

O'zbekiston Respublikasi
Sog'liqni saqlash vazirining
2025 yil "23" iyundagi
180-sonli buyrug'iga
7-ilova

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
AKADEMIK YO. X. TO'RAQULOV NOMIDAGI RESPUBLIKA
IXTISOSLASHTIRILGAN ENDOKRINOLOGIYA ILMIY-AMALIY TIBBIYOT
MARKAZI

«KUSHING SINDROMI» NOZOLOGİYASI BO'YICHA
MILLIY KLINIK PROTOKOL

TOSHKENT – 2025

"TASDIQLAYMAN"

Akademik Ye. X. Turakulov

nomidagi RIEIATM direktori

A.V.Alimov



_____ " " _____ 2025

**«KUSHING SINDROMI» NOZOLOGIYASI BO‘YICHA MILLIY
KLINIK PROTOKOL**

Toshkent 2025

Mundarija

| | |
|---|----|
| «KUSHING SINDROMI» NOZOLOGIYASINI TASHXISLASH VA DAVOLASH BO‘YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOLLARI | 5 |
| “KUSHING SINDROMI” NOZOLOGIYASINING TIBBIY ARALASHUVLVRI BO‘YICHA MILLIY KLINIK PROTOKOL..... | 47 |
| “KUSHING SINDROMI” NOZOLOGIYASINING PROFILEKTIKA VA REABILITASIYASI UCHUN MILLIY KLINIK PROTOKOL | 54 |

**«KUSHING SINDROMI» NOZOLOGIYASINI
TASHXISLASH VA DAVOLASH BO‘YICHA MILLIY
KLINIK PROTOKOLLARI**

TOSHKENT – 2025

1.KIRISH QISMI

O‘zbekiston Respublikasida butun dunyodagi singari endokrin kasalliklarning muntazam ko‘payishi va ularning "Yosharishi" kuzatilmoqda. Kushing sindromi (KS) bilan og‘rigan bemorlarni butun hayoti davomida olib borish doimo jiddiy qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Global yurak-qon tomir xavflari mavjudligi kasallik asoratlarni nazorat qilishda qiyinchiliklarni yuzaga keltiradi. KS asoratlarning oldini olish va davolashning asosida giperkortisizmni bartaraf etish bo‘lsa-da, hatto uzoq muddatli remissiyaga erishish ham yurak-qon tomir asoratlarni to‘liq bartaraf etmaydi.

Kasallik 100 yildan ortiq vaqt o‘rganilgan bo‘lsada, kasallik oqibatida rivojlangan asoratlar bugungi kunga qadar dolzarb muammo bo‘lib qolmoqda va rivojlangan aksariyat asoratlarning kasallik remissiya davrida ham saqlanib qolishi, shuningdek kasallikning agressiv kechishi, qaytalanish xavfining yuqoriligi kasallikdan nogironlikka sabab bo‘ladi va bemor hayot sifat darajasining past ko‘rsatkichlarda saqlanishiga olib keladi. Shu sababli Kushing sindromida uglevod almashinuvi va suyak-metabolik asoratlari tarqalish darajasini o‘rganish hamda ularni davolash va oldini olish chora-tadbirlarini ishlab chiqish endokrinologiya soxasining dolzarb masalalaridan biri hisoblanadi.

1.1 KXT-10 bo‘yicha kodlar:

Kushing sindromi (E24)

| | |
|--------|---|
| E 24.0 | AKTG ga bog‘liq Kushing sindromi gipofizar etiologiyali (gipofiz bezi tomonidan AKTG gipersekresiyasi, gipofizar sababli giperadrenokortisizmi, kortikotropinoma); |
| E24.1 | Nelson sindromi |
| E24.3 | Ektopik AKTG ga bog‘liq Kushing sindromi (AKTG ektopirlangan Kushing sindromi) kortikoliberin yoki AKTG chiqaradigan neyroendokrin tizim o‘smalari yoki boshqa a‘zolar xavfli o‘smalari (o‘pka, ayrisimon bez, oshqozon osti bezi, qalqonsimon bez, moyak, tuxumdon, prostata, qizilo‘ngach, ichak v .b.) |
| E24.4 | Spirтли ichimliklar oqibatida paydo bo‘lgan Kushingoid sindrom; |
| E24.8 | Kushing sindrom belgilari bilan kechuvchi boshqa holatlar (AKTGga bog‘liq bo‘lmagan Kushing sindromi, kortikosteroma) –avtonom kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti bezi po‘stloq qismida o‘smasi. |
| E24.9 | Etiologik sababi aniqlanmagan Kushing sindromi |

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

KXT-11 bo‘yicha kodlar

| | |
|---------|--|
| 5 A70.0 | AKTG ga bog‘liq Kushing sindromi gipofizar etiologiyali (gipofiz bezi tomonidan AKTG gipersekresiyasi, gipofizar sababli giperadrenokortisizmi, kortikotropinoma); |
| 5A70.3 | Nelson sindromi |
| 5A70.1 | Ektopik AKTG ga bog‘liq Kushing sindromi (AKTG ektopirlangan Kushing sindromi) kortikoliberin yoki AKTG chiqaradigan neyroendokrin tizim o‘smalari |

| | |
|---|---|
| | yoki boshqa a'zolar xavfli o'smalari (o'pka, ayrisimon bez, oshqozon osti bezi, qalqonsimon bez, moyak, tuxumdon, prostata, qizilo'ngach, ichak v .b.) |
| 6C40 | Spirтли ichimliklar oqibatida paydo bo'lgan Kushingoid sindrom; |
| E25.3 | Kushing sindrom belgilari bilan kechuvchi boshqa holatlar (AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindromi, kortikosteroma) –avtonom kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti bezi po'stloq qismida o'smasi. |
| 5A70.Z | Etiologik sababi aniqlanmagan Kushing sindromi |
| https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136 | |

1.2 **Bayonnomani ishlab chiqish va qayta ko'rib chiqish sanasi:** 2025, qayta ko'rib chiqish sanasi 2028 yoki yangi asosiy dalillar mavjud bo'lganda. Taqdim etilgan tavsiyalarga kiritilgan barcha o'zgartirishlar, tegishli hujjatlarda e'lon qilinadi.

1.3 **Ushbu klinik bayonnoma va standartni ishlab chiqish uchun mas'ul muassasa:** O'zR SSV Akademik Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM.

Endokrinologiya yo'nalishi bo'yicha jarayonni tashkil etish bo'yicha ishchi guruh a'zolari

Klinik protokol va standartni ishlab chiqishga hissa qo'shganlar:

- | | | |
|---|--------------------------------------|---|
| 1 | 1. Xalimova Z.Yu., t.f.d., professor | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM, ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari, endokrinolog |
| 2 | 2. Narimova G.D., t.f.d.,k.i.x. | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM, bosh shifokor urinbosari, endokrinolog. |
| 3 | 3. Jabborova G.M., t.f.n. | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi nomidagi RIEIATM, endokrinolog. |
| 4 | 4. Mirsaidova U.A., t.f.n. | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM, endokrinolog |
| 5 | 5. Irgasheva O.B., t.f.n. | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM, endokrinolog |
| 6 | 6. Ergashova Sh.E., t.f.n. | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM, endokrinolog |

Mualliflar ro'yxati:

- | | | |
|----|-----------------------------------|--|
| 1. | Xalimova Z.Yu., t.f.d., professor | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM, ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari, Endokrinolog. |
| 2. | Narimova G.D., t.f.d.,k.i.x. | O'zR SSV Yo.X.To'raqulov nomidagi RIEIATM, bosh shifokor urinbosari, endokrinolog. |

3. Jabborova G.M., t.f.n. O‘zR SSV Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM, endokrinolog.
4. Mirsaidova U.A., t.f.n. O‘zR SSV Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM, endokrinolog
5. Irgasheva O.B., t.f.n. O‘zR SSV Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM, endokrinolog .
6. Ergashova Sh.E., t.f.n. O‘zR SSV Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM, endokrinolog .

1.4.Taqrizchilar:

Xolikova A.O. – t.f.d., Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM “Neyroendokrinologiya” bo`lim mudiri

Nasirova X.K t.f.d., ToshPTI Endokrinologiya va bolalar endokrinologiyasi kafedrasini mudiri.

1.5. Muhokama sanalari

27.12.2024 - O‘zR SSV Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM ilmiy kengashi da TXKMRM, TTA, ToshPTI dan taklif qilingan endokrinologlar guruhi bilan (muhokama protokolidan olingan raqam№ 7) muhokama

Klinik bayonnoma Oliy ta'lim muassasalari professor-o‘qituvchilari, O‘zbekiston endokrinologlar assosiasiyasi a'zolari, Sog‘liqni Saqlash tashkilotchilari Akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM filiallar direktorlari va ularning o‘rinbosarlari, VED bosh shifokorlari va ularning o‘rinbosarlari) O‘zbekiston Respublikasi hududiy muassasalari shifokorlari ishtirokidagi ishchi guruhning yakuniy yig‘ilishida norasmiy kelishuvga erishilgan holda oflayn va onlayn formatda muhokama qilindi va tasdiqlash uchun tavsiya etildi, __-sonli bayonnoma.

Ishchi guruh rahbari t. f. d.- Akademik E. X. Turaqulov nomidagi RIIATEM

Klinik bayonnoma Akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining ilmiy kengashi tomonidan 2025 yil _____da " __-sonli bayonnoma" da ko‘rib chiqildi va tasdiqlandi.

Ilmiy Kengash raisi t. f. d. Uz.Res.SSV Akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM – raxbari.

Sog‘liqni Saqlash Vazirligi qoshidagi Muvofiqlashtirilgan Kengash yig‘ilish bayonnomasidan ko‘chirma (sana, № raqam).

Mazkur klinik protokol va standartlar O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vaziri o‘rinbosari Basitxanova E.I, Tibbiy sug‘urta boshqarmasi boshlig‘i Sh. Almardanov, klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo‘limi boshlig‘i Sh.R. Nurimova boshchiligida, Klinik protokollar va standartlarni ishlab chiqish va joriy etish bo‘limi bosh mutaxassisi G.Djumayeva, yetakchi mutaxassisi N.Raximova tomonidan tashkiliy va uslubiy ko‘magi asosida ishlab chiqilgan.

1.6 Qisqartmalar ro'yhati

| | |
|---------------------------|--|
| GA | Gipofiz Adenomasi |
| AKTG | Adrenokortikotrop gormon |
| AKTG bog'liq KS | AKTGga bog'liq Kushing sindrom |
| AKTG bog'liq bo'lmagan KS | AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindrom |
| KS | Kushing sindrom |
| KaDS | Katta deksametazon sinama |
| KiDS | Kichik deksametazon sinama |
| GK | Glyukokortikoidlar |
| UTK | O't tosh kasalligi |
| MIT | Me'da-ichak tizimi |
| IFT | Immunofermentli taxlil |
| IXLT | Immunokimyiluminesansli tahlil |
| KRG | Kortikotrop rilizing gormon (Kortikoliberin) |
| PrL | Prolaktin |
| SMZ | Suyak mineral zichligi |
| SSK | Sutkalik siydikdagi kortizol |
| MRT | Magnit-rezonans tomografiya |
| MSKT | Multispiral kompyuter tomografiyasi |
| PKS | Pastki kavernoza sinus |
| OK | Osteokalsin |
| PRL | Prolaktin |
| UTT | Ultratovush tekshiruvi |
| EG | Endogen giperkortisizm |

Atamalar va ta'riflar

AKTG-ektopirlangan KS - bu gipofiz bezidan boshqa to'qimalarda o'smasidan AKTG ishlab chiqarilishi va uning buyrak usti bezi faoliyatini kuchaytirishi oqibatida rivojlanadi.

