик БЛА дан кейин кортикотроп ўсманинг ривожланишига таъсир қилмайди. Бироқ, кўп ҳолларда, БЛА камдан-кам ҳолларда муваффақиятсиз бирламчи гипофиз жарроҳлигидан сўнг биринчи даражали даволаш сифатида амалга оширилади ва буйрак усти безлари операциясидан олдинги касалликнинг давомийлиги одатда 3-4 йил ёки ундан кўпроқни ташкил қилади.Бу узоқ муддатли даволаниш натижаларига таъсир қиладими ва қандай таъсир қилиши мумкинлиги номаълумлигича қолмоқда.

Клиник кўрсатмалар

АКТГ га боғлиқ КС бўлган беморларда БЛА кўпинча бошқа барча вариантлар муваффақиятсизликка учраганидан сўнг, кўпчилик марказларда охириги чора сифатида кўриб чиқилади.Аммо кортизолга тез ва аниқ таъсир кўрсатадиган оғир гиперкортизолизм билан оғриган беморларда БЛАни ўтказиш эртароқ оқланиши мумкин. Назоратсиз касалликнинг узоқ муддатли тизимли таъсирининг олдини олиш учун қўлланилиши керак. Кўпгина эксперт марказлари ҳомиладор бўлишни хоҳлайдиган КС билан касалланган аёллар учун касалликнинг дастлабки босқичларида БЛА ни тавсия қилади. БЛА дан сўнг мониторинг одатда операциядан 6 ой ўтгач бошланадиган клиник белгилар томонидан белгиланадиган ва ушбу вақт оралиғида АКТГ миқдори ва кетма-кет гипофиз визуализацион текширувидан фойдаланилади. Агар кортикотропик ўсманинг ривожланишига клиник шубҳа бўлса, тез-тез қайта текшириш талаб қилиниши мумкин.

КС генетикаси

Кортикотроп аденомалар асосан спорадик келиб чиқади, улар битта мутацияга учраган хужайранинг моноклонал ўсишига асосланади[PubMed: 33524136].Бу аденомалар АКТГ ишлаб чиқариш индукциясини таъминловчи EGFR ни ҳаддан ташқари кўп миқдорда ишлаб чиқаради[PubMed: 33524136]. *USP8* гени мутацияси кортикотроп аденомаларнинг 36-60% да мавжуд[PubMed: 25485838]. Ушбу мутациялар EGFR нинг доимий ҳаддан ташқари кўпайишига олиб келади ва шу билан АКТГ гиперсинтезини давом эттиради.

NR3C1 глюкокортикоид рецепторлари, *BRAF* онкогени, *USP48* ва *TP53* деубиквитиназаси мутациялари камдан-кам учрайди. *MEN1*, *FIPA* ва *DICER1* каби оилавий ўсма синдроми бўлган ²⁶² беморда камдан-кам ҳолларда кортикотроп аденомалар ривожланади. Кортикотроф ўсмаларини *USP8* мутацион драйвери ва клиник хулқ-атвори

асосида таснифлаш мумкинлиги таклиф қилинган[PubMed: 31883967]. *USP8* мутацияси ҳолати ТАГдан кейин такрорланишни башорат қилиши мумкинлиги сабабли [PubMed: 31883967], бундай геномик тасниф келажакда янада мақсадли, шахсийлаштирилган даволаш учун янги имкониятлар очиши мумкин.

Изоҳлар: *Икки томонлама адреналэктомия беморнинг ҳаётини сақлаб қолиш учун танқидий вазиятларда ҳам амалга оширилиши мумкин. Операция ихтисослаштирилган муассасада, тажрибали жарроҳ томонидан ва асосан лапароскопик усулда амалга оширилиши керак. Икки томонлама адреналэктомия бўйича наирларнинг тизимли таҳлили бизга 1320 беморнинг маълумотларини бирлаштиришга имкон берди (82% Кушинг синдроми, 13% АКТГ-эктопик синдром, 5% асосий адренал гиперплазия). АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми бўлган беморларда адреналэктомия пайтида жарроҳлик ўлим даражаси 1% дан кам эди. Кортизолнинг қолдиқ буйрак усти тўқималаридан секрецияси 3-34% ҳолларда давом қилиши кузатилди, аммо 2% дан кам ҳолларда касалликнинг ҳақиқий қайталаниши кузатилган. Икки томонлама адреналэктомия натижасида ўткир БУБ этишмовчилиги эпизодлари ҳар 100 беморга-йилига 9,3 беморда (йилига 100 кузатувдан ҳар тўққизинчи беморда) кузатилган. Беморларнинг 21%ида Нелсон синдромини ривожлантурди. Узоқ муддатли ўлим (23 та тадқиқот, 690 бемор) операциядан кейинги биринчи йил давомида 46% ни ташкил этди, ўртача ўлим ёши АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми учун 62 ёш ва АКТГ-эктопик синдром учун 53 ёш [PubMed: 32645721].*

4.3. Бошқа даволаш

Радиацион даволаш усуллари (анъанавий нур терапияси, стереотактик радиохирургия, стереотактик радиотерапия, брахитерапия) жарроҳлик даволаш имкони бўлмаганда, ўсма тўлиқ олиб ташланмаса ва касалликнинг ремиссияси бўлмаса, шунингдек, қайталаниш содир бўлганда қўлланилади.

Нейрохирургик даволаш самарасиз ёки имконсиз бўлган беморларга радиация терапияси (радиотерапия, радиохирургия) тавсия этилади[PubMed: 30715394, PubMed: 27265184, PubMed: 29684108].

ИШОНЧЛИЛИК ДАРАЖАСИ В (далиллар даражаси 2)

Изоҳлар: *Стереотактик нурланиш таъсирининг замонавий усулларидан фойдаланилиши атрофдаги соғлом тўқималарга минимал таъсир кўрсатадиган ўсмага юқори дозали ионлаштирувчи нурланишни етказиб бериш имконини беради. Анъанавий радиация терапияси билан солиштирганда замонавий диагностика усулларининг юқори аниқлиги, 3D режаслаштириш тизимларидан фойдаланиш, радиация модуляцияси интенсивлигини ўзгартириш усулларидан фойдаланиш (IMRT) ва даволаниш пайтида беморнинг ҳолатини кузатиш (расм-қўлланма) ушбу даволашни самарали ва хавфсиз ҳисобланади [PubMed: 30715394].*

Стереотактик нурланиш усуллари - бу бош суягининг хиасматик-селлар минтақаси тузилмаларига ва бош суягининг асосига чўзилган инфилтратив ўсадиган аденомалари (оптик йўллар, кавернöz синуслар, қон томирлари. Виллизиев ҳалқаси) беморларни даволашда танлаш усули(биринчи даражали терапия). Нурланишдан кейин ўсма ўсишини назорат қилиш суръатлари умумий жарроҳлик резекция натижалари билан солиштириш мумкин (10 йиллик касалликсиз омон қолиш даражаси 90% дан ортиқ). АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми бўлган беморларда касалликнинг клиник ва лаборатор ремиссияси, катта адабиётларни ўрганишга кўра, 10-100% ҳолларда, ўртача 51,1% да кузатилади [PubMed: 27265184]. Стереотактик усул ёрдамида ремиссияга эришиш учун ўртача вақт 12 ойни ташкил қилади [PubMed: 29684108]. Адабиётларда касалликнинг ремиссиясига эришиш

тезлигини ошириш учун КС билан оғриган беморларда радиохирургия (30 Гй ва ундан кўп) ва радиация терапияси (54 Гй дан ортиқ) пайтида нурланиш дозасини ошириш тенденцияси мавжуд. Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, юқори дозаларни қўллаш беморларнинг 50 фоизида даволанишдан кейин 1 йил ичида асоратлар хавфи сезиларли даражада ошмаган ҳолда касалликнинг ремиссиясига эришишга ёрдам берди [PubMed: 29684108]

Радиация терапиясининг энг кўп учрайдиган асоратлари - бу турли муаллифларнинг фикрига кўра, даволанишдан 10 йил ўтгач, беморларнинг 30-90 фоизида учрайдиган гипопитуитаризмнинг ривожланиши. Бироқ, яқинда олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, стереотактик нурланишни режалаштиришда гипофиз беши ва гипофиз оёқчаси яхши визуализацияси ушбу асорат хавфини сезиларли даражада камайтириши мумкин. МРТда гипофиз беши тасвирланган 60 нафар беморда радиожарроҳлик даволаш натижаларини баҳолашда маълум бўлдики, гипофиз бешига 7,5 Гй гача, 7,6 дан 13,2 Гй гача ва 13,3 дан 19,1 Гй гача дозаларда нур билан даволанганда гипопитуитаризм билан касалланиш тез-тез учрайди (0%, 29% ва 39% мос равишда). Гипофиз бешига 19,1 Гй дан ортиқ дозаларда гипопитуитаризм билан касалланиш 83% ни ташкил этди [PubMed: 9666879].

Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, оптик нейропатиянинг ривожланиш хавфи стандарт радиация терапиясидан сўнг беморларда сезиларли даражада юқори ва 1-3% ни ташкил қилади ва кўрув нервининг темпорал радиацион некрози хавфи 0-2% ни ташкил қилади [PubMed: 23381030, PubMed: 33272904]. Гипофиз аденомасини радиожарроҳлик билан даволаш бўйича 34 та тадқиқотлар таҳлили кўрсатдики, радиация таъсирининг замонавий усулларида фойдаланиш оптик нейропатия, радиация некрози ва окуломотор нервларнинг нейропатиясини ривожланиш хавфини 1% ёки ундан камроқгача камайтириши мумкин [PubMed: 15008995]. Анъанавий ташқи гамма-терапияни қўллаганидан кейин 20 йил ўтгач, радиация таъсирида ўсмалар (менингиомалар, глиомалар, саркомалар ва бошқалар) ривожланиш хавфи 2% ни ташкил қилади. Радиожарроҳлик билан даволанган 5000 беморни қамраб олган энг йирик тадқиқотлардан бири шуни кўрсатдики, 10 йиллик кузатувдан сўнг янги ўсмани ривожланиш хавфи умумий популяцияга нисбатан юқори эмас [PubMed: 15008995].

Шундай қилиб, стереотактик нурланиш терапияси ва радиохирургиянинг замонавий усуллари КС билан оғриган беморларни даволашда радиация таъсирининг энг хавфсиз ва самарали усуллари ҳисобланади.

5. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Операциядан кейинги даврда тикланиш даври 3 ойдан 12 ойгача давом этади; Биринчи 3 ойда беморга кучли жисмоний фаолият таъқиқланади, кучли жисмоний фаолият интракраниал босимнинг ошишига олиб келиши мумкин. Бемор жарроҳлик муолажасидан сўнг 2 ҳафта давомида ҳар куни, сўнгра операциядан кейинги биринчи йил давомида ҳар 3 ойда, кейин йилига бир марта кузатилади; радиация даволашдан сўнг - сеансдан 3 ва 6 ой ўтгач, кейин - йилига бир марта кузатилади [PubMed: 28477735].

6. ПРОФИЛАКТИКА

Кушинг синдромининг асосий профилактикаси мавжуд эмас. Иккиламчи профилактика касалликнинг қайталанишини олдини олишдан иборат бўлиб, бунга гипофиз аденомасини радикал тарзда олиб ташлаш орқали эришилади.

7.КАСАЛИКНИНГ КЕЧИШИ ВА НАТИЖАСИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ҚЎШИМЧА МАЪЛУМОТЛАР

https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf

7.1. Кортизолнинг ортиқча ишлаб чиқарилиши натижасида ривожланган асоратларини аниқлаш ва уларни тузатиш

- Липид алмашинувининг бузилиши (гиперхолестеринемия,гипертриглицеридемия) - статинлар, фибратлар.

- Артериал гипертензия - комбинацияланган антигипертензив терапия, резистент гипертензия учун $\alpha 1$ -адреноблокаторлардан фойдаланиш.

- углевод алмашинувининг бузилиши - ҚДни даволаш бўйича тавсиялар бўйича гипогликемик дорилар, шу жумладан инсулин терапияси.

- Гипокалиемия: спиронолактон билан коррекция қилинади, калий препаратлари билан оғиз орқали ва томир ичига томчилатиб юборилади (соатига 10 ммол калий хлорид хавфсиз, умуман, томир ичига 2 г дан кўп бўлмаган миқдорда калий хлорид соатига секин). Қон зардободаги калий миқдори 2,5 ммол/л гача пасайганда калий препаратлари билан томир ичига юборилади.

- Стероид остеопороз ривожланиши натижасида енгил жисмоний юкланишда синишлар- касалликнинг узоқ давом этиши (3 ойдан ортиқ) ва кечкурун қонда юқори кортизол (700 Нмол/лдан кўпроқ) ва суткалик сийдик (2000 нмол/кун дан ортиқ) натижасида ривожланиб, бел оғриғи, бўй узунлигининг 2 см дан ортиқ пасайиши кузатилганда умуртқа поғонаси , беморларга рентгенографияси 2 проекцияда ўтказиш тавсия қилинади (Th4-L5). Кам шикастли синишлар ёки уларнинг юқори хавфи (касаллик давомийлиги ва гиперкортизолизмнинг юқори фаоллиги) мавжуд бўлганда, паст шикастли синишларнинг олдини олиш учун стероид остеопорозини даволаш учун дори-дармонларни буюриш тавсия этилади [PubMed: 10468966, PubMed: 17287413]. Даволашни бошлашдан олдин Д витамини танқислигини бартараф қилиш компенсацияси мажбурий ҳисобланади. Витамин Д препаратларини унинг метаболизми тезлашгани учун барча беморларга тавсия этилиши мумкин [PubMed: 10468966, PubMed: 17287413].

- руҳий тушқунлик ва бошқа аффектив касалликларни психиатр томонидан даволаниши.

- юкумли асоратларкузатилганда - комбинацияланган антибактериал терапия.

- қон ивиш тизимининг бузилиши (гиперкоагуляция, қон кетиш).

Ошқозон-ичак трактининг юқори қисмидаги ярали жараёнларни истисно қилиш: ошқозон-ичак трактида эрозив ва ярали жараёнларни аниқлашда ва протон насос блокаторлари билан даволашда ушбу дориларнинг стероидогенез блокаторлари, кетоконазол билан мос келмаслигини ёдда тутиш керак. Ошқозон-ичак трактининг кислоталилигини камайтирадиган дорилар билан бир вақтда қўлланганда кетоконазол сўрилмайди.

7.2. Кушинг синдроми ва ҳомиладорлик

Фаол КС бўлган беморларда ҳомиладорлик жуда кам учрайди, чунки бу беморларда аменорея тез-тез учрайди. Линдсай ва бошқа олимлар ҳар хил этиологиянинг эндоген гиперкортизолизм фонида кузатилган 136 нафар ҳомиладорлик ҳолатини тасвирланган, кўпинча ҳомиладорлик кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти ўсмаси мавжудлигида кузатилган, КС билан касалланган беморлар эса тавсифланган ҳолатларнинг атиги 33% ни ташкил этган [PubMed: 11751070]. 2014 йил учун гипоталамус-гипофиз минтақаси ўсмаларининг Россия реэстрига кўра, КС туфайли ҳомиладорликнинг жами 22 та ҳолати қайд

этилган. Мутахассисларнинг фикри ва адабиёт маълумотларига кўра, КС билан ҳомиладорлик спонтан аборт, интраутерин ўсишнинг кечикиши, эрта туғилиш (50% дан ортиқ ҳолларда), перинатал ўлим (25% ҳолларда) каби асоратлар билан боғлиқ [PubMed: 11751070, PubMed: 20022992]. Баъзи экспертларнинг фикрига кўра, юқори ҳомила ўлими янги туғилган чақалоқларда онанинг гиперкортизолизи туфайли болада буйрак усти этишмовчилигининг ривожланиши билан боғлиқ [PubMed: 20089548]. Бошқа тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, кортизол плацента тўсиғидан ўтишда парчланади ва юқори ҳомила ўлими плацента этишмовчилиги ва гиперкортизолизм билан боғлиқ тизимли асоратлар билан боғлиқ [PubMed: 11751070, PubMed: 33830940].

Ҳомиладорлик даврида гиперкортизолизмнинг асоратлари кучайиши мумкин. КС билан оғриган беморларда ҳомиладорлик кўпинча оғир гипертензия, гипергликемия, преэклампсия ва эклампсия, оппортунистик инфекциялар, яраларнинг ёмон битиши, стероид остеопорози туфайли паст шикастли синишлар ва оғир миопатия билан кечади [PubMed: 20022992, PubMed: 33830940]. Ҳомиладорлик - бу функционал гиперкортизолизм ҳолати, шунинг учун ҳомиладорлик даврида КС ни ташхислаш (агар ташхис илгари аниқланмаган бўлса) қийин. СКК даражаси одатда ҳомиладорлик пайтида кўтарилади, бу эса фармакологик тестларни ўтказишни қийинлаштиради. Бироқ, соғлом ҳомиладор аёлларда кортизол секрециясининг циркад ритми сақланади [PubMed: 16914933], шунинг учун кечкурун сўлакдаги ёки қонда кортизолнинг юқори даражаси, циркад ритмнинг йўқолиши энг патогномоник тест ҳисобланади [PubMed: 33830940].

Ҳомиладорлик даврида КСда мақсадли медикаментоз давони буюрмасдан гипертензия, углевод алмашинуви бузилиши ва бошқа асоратларни тузатишга қаратилган симптоматик терапия тавсия этилади. Миянинг МРТ текшируви туғилишдан кейин қилдилади. Касалликнинг прогрессив ва оғир шаклида бўлса, стероидогенез блокаторларини, асосан метирапонни қисқа муддатли қўллаш мумкин [PubMed: 33830940]. Линдсай ва бошқалар. ЭГ учун дори-дармонларни даволашнинг 20 та ҳолати ҳақида хабар берди. Метирапон кўп ҳолларда буюрилган ва одатда яхши муҳосаба қилинган. Муаллифнинг таъкидлашича, даволаш преэклампси билан боғлиқ, аммо бу ҳолда сабаб-таъсир муносабатларини ўрнатиш қийин. Кетоконазол КС билан касалланган аёлларда учта ҳомиладорликда муваффақиятли қўлланилган, аммо каламушларда ўтказилган тадқиқотларда препарат тератоген эди [PubMed: 20022992, PubMed: 33830940]. Шунинг учун кетоконазолни фақат ўта оғир ҳолатларда, ҳаёт учун хавfli шароитларда ёки метирапонга нисбатан қарши кўрсатмада тавсия қилиш мумкин. Италия тадқиқот маркази каберголиндан муваффақиятли фойдаланди**.