AKTG ga bog'liq KS - gipofiz bezidagi kortikotrop hujayralar o'smasidan AKTG ning surunkali ko'p miqdorda ishlab chiqarilishi va uning buyrak usti bezi faoliyatini kuchaytirishi oqibatida rivojlangan og'ir neyroendokrin kasallik.

Gipofiz makroadenomasi - bu diametri 10 mm dan oshadigan adenogipofiz hujayralarining o'smasi bo'lib, u qo'shni tuzilmalarni bosib qo'yishi mumkin

Gipofiz mikroadenomasi - diametri 10 mm dan oshmaydigan adenogipofiz hujayralarining o'smasi.

AKTG ga bog'liq bo'lmagan KS (kortikosteroma) –bu buyrak usti bezining kortizol ishlab chiqaradigan hujayralar avtonomiyasi natijasida rivojlanadi.

Subklinik giperkortisizm - buyrak usti bezi neoplazmasi bo'lgan bemorlarda giperkortisizmga mos keladigan laboratoriya o'zgarishlar bilan klinik simptomlarsiz kuzatilishi.

Ekzogen giperkortisizm - glyukokortikoidlarning suprafiziologik dozalarini uzoq vaqt qabul qilish natijasida rivojlanadigan simptomlar kompleksi.

Endogen giperkortisizm–bu AKTG ning davomli va yuqori miqdorda (kortikotropinoma, AKTG ektopirlangan o‘choqdan) ishlab chiqarilishi hamda o‘z navbatida uning buyrak usti bezidan kortizol sintezini kuchaytirishi yoki buyrak usti bezi kortikosteromasidan kortizolning ortiqcha sekresiyasi natijasida, uning turli organ va to‘qimalarga ta'siri oqibatida rivojlanadigan simptomlar kompleksidan iborat

1.7 Protokol foydalanuvchilari:

1. Endokrinolog shifokorlar;
2. Umumiy amaliyot shifokorlari;
3. Terapevt vrachlar;
4. Ginekolog shifokorlar;
5. Kardiolog shifokorlar;
6. Urolog shifokorlar;
7. Sog‘liqni saqlash tashkilotchilari;
8. Studentlar, klinik ordinatorlar, magistrlar, aspirantlar, tibbiyot oliy o‘quv yurtlari o‘qituvchilari;
9. Kushing sindromi bilan og‘rigan bemorlar, ularning oilalari va ularga g‘amxo‘rlik qiluvchilar.

1.8 Bemorlar toifasi: Kushing sindromi bilan og‘rigan bemorlar

Maqsad:

O‘zbekiston Respublikasida Kushing sindromi bilan og‘rigan bemorlarga so‘nggi xalqaro tavsiyalarga muvofiq yuqori sifatli tashxis qo‘yish va davolashni ta'minlash.

Maqsadlar:

1. Kushing sindromini o‘z vaqtida sifatli tashxislash va uni davolash uchun me'yoriy-uslubiy bazani ta'minlash;
2. Kushing sindromini o‘z vaqtida tashxislash va davolash, bemorlarni uzoq muddatli kuzatish.

1.9 Dalillar darajasining mezoni

Tashxis usullari (tahliliy aralashuvlar) uchun dalillar ishonchliligi darajasini (DID) baholash

| DID | Yoritib berish |
|-----|--|
| 1 | Ma'lumotnoma-nazorat ostidagi tadqiqotlarni tizimli ko‘rib chiqish yoki meta-tahlil yordamida randomizasiyalangan klinik tadqiqotlarni tizimli ko‘rib chiqish |
| 2 | Individual ma'lumotnoma-nazorat ostidagi tadqiqotlar yoki individual randomizasiyalangan klinik sinovlar va meta-tahlil yordamida randomizasiyalangan klinik sinovlardan tashqari har qanday dizayndagi tadqiqotlarni tizimli ko‘rib chiqish |
| 3 | Ma'lumot usuli bo‘yicha ketma-ket nazoratsiz tadqiqotlar yoki o‘rganilayotgan usuldan mustaqil bo‘lmagan mos yozuvlar usuli bilan tadqiqotlar yoki tasodifiy bo‘lmagan qiyosiy tadqiqotlar, shu jumladan kogort tadqiqotlari |
| 4 | Qiyosiy bo‘lmagan tadqiqotlar, klinik holat hisoboti |
| 5 | Harakat mexanizmi yoki ekspert xulosasi uchun faqat mantiqiy asos mavjud |

Profilaktik, davolash va realitatsiya tadbirlari uchun dalillar ishonchliligi darajasini (DID) baholash

| DID | Yoritib berish |
|-----|----------------|
|-----|----------------|

| | |
|---|--|
| 1 | Meta-tahlil yordamida Random nazoratida sinov (RNS) larni tizimli ko‘rib chiqish |
| 2 | Alohida RNSlar va meta-tahlil qo‘llanilgan RNSlardan tashqari har qanday dizayndagi tadqiqotlarni tizimli ko‘rib chiqish |
| 3 | Tasodifiy bo‘lmagan qiyosiy tadqiqotlar, shu jumladan, kogort tadqiqotlari |
| 4 | Qiyosiy bo‘lmagan tadqiqotlar, bir yoki bir nechta klinik holatlar, “klinik holat-nazorat” tekshiruvlari |
| 5 | Faqat aralashuvning ta'sir qilish mexanizmi (klinikagacha tadqiqotlar) yoki ekspert xulosasi uchun asos mavjud |

Profilaktik, diagnostik, terapevtik va rehabilitasiya tadbirlari bo‘yicha tavsiyalarning ishonchlilik darajasi (TID)ni baholash shkalasi

| TID | Yoritib berish |
|-----|---|
| A | Kuchli tavsiya (barcha samaradorlik choralari (natijalari) muhim, barcha tadqiqotlar yuqori yoki adolatli uslubiy sifatga ega va ularning qiziqish natijalari bo‘yicha xulosalari izchil) |
| B | Shartli tavsiyalar (ko‘rib chiqilgan barcha samaradorlik choralari (natijalari) muhim emas, barcha tadqiqotlar yuqori yoki adolatli uslubiy sifatga ega emas va/yoki ularning qiziqish natijalari bo‘yicha xulosalari mos kelmaydi) |
| C | Kuchsiz tavsiya (adekvat sifatli dalillarning yo‘qligi (ko‘rib chiqilgan barcha samaradorlik choralari (natijalari) muhim emas, barcha tadqiqotlar past uslubiy sifatga ega va ularning qiziqish natijalari bo‘yicha xulosalari izchil emas) |

2. ASOSIY QISM

2.1 KIRISH

Endogen Kushing sindromi (KS) kam uchraydigan kasallik bo‘lib, uchrash chastotasi yiliga million aholiga nisbatan 0,7-2,4ni va tarqalishi 39-79 tani tashkil qiladi (Pituitary (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>). Endogen giperkortizolizm AKTG ga bog‘liq (80-85%) va AKTG ga bog‘liq bo‘lmagan (15-20%) KC ga tasniflanadi. Gipofiz adenomasi (shuningdek, neyroendokrin gipofiz o‘smasi (PitNet)) bu AKTG sekresiyasining eng ko‘p uchraydigan (75-80%) sababi hisoblanadi. AKTG ga bog‘liq KC holatlarining 90% dan ortig‘iga mikroadenomalar sabab bo‘ladi (*Eur J Endocrinol* 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-027). 40-50% hollarda gipofiz o‘smasini aniq ko‘rish qiyin bo‘lishi mumkin. Bundan tashqari, gipofiz bezining insidentalomasi tashxisni qiyinlashtirishi mumkin (*Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/er.2013-1048). Shvesiya Milliy bemorlar reestri (1987-2013) ma'lumotlariga asoslangan tadqiqotda KC bilan kasallangan 502 nafar bemor tahlil qilinganda o‘rtacha yosh 43 yoshni tashkil etgan va ayollar ko‘proq kasallangan (77%) holatlar (*Lanset*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1).

Shunday qilib, KC ko‘plab mualliflar tomonidan yurak-qon tomir asoratlari tufayli og‘ir kasallik sifatida tasvirlangan. Kasallik surunkali kortizol ta'siri natijasida gipertenziya, giperglikemiya, semirish va tromboemboliya kabi bir qator asoratlarga olib keladi. KC bilan bog‘liq bo‘lgan asosiy qon tomir o‘zgarish erta ateroskleroz xisoblanadi [*Klin Epidemiol*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336].

2.2. Ta'rifi

Kushing sindromi (KS; endogen giperkortizizm)- organizmda glyukortikoidlar (GK) miqdorinig oshishi va ularning barcha organ va to‘qimalarni shikastlashi oqibatida rivojlangan o‘ziga xos simptomlar kompleksi bilan kechuvchi, og‘ir neyroendokrin kasallikdir. Endogen KS - buyrak usti bezlari, gipofiz bezi yoki boshqa organlarning shikastlanishi (ektopik) tufayli

kortikosteroidlarning uzoq qagt davomida yuqori miqdorda endogen ishlab chiqarilishi natijasida yuzaga keladigan klinik belgilar majmuasidir. Giperkortisizm kasallikning faol yoki remissiya bosqichidan qat'iy nazar, bemorlarning salomatligi va hayot sifati darajasiga salbiy ta'sir ko'rsatishi isbotlangan. Bundan tashqari KC og'irligi kasallik bilan og'riqan bemorlar orasida nogironlik va o'lim ko'rsatkichi yuqoriligi bilan bog'liq.

2.3 Tasnifi

| | |
|--|---|
| Etiologik omilga nisbatan 1. AKTGga bog'liq KC (80%) | Gipofizdan AKTG gipersekretsiyasi (Kortikotropinoma) (70%) |
| | AKTG - ektopiya (10-20%) |
| | Etiologik sabab aniqlanmagan-5% |
| 2. AKTGga bog'liq bo'lmagan KS (20%) | Buyrak usti bezi adenomasi Buyrak usti bezi karsinomasi Makro va mikronodulyar buyrak usti bezi giperplaziya |
| 3. Ekzogen yoki yatrogen giperkortisizm: | GKS dan uzoq muddatli foydalanish natijasida |
| 4. Funktsional giperkortisizm (psevdo-Kushing sindromi): | semizlik, gipotalamik sindrom, alkogolizm, jigar kasalligi, qandli diabet, homiladorlik, depressiya, o'smirlarda balog'at yoshidagi dispituitarizm. |

Kushing sindromi klinikasida quyidagilar mavjud: faol bosqich va remissiya bosqichi.

3. DIAGNOSTIKA USULLARI

3.1 Shikoyatlar va anamnez

Kushing sindromi bilan og'riqan bemorlarda shikoyatlar xilma-xil bo'lib, kasallikda barcha organlar va tizimlar zararlanishi bilan bog'liq [[European J Endocrinology.;165:383-392. doi: 10.1530/EJE-11-0272.](#)]. Eng keng tarqalganlar simptomlari: teri osti to'qimasida yog'ning notekis taqsimlanishi bilan vazn ortishi, yuzning yumaloqlashishi va yonoqlar qizarishi, qon bosimining oshishi (AKB), mushaklarning kuchsizligi (asosan oyoqlarda), tanadagi to'q rangli teri yoriqlari paydo bo'lishi (asosan elka, qo'ltiq osti sohasi, qorin yon devorida, dumba, son sohasida), yuzdagi yiringli va zamburug'li toshmalar, tanadagi o'z-o'zidan yoki engil ta'sir natijasida paydo bo'luvchi ko'karishlar. Jinsiy gormonlar faoliyatining buzilishi natijasida erkaklarda (erektile disfunktsiya, libido kuchining pasayishi) va ayollarda (oligo-, opso - yoki hatto amenoreya, buyrak usti androgenlarining kortizol bilan birga gipersekretsiyasi natijasida bepustlik) xarakterlidir. Bundan tashqari, ayollarda ko'pincha girsutizm va alopesiya (erkak tipidagi soch to'kilishi) mavjud. Ba'zi bemorlarda kasallik ruhiy jarayonlarning o'zgarishi bilan kechadi va aksariyat hollarda depressiv simptomlar bilan kuzatiladi.

Anamnezni yig'ishda (iloji bo'lsa) kasallikning taxminiy davomiyligini aniqlash uchun bemorning mavjud fotosuratlaridan tashqi ko'rinishining o'zgarishini baholash muhim hisoblanadi. Qabul qilingan dori terapiyasini, qabul qilingan dorilar ro'yxatida glyukokortikoidlar mavjudligini aniqlashtirish kerak (ekzogen giperkortikizmni rivojlanish ehtimolini istisno qilish uchun) [ekzogen KS ni istisno qilish maqsadida].

3.2. Jismoniy tekshiruv

KS ning klinik ko‘rinishi giperkortisizm davomiyligi bilan bevosita bog‘langan bo‘lib turlicha bo‘ladi. Aksariyat holda bitta bemorda barcha klinik simptomlar kuzatilmasligi mumkin. Klinik simptomlarning tarqalishi 1-jadvalda keltirilgan [2, 19-21].

Jadval 1

Endogen giperkortisizm klinik simptomlarining uchrash chastotasi

| Klinik ko‘rinishi | Uchrash chastotasi (%) |
|---|------------------------|
| Ortiqcha vazn yoki semizlik | 71-96 |
| Umumiy holsizlik shikoyatlari | 70,6 |
| Mushaklar kuchsizligi | 64 |
| Arterial gipertenziya | 63-88 |
| Matronizm (yonoqlarda yorqin qizarish) | 55 |
| To‘q rangli keng tirtiqlar (qorin old devori, son, qo‘ltiq osti sohasida) | 48 |
| Hayz ko‘rishning buzilishi, libido kamayishi | 38-69 |
| Kam shikastli ko‘karishlar | 43 |
| Dislipidemiya | 41 |
| Xotiraning buzilishi | 4,5 |
| Bosh og‘rig‘i | 38 |
| Girsutizm | 34 |
| Soch to‘kilishi | 8-30 |
| Qandli diabet | 31 |
| Yuqumli kasalliklar | 8-17 |
| Teri quruqlashuvi | 17 |
| Terlash | 17 |
| Shish | 15 |
| Psixiatrik alomatlar (depressiya, gallyusinasiya) | 13 |
| Koagulopatiya (shu jumladan koagulogrammada sezilarli o‘zgarishlar) | 10 |
| Nefrolitiaz | 10 |
| Yurak ishemik kasalligi | 7 |
| Serebrovaskulyar kasallik | 7 |
| Giperpigmentatsiya | 4,5 |

Kasallikda semirish KS ning o‘ziga xos simptomlaridan bo‘lib markaziy tipdagi semirish (yog‘ to‘qimasining qorin, ko‘krak, orqa, bo‘yin sohasida yig‘ilishi) kuzatiladi va ilk bemor tashrifida KS ga shubha qilish imkonini beradi. Ko‘ruv vaqtida tashqi ko‘rinishdagi xarakterli o‘zgarishlar e‘tiborni tortadi (2-jadval): erkaklarga xos soch to‘kilishi, soch yog‘lanishi, oysimon yuz, matronizm, yuzdagi ugrisimon toshmalar, klimakterik tepalik, disproporsional semirish, tanadagi (asosan elka, qo‘ltiq osti soha, qorin, dumba va son sohasida) to‘q rangli teri tirtiqlari, teri yupqalashuvi, ko‘karishlar.

Jadval 2

Kushing sindromining klinik namoyon bo‘lishi

Giperkortisizmning eng xarakterli belgilari:

| | |
|---|--|
| Tanasi | * Disproporsional vazn ortishi-asosan qorin atrofida, tananing yuqori qismida, kuraklar orasida (“Klimakterik do‘nglik”), bo‘yin va yuzda (oysimon yuz); |
| Ortiqcha kortizolning tizimli ta'siri hisobiga | |
| Teri | * Qorin, son, ko‘krak, qo‘l terisida to‘q binafsha rangli teri tirtiqqlari (striya) ; * Terining yupqalashuvi va noziklashuvi (ko‘karishlar tez paydo bo‘ladi); * Kesish, hasharotlar chaqishi va infeksiyalar natijasida hosil bo‘lgan jarohatlarning sekin bitishi; * ugrisimon toshmalar |
| Yurak-qon tomir tizimi | Yuqori qon bosimi: chap qorincha gipertrofiyasi; kardiomiopatiya; surunkali yurak etishmovchiligi; aritmiya, giperkoagulyasion sindrom, dislipidemiya. |
| Muskul-skelet tizimi | * Suyaklar massasining kamayishi (osteoporoz) sinishlar (asosan umurtqalar, qovurg‘alar) bilan namoyon bo‘lishi mumkin. * Mushaklar kuchsizligi, mushak massasining kamayishi; * Miopatik simptomlar |
| Neyropsixologik | * Depressiya, xavotir, asabiylashish; * Ruhiy labillik (kayfiyatning tez o‘zgarishi); * Aqliy qobiliyatning pasayishi; |
| Metabolik Asoratlari | Insulinrezistentlik; glyukozaga tolerantlikning buzilishi; kandli diabet. |
| Reproduktiv asoratlari | Ayollarda: Tanadagi tuklarning ko‘payishi va qalinlashuvi (girsutizm); * Hayz siklining buzilishi (oligomenoreya yoki amenoreya tipida). Erkaklarda: * Jinsiy mayning pasayishi; * Bepushtlik (farzand ko‘rish qobiliyati pasayishi); * Erektillik disfunksiya. |

Kasallikni erta tashxislash uchun kasallik xavfi yuqori bo‘lgan bemorlar orasida giperkortikizmni istisno qilish uchun tekshiruv o‘tkazish maqsadga muvofiqdir. Yuqori xavf guruhiga kiruvchilar halqaro klinik ko‘rsatmalar bilan aniqlangan [*Lancet Diabetes Endocrinol* (2021) 9 (12): 847–75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7].

* *Endogen giperkortizmni istisno qilish uchun tekshiruv o‘tkazish quyidagi bemorlarga tavsiya etiladi [10, 19-23]:*

1. Yoshi uchun g‘ayrioddiy ko‘rinishga ega bo‘lgan yoshlar (masalan, kam shikastli yoriqlar bilan osteoporoz, qandli diabet va semirish, gipertoniya, ayollarda amenoreya va erkaklarda libidoning pasayishi, tez vazn ortishi umumiy va mushaklarning zaifligi bilan birgalikda);
2. Tashqi ko‘rinishdagi xarakterli o‘zgarishlar va giperkortizmning turli xil klinik ko‘rinishlari bo‘lgan bemorlar (1-jadvalga qarang);
3. Tana vaznining oshishi bilan birgalikda o‘shishning kechikishi bo‘lgan bolalar;
4. Tasodifan aniqlangan buyrak usti bezi neoplazmasi bo‘lgan bemorlar;
5. Nazorat qilish qiyin bo‘lgan har qanday yoshdagi qandli diabet yoki gipertoniya bilan og‘rigan bemorlar semirish yoki tez vazn ortishi bilan birga kechganda; umurtqa pog‘onasida sinish bo‘lgan bemorlar, ayniqsa 65 yoshgacha bo‘lganlarda ko‘plab sinishlar kuzatilganda.

3.3. Laborator tashxislash

Agar KS ga o‘ta shubhali bo‘lgan bir qator klinik belgilar aniqlansa, keyingi qadam laborator tekshiruvlarini o‘tkazishdir:

Jadval 3

Tibbiy yordam sifatini baholash mezonlari

| № | Sifat mezonlari | Dalillarning ishonchlilik darajasi | Tavsiyalarning ishonchlilik darajasi |
|---|---|------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | Quyidagi tadqiqotlardan ikkitasi o‘tkaziladi: tungi so‘lakdagi kortizol darajasini aniqlash, kichik deksametazonli sinama, sutkalik siydikda kortizol miqdorini aniqlash, qonda kortizol ritmini baholash (8:00 va 23:00) | A | 1 (1a) |
| 2 | Qondagi AKTG miqdorini aniqlash | A | 1 (1b) |
| 3 | Turk egari sohasi magnit rezonans tomografiyasi | B | 1 (1b) |
| 4 | Buyrak usti bezlari kompyuter tomografiyasi | V | 1 (1a) |

Kelajakda Endogen giperkortisizm diagnostikasini uch bosqichga bo‘lish mumkin:

1. Kortizolning endogen giperproduksiyasini laborator tasdiqlash;
2. AKTG ga bog‘liq va AKTG ga bog‘liq bo‘lmagan endogen giperkortitsizmning differensial diagnostikasi;
3. AKTG ga bog‘liq va AKTG ektopirlangan KS ning differensial diagnostikasi.

Kasallikni tasdiqlash yoki inkor qilish uchun laboratoriya sinovlarini o‘tkazishda quyidagi algoritmgga amal qilish tavsiya etiladi

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

1. Giperkortitsizmning klinik belgilari bo‘lgan bemorlar birinchi navbatda glyukokortikoidlardan (GK) foydalanishni istisno qilishlari kerak. GK har qanday shaklda qabul qilinishi aniqlaganda bekor qilish va preparatlarning organizmdan to‘la chiqarilgandan keyin qayta qilish tavsiya qilinadi.
2. Kamida ikkita birinchi darajali testni o‘tkazish tavsiya qilinadi. (23:00 da to‘plangan so‘lakdagi kortizolni aniqlash; sutkalik siydikda kortizol miqdorini aniqlash, qonda kortizol ritmini baholash). Agar o‘tkazilgan 2 ta test yordamida EG mavjudligini tasdiqlansa, bemorlar neoplazmani qidirish uchun ixtisoslashgan muassasaga yo‘naltiriladi. Agar EG tasdiqlanmasa, KS inkor qilinishi yoki kasallikning siklik shakliga shubha qilingan taqdirda bemor dinamikada kuzatilishi mumkin.
3. Faqat ertalabki kortizol yoki AKTG ni aniqlash, shuningdek neoplazmani aniqlash uchun instrumental tekshiruvlar tashxislashning birinchi bosqichida ishlatilmasligi kerak.

Dalillar darajasi V (ishonch darajasi 2)

Izoxlar: Birinchi darajali diagnostika testlarini tanlashda ularni ambulatoriya sharoitida amalga oshirish imkoniyatlarini, ularning diagnostik ma'lumot mazmunini, bemor uchun amalga oshirish qulayligini va narxini hisobga olish kerak. Ushbu xususiyatlarni hisobga olgan holda,

masalan, dastlabki skrining uchun quyidagi testlar tavsiya etiladi [1, 2, 26, 27]. Endogen giperkortisizmni tashxislash uchun eng qulay invaziv bo'lmagan usul 23:00 da to'plangan so'lakdagi kortizolni aniqlashdir.