Иккинчи триместрда нейрохирургик аралашув мумкин. Учинчи триместрда дори-дармонларни даволаш кўпроқ асосли ҳисобланади, агар онанинг ҳаёти хавfli остида бўлса ёки учинчи триместрда жарроҳлик йўли билан туғиш иккинчи триместрда мумкин [PubMed: 33830940]. Ремиссияга эришгандан кейин КС ҳомиладорларда, агар гормонал этишмовчилик мавжуд бўлса, гипопитуитаризмда ўринбосар гормонал терапияси нуқтаи назаридан муҳокама қилинади. Бундан ташқари, касалликнинг қайталаниши эҳтимоли бор, шунинг учун беморларни диққат билан кузатиб бориш керак.

Шундай қилиб, КС билан касалланган ҳомиладор беморлар, шунингдек, янги ташхис қўйилган КС билан ҳомиладор аёллар доим тиббий назорат остида бўлиши керак. Ҳомила ва она учун асоратлар эҳтимоли юқори бўлганлиги сабабли, Кушинг синдромининг фаол босқичи бепуштликнинг сабаби бўлган аёлларга ёрдамчи репродуктив технологиялар тавсия этилмаслиги керак.

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари

https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf

	Сифат мезонлари	Далилларнинг ишончлилик даражаси	Тавсияларнинг ишончлилик даражаси
Ходисаларга асосланган сифатни баҳолаш мезонлари			
1	Қуйидаги тадқиқотлардан икkitаси ўтказилади: Тунги сўлакдаги кортизол даражасини аниқлаш, дексаметазон билан кичик тест, суткалик сийдикдаги кортизол даражаси, қондаги кортизол миқдори	A	1 (1a)
2	Қондаги адренкортикотроп гормон миқдорини аниқлаш	A	1 (1b)
3	Магнит-резонанс томография ўтказилади (агар қондаги адренкортикотроп гормон 10 пг/мл га тенг ёки ундан кўп даражада)	B	1 (1b)
4	Компьютер томографияси ўтказилади Буйрак усти безлари ёки ретроперитонеал соҳа ультратовуш текширув (қонда адренкортикотроп гормон даражаси 10 пг/мл дан кам)	IN	1 (1a)

Жарроҳлик аралашуви: амбулатор шароитда олиб борилмайди

Клиник тавсиялар қуйидаги мавжуд консенсус ва тавсияларга асосланган:

- Дедов И.И. ва Мелниченко Г.А., томонидан таҳрирланган Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган Иценко-Кушинг касаллиги бўйича услубий тавсиялар. 2016 йил нашри.
- Америка Эндокринологлар Ассоциациясининг эндоген гиперкортизолизм диагностикаси бўйича клиник кўрсатмалар, 2008 йил [PubMed:: 32130815] нашри;
- 2021 йилда чоп этилган АКТГга боғлиқ эндоген гиперкортизолизмни даволаш бўйича халқаро консенсус маълумотлари [PubMed: 29574994].

Тавсиялар учун далил базаси Кокрайн кутубхонаси, ЭМБАСЕ ва МЕДЛИНЕ маълумотлар базалари ҳамда электрон кутубхонага киритилган нашрлар эди. Изланиш давомийлиги 10 йилдан ортиқ давом этди.

КС билан оғриган беморлар узоқ муддатли яшаш жойидаги эндокринолог томонидан умрбод кузатувда бўлишлари керак. Шунингдек, касалликнинг тизимли асоратларини ўз вақтида даволаш ва ривожланишининг олдини олиш учун уларни кузатиб бориш керак.

Баённомада тавсифланган диагностика ва даволаш усуллари ва даволаш самарадорлиги ва хавфсизлиги кўрсаткичлари

- Касалликнинг бир қатор клиник белгиларининг пасайиши ёки йўқолиши:
- Бош оғриғини камайтириш,
- Озиш
- Иш қобилиятини ошириш;
- Репродуктив функцияни тиклаш.
- АКТГ даражасини, кортизол ритмини, 24 ССКни нормаллаштириш

Кушинг синдроми билан оғриган беморнинг йўл харитаси

Шикоятлар: ой шаклидаги юз, тана вазнининг ортиши, танадаги чўзилиш белгилари, пустилар тошмалар, қон босими ортиши, ҳайз даврининг бузилиши, либидонинг пасайиши, куч, бепуштлиқ.

Клиник текширув. Антропометрия, ташқи текширув, беморнинг фотосуратларидан ташқи кўринишдаги ўзгаришларни ўрганиш, қон босими ва пульсни ўлчаш.

СП:

умумий қон рўйхати, сийдик тести, қон

МПСП/СРҲ:

Умумий қон ва сийдик таҳлили, қондаги глюкоза, ЭКГ, бош суягининг латерал рентгенографияси (селла турсиса), кўкрак қафаси рентгенографияси, офталмолог, невролог, уролог, гинеколог маслаҳати

ОЭД:

Умумий қон ва сийдик таҳлили, қондаги глюкоза, ЭКГ, гипофиз безининг МРТ текшируви, кўкрак қафаси рентгенограммаси, буйрак усти безларининг калконсимон без, ички органлар, ультратовуш текшируви, АСТ, эркинТ4, кортизол ритми, суткалик сийдикдаги кортизол миқдори, пролактин, тестостерон. офталмолог, невролог, уролог, гинеколог билан маслаҳатлашиш

РИЭИАТМ: Умумий қон ва сийдик таҳлиллари, қон шакар, ЭКГ, гипофиз безининг МРИ, кўкрак қафаси рентгенограммаси, буйрак усти безларининг МССТ, калконсимон без, ички органларнинг ультратовуш текшируви, АСТХ, қундалик сийдикда кортизол, пролактин, ЛХ, ФШ, фТ4, ТШ, кортизол ритми, пролактин, тестостерон, этрадиол. ЭчоЕКГ, қон томирларининг доплерографияси. мия БДП, МДП тестини ўтказиш. Дессмопресин тести. офталмолог, невролог, уролог, гинеколог, психотерапевт, ЛОР билан маслаҳатлашув

Дори-дармонларни даволаш

*Радиацион терапия:
Онкология маркази ва филиаллари*

*Жарроҳлик даволаш:
РИЭИАТМ*

СП: терапияни кузатиш ва назорат қилиш

МПСП/СРҲ: терапияни кузатиш ва назорат қилиш

ЭД ва РИЭИАТМ:

дофамин агонистлари, сандостатин аналоглари, адренал стероидогенез ингибитори

4. Режлалаштирилган стационар даво учун кўрсатмалар

1. КС ташхисини тасдиқлаш ва даволаш тактикасини аниқлаш зарурияти, вилоят эндокринология бўлимига режлалаштирилган касалхонага ётқизиш

2. Жарроҳлик даволаш (нейронавигация назорати остида трансанал аденомектомия) - ихтисослаштирилган нейрохирургия бўлимларида стационар шароитда. Касалхонага ётқизиш давомийлиги ўртача 14 дан 21 кунгача.

3. Кушинг синдроми асоратларини динамик кузатиш ва даволаш - минтақавий ихтисослаштирилган эндокринологик ёки терапевтик бўлимига касалхонага ётқизиш (5 - 14 кун)*

4. Агар керак бўлса, беморга гамма терапияси курсини ўтказиш (6-7 ҳафта)

8. СТАЦИОНАР ДАРАЖАДА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ

8.1. Номедикаментоз даво: Парҳезга риоя қилиш (рационда секин ҳазм бўладиган углеводларни ўз ичига олган озиқ-овқатларнинг устунлиги).

8.2. Медикаментоз даволаш

Консерватив терапия кўпинча жарроҳлик ва (ёки) радиация даволашга кўшимча сифатида ёки асосий даволаш усули сифатида қўлланилади ва узоқ вақт давомида кўпинча умрбод амалга оширилади. Жарроҳликдан кейин биокимёвий назоратга эриша олмаган беморларга дори терапияси тавсия этилади (1А). Бирламчи медикаментоз терапия жарроҳликка қарши кўрсатма бўлганда ёки жарроҳликдан бош тортганлар учун буюрилади ва паст самарадор ҳисобланади(2Б).

Ҳозирги вақтда КСни даволаш учун учта тоифадаги дорилар қўлланилади:

- Марказий таъсир қилувчи препаратлар (аденомага таъсир қилади)
- Кортизол синтезини блоклайдиган препаратлар
- Прогестерон ва глюкокортикоид рецепторларини рақобатбардош тарзда блокировка қилувчи препаратлар.