So'lakni yig'ish noinvaziv va og'riqsiz bo'lib, bemor tomonidan ambulatoriya sharoitida mustaqil ravishda amalga oshiriladi, bu esa tahlil natijasiga ta'sir qiluvchi stres ehtimolini kamaytiradi. So'lak tarkibida xona haroratida 7 kungacha barqaror bo'lgan erkin kortizol mavjud bo'lib, uning darajasi kortizolni bog'laydigan globulin miqdoriga (gormonal kontraseptivlar va gormonlarni almashtirish terapiyasini olgan ayollarda ham ishlatilishi mumkin) va so'lak miqdoriga bog'liq emasligi erkin kortizolni aniqlashdan ustunlik beradi kundalik siydikda, siydik yo'qotilishi natijaga ta'sir qilganda. Kivlighan va boshqa olimlar tomonidan olib borilgan izlanish natijalari tishlarni intensiv tozalash tufayli so'lak bilan ajralgan oz miqdordagi qon kortizol darajasiga ta'sir qilmasligi ko'rsatdi. So'lak bezlarida 11β -gidroksisteroid-degidrogenazaning 2 – turi mavjud bo'lib, kortizolni kortizonga aylantiradi. Bu ferment faolligiga chaynaladigan tamaki ta'sir qiladi. Umuman chekuvchi bemorlarda sigaret chekmaydiganlarga nisbatan so'lakda kortizol miqdori yuqori ekanligi isbotlangan.

Kortizolning fiziologik sekresiyasi yukori variabelligi sababli, barcha mavjud testlardan kamida 2 ta birinchi ahamiyatli testlar EG ni tasdiklash yoki inkor etish maqsadida amalga oshiriladi. Kichik deksametazon bilan kichik namuna yaxshi sezgirlikni ko'rsatdi, ammo so'lakdagi kortizolni aniqlashga nisbatan maxsusligi past, ushbu usullarni birga olib borish natija uchun sezgirlik va maxsuslikni oshirishga imkon beradi. Muvofiq natija bilan sezgirlik 100% va o'ziga xoslik 97,4% ni tashkil etadi, ya'ni faqat 2 % noto'g'ri ijobiy natijaga ega bo'ladi. Shunday qilib, yuqori ehtimollik bilan ikkita ijobiy test EG mavjudligini ko'rsatadi, ammo xato ehtimolini to'liq istisno qilmaydi, shuning uchun qo'shimcha tekshiruvlar (sutkalik siydikda kortizol, qonda kortizol ritmi va boshqalar) ixtisoslashtirilgan markazlarda amalga oshirilishi mumkin.

* Siydikda 17-ketosteroidlarni aniqlash, zardobdagi kortizol darajasini (shuningdek AKTG) tasodifiy aniqlash, kortizolni aniqlash bilan insulinga tolerantlik testini o'tkazish, loperamid bilan test o'tkazish tavsiya etilmaydi. Bu allaqachon tashkil giperkortisizm qiyosiy tashxisi uchun qo'llaniladigan (AKTG ritmi, katta deksametazon sinama) sinamalar giperkortisizm mavjudligini aniqlash uchun kullanilmaydi.

Dalillar darajasi V (ishonchlilik darajasi 2)

Izoxlar: Ko'plab tadqiqotlar ushbu testlarning past informasion qiymatini isbotladi. Sog'lom odamlarning 50% ertalab qon namunasida kortizol va AKTG ko'tarilishi mumkin. EG bilan kasallangan bemorlarning 50% gacha ertalabki qon namunasida normal kortizol va AKTG darajasi aniqlanishi mumkin.

Endogen giperkortisizm diagnostikasi bo'yicha boshqa tadqiqotlar (katta deksametazon sinama (2 mg dan har 6 soatda 48 soat davomida); uyg'ongan yoki uxlayotgan bemorda qondagi kortizol darajasini 23:00 da tekshirish) olib borishdagi qiyinchiliklar va ko'proq vaqt talab etganligi yoki bemorni kasalxonaga yotqizishni talab qilganligi uchun ular birinchi skrining usullari sifatida taklif qilinmaydi

Dalillar darajasi V (ishonchlilik darajasi 2)

Izoxlar: Endogen giperkortisizm tashxisi qo'yilgandan so'ng kasallikning sababi aniqlanadi. Giperkortisizmning AKTG ga bog'liq shakllarini differensial tashxislash uchun turli mamlakatlarda qo'llaniladigan noinvaziv biokimyoviy testlar gipofiz adenomasi sog'lom gipofiz to'qimalariga xos bo'lgan tartibga solish mexanizmlariga hech bo'lmaganda qisman bo'ysunishda davom etadi degan taxminga asoslanadi. Shunday qilib, gipofiz adenomasida glyukokortikoidlarning yuqori dozalariga javoban AKTG sekresiyasini kamayishi kuzatiladi – katta

deksametazon sinama (KaDS) o'tkazishda musbat natija olinadi (ertalabki kortizol darajasining 16 mg deksametazonni qabul qilishda dastlabki darajadan 60% ga pasayishi)

Ba'zida gipofiz adenomalari, ayniqsa mikroadenomalar tomonidan AKTG sekresiyasi deksametazonning katta dozalari bilan bostirilmaydi va ba'zi adenomalar to'liq avtonomiyaga ega bo'ladi va kortikoliberin tomonidan stimulyasiyaga javob bermaydi. Birinchi muntazam testlar orasida eng aniq usul kechqurun yuqori AKTG ni aniqlashdir, ammo uning sezgirligi va maxsusligi 70% dan oshmaydi.

3.4. Instrumental diagnostika

AKTG ga bog'liq KS shubha qilingan barcha bemorlarga bosh miyaning MRT tekshiruvini tavsiya etiladi. Kasallikda aksariyat holda mikro va pikadenoma kuzatilganligi sababli kontrastli MRTni o'tkazish tavsiya etiladi.

Dalillar darajasi C (ishonchlilik darajasi 3).

Izoxlar: *gipofiz bezining kompyuter tomografiyasi gipofiz mikroadenomalarini tashxislash uchun etarli ma'lumot bermaydi Agar bemor vazni juda og'ir bo'lsa yoki bemorda klaustrofobiya mavjud bo'lsa ochiq konturli MRTdan foydalanish yaxshiroqdir.*

1) *6 mm va undan katta o'lchamdagi gipofiz adenomasi mavjud bo'lganda, AKTGga bog'liq Kushing sindromini tashxislash tavsiya etiladi;*

2) *gipofiz adenomasining vizualizatsiyasi bo'lmasa yoki 6 mm dan kam gipofiz adenomasini aniqlashda (gormon-faol bo'lmagan hodisalarning eng keng tarqalgan hajmi), BPD va AKTG ga bog'liq endogen giperkortizmning differensial diagnostikasi uchun boshqa tadqiqotlar ko'rsatilgan (5-jadval). An'anaviy MRT usullari kam sezuvchanlikka ega, bemorlarning atigi 50% adenomaga ega; kontrastni kuchaytirish ishlatilganda sezuvchanlik MRT 80% gacha oshadi [53, 54]. Ammo, 20% hollarda, mikroadenoma, hatto mavjud bo'lsa ham, MRTda ko'rinmaydi. Boshqa tomondan, mikroadenomalarni, ayniqsa diametri 5-6 mm dan kam bo'lganlarni aniqlash har doim ham kasallikning sababi topilganligini anglatmaydi. Aholi tadqiqotlariga ko'ra, bu o'lchamdagi gipofiz inkasidomalari sog'lom odamlarning 10-20 foizida aniqlanadi [54-56]. Tizimli tahlilga ko'ra, gipofiz bezining hodisalari 16,7% ni tashkil qiladi (outopsiya ma'lumotlariga ko'ra 14,4% va skrining MRI tadqiqotlari bilan 22,5%) [57].*

Ba'zi hollarda AKTG-ga bog'liq KS bilan og'rikan bemorlar buyrak usti bezlarining ultratovush (ultratovush) yoki MCKT (kamdan-kam MRT) dan o'tadilar, ularning holatini baholash uchun, birinchi navbatda, katta hajmli shakllanishlarni yoki katta tugunli giperplaziyani istisno qilish uchun, AKTG-ektopik sindromi gumon bo'lsa, bir diagnostik tekshiruv MSKT yoki ko'krak mediastinumi, qorin bo'shlig'iga tos MRT, shuningdek etiketli Oktreotid (octreoscan) [58] yordamida tana skanerlash yordamida amalga oshiriladi.

Kushing sindromining asoratlarini aniqlash uchun yurak - qon tomir (elektrokardiografiya (EKG), ko'rsatmalarga muvofiq-ekokardiyografiya (exoKG), Xolter EKG monitoringi), mushak-skelet (ko'krak va bel umurtqasining rentgenografiyasi, bel umurtqasi osteodensitometriyasi) va genitouriya (buyraklar UTT), kichik tos ultratovush) tizimlari, oshqozon-ichak trakti (ezofagogastroduodenoskopiya,, qorin bo'shlig'i UTT).

3.5. Boshqa tashhishlash usullari

AKTG ga bog'liq KSda kortikotropinoma yoki AKTG ektopirlangan turini differensial tashxislash uchun pastki kavernozi sinuslardan selektiv qon namunasini quyidagi holatlarda yuqori ixtisoslashgan muassasada o'tkazish tavsiya qilinadi.

1. MRTda gipofiz adenomasini vizualizatsiya qilinmasligi;

2. MRT da gipofiz adenomasi mavjud lekin katta deksametazon sinamada manfiy natija olinganda

3. Gipofiz bezidagi birinchi operatsiya samarasiz bo'lsa, shubhali tashxis qo'yish va immunogistokimyoviy tekshirish uchun gistologik materialning mavjud emasligi.

Dalillar darajasi V (ishonch darajasi 2)

Izoxlar: ishlab chiqilgan metodikaga ko'ra son vena tomirlari orqali kateter kirgiziladi va ichki bo'yin tomirlari orqali pastki kavernoza sinusga o'tkaziladi. Kortikoliberin yoki desmopressinni yuborishdan oldin va stimulyator yuborilgandan keyin qon olish amalga oshiriladi. AKTG miqdorining farqlanish darajasini aniqlash ikkalasida ham yoki pastki toshli sinuslardan birida va uning periferik qondagi darajasi stimulyasiyadan ≥ 2 va stimulyasiyadan keyin ≥ 3 markaziy giperkortisizmni ko'rsatadi.

Pastki kavernoza sinuslardan selektiv qon olishga qarshi ko'rsatmalar: Og'ir koagulyatsion buzilishi, og'ir buyrak etishmovchiligi (kontrastli in'eksiyaga), anesteziolog tomonidan ruxsat bermasligi.

Pastki kavernoza sinuslardan selektiv qon olishga cheklovlar mavjud. Amaliyotdan oldin gipofiz normal kortikotroflarini faoliyatini bilish zarur, shuning uchun dastlab so'lak yoki siydikda kortizolning yuqori darajasini qo'shimcha tasdiqlash muhim va majburiy shartdir. Giperkortisizmsiz sog'lom odamlar va psevdokS bilan og'rikan bemorlarda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, AKTG ning normal pulsasiyalanuvchi sekresiyasi tufayli dastlab va kortikoliberin stimulyatsiyasiga javoban markaz-periferiya gradienti KS bilan og'rikan bemorlarga mos keladi.

Xuddi shu sababga ko'ra, remissiyada va siklik giperkortizm holatida qon namunasi ma'lumotsiz bo'ladi. Bundan tashqari, giperkortizmning BUB genezisi bo'lgan bemorlarda pastki kavernoza sinuslardan selektiv qon olishni amalga oshirish asossizdir. Periferiyada aniqlanmaydigan AKTG darajasida ham markaz/periferiya gradienti odatda saqlanib qoladi va ba'zi hollarda kortikoliberin stimulyatsiyasiga javoban ortishi mumkin.