Жадвал 9

Кушинг синдромини даволаш учун ишлатиладиган препаратлар таснифи:

дозалари ва далиллар даражаси

https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezn_icenko-kushinga.pdf

Препарат	Доза	Даража
<i>Марказий таъсир қилувчи дорилар (аденомага таъсир қилади)</i>		
Пасиреотид**	0,6-0,9 мг дан кунига икки марта тери остига	II B

Каберголин**	0,5-7,0 мг дан ҳафтасига икки мартаба буюрилади	II C
Кортизол синтезини блоклайдиган препаратлар		
Кетоконазол	қунига 400-1200 мг (2-3 мартага бўлиб буюрилади)	III C
Метирапон	қунига 1,0-4,5 г дан (4 марта қабул қилишга бўлиб буюрилади)	III C
Аминоглутетимид	Қунига 500-2000 мг	III D
Этомидат ИИИ Д	0,03 мг/кг ИВ bolus + соатига 0,30 мг/кг	III D
Митотан	Қунига 2-4г	III D
Осилдростат (ОС) ИИИ Д		III D
Прогестерон рецепторларини рақобатбардош тарзда блокировка қилувчи дорилар ва		
Глюкокортикоидлар Мифепристон ИИ C	Қунига 300-1200 мг	II C

* - клиник баённома матнида ушбу дори воситаларига (*) белги қўйилади ва препаратнинг Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаганлиги тўғрисидаги маълумотлар кўрсатилади. Ўзбекистон Республикасида рўйхатдан ўтмаган дори воситаларининг клиник баённомасига киритилиши бепул тиббий ёрдамнинг қафолатланган ҳажми доирасида ва мажбурий ижтимоий тиббий суғурта тизимида тўловни қоплаш учун асос бўлмайди.

Кейинги амалиётлар

- Жарроҳлик даволаш ва радиация терапиясидан сўнг бемор яшаш жойидаги эндокринолог томонидан кузатилади ва керак бўлганда кўрсатмаларга мувофиқ патогенетик терапия тавсия қилинади.
- Операциядан кейинги мониторинг
- Операциядан кейинги эрта даврда (5-8 кун) белгиланган даволаш самарадорлиги гормонал мониторинг-АКТГ, кортизол ритми ва суткалик сийдикда кортизолни аниқлаш орқали баҳолашдан иборат.
- 3, 6 ва 12 ойдан кейин ва кейин чорақда бир марта АКТГ, кортизол ритми ва суткалик сийдикда кортизол аниқланади.
- Радиация терапиясини олган беморларда ТТГ, эркин Т4, АКТГ, кортизол, ФСГ, ЛГ, жинсий гормонлар, пролактин йилига бир марта аниқланади ва керак бўлганда ўринбосар гормонал терапия ўтказилади.
- 6-12 ойдан кейин нейрохирург, КТ ва МРТ томонидан кузатув.
- Кўришни назорат қилиш учун йилига бир марта офталмолог томонидан текширув.
- Кушинг синдромининг асоратлари (қандли диабет, артериал гипертензия, коронар артерия касаллиги ва бошқалар.) диагностикаси ва даволаш -

Беморлар учун маълумот

Гиперкортизолизм- кортизол гормонининг кўпайиши натижасида юзага келадиган кам учрайдиган касаллик. Кортизол одатда буйрак усти безлари (буйраклар устида жойлашган эндокрин безлар) томонидан ишлаб чиқариладиган гормондир. Кортизол тананинг деярли барча тўқималарига таъсир қилиш орқали одамларга турли хил стрессли вазиятларга (масалан, касаллик) жавоб беришга имкон беради. Бу буйрак усти безлари томонидан, асосан, циркад режим асосида (эрта тонгда максимал ва кечкурун унинг секрецияси минимал) ишлаб чиқарилади. Кортизол ишлаб чиқарилиши гипофиз гормони - АКТГ (адренкортикотроп гормон) назорати остида бошқарилади;

Гиперкортизолизмнинг сабаблари нима?

Қонда кортизолнинг кўпайишининг учта асосий сабаби бор:

- АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГга боғлиқ КС) - миянинг асосидаги гипофиз безининг яхши ўсмаси (аденомаси) томонидан АКТГ ишлаб чиқаришнинг кўпайиши. Ҳаддан ташқари АКТГ буйрак усти безлари томонидан кортизол ишлаб чиқаришни кўпайишига олиб келади. АКТГга боғлиқ КС аёллар орасида эркакларга нисбатан кўп учрайди.

- АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми (АКТГга боғлиқ бўлмаган КС) - кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти безлари пўстлоғининг ўсма хужайралари томонидан ортиқча миқдорда кортизол ишлаб чиқарилади.

- АКТГ-эктопирланган Кушинг синдром – (АКТГ эктопик КС) бошқа тўқима ўсма (ўпка, тимус, ошқозон ости беши ва бошқалар) томонидан АКТГ ишлаб чиқарилганда ва унинг таъсирида буйрак усти безлари томонидан ортиқча кортизол ишлаб чиқарилиши билан кечади.

Гиперкортизолизм кортизолнинг синтетик аналоглари – глюкокортикоидларни (оғиз орқали, терида суртиш, инъекцион, шу жумладан интраартикуляр) узоқ вақт қўллаганда юзага келиши мумкин, шунинг учун яқинда қўллаган барча дорилар ҳақида шифокорингизга хабар беришингиз керак.

Шуни таъкидлаш керакки, гиперкортизолизм белгиларининг энг кенг тарқалган сабаби турли хил дориларнинг бир қисми сифатида глюкокортикоид гормонларининг юқори дозаларини қабул қилишдир. Бу ҳолат экзоген гиперкортизолизм деб аталади. Шифокор билан боғланишдан олдин, беморнинг сўнгги бир неча ой ичида қабул қилган барча дри таблеткалари, инъекциялари, малҳамлари ва томчиларини ёзишингиз ва улардаги глюкокортикоид таркибини таҳлил қилишингиз керак.

Гиперкортизолизмнинг белгилари қандай?

Гиперкортизолизмнинг энг характерли белгилари:

- Ёғ тўпланиши туфайли тана вазни ортиши -асосан қорин девори атрофида, гавдининг юқори қисмида, кураклари ўртасида (климактерик дўнглик), бўйин ва юзда (ойсимон юз) ёғ тўқимаси йиғилиши кузатилади;

- Қоринда, сонда, кўкрак соҳасида, қўл терисида тўқ бинафша тери ёриқлари (стриялар);

- Терининг юпкалашиши ва нозикланиши (тез-тез кўкаришлар пайдо бўлади);

- Кесиш, ҳашарот чақиши ва инфекциялар натижасида юзага келган жароҳатларнинг секин битиши;

Аёллар орасида:

- Тана ва юздаги тукларнинг кўпайиши ёки қалинлашиши (Гирсутизм);

- Ҳайз циклининг тартибсизлиги ёки йўқлиги (олигоменорея ёки аменорея).

Эркаклар учун:

- Жинсий ҳошишнинг пасайиши;
- Фертиликнинг пасайиши (фарзанд кўриш қобилияти пасайиши);
- Эректил дисфункция.

Умумий симптомлар:

- Умумий заифлик;
- Мушаклар кучсизлиги, мушак массасининг йўқолиши;
- Депрессия, хавотир, асабийлашиш;
- Ҳиссий лабиллик (кайфиятнинг ўзгарувчанлиги);
- Ақлий қобилиятнинг пасайиши;
- Қон босимининг ошиши ёки мавжуд юқори қон босимининг ёмонлашиши;
- Қандли диабетга олиб келиши мумкин бўлган глюкоза толерантлигининг бузилиши;
- Бош оғриғи;
- Суяк мустақамлигининг пасайиши билан намоён бўлувчи суяк зичлигининг (остеопороз), бу эса синишларга олиб келиши мумкин (умуртқалар, ковурағалар).

Гиперкортизолизм қандай аниқланади?

Баъзида гиперкортизолизмга шубҳа қилиш - беморнинг ўзига хос кўриниши (диспропорционал семириш) ва терининг ҳолати (юпқалашиши, нозиклиги, тери ёриқларининг мавжудлиги) асосида, аммо касаллик сабабини аниқлаш жуда қийин.

Гиперкортизолизм сабаби. Гиперкортизолизмнинг сабабларини аниқлаш ва излаш учун одатда қуйидаги тадқиқотлар ўтказилади:

- Сўлак, қон ва сийдикдаги гормонлар миқдорини аниқлаш: Сийдикни текшириш учун сиздан 24 соат давомида сийдик тўплашингиз сўралади. Кечқурун ёки махсус тестлар пайтида (кортизол учун қон тестини ўтказиш арафасида 1 мг дексаметазонни қабул қилгандан кейин) қондаги кортизол миқдори аниқланади. Эрталаб оч қоринга ҳеч қандай намуналарсиз кортизол ёки АКТГ миқдорини текшириш мантиқий эмас, бу тест информацион эмас.

- Сўлак таҳлили. Кортизол даражаси одатда кун давомида кўтарилади ва кечга тушади; тунги 23:00 -24:00 соатда кортизол даражаси одатда энг паст даражада бўлади. Бемор 23:00 да сўлакни мустақил равишда тўплайди. Бу кунда стрессдан қочиш, чекмаслик, спиртли ичимликларни истеъмол қилмаслик тавсия қилинади. Сўлакни тўплашдан 30 дақиқа олдин сиз озиқ-овқат ёки суюқлик истеъмол қилмаслигингиз керак (оддий сувдан ташқари) ва қон ёки тиш пасталари таркибидаги моддалар сўлак ичига тушмаслиги учун тишларингизни ювмаслигингиз керак. Кечаси кортизол даражасининг пасайишининг йўқлиги гиперкортизолизмнинг ўзига хос белгисидир.

- Гиперкортизолизм сабабини топиш. Дастлабки тестлар натижаларига кўра, АКТГ миқдорини аниқлаш, гипофиз безини визуализацион текшириш усуллари - МРТ ва баъзи ҳолларда - кўкрак ва қорин бўшлиғининг МСКТ текшируви. Одатда, гипофиз безидаги ҳосилани аниқлаш учун магнит-резонанс томография (МРТ) амалга оширилади. Қорин бўшлиғи ва кўкрак қафаси органларини КТ текшириш одатда томир ичига контраст модда билан компьютер томографияси (КТ) ёрдамида амалга оширилади. Шифокор, шунингдек, гастро- ва колоноскопияни ҳам буюриши мумкин.

- Пастки тошли синуслардан танлаб қон олиш. Агар юқоридаги текширувлардан сўнг АКТГ секрецияси ортиши манбаи аниқланмаса, бу амалга оширилади. Юпқа найча (катетер) феморал веналар орқали бошнинг томирларига киритилади, бу орқали қон гипофиз безидан (тошли синуслар) оқади. Шу билан бирга, АКТГни аниқлаш учун ўнг ва чап тошли

синуслардан ва тирсак венадан қон олинади. Петросал синуслар ва тирсак вена ўртасидаги АКТГ концентрациясининг фарқи гипофиз аденомасининг мавжудлигини кўрсатади.

Гиперкортизолизм қандай даволанади?

Гиперкортизолизмни даволаш қондаги юқори кортизол даражасини камайтиришга қаратилган.

Даволаш усулини танлаш касалликнинг сабабига боғлиқ.

- **Жарроҳлик аралашуви.** АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми учун нейрохирургик гипофиз аденомасини бурун орқали олиб ташлаш амалга оширилади (трансназал аденомектомия). Агар буйрак усти бези, ўпка, ошқозон ости бези ва бошқаларнинг ўсмаси аниқланса, улар тананинг ушбу соҳасидаги операцияларга ихтисослашган жарроҳ томонидан олиб ташланади. Жарроҳликдан сўнг сиз бир мунча вақт гидрокортизон ёки кортизон препаратларини қабул қилишингиз керак бўлиши мумкин, аммо кўп ҳолларда, вақт ўтиши билан буйрак усти безлари томонидан кортизол ишлаб чиқарилиши тикланади. Баъзида гидрокортизон ёки унинг синтетик аналоглари билан умрбод ўринбосар гормонал терапия ҳам талаб қилинади.

- **Радиацион даволаш.**

Агар гипофиз ўсмасини тўлиқ олиб ташлаш мумкин бўлмаса ёки операцияга қарши кўрсатмалар мавжуд бўлса, беморни нур билан даволашга юбориш мумкин - гипофиз безини рентген нурлари (Новалис қурилмаси) ёки гамма нурланиши (Гамма Кнiffe қурилмаси) билан нурлантириш. Одатда, даволаниш битта процедурадан иборат. Катта дозада нурланиш бир вақтнинг ўзида турли нукталардан ўсмага йўналтирилади, шунда соғлом мия тўқималари минимал миқдордаги нурланишни олади. Даволашнинг таъсири фақат бир неча ойдан кейин (6 ойдан 2 йилгача) намоён бўлади, шунинг учун қўшимча медикаментоз терапия керак бўлади.

- **Медикаментоз даво.**

Кушинг синдромини даволаш учун рўйхатга олинган ва ўсмага таъсир кўрсатадиган ягона дори бу пасиреотид** бўлиб, у тери остига инъекция шаклида қўлланилади, препаратнинг таъсири ўсмадаги рецепторлар орқали амалга оширилади. Бундан ташқари, буйрак усти безлари томонидан кортизол ишлаб чиқаришни блокировка қилувчи препаратлар қўлланилади - кетоконазол. Препаратлар билан даволаш бошқа даволаш усуллари самарасиз бўлганида, амалга оширишнинг иложи бўлмаганда ёки гиперкортизолизмнинг аниқланган сабаби бўлмаганда буюрилади. Баъзида бир нечта даволаш усуллари кетма-кет ёки биргаликда қўлланилади. Агар уларнинг ҳеч бири самарали бўлмаса ёки ҳаёт учун хавфли асоратлар билан оғир гиперкортизолизм мавжуд бўлса, шифокор иккала буйрак усти безларини олиб ташлашни тавсия қилиши мумкин (икки томонлама адреналектомия). Ушбу процедура ортиқча кортизол ишлаб чиқаришни тезда йўқ қилади, лекин глюкокортикоидларни (гидрокортизон, кортизон) ва минералокортикоидларни (флудрокортизон) доимий (умр бўйи) қўллашни талаб қилади.

**“КУШИНГ СИНДРОМИ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ
ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАРИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ
КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

Тошкент – 2025 йил

1.1 КХТ-10 бўйича кодлар:

Кушинг синдроми (E24)

E 24.0	АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми гипофизар этиологияли (гипофиз беzi томонидан АКТГ гиперсекрецияси, гипофизар сабабли гипердренокортицизми, кортикотропинома);
E24.1	Нельсон синдроми
E24.3	Эктопик АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ эктопирланган Кушинг синдроми) кортиколиберин ёки АКТГ чиқарадиган нейроэндокрин тизим ўсмалари ёки бошқа аъзолар хавфли ўсмалари (ўпка, айрисимон без, ошқозон ости беzi, қалқонсимон без, мойк, тухумдон, простата, қизилўнгач, ичак в .б.)
E24.4	Спиртли ичимликлар оқибатида пайдо бўлган Кушингоид синдром;
E24.8	Кушинг синдром белгилари билан кечувчи бошқа ҳолатлар (АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми, кортикостерома) –автоном кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти беzi пўстлоқ қисмида ўсмаси.
E24.9	Этиологик сабаби аниқланмаган Кушинг синдроми

<https://mkb-10.com/index.php?pid=3112>

4.1 КХТ-11 бўйича кодлар:

5A70.0	АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми гипофизар этиологияли (гипофиз беzi томонидан АКТГ гиперсекрецияси, гипофизар сабабли гипердренокортицизми, кортикотропинома);
5A70.3	Нельсон синдроми
5A70.1	Эктопик АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ эктопирланган Кушинг синдроми) кортиколиберин ёки АКТГ чиқарадиган нейроэндокрин тизим ўсмалари ёки бошқа аъзолар хавфли ўсмалари (ўпка, айрисимон без, ошқозон ости беzi, қалқонсимон без, мойк, тухумдон, простата, қизилўнгач, ичак в .б.)
6C40	Спиртли ичимликлар оқибатида пайдо бўлган Кушингоид синдром;
E25.3	Кушинг синдром белгилари билан кечувчи бошқа ҳолатлар (АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми, кортикостерома) –автоном кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти беzi пўстлоқ қисмида ўсмаси.
5A70.Z	Этиологик сабаби аниқланмаган Кушинг синдроми

<https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136>

1.2 Асосий қисм

Кириш Эндоген Кушинг синдроми (КС) кам учрайдиган касаллик бўлиб, учраш частотаси йилига миллион аҳолига нисбатан 0,7-2,4ни ва тарқалиши 39-79 тани ташкил

килади (Pituitary (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>). Эндоген гиперкортизолизм АКТГ га боғлиқ (80-85%) ва АКТГ га боғлиқ бўлмаган (15-20%) КС га таснифланади. Гипофиз аденомаси (шунингдек, нейроэндокрин гипофиз ўсмаси (PitNet)) бу АКТГ секрециясининг энг кўп учрайдиган (75-80%) сабаби ҳисобланади. АКТГ га боғлиқ КС ҳолатларининг 90% дан ортиғига микроаденомалар сабаб бўлади (*Eur J Endocrinol* 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-027). 40-50% ҳолларда гипофиз ўсмасини аниқ кўриш қийин бўлиши мумкин. Бундан ташқари, гипофиз безининг инциденталомаси ташхисни қийинлаштириши мумкин (*Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/эр.2013-1048). Швеция Миллий беморлар реестри (1987-2013) маълумотларига асосланган тадқиқотда КС билан касалланган 502 нафар бемор таҳлил қилинганда ўртача ёш 43 ёшни ташкил этган ва аёллар кўпроқ касалланган (77%) ҳолатлар) (*Ланцет*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1).

Шундай қилиб, КС кўплаб муаллифлар томонидан юрак-қон томир асоратлари туфайли оғир касаллик сифатида тасвирланган. Касаллик сурункали кортизол таъсири натижасида гипертензия, гипергликемия, семириш ва тромбоемболия каби бир қатор асоратларга олиб келади. КС билан боғлиқ бўлган асосий қон томир ўзгариш эрта атеросклероз ҳисобланади [*Клин Эпидемиол*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336].