- Pastki kavernoza sinuslardan selektiv qon olish bilan sinama o'tkazish natijalarining noto'g'ri chiqishining eng keng tarqalgan sabablaridan biri qon yig'ish paytida kateterni noto'g'ri o'rnatishdir. Kateterning holatini nazorat qilish uchun AKTG bilan birga boshqa gipofiz gormonlarining tarkibini tekshirish taklif qilinadi (DOI: [10.1210/jcem.77.2.8393887](https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8393887)).

Prolaktin gradyanini baholash va AKTG/prolaktin-normallashtirilgan nisbatni pastki kavernoza sinuslardan tanlab qon olish paytida AKTG gradienti bo'lmagan barcha holatlarda, shuningdek boshqa qiyin holatlarda shifokorning xohishiga ko'ra hisoblash tavsiya etiladi.

Dalillar darajasi V (ishonch darajasi 2)

- **Izoxlar:** prolaktin boshqa trop gormonlar singari gipofiz bezi tomonidan chiqariladi. Bundan tashqari, gipofiz bezidagi normal laktotroflar kortikotroflardan uzoq joylashgan va bu adenomaning o'sishi bilan bog'liq patologik jarayonda juda kam laktotroflar faoliyatining buzilishikam kuzatiladi [DOI: [10.1007/s11102-016-0729-y](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0729-y)]. Shu munosabat bilan, zamonaviy tadqiqotlar asosan pastki kavernoza sinuslarni muvaffaqiyatli kateterizatsiya qilish belgisi sifatida prolaktin gradientiga qaratilgan [DOI: [10.1056/NEJM198501103120207](https://doi.org/10.1056/NEJM198501103120207)]. Prolaktin darajasini aniqlash va uning gradientini hisoblash AKTG/prolaktinni qo'llash taklifidan keyin qo'shimcha ahamiyatga ega bo'ldi-normallashtirilgan nisbat (kortikoliberin stimulyatsiyasidan keyin maksimal AKTG gradientining bazal prolaktinning gradientiga nisbati), bu tadqiqotga ko'ra, selektiv qonning sezgirligini mustaqil ravishda oshiradi. kortikoliberin stimulyatsiyasi fonida pastki toshli sinuslardan namuna olish [DOI: [10.1056/NEJM198501103120207](https://doi.org/10.1056/NEJM198501103120207)], ammo desmopressin bilan rag'batlantirilganda ba'zi cheklovlar mavjud, ba'zi hollarda stimulyatsiyadan keyin AKTG gradientining pasayishi sabab bo'ladi. AKTG/prolaktin-normallashtirilgan nisbati natijalarini talqin qilishda yuqori prolaktin miqdori ushbu testni ma'lumotsiz qilishini hisobga olish kerak.

Mutaxassis maslahati uchun ko'rsatmalar:

- * okulist – kuz tubi holatini, ko'ruv maydoni, optik nervlarni baholash;
- * neyroxirurg-jarrohlik amaliyotining maqsadga muvofiqligi masalasini hal qilish;
- * kardiolog-yurak-qon tomir tizimining holatini baholash;
- * nevropatolog-intrakranial gipertenziyani istisno qilish va nevrologik holatni baholash;

Jadval 4

| Klinik va laborator o'zgarishlar | Holatlar yoki kasalliklar |
|---|--|
| Endogen giperkortisizm (EG) klinik belgilari EG xos laborator o'zgarishlar birga kelishi | <ul style="list-style-type: none"> - Homiladorlik; - Depressiya yoki boshqa jiddiy psixiatrik buzilishlar; - Alkogolizm; - Glyukokortikoidlarga rezistentlik; - Morbid semirish; - Yomon nazorat qilinadigan qandli diabet |
| EGning klinik belgilari odatda yo'q, laborator EG xos o'zgarishlar aniqlanadi | <ul style="list-style-type: none"> - Jismoniy stres (kasalxonaga yotqizish, jarrohlik, og'riq); - Oziq-ovqat so'rilishining jiddiy buzilishi, noto'g'ri ovqatlanish, anoreksiya nervoz; - Mashaqqatli intensiv mashqlar; - Gipotalamik amenoreya; - Kortizol bog'lovchi globulin miqdorining oshishi(kortizol miqdorining oshishi qonda, lekin siydikda emas) |

Jadval 5

AKTGga bog'liq KS differensial diagnostikasi uchun qo'llaniladigan sinamalar

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

| Usul | Sezuvchanlik (%) | Maxsuslik (%) |
|------|------------------|---------------|
| | 65-80 | 60-80 |

| | | |
|---|--|----------------------------------|
| Katta deksametazonli sinama (KaDS) Deksametazon (DKaN) bilan (kortizol darajasi qonda ertalab baholanadi, deksametazon 8 mg xuddi shu kuni olinadi 22: 00-23: 00 da, keyin qonda kortizol aniqlanadi ertasi kuni ertalab kortizolning foiz kamayishi taxmin qilinmoqda) | | |
| Kortikoliberin bilan periferik sinov | 70-93 | 85-100 |
| Ikki tomonlama PTSdan selektiv qon olish (shu jumladan kortikoliberin stimulyasiyasi fonida) | 88-100 | 98-100 |
| Bosh miya MRT tekshiruvi | 50-80 | 80-90 (10-20 – insidentalomalar) |
| Tana MSKT, Tana MRT, Pozitron emissiyasi MSKT erdamida, 111 In Oktretoid bilan tomografiya | AKTG ektopirlangan KS da o‘choqni qidirish maqsadida | |

3.6. Qiyosiy tashxislash

AKTGga bog‘liq KS ni gipofiz bezidan boshqa har qanday to‘qimadan AKTG ishlab chiqarilishi bilan kechuvchi **AKTG-ektopik KS** dan ajratish kerak. AKTG-ektopirlangan KS kechishi AKTG ga bog‘liq KS nisbatan agressiv va og‘ir kechadi. AKTG-ektopirlangan KS da MRT tekshiruvda gipofiz sohasida o‘sma aniqlanmaydi va boshqa organlar multispiral kompyuter tomografiyasi (MSKT) natijalariga ko‘ra o‘pkada (qo‘p uchraydigan ektopik o‘choq lokalizatsiyasi), oshqozon osti bezi, jigar, ingichka ichakda, buyrak usti bezlari, tuxumdonlar, oshqozon osti bezida xavfli o‘sma belgilari bo‘lgan turli o‘lchamdagi hosila aniqlash mumkin.

Bundan tashqari, AKTG ga bog‘liq KS ni AKTG ga bog‘liq bo‘lmagan KS dan ajratish kerak (bu odatda buyrak usti bez (lar) ning kortizol ajratuvchi adenomasi (kamdan–kam hollarda adenokarsinoma).

Endogen giperkortikizmni ekzogen giperkortisizmdan ajratish kerak, bu glyukokortikoidlarni suprafiziologik dozalarda qabul qilish natijasida yuzaga keladi. Bir qator kasalliklar natijasida psevdokushing rivojlanishi mumkin, bu giperkortizmning klinik belgilari yoki organik o‘zgarishsiz giperkortizmning laboratoriya belgilari mavjudligi bilan tavsiflanadi. Subklinik giperkortisizm -bu KS ga xos klinik ko‘rinishlar bo‘lmagan taqdirda BUB neoplazmasi bo‘lgan bemorlarda giperkortizmga mos keladigan laborator parametrlarining o‘zgarishi hisoblanadi.

Shuning uchun differensial diagnostika tekshiruvda neyroendokrinolog va neyroxirurg quyidagi ehtimolliklarni baholaydi:

- 1) MRTda ko‘rinmaydigan mikroadenoma bilan AKTGga bog‘liq KC,
- 2) AKTG ektopiyasi bilan birgalikda gipofiz bezining insidentalomalari.

- Differensial diagnostika taktikasini tanlash dunyoning turli klinik markazlarida turlicha. KaDS da va kortikoliberin bilan periferik stimulyasiyada ijobiy natija olinishi 98% hollarda AKTG ga bog‘liq KS ni ko‘rsatadi. Biroq, bemorlarning 18-65% bir tomonlama natijaga ega va shu sababli qo‘shimcha tadqiqotlar talab etiladi [DOI: [10.1210/jc.2003-032014](https://doi.org/10.1210/jc.2003-032014)

4.DAVOLASH

[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_bolezn_icenko-kushinga.pdf

AKTGga bog‘liq KS davolash maqsadlari :

- klinik simptomlarning orqaga qaytishi;
- kortizol miqdorini va uning sirkad normallasuvi;
- neoplazmani olib tashlash, o‘simta hajmini kamaytirish yoki o‘sma o‘sishi barqaror to‘xtatilishi
- gipofiz bezining gormonal funksiyasini minimal takrorlanish xavfi bilan saqlash.

4.1. Konservativ davo

- KSni davolash uchun ishlatiladigan dorilar buyrak usti bezi steroidogeneziga, gipofiz bezidagi somatostatin va dopamin reseptorlarini va GK reseptorlariga maqsadli ta'sir qiladi (DOI: [10.1530/JOE-14-0300](https://doi.org/10.1530/JOE-14-0300)). Konservativ davo persistirlangan yoki residivlangan AKTG ga bog‘liq KS da xirurgik davoga yoki nur terapiyaga qarshi ko‘rsatma bo‘lganda yoki bemor tomonidan rad qilinganda qo‘llaniladi [PubMed: 32741479]

Endogen giperkortisizmni tibbiy nazorat qilish uchun turli xil ta'sir mexanizmlariga ega dorilar qo‘llaniladi (7-jadval), ko‘p preparatlar EG davolash ko‘rsatmalariga muvofiq ro‘yxatdan o‘tmagan.

Aqsh, Evropa, Rossiya Federasiyasi va boshqa mamlakatlarda pasireotid** preparati AKTGga bog‘liq KSni jarrohlik yo‘li bilan davolash samarasiz yoki imkonsiz bo‘lgan katta yoshli bemorlarni davolash uchun rasman ro‘yxatdan o‘tgan.

* Somatostatinning multiligand analogi pasereotid* * 18 yoshdan oshgan bemorlarda AKTGga bog‘liq KSni neyroxirurgik davolashning samarasizligi yoki imkonsizligi mavjud bo‘lganda tavsiya etiladi. [PubMed: 22278425, PubMed: 21880802]

Dalillar darajasi V (ishonchlilik darajasi 2)

Medikamentoz davolash: *gipofiz bezining somatostatin va dofamin reseptorlariga ta'sir qiluvchi*

Dofamin agonistlaridan kabergolin ham, somatostatin analogi pasireotid ham persistirlangan yoki residivlangan KS bilan og‘rigan bemorlarda qo‘llaniladi, [PubMed: 32813595], ammo bu populyasiyada foydalanish uchun faqat pasereotid tasdiqlangan. [PubMed: 32813595] . O‘sma o‘shiga qarshi ta'siri katta qoldiq o‘smasi bo‘lgan bemorlar uchun, shuningdek, kortikotrop o‘smaning o‘shida davom etishi yoki Nelson sindromi bo‘lgan bemorlar uchun klinik jihatdan muhimdir.

Pasireotid: pasireotid bilan davolangan 162 nafar KS bilan kasallangan bemorlarni davolashning 3-davrida tekshirilganida sutkalik siydikdagi kortizol 6-oyda bemorlarning 15-26 foizida dozani oshirmasdan normal holatga qaytdi. Sutkalik siydikdagi kortizolning boshlang‘ich miqdori 5 barobar va undan yuqori baland bo‘lganda davolash fonida samarali normallasish

kuzatildi [PubMed: 22397653], va ko'pchilik bemorlarda sezilarli klinik yaxshilanish qayd qilindi [PubMed: 24533697].