1.3.Таъриф

Кушинг синдроми (КС; эндоген гиперкортицизм)- организмда глюкокортикоидлар (ГК) миқдорининг ошиши ва уларнинг барча орган ва тўқималарни шикастлаши оқибатида ривожланган ўзига хос симптомлар комплекси билан кечувчи, оғир нейроэндокрин касалликдир. Эндоген КС -буйрак усти безлари, гипофиз беи ёки бошқа органларнинг шикастланиши (эктопик) туфайли кортикостероидларнинг узоқ қақт давомида юқори миқдорда эндоген ишлаб чиқарилиши натижасида юзага келадиган клиник белгилар мажмуасидир. Гиперкортицизм касалликнинг фаол ёки ремиссия босқичидан қатъий назар, беморларнинг саломатлиги ва ҳаёт сифати даражасига салбий таъсир кўрсатиши исботланган. Бундан ташқари КС оғирлиги касаллик билан оғриган беморлар орасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи юқорилиги билан боғлиқ.

2.Тиббий аралашувлар:

- Гипофиз ўсмасини жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш
- Гипофиз ўсмаси учун нур терапияси
- Медикаментоз терапияси
- Гормонлар даражасини аниқлаш - АКТГ, кортизол ритми, суткалик сийдикда кортизол. Зарур бўлса пролактин, ТТГ, эркин Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерон, Э2 даражасини ўрганиш тавсия этилади.
- Визуализация тадқиқот усулларини амалга ошириш - Турк эгари соҳаси магнит резонанс томографияси, Буйрак усти безлари компьютер томографияси
- Агар хиазманинг сиқилишига шубҳа бўлса (МРТ бўйича) ёки тегишли шикоятлар мавжуд бўлса, кўриш фаолияти ва кўриш майдонларини текшириш тавсия этилади.

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари

	Сифат мезонлари	Иш фаолиятини баҳолаш
1	Гормонал кўрсаткичлар нормаллашуви	Ҳа/Йўқ
2	Ўсма ўлчамининг кичрайиши	Ҳа/Йўқ

3	Тизимли асоратларни бартараф қилиш ва рецидивлар йўқлиги	Ҳа/Йўқ
4	Асосий касалликни ремиссиясига эришиш ва асоратлар ҳолатини яхшилаш орқали бемор ҳаёт сифати даражаси яхшиланишига эришиш	Ҳа/Йўқ

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш бўйича тавсияларнинг ишончлилик даражаси

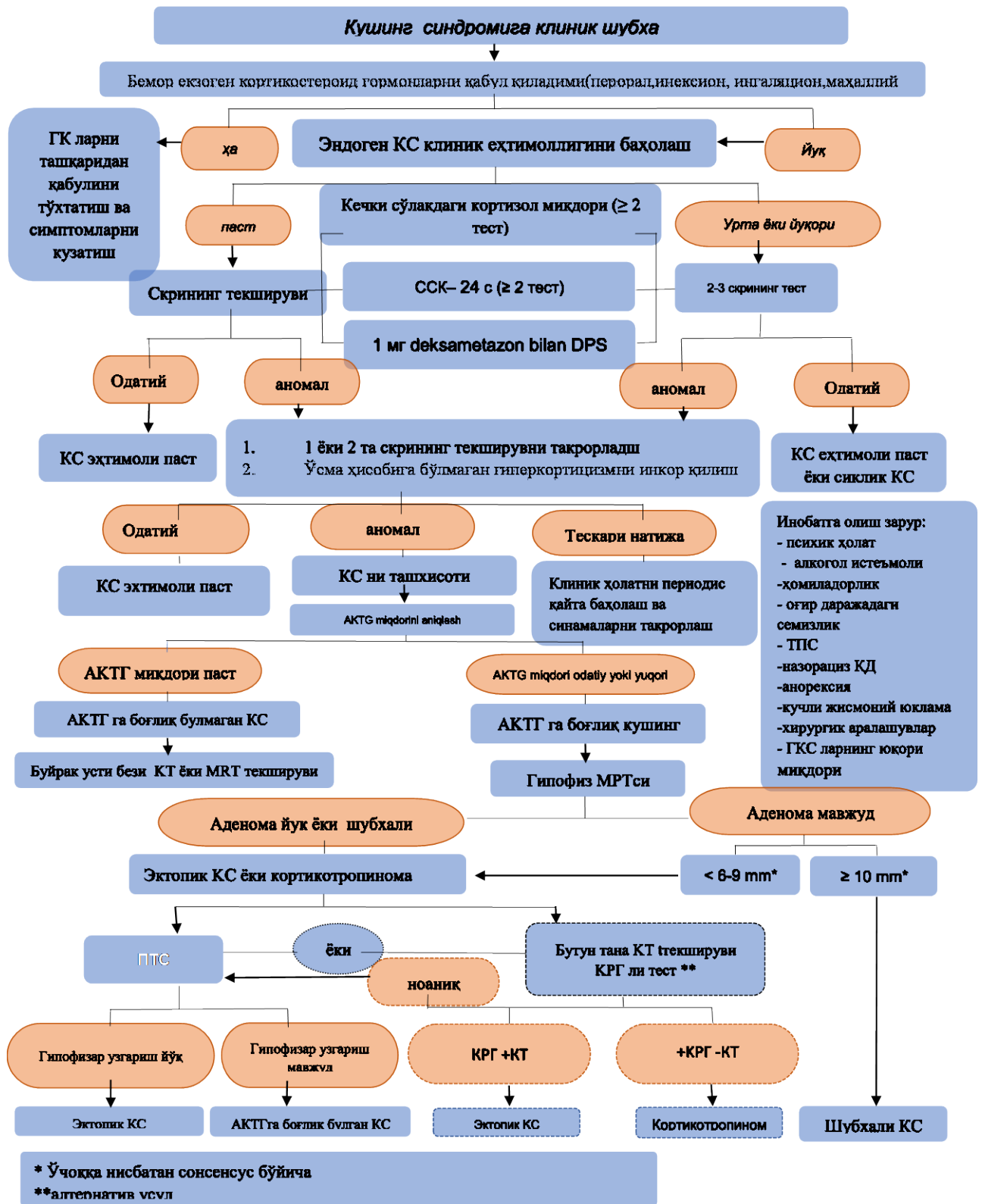
	Сифат мезонлари	Тавсияларнинг ишончлилик даражаси
1	Гормонал кўрсаткичлар нормаллашуви	A1
2	Ўсма ўлчамининг кичрайиши	A1
3	Тизимли асоратларни бартараф қилиш ва рецидивлар йўқлиги	C2
4	Асосий касалликни ремиссиясига эришиш ва асоратлар ҳолатини яхшилаш орқали бемор ҳаёт сифати даражаси яхшиланишига эришиш	C2

ИЛОВА

1 Илова

Кушинг синдроми билан беморларни олиб бориш алгоритми

Қисқартмалар: АКТГ – адренкортикотроп гормон. КБО- кортикостероид боғловчи оқсил, АКТГ га боғлиқ КС- АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми КРГ – кортикотропин рилизинг гормон; КС – Кушинг синдроми; КТ – Компютер томография, Д - дексаметазон; ҚД – қандли диабет; ДПС – дексаметазон билан пасайтириш синамаси; ГК - глюкокортикоидлар; ПЦ – пастки тошсимон синусдан қон олиш синамаси.МРТ – магнит резонанс томография; ТПС-тухумдон поликистози синдроми; ССК – суткалик сийдикдаги кортизол