KC bilan kasallangan 150 bemorga tadqiqotning ikkinchi bosqichida oyiga 10 mg yoki 30 mg pasireotid LAR mushak ichiga yuborish buyurilgan. 7-oyda ikkala guruhdagi bemorlarning 40% ida sutkalik siydikdagi kortizol miqdori dozani titrlashdan qat'i nazar normallasgan, boshlang'ich sutkalik siydikdagi kortizol <2 bo'lgan bemorlarda yuqori javob bilan. [PubMed: 29032078]. Davolashning 12-oyida sutkalik siydikdagi kortizol normallasgan bemorlarda qon bosimi yaxshilandi; TMI, vazn, bel atrofi va sutkalik siydikdagi kortizol mustaqil ravishda yaxshilandi. [PubMed: 32385851]. Uzoq muddatli tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tadqiqotni davom ettirgan bemorlarda biokimyoviy va klinik yaxshilanishlar besh yil davom etishi mumkin. [PubMed: 31465533, PubMed: 28597198]. Davolanish rejimiga uzoq muddatli rioya qilish to'g'risida cheklangan ma'lumotlar mavjud va bir nechta tadqiqotlar davolanishni to'xtatishning yuqori tezligini ko'rsatadi. 10 mg Pasireotid LAR bilan davolanish davomida o'smaning o'rtacha hajmini 17,8 % ga va 30 mg da 16,3% ga kamaytirdi, bemorlarning 43% va 47%ida mos ravishda esa 20% ga kamaydi.²⁰³

Shuni ta'kidlash kerakki, bilateral adrenaletomiyadan keyin Nelson sindromi bo'lgan KC bilan og'rikan bemorlarda pasireotid LAR qo'llash AKTG darajasini kamaytirdi va 24 hafta davomida barqaror pasayishiga olib kelganligini ko'rsatdi [PubMed: 29313180].

Kortikotropinomalarning 2/3 qismi *USP8* geni mutasiya bilan kechadi va *USP8* geni mutasiyasi bilan kechgan KS boshqa gen mutasiyasi kuzatilmagan kortikotropinomalarga nisbatan pasireotid samradorili yuqori, pasireotid ushbu reseptorga yuqori yaqinlikka ega bo'lganligi sababli [PubMed: 26578638]. *USP8* ning mutasion holati davolash natijasini bashorat qilish uchun foydali belgi bo'lishi mumkin.

Pasireotiddan foydalanganda giperglikemiya kuzatilish xavfi yuqori. [PubMed: 22397653]. O'tkazilgan ikkita tadqiqotning 3-bosqichida bemorlarning taxminan 70% giperglikemiya bilan bog'liq noxush hodisalar haqida xabar berishdi, bemorlarning taxminan yarmida diabetga qarshi dorilarni tayinlash yoki dozani sozlashni talab qiladi [PubMed: 29032078]. Giperglikemiyaning insulin va inkretin sekresiyasining yuqori darajada va glyukagon sekresiyasining past darajada inbirlanishi bilan baholadi [PubMed: 23733372]. GLP-1 reseptorlari agonistlari bilan davolash yoki DDP-4 ingibitorlari foydali deb hisoblanadi. [PubMed: 23564338, PubMed: 23228667]

Izohlar:

1) preparatning tavsiya etilgan boshlang'ich dozasi 600 mkg dan kam bo'lmagan dozada kuniga ikki marta teri ostiga yuboriladi.

2) Sutkalik siydikdagi kortizol(SSK) miqdori maqsadli kamaymaganda (me'yoriy ko'rsatkichlardan 2 barobardan yuqori) dozani 300 mkgdan har 3 oyda oshiriladi, sutkalik siydikdagi kortizol miqdori me'yoriy ko'rsatkichlarning pastki chegarasida aniqlanganda doza kamaytiriladi.

3) Pasireotid** 900 mkg dozasi teri ostiga kuniga ikki marotaba yuborilganda gipofiz o'smasi hajmining kichrayishida 600 mkg dozasi teri ostiga kuniga ikki marotaba yuborilganga nisbatan samaraliroqdir.

4) Pasireotid** sutkalik siydikda kortizol miqdori me'yoriy ko'rsatkichlar yuqori chegarasidan 5 baravardan kam oshgan bo'lsa eng samarali hisoblanadi.

5) pasireotidni buyurishda **, uglevod almashinuvi holatini glikemik ko'rsatkichlarni tekshirib baholash va zarur bo'lsa korreksiya qilish zarur. Bundan tashqari, boshqa somatostatin analoglarini tayinlashda bo'lgani kabi, o't pufagi, jigar fermentlari, QT oralig'i va TTG darajasi holatini baholab borish zarur

Kabergolin:

KC bo'yicha ma'lumotlar kichik retrospektiv tadqiqotlarda 20-40 % bemorlarda biokimyoviy parametrlarni dastlab normallashtirishni ko'rsatdi. larning 25-40 foizida nazoratni yo'qotgan bemorlarning normallashtirishni ko'rsatadigan olinadi. [PubMed: 20702648, PubMed: 25627118]

Kabergolin bilan davolangan 53 bemorni haftasiga 2.3 mg (0.5-6.0 oraliq'ida) daolashning birinchi yilida 40%ida da normal SSK miqdori aniqlandi, ammo ularning faqat 23% ida 32.5 oylik kuzatuvdan so'ng SSK barqaror normallashtirishni ko'rsatdi (PubMed: 28007845).

Past ijobiy ko'rsatkich dozani titrlashning etarli emasligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, chunki kabergolin bilan davolangan 20 bemorni haftasiga 7 mg maksimal dozada (o'rtacha 3,5 mg/hafta) qabul qilgan kichik guruh bemorlarning 40% ida SSK normallashtirishni ko'rsatdi, 24 oydan keyin bu bemorlarda vazn, glikemik holat va gipertenziya ko'rsatkichlari bemorlarning 25-40 %ida yaxshilandi [PubMed: 28007845] va o'smaning kamayishi 50% da qayd etildi. Nelson sindromi bo'lgan bemorlarda ham o'smaga kabergolin ta'sir qilib AKTG darajasining normallashtirishini [PubMed: 18957500] va o'sma o'lchamining kamayishiga olib keladi [PubMed: 15557761]. Kabergolin ushbu amaliyotda tasdiqlanmaganiga qaramay, u prolaktinoma va boshqa gipofiz adenomalari, shu jumladan KC bilan og'rigan homilador bemorlarda qo'llanilgan. "Nazoratsiz xarid qilish" ushbu xatti-harakatlar kabergolin terapiyasi boshlanganidan keyin bir necha oy ichida o'zini namoyon qilishi yoki keyinchalik o'zini namoyon qilishi va davolanishni to'xtatgandan keyin yaxshilanishi yoki yo'qolishi mumkin [PubMed: 16109498, PubMed: 16009751]

Parkinson kasalligi bilan og'rigan bemorlarda ishlatiladigan dofamin agonistlarining ergotamin hosilalarining yuqori kumulyativ dozalari yurak klapanlarining regurgitatsiyasi xavfi bilan bog'liq [PubMed: 17202454]. Bitta prolaktinoma bo'yicha tadqiqot o'rtacha trikuspidal etishmovchilik yuqori dozalarda ko'proq uchrashini ko'rsatdi [PubMed: 18682513]. Katta ko'p markazli tadqiqotlar kabergolin kumulyativ dozasi va yoshga bog'liq holda qopqoq anormaliyalarining tarqalishi o'rtasida hech qanday bog'liqlik topmadi [PubMed: 27571182]. Bundan tashqari o'zgargan ekokardiografik ma'lumotlar klinik ahamiyatga egaligi haqida aniq ma'lumotlar mavjud emas.

Kabergolin ** AKTG ga bog'liq Kushing sindromini davolash uchun prolaktinning boshlang'ich darajasidan qat'i nazar, monoterapiyada ham, boshqa dorilar bilan birgalikda neyroxirurgik davolash samarasiz bo'lganda tavsiya etilishi mumkin. [PubMed: 22278425, PubMed: 21880802]

Dalillar darajasi C (ishonchlilik darajasi 3)

Izohlar: *shuni yodda tutish kerakki, KSni davolash uchun kabergolin** dan foydalanish imkoniyati rasman ro'yxatdan o'tkazilmagan va bu fakt bemor bilan muhokama qilinishi kerak. Preparatning dozasi, monitoringi va nojo'ya ta'sirini baholash shifokor tomonidan olib boriladi..*

* Mifepriston og'ir giperkortizm, shu jumladan yomon nazorat qilinadigan qandli diabet va gipertoniya bilan og'rigan bemorlarda neyroxirurgik davolanishga yoki boshqa davolash usullariga tayyorgarlik ko'rishda giperkortisizm alomatlarini nazorat qilish uchun tavsiya etilishi mumkin.

Dalillar darajasi C (ishonch darajasi 2)

Medikamentoz davo: BUB steroidogenezini bloklashga qaratilgan

Ko'p yillar davomida mavjud bo'lgan BUB steroidogenez ingibitorlari, jumladan ketokonazol, metirapon, mitotan va etomidat, shuningdek, yaqinda tasdiqlangan osilodrostat bir yoki bir nechta buyrak usti bezining steroidogenezda ishtirok qiluvchi fermentlarini bloklaydi. Natijada GK lar sintezi yoki androgen ishlab chiqarilishi kamaytiradi [PubMed: 33363514]. AKTG

chiqaradigan adenomaga bevosita ta'sir qilmaydi va gipotalamo-gipofiz-BUB o'qining sirkad ritmini tiklamaydi [PubMed: 32935666]

Kortizol darajasini normallashtirishga erishish uchun dozani tanlashda buyrak usti etishmovchiligini rivojlanish xavfi mavjud. Shu bilan bir qatorda, bloklovchi-o'rinbosar terapiya olgan bemorlar uchun, agar blokada to'liq bo'lmasa, GK ni almashtirish terapiyasining etarli emasligi xavfi mavjud [PubMed: 32741479]. ba'zi nojo'ya ta'sirlar KS bilan og'rigan bemorlarda AKTG ning ko'payishi va blokadan oldin mineralokortikoid yoki androgen faolligi bilan buyrak usti gormonlarining to'planishi bilan bog'liq. Dori-darmonlarning potensial o'zaro ta'siri davolanishni tanlash va qo'llashda asosiy omil hisoblanadi [PubMed: 33707082].

Ketokonazol: ketokonazol ko'plab BUB fermentlarni, asosan steroidgormonlar biosintezining dastlabki bosqichlarida ishtirok etadiganlarini bloklaydi. Bu androgenlar va mineralokortikoidlarning ortiqcha hosil bo'lishining oldini oladi, ammo jinsiy bezlar steroidlar gormonlar sintezini ham kamaytirishi hisobiga erkaklarda uzoq muddatli davolash davomida gipogonadizm va ginekomastiyaga olib kelishi mumkin [PubMed: 20829630].

Ketokonazol qabul qilgan 200 nafar KC bilan og'rigan bemorlarning o'rganishdan olingan natijalar yuqoridagi natijalarga o'xshash bo'lib ulardan preparatning yuqori dozada qabul qilgan (o'rtacha 600 mg/kun) 51 nafar bemorlarning 64,7% ida 24 oy davomida davolash davomida SSK miqdori normallashtirishga olib keldi, 15,4% ida s SSK miqdori yuqori ko'rsatkichlarda saqlanib qoldi. [PubMed: 24471573]. Shuningdek, KS ning klinik belgilari yaxshilanishiga olib keldi ya'ni, tana vazni va qon bosimining pasayishi kuzatildi, glyukoza metabolizmini ko'rsatkichlari yaxshilandi va mushaklarning kuchsizligini kamaytirdi [PubMed: 26067718]. Gepatotoksik ta'siri bemorlarning 10-20%ida, asosan jigar fermentlari faolligining engil yoki o'rtacha oshishi bilan simptomtsiz kechishi kuzatildi [PubMed: 29472378] va odatda davolanishning dastlabki 6 oyi davomida o'zini namoyon qiladi. Gepatotoksik ta'siri ketokonazol dozaga bog'liq emas va dozani kamaytirish yoki dori olib tashlanganidan keyin 2-12 hafta ichida yo'qoladi. Biroq, aniq xavf omillari bo'lmagan bemorlarda jiddiy gepatotoksiklik qayd etilganligi sababli, AKSh oziq-ovqat va farmasevtika idorasi (FDA) ogohlantirish beradi va ketokonazol bilan davolangan bemorlarda jigar funksiyasi haftalik kuzatishni tavsiya qiladi.

Shuni ta'kidlash kerakki, AQSh da KS ni davolash uchun ketokonazoldan foydalanish taqiqlangan. Davolash davomida bemorlarning oshqozon-ichak kasalliklari 5-20 %ida keng tarqalgan va teri toshmasi taxminan 5% da kuzatiladi [PubMed: 26067718]. Ketokonazoldan foydalanganda uning boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri mavjud, shu sababli preparatni tavsiya qilishdan oldin bemor qabul qilayotgan boshqa dorilar ro'yxatini batafsil ko'rib chiqish zarur.

Metirapon: 11 gidroksilaza ingibitori metirapon bilan davolash KC bilan 120 bemorda (5 ta tadqiqot; o'rtacha doza 2127,5 mg/kun, o'rtacha kuzatuv davri 8,7 oy) siydikda kortizolning normallashtirishini 71% (o'rtacha 75,5%; diapazon 45,4–100%), 18% gacha bemorlar dastlabki javobdan keyin ular qayta murojaat qilishmadi [PubMed: 26067718]. KS bilan kasallangan 164 bemorning keyingi retrospektiv ko'p markazli tadqiqotida tahlil qilinganda 43% ida boshlang'ich dozada kuniga 1040 mg dan boshlanib va kuniga 1425 mg gacha ko'tarilgan da va 8 oy davomida kuzatilganda monoterapiya fonida biokimyoviy ko'rsatkichlar meyorlashuviga erishilgan. KS bilan 31, shu jumladan, AKTG ga bog'liq KS bilan 20 bemorlar o'rtacha 1000 mg / kun 9 oy davolash davomida SSK miqdori pasayganligini ko'rsatdi (-67% ga boshlang'ich dan) va bu bemorlarning 70%ida barqaror normallashtirish qayd qilindi (PubMed: 30014438). Uch nafar bemor 9 oydan keyin normal SSK darajasiga qaramay nazoratni yo'qotdi. Shunisi e'tiborga loyiqki, 11-dezoksikortizol immunologik qon testlarida ham, siydikda ham kortizol bilan klinik jihatdan muhim o'zaro reaktivlikni keltirib chiqarishi mumkin [PubMed: 25071417]. 12 hafta davomida KS bilan 50 nafar

o'rtacha 1500 mg/kun (250; 5750) metirapon qabul qilgan bemorlarning 47%ida SSK normallashti va 12 % bemorlarda BUB etishmovchiligi qayd etilgan.

Metirapon bilan davolanagan bemorlarda odatda qon bosimi, glyukoza metabolizmi buzilishi, ruhiy kasalliklar va mushaklarning kuchsizligi kabi KS dagi o'zgarishlar (istiqbolli tadqiqotda 66%) yaxshilanadi[PubMed: 26067718].

Girsutizm, bosh aylanishi, artralgiya, charchoq, gipokaliemiya va ko'ngil aynish metiraponni qo'llashda eng ko'p uchraydigan alomatlaridir; gipertoniya, qorin og'rig'i va atopik dermatit kamroq qayd etiladi. Ikkilamchi giperandrojeniya metirapon bilan uzoq muddatli davolanishni cheklashi mumkin[PubMed: 26067718].

Osilodrostat: Konsepsiyaning istiqbolli 2-bosqich tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, osilodrostat, 11-gidroksilaza va aldosteron sintetazani ingibirleydi, kortizol darajasini pasaytirishda samarali va bemorlar tomonidan yaxshi o'zlashtiriladi [PubMed: 24423285]. Bu 137 nafar AKTG ga bog'liq KS li bemorlarning tadqiqotning 3-davrida 72 nafar bemorda (53%)normal SSK miqdori qayd qilindi. Tadqiqot oxirida (davolanishning 34-xaftasida) osilodrostat qabul qilgan bemorlarning 86% ida va plasebo guruhdagi bemorlarning 29% ida nisbatan SSK miqdori saqlanib qoldi (ShN 13.7 [95% CI: 3.7, 53.4]; $r < 0.0001$). Osilodrostat bilan davolash klinik belgilarning yaxshilanishiga olib keldi. 48-haftaga kelib, bemorlarda tana vazni, qon bosimi, umumiy xolesterin va past zichlikli xolesterin darajasi sezilarli darajada pasaygan, shuningdek, naxorgi glyukoza va HbA1c miqdori kamaygan. Hayot sifati va depressiya ko'rsatkichlari ham yaxshilandi[PubMed: 32730798].

Bemorlarning 8-11 foizida ko'ngil aynishi, anemiya va bosh og'rig'i qayd etilgan. Ularni odatda dozani kamaytirish yoki davolanishni to'xtatish bilan davolash mumkin.

Bundan tashqari, tadqiqotning 3-bosqichida davolanagan bemorlarning 42% BUB gormonlari o'tmishdoshlari oshishi natijasida gipokalemiya va gipertenziya darajasining oshishi kuzatilgan; Ayollarning 11% girsutizm haqida xabar berishgan [PubMed: 32730798]. Yana bir katta istiqbolli 3-bosqichli tadqiqotida osilodrostat bilan davolanagan bemorlarning (77,1%) ulushi plasebo (8%) bilan solishtirganda 12 haftalik davolanishdan so'ng o'rtacha SSK erishdi, klinik xususiyatlar, yurak-qon tomir kasalliklari belgilari va hayot sifati yaxshilanishi kuzatildi.

Mitotan:Mitotan bir nechta steroidogenezda ishtirok qiluvchi fermentlarni inhibe qiladi va BUB po'stloq qavati chhujayralariga uzoq muddatli adrenolitik ta'sir ko'rsatadi. U 80% hollarda giperkortisizmni bartaraf qiladi, ammo preparatga ta'sirning sekin boshlanishi va bemorlar tonidan organizmning turlicha qabul xos [PubMed: 32741479]. CYP3A4 orqali tezkor kortizol ta'sirining inaktivasiyasiga olib keladi va "blokirovka qilish va almashtirish" strategiyasi bilan BUB etishmovchiligida qabul qilayotgan GK lar dozasini 2-3 baravar oshirish zarurligiga olib keladi [PubMed: 31098899]. Mitotan kamdan-kam hollarda AKTG ga bog'liq KS ishlatiladi. Aksariyat ishtirokchilar mitotandan foydalanish buyrak usti karsinomasi bo'lgan bemorlar bilan cheklanishi kerakligini ko'rsatdi.

Etomidat:*Dastlab anestetik sifatida ishlab chiqilgan etomidat kortizol darajasini tezda normallashtirishi ko'rsatilgan, bu esa kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda og'ir giperkortizolizmni nazorat qilish uchun ishlatilishiga olib kelgan*[PubMed: 30560224].

Etomidatning past dozalari (0,04-0,05 mg / kg / soat) BUB po'stloq qavati faoliyatini qisman blokadaga olib keladi; yuqori dozalari (0,5-1 mg / kg / soat) to'liq blokadani ta'minlaydi. Shu sababli etomidat qo'llanilganda kelib chiqadigan BUB etishmovchiligi gidrokortizon qo'llab bartaraf qilinadi [PubMed: 22577107]. Reanimasiya bo'limidan tashqari kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda juda past dozalar (0,025 mg / kg / soat) qo'llanilishi mumkin, ammo bu mahalliy amaliyotga bog'liq bo'lishi mumkin. Preparat qo'llanilganda tromboflebit va in'eksiya paytida og'riq, shuningdek, gemoliz va buyrak

naychalarining shikastlanishi, yuqori dozalarda laktat asidoziga olib kelishi ehtimoli ko'proq[PubMed: 22577107].

Izohlar: *Shuni hisobga olish kerakki, mifepristonni AKTGga bog'liq KSni davolashda qo'llash imkoniyati O'zbekistonda rasman ro'yxatga olinmagan va bu fakt bemor bilan muhokama qilinishi kerak. Preparatni dozalash va nazorat qilish shifokor tomonidan amalga oshiriladi (7, 8-jadval).*

Steroidogenez blokatorlari -neyroxirurgik davolanishga yoki boshqa davolash usullariga tayyorgarlik ko'rishda giperkortizolizm belgilarini nazorat qilish uchun birinchi navbatda BUB ida kortizol sinteziga ta'sir ko'rsatadigan dorilar tavsiya etilishi mumkin[PubMed: 21880802]. Dori terapiyasi: periferik to'qimalarda glyukokortikoid reseptorlariga ta'siriga aoslangan.

Mifepriston: Glyukokortikoid reseptorlari blokatori mifepriston etiologiyasidan qat'iy nazar, giperkortizolizmning ayrim ko'rinishlariga qarshi samarali kurashadi.

Endogen KS bilan og'rigan 50 nafar bemor, shu jumladan 43 nafar AKTG ga bog'liq KS bilan og'rigan bemorlarning tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, 24 haftalik davolanishdan so'ng quyidagi natijalarga erishildi : QD 2-tip va glyukozaga tolerantlik buzilgagda glikemik ko'rsatkichlar 25% gayaxshilandi, gipertoniya bilan og'rigan bemorlarning 38% da diastolik qon bosimi 5 mm.sim.ust ga sezilarli darajada kamaydi va insulin qarshiligi, vazni, bel aylanasi hamda hayot sifati ham yaxshilandi[PubMed: 22466348].

O'n ikki bemorda qon bosimi ortishi kuzatildi, shu jumladan 9 nafar bemor gipokalemiya rivojlanganligi mineralokortikoid reseptorlari ga ta'sir qiladigan spironolaktonga muhtoj bo'lgan. Preparatning antiprogesteron ta'siri sababli endometriy gipertrofiyasi va tartibsiz bachadondan qon ketish ham qayd etilgan. BUB etishmovchiligi kuzatilgan 7 nafar bemorga deksametazon buyurilgan bo'lib, bu preparatni qo'llaganda monitoring zarurligini ko'rsatadi [PubMed: 22466348].

Uzoq muddatli tadqiqotda qatnashgan 27 bemorda mifepriston bilan davomiy davolash AKTG ning 2 baravardan ko'proq barqaror o'sishini ko'rsatdi, ammo makroadenomasi bo'lgan 3 bemorda dastlabki 25 oy ichida kuzatilganda o'sma hajmining kattalashuvi kuzatilmadi [PubMed: 25013998]. Qalqonsimon bez funksiyasini diqqat bilan kuzatib borish va kerak bo'lganda qalqonsimon gormonlarni korreksiya qilish kerak[PubMed: 31528830]. Mifepriston bilan dori vositalarining o'zaro ta'sirini hisobga olgan holda barcha bir vaqtda qo'llaniladigan dori-darmonlarni diqqat bilan ko'rib chiqish kerak.