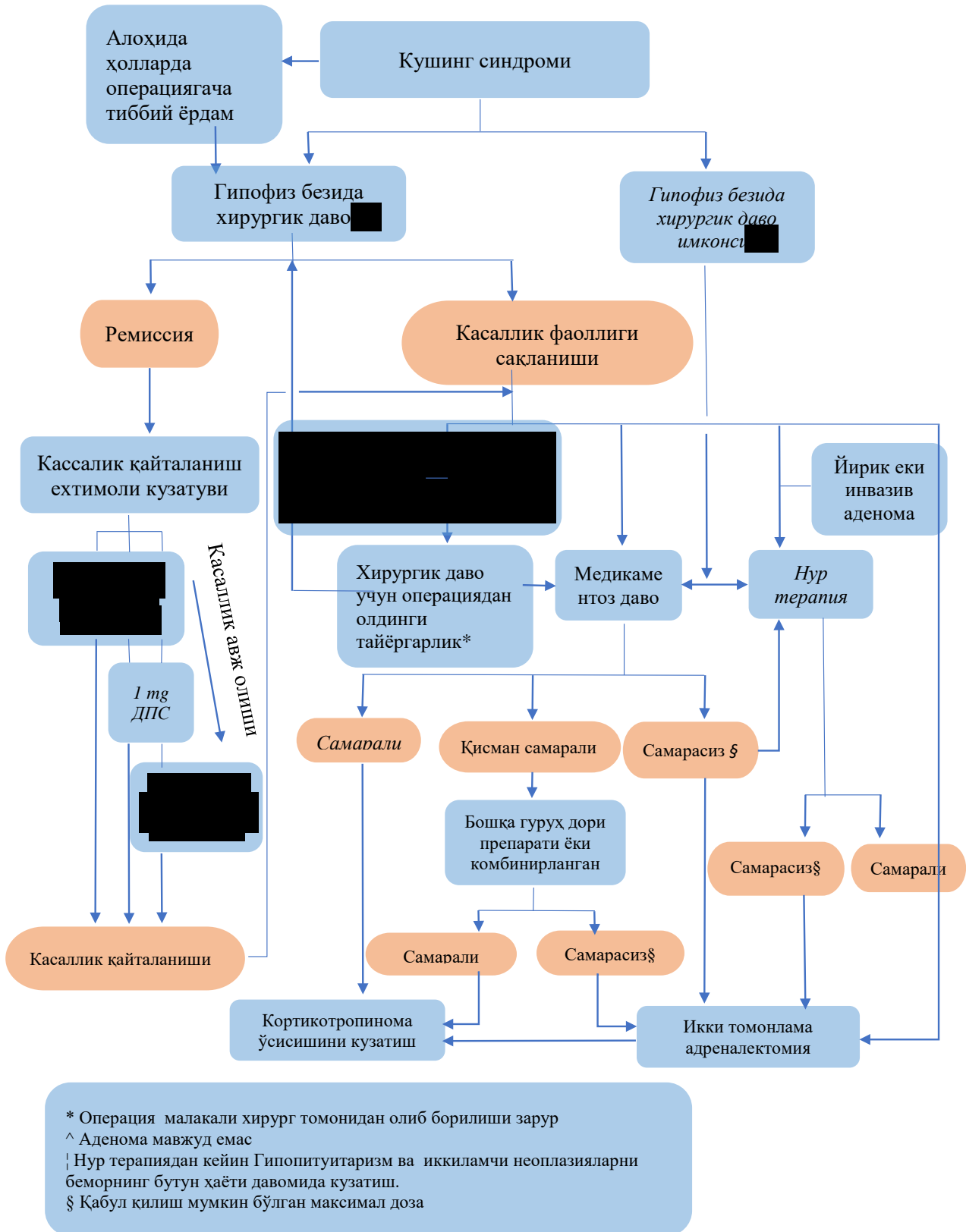
Lancet Diabetes Endocrinol. Author manuscript; available in PMC 2022 December 01.

2 Илова

Ташхислаш алгоритми

Илова № 2. Кушинг синдроми билан беморларни олиб бориш алгоритми

Қисқартирмалар: АКТГ – адренкортикотроп гормон; ДПС – дексаметазон билан пасайтириш синамаси; ПТС – пастки тошсимон синусдан қон олиш синамаси.



Lancet Diabetes Endocrinol. Author manuscript; available in PMC 2022 December 01.

Тиббий аралашув учун хабардор қилинган ихтиёрий розилик

Тиббий аралашув- тиббий мутахассис томонидан беморга нисбатан ўтказиладиган, инсоннинг жисмоний ёки руҳий ҳолатига таъсир қилувчи ва профилактика, тадқиқот, диагностика, терапевтик, реабилитация йўналишига эга бўлган тиббий кўриклар ва (ёки) тиббий манипуляция турлари.

1. Мен(беморнингФ.И.Ш), _____ Туғилган сана, " ____ " _____ й.

Мен _____ яшайман,

(беморнинг ёки унинг қонуний вакилининг яшаш (яшаш) манзили)

Ўтказиладиган тиббий аралашув учун хабардор қилинганман ва розилик

_____ бераман

(тиббийёт муассасасининг номи)

2. Мен учун ўтказиладиган тиббий аралашувларнинг мумкин бўлган усуллари ва вариантлари, уларнинг оқибатлари, текширув, диагностика даволашнинг зарурати, мақсади ва кутилаётган натижалари, шу жумладан асоратлар эҳтимоли, шунингдек тиббий аралашувни рад этиш оқибатлари менга тушунтирилди.

3. Менга тиббий аралашувнинг натижасини аниқ башорат қилиш мумкин эмаслиги ҳақида маълумот берилди. Мен ҳар қандай даволаниш ёки операция ҳаёт учун хавф туғдиришини ва вақтинча ёки доимий, қисман ёки тўлиқ ногиронликка олиб келиши мумкинлигини тушунаман. Тиббий аралашув натижалари бўйича ҳеч қандай кафолатлар берилмайди.

4. Мен диагностика, терапевтик ва бошқа тиббий аралашувлар давомида кутилмаган фавқулодда вазиятлар ва асоратлар пайдо бўлиши мумкинлигини тушунаман, бунда мен зарур фавқулодда ҳаракатларга (қайта операциялар ёки процедуралар) жавоб бера оладиган ҳолатда эмаслигим сабабли қарши эмасман. Бундай ҳолатларда тиббий аралашув курси шифокорлар томонидан ўз хоҳишига кўра ўзгартирилиши мумкин.

5. Келажақдаги тиббий аралашувнинг самарадорлигини ошириш учун мен шифокорни соғлиғим, ирсиятим билан боғлиқ барча муаммолар, шу жумладан дори воситалари ва озиқ-овқат маҳсулотларига индивидуал аллергия кўринишлар, шунингдек, тамаки чекиш, спиртли ичимликлар, гиёҳвандлик ёки токсик дориларни истеъмол қилиш ёки қилмаслигим ҳақида ҳақида хабардор қилишга мажбурман.

6. Операция пайтида қон йўқотилиши ва донор қони ёки унинг таркибий қисмларини қуйиш зарурати пайдо бўлиши мумкинлигини тушунаман, мен бунга ихтиёрий равишда розиман. Мен даволловчи шифокордан қон қуйишнинг мақсади ёки унинг таркибий қисмлари, қуйиш зарурати, процедуранинг табиати ва хусусиятлари, юзага келиши мумкин бўлган оқибатлар ҳақида тушунтиришлар олдим, бу ҳолда барча зарур тиббий чораларни кўришга розиман. Агар мен қон ва унинг таркибий қисмларини қуйишдан бош тортсам, касалликнинг эҳтимолий курси ҳақида маълумот олдим.

7. Мен диагностика ва даволаш жараёнини ҳар қандай техник воситалардан фойдаланган ҳолда ҳар қандай ахборот ташувчисиди ёзиб олишимга, шунингдек, диагностика

ва даволаш мақсадида мандан биологик материаллар, жумладан хужайралар, тўқималар ва биологик суюқликлардан намуналар олишга розиман.

8. Менга тиббий ёрдам кўрсатишда профилактика, диагностика, даволаш ва реабилитациянинг бир ёки бир нечта усулларидадан воз кечиш ёки уни тўхтатишни талаб қилиш ҳуқуқига эга эканлигим тушунтирилди ҳамда бундай рад этишнинг юзага келиши мумкин бўлган оқибатлари ҳам тушунтирилди.

9. Менинг касаллигим, келажагим башорати ва даволанишим ҳақидаги маълумотларни фақат қуйидагиларга тақдим этишга рухсат бераман:

(ишончли шахслар)

11. Мен ушбу хужжатнинг барча бандларини ўқиб чиқдим, улар менга тушунарли, қуйида менинг имзоим билан тасдиқлайман.

Имзо

Сана “ ___ ” _____ й.

**«КУШИНГ СИНДРОМИ» НОЗОЛОГИЯСИНИНГ
ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ УЧУН
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛ**

Тошкент – 2025

1.1 КХТ-10 бўйича кодлар:

Кушинг синдроми (E24)

E 24.0	АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми гипофизар этиологияли (гипофиз беzi томонидан АКТГ гиперсекрецияси, гипофизар сабабли гипернадренкортицизми, кортикотропинома);
E24.1	Нельсон синдроми
E24.3	Эктопик АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ эктопирланган Кушинг синдроми) кортиколиберин ёки АКТГ чиқарадиган нейроэндокрин тизим ўсмалари ёки бошқа аъзолар хавфли ўсмалари (ўпка, айрисимон без, ошқозон ости беzi, қалқонсимон без, мойк, тухумдон, простата, қизилўнгач, ичак в .б.)
E24.4	Спиртли ичимликлар оқибатида пайдо бўлган Кушингоид синдром;
E24.8	Кушинг синдром белгилари билан кечувчи бошқа ҳолатлар (АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми, кортикостерома) –автоном кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти беzi пўстлоқ қисмида ўсмаси.
E24.9	Этиологик сабаби аниқланмаган Кушинг синдроми
https://mkb-10.com/index.php?pid=3112	

4.2 КХТ-11 бўйича кодлар:

5A70.0	АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми гипофизар этиологияли (гипофиз беzi томонидан АКТГ гиперсекрецияси, гипофизар сабабли гипернадренкортицизми, кортикотропинома);
5A70.3	Нельсон синдроми
5A70.1	Эктопик АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ эктопирланган Кушинг синдроми) кортиколиберин ёки АКТГ чиқарадиган нейроэндокрин тизим ўсмалари ёки бошқа аъзолар хавфли ўсмалари (ўпка, айрисимон без, ошқозон ости беzi, қалқонсимон без, мойк, тухумдон, простата, қизилўнгач, ичак в .б.)
6C40	Спиртли ичимликлар оқибатида пайдо бўлган Кушингоид синдром;
E25.3	Кушинг синдром белгилари билан кечувчи бошқа ҳолатлар (АКТГга боғлиқ бўлмаган Кушинг синдроми, кортикостерома) –автоном кортизол ишлаб чиқарувчи буйрак усти беzi пўстлоқ қисмида ўсмаси.
5A70.Z	Этиологик сабаби аниқланмаган Кушинг синдроми
https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136	

1.2 Асосий қисм

Кириш Эндоген Кушинг синдроми (КС) кам учрайдиган касаллик бўлиб, учраш частотаси йилига миллион аҳолига нисбатан 0,7-2,4ни ва тарқалиши 39-79 тани ташкил қилади (Pituitary (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>). Эндоген гиперкортизолизм АКТГ га боғлиқ (80-85%) ва АКТГ га боғлиқ бўлмаган (15-20%) КС га

таснифланади. Гипофиз аденомаси (шунингдек, нейроэндокрин гипофиз ўсмаси (PitNet)) бу АКТГ секретациясининг енг кўп учрайдиган (75-80%) сабаби ҳисобланади. АКТГ га боғлиқ КС ҳолатларининг 90% дан ортиғига микроаденомалар сабаб бўлади (*Eur J Endocrinol* 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-027). 40-50% ҳолларда гипофиз ўсмасини аниқ кўриш қийин бўлиши мумкин. Бундан ташқари, гипофиз безининг инциденталомаси таъхисни қийинлаштириши мумкин (*Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/эр.2013-1048). Швеция Миллий беморлар реестри (1987-2013) маълумотларига асосланган тадқиқотда КС билан касалланган 502 нафар бемор таҳлил қилинганда ўртача ёш 43 ёшни ташкил этган ва аёллар кўпроқ касалланган (77%) ҳолатлар) (*Ланцет*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1).

Шундай қилиб, КС кўплаб муаллифлар томонидан юрак-қон томир асоратлари туфайли оғир касаллик сифатида тасвирланган. Касаллик сурункали кортизол таъсири натижасида гипертензия, гипергликемия, семириш ва тромбоемболия каби бир қатор асоратларга олиб келади. КС билан боғлиқ бўлган асосий қон томир ўзгариш эрта атеросклероз ҳисобланади [*Клин Эпидемиол*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336].

1.4.Таъриф

Кушинг синдроми (КС; эндоген гиперкортицизм)- организмда глюкокортикоидлар (ГК) миқдорининг ошиши ва уларнинг барча орган ва тўқималарни шикастлаши оқибатида ривожланган ўзига хос симптомлар комплекси билан кечувчи, оғир нейроэндокрин касалликдир. Эндоген КС -буйрак усти безлари, гипофиз беи ёки бошқа органларнинг шикастланиши (эктопик) туфайли кортикостероидларнинг узок қақт давомида юқори миқдорда эндоген ишлаб чиқарилиши натижасида юзага келадиган клиник белгилар мажмуасидир. Гиперкортицизм касалликнинг фаол ёки ремиссия босқичидан қатъий назар, беморларнинг саломатлиги ва ҳаёт сифати даражасига салбий таъсир кўрсатиши исботланган. Бундан ташқари КС оғирлиги касаллик билан оғриган беморлар орасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи юқорилиги билан боғлиқ.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Операциядан кейинги даврда тикланиш даври 3 ойдан 12 ойгача давом этади; Биринчи 3 ойда беморга кучли жисмоний фаолият таъқиқланади, кучли жисмоний фаолият интракраниал босимнинг ошишига олиб келиши мумкин. Бемор жарроҳлик муолажасидан сўнг 2 ҳафта давомида ҳар куни, сўнгра операциядан кейинги биринчи йил давомида ҳар 3 ойда, кейин йилига бир марта кузатилади; радиация даволашдан сўнг - сеансдан 3 ва 6 ой ўтгач, кейин - йилига бир марта кузатилади [PubMed: 28477735]. Кушинг синдром билан оғриган беморларни реабилитация қилиш мураккаб бўлиб, бу эрда беморнинг аҳволини мунтазам тиббий назорат қилиш даволаш самарадорлигини кузатиш ва юзага келиши мумкин бўлган асоратларни кузатиш учун муҳимдир. Умумий реабилитация тадбирлари диета ва жисмоний фаолиятни ўз ичига олади - соғлом овқатланиш ва ўртача жисмоний фаоллик умумий саломатликни сақлашга ва вазни бошқаришга ёрдам беради, бу айниқса семизликка мойил бўлиши мумкин бўлган Кушинг синдром билан оғриган беморлар учун муҳимдир. Кушинг синдром ташқи кўринишдаги ўзгаришлар ва жисмоний чекловлар туфайли беморнинг психологик ҳолатига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкинлиги сабабли, психолог ёки психотерапевтнинг ёрдами зарур. Стрессдан қочиш, яхши ухлаш ва мунтазам сув ичиш ҳам Кушинг синдром беморнинг умумий фаровонлигига ҳисса қўшиши мумкин.

Жисмоний реабилитация усуллари ҳаёт сифатига, хиссий фонга, таянч-ҳаракат, юрак-қон томир, нафас олиш ва бошқа тизимларнинг ҳолатига ижобий таъсир кўрсатиши мумкин. Реабилитация чоралари индивидуалдир ва шифокор ва бошқа мутахассислар билан маслаҳатлашган ҳолда ҳар бир беморнинг ўзига хос эҳтиёжларига мувофиқ ишлаб чиқилиши

керак. Умуман олганда, ўз вақтида ташхис қўйиш ва самарали даволаш, гормонал назорат кортизол даражасини нормаллаштириш Кушинг синдром турли хил асоратларининг олдини олишда марказий ўринни эгаллайди. Шу билан бирга, жисмоний реабилитация ёрдамчи усул сифатида ҳаёт сифатини яхшилаш, қўшма касалликларнинг юрак-қон томир хавфига таъсирини юмшатиш ва Кушинг синдром билан оғриган беморларнинг умр кўриш давомийлигини ошириш имкониятига эга.

ПРОФИЛАКТИКА

Кушинг синдромининг асосий профилактикаси мавжуд эмас. Иккиламчи профилактика касалликнинг қайталанишини олдини олишдан иборат бўлиб, бунга гипофиз аденомасини радикал тарзда олиб ташлаш орқали эришилади.

Фойдаланган адабиётлар ва манбалар

1. Кушинг Х. Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления (гипофизарный базофилизм). 1932. *Обес Рес* (1994) 2 (5): 486–508. doi: 10.1002/j.1550-8528.1994.tb00097.x
2. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
3. Ниман Л.К., Биллер БМК, Финдлинг Дж.В., Мурад М.Х., Ньюэлл-Прайс Дж., Сэвидж М.О. и др. Лечение синдрома Кушинга: Руководство по клинической практике эндокринного общества. *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100(8):2807–31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
4. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
5. Флезериу М., Охус Р., Банкос И., Бен-Шломо А., Бертерат Дж., Бирмаш Н.Р. и др. Консенсус по диагностике и лечению болезни Кушинга: обновление рекомендаций. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2021) 9 (12): 847–75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7
6. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Пивонелло Р., Де Лео М., Коццолино А., Колао А. Лечение болезни Кушинга. *Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/эр.2013-1048
7. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Валасси Э., Сантос А., Янева М., Тот М., Страсбургер Дж., Шансон П. и др. Европейский регистр синдрома Кушинга: 2-летний опыт. исходные демографические и клинические характеристики. *Eur J Endocrinol* (2011) 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-0272
8. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Лакруа А., Филдерс Р.А., Стратакис К.А., Ниман Л.К. Синдром Кушинга. *Ланцет*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1
9. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
- а. Шарма С.Т., Ниман Л.К., Филдерс Р.А. Синдром Кушинга: эпидемиология и разработки в области лечения заболеваний. *Клин Эпидемиол*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336
10. [PubMed Аннотация](#) | [Полный текст CrossRef](#) | [Google Scholar](#)
11. Рагнарссон О, Олссон Д.С., Папакоккину Е, Шанцихристос Д., Дальквист П., Сегерштедт Е. и др. Общая и специфическая смертность у пациентов с болезнью Кушинга: шведское общенациональное исследование. *J Clin Endocrinol Metab* (2019) 104(6):2375–84. doi: 10.1210/jc.2018-02524
12. Petramala Luigi et al. 2015 .
13. Nieman L.K., Biller B.M.K., Findling J.W., et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
14. Болезнь Иценко-Кушинга. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: УП Принт, 2012; с. 342.
15. 11.Эндокринология /Национальное руководство/. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2-е издание, 2016; с. 828.
16. 12. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.
17. М., 2013; с. 293.
18. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В. и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга. // Ожирение и Метаболизм. – 2013(1). – 29-34.
19. Valasi E., Santos A., Yaneva M., et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European J Endocrinology*. 2011;165:383-392. doi: 10.1530/EJE-11-0272.