Medikamentoz davolash bo'yicha klinik mulohazalar va tavsiyalar

Klinik belgilarga jumladan giperkortizolizmning og'irligiga qarab, AKTGga bog'liq KSbo'lgan barcha bemorlar uchun dori terapiyasini individual tanlash tavsiya etiladi. Normativ tasdiqlar, mavjud davo turlari va dori preparatlar narxi mamlakatlarga qarab farq qiladi va davolanishni tanlashni belgilaydi. Biroq preparatni tashlashda davolanishning narxini va davolashning sezilarli salbiy oqibatlarini solishtirish kerak. Davolash natijalarini kuzatish uchun SSK aniqlandadi. [PubMed: 31528830].

Dori-darmonlarni davolash uchun dastlabki davolash tanlovi

Adrenal steroidogenez ingibitorlari ishonchli samaradorligini hisobga olgan holda, odatda, ularni birinchi navbatda ishlatiladi. Kasallik nisbatan engil kechganda va MRTda ko'rinadigan o'smalari bo'lmagan bemorlar uchun odatda ketokonazol, osilodrostat yoki metirapon beriladi. Kabergolin engil AKTGga bog'liq Kushing sindromi uchun ham ishlatilishi mumkin; u kamroq samarali va sekinroq ta'sirga ega va tez-tez dozalashni talab qiladi. Kasallikning engil va o'rtacha og'irligi va ba'zi qoldiq o'smalari bo'lgan bemorlarda o'simtaning qisqarishi ehtimoli tufayli kabergolin yoki pasireotid afzal ko'rilishi mumkin. Biroq, pasireotid bilan giperqlikemiyaning yuqori chastotasi inobatga olish zarur.

Kasallik o'ir kechgan bemorlar uchun eng muhim maqsad kortizol darajasini tezda normallashtirishdir. Osilodrostat va metirapon bilan reaksiya odatda bir necha soat ichida paydo bo'ladi va ketokonazol bilan reaksiya odatda bir necha kun ichida sodir bo'ladi. Etomidat ham tez ta'sir qiladi va agar bemor kasalxonaga yotqizilgan bo'lsa va og'iz orqali dori-darmonlarni qabul qila olmasa ishlatilishi mumkin. Jiddiy giperkortizolizm bilan og'rigan bemorlar steroidogenez ingibitorlarinin kombinasiyasini talab qilishi mumkin. Ammo, agar giperkortizolizm juda og'ir bo'lsa va optimallashtirilgan dori terapiyasiga, shu jumladan kombinasiyalangan terapiyaga javob bermasa, natijalarni yomonlashtirmaslik uchun bilateral adrenalektomiya haqida o'ylash kerak.

Dastlabki davolanishni tanlashda bemorning boshqa omillari muhim. Misol uchun, kabergolin bipolyar buzilish yoki impuls nazorati buzilishi bilan og'rigan bemorlarda qo'llanilmasligi kerak, ammo homilador bo'lishni istagan yosh ayollarga afzal preparat hisoblanadi. Ushbu dorilarning hech biri homiladorlik davrida foydalanish uchun maxsus ruxsat etilmagan bo'lsa-da, metirapon homilador ayollarda ehtiyotkorlik bilan ishlatilishi mumkin. Bunday hollarda, homiladorlik davrida kortizolning miqdori yuqori normal ko'rsatkichdan 1,5 marotabacha baland holda ushlanadi.

Mifepriston asosan giperkortizolizm bilan bog'liq giperqlikemiya va tana vazni ortishini yaxshilaydi. Biroq, uni standart klinik amaliyotda qo'llash qiyin va u ko'pincha gipokalemiyani og'irlashtiradi. Kortizol darajasini nazorat qilish uchun ishonchli biokimyoviy markerlar mavjud emas, bu haddan tashqari davolash BUB etishmovchiligi rivojlanish xavfini oshiradi va uning uzoq yarimparchalanish davri stress-dozali kortizolni bir necha kun davomida qo'llashni talab qiladi, agar BUB etishmovchiligi paydo bo'lsa, yaxshisi deksametazon bilan bartaraf qilish maqsadga muvofiq hisoblanadi. Kortizol darajasini o'lchash dozalash yoki xavfsizlikni nazorat qilishda yordam bermaganligi sababli, mifepriston faqat QDni davolashda katta tajribaga ega bo'lgan shifokorlar tomonidan qo'llanilishi kerak; Bundan tashqari, bemorlarga kortizol darajasini kuzatish ishonchsizligi haqida xabardor qilish kerak, ayniqsa BUB etishmovchiligi ayniqsa bemorlarda.

Muayyan kombinirlangan terapiya rejimlarini qo'llab-quvvatlovchi bir nechta aniq ma'lumotlar mavjud, biroq ularning bir nechtasi [PubMed: 23468128] ta'riflangan. Ko'pgina ekspertlar monoterapiya samarasiz bo'lganida maksimal adrenal blokada uchun ketokonazolni metirapon bilan birga yoki ikkala dorining dozasi kamaytirishni ko'rib chiqmoqdalar, ayniqsa davolashda steroidogenez ingibitori va ketokonazol va kortikotropinoma aniqlanganda kabergolini qo'shimcha qo'llash ham oqilona kombinasiyadir. Qo'llanilishi mumkin bo'lgan boshqa 3 ta preparat kombinasiyasiga kabergolin, pasireotid, ketokonazol va metirapon, ketokonazol va mitotandan iborat guruhlar kiradi. Kombinasiyalangan terapiya tavsiya qilganda QT interval uzayishi kabi nojo'ya ta'sirlarning kuchayishi xavfi ham hisobga olinishi kerak.

Adrenal steroidogenez ingibitori tanlash

Buyrak usti bezi steroidogenez ingibitorlari bilan eng uzoq klinik tajriba ketokonazol va metirapon qo'llanishi bilan bog'liq. Ushbu dorilar AKTG ga bog'liq KS ni davolashda Evropada foydalanish uchun tasdiqlangan, ammo Qo'shma Shtatlarda emas (bu toifada faqat osilodrostat tasdiqlangan) va ular ba'zi mamlakatlarda mavjud bo'lmasligi mumkin. Dozani titrlash qulayligi tufayli ketokonazol afzal bo'lishi mumkin, lekin ko'pincha gepatotoksikligini inobatga olish zarurati mavjud. \

Osilodrostatning yuqori samaradorligi va kuniga ikki marta qo'llanilishi hisobga olinsa, keng tarqalgan holda qo'llanilishi kutilmoqda. Davolash davomida BUB etishmovchiligi va osilodrostatning androgenlarga ta'sirini kuzatish kerak, ammo uzoq muddatli davolanish vaqtida davolanishni tanlash bemorning jinsiga ae'tibor berish kerakmi yoki yo'qmi, hali ma'lum emas. Ko'pgina markazlarda KS bilan kasallangan bemorlarni davolash uchun mitotanning kamdan-kam qo'llanilishi uning ta'siri sekinroq boshlanishi bilan bog'liq..

Kasallik og'ir kechganda , siklik KS bo'lgan bemorlar va jarrohlik amaliyoti imkoniyati bo'lmaganda bemorlar uchun blokirovka va almashtirish rejimi ko'rib chiqilishi mumkin. Pandemiya, transportning etishmasligi yoki boshqa muammolar kabi tashqi omillar tufayli keyingi tashriflar imkoniyati kam bo'lsa, bu ayniqsa foydali yondashuv bo'lishi mumkin. GKni haddan tashqari ko'p o'zgartirish va yatrogen KS rivojlanishi oldini olish uchun ehtiyot bo'lish kerak.

Medikamentoz davo samaradorligi monitoringi

[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)

Barcha bemorlar davo samaradorligini baholashga jalb qilinishi kerak, shu jumladan kortizol darajasini (mifepristondan tashqari), bemordagi kasallik simptomlari, yondosh kasalliklar holati, tana vazni, glikemiya va qon bosimini muntazam ravishda kuzatishni talab qiladi. Bundan tashqari, hayot sifatini baholab borish kerak. Kortizol darajasi SSK miqdorini tekshirish orqali baholanadi. Shunisi e'tiborga loyiqki, bu test BUB etishmovchiligi tashxisi uchun foydali emas. Ertalabki kortizol va tungi qon zardobidagi kortizolni aniqlash alternativ sifatida ishlatilishi mumkin, ammo sirkad ritm yo'qolganligi sababli, faqat sirkad ritmni tekshirish mantiqiy yoki yo'qligini aniq emas.

Ertalabki kortizol ko'rsatkichlari, ayniqsa, dori-darmonlarni ertalabdan ko'ra kechqurun ko'proq qabul qilgan bemorlarda muhim[PubMed: 33675650]. Pasireotid LAR bilan kuniga ikki marta va yotishdan oldin qabul qilingan yuqori dozasi sirkad ritmni tiklashga yordam berishi mumkin, ammo oxirgi yondashuvni qo'llab-quvvatlaydigan qat'iy dalillar yo'q[PubMed: 31804965]. Davolash dizayni, dorini titrlash sxemalari, taqqoslash guruhlari, tavsiya/istisno qilish mezonlari va asosiy yakuniy nuqtalar hatto istiqbolli tadqiqotlarda ham farq qilishi sababli, davolash natijalarini ham samaradorligini ham to'g'ridan-to'g'ri solishtirish qiyin. Bundan tashqari, ba'zi dorilar KS davolash uchun istiqbolli o'rganilmagan.

Maqsad sifatida SSK normalizasiyasidan foydalangan holda, osilodrostat bir nechta istiqbolli klinik tadqiqotlar ma'lumotlari asosida eng katta samaradorlikka ega, undan keyin metirapon (retrospektiv ma'lumotlar), ketokonazol (retrospektiv ma'lumotlar), pasireotid (istiqbolli ma'lumotlar) va kabergolin (retrospektiv ma'lumotlar). KS va QDning klinik xususiyatlarini yaxshilash uchun quyidagilar qo'llaniladi: Mifepristonning samaradorligiga kelsak, uni boshqa mavjud davolash usullari bilan biokimyoviy samaradorlik nuqtai nazaridan bevosita taqqoslab bo'lmaydi. Maksimal qabul qilinadigan dozadan 2-3 oy o'tgach, kortizol darajasi doimiy ravishda oshsa, davolanishni o'zgartirish kerak.

Agar kortizol darajasi normallashtirilsa, pasaysa va/yoki klinik yaxshilanish kuzatilsa, kombinatsiyalangan terapiya ko'rib chiqilishi mumkin. Agar davolanishga aniq qarshilik bo'lsa, boshqa terapiyaga o'tishni taklif qilamiz. Shu bilan birga, dozalashning etarli emasligi sababli kasallikni etarli darajada nazorat qilmaslik ham davolanishga qarshilik sifatida noto'g'ri talqin qilinishini ta'minlash muhimdir. Buyrak usti bezlarini yo'naltiruvchi dorilarni qo'llashda, AKTG-kortizol bilan bog'liq fikr-mulohazalarning uzilishi tufayli o'sma o'sishi haqida tashvishlanish mumkin. Biroq, o'smaning bunday rivojlanishi teskari aloqa yo'qolishidan kelib chiqadimi yoki tajovuzkor, qaytalanuvchi kechishini aks ettiradimi yoki yo'qligini aniqlash qiyin bo'lishi mumkin. AKTG darajasini kuzatishni tavsiya etiladi chunki sezilarli o'sish, residivlanishi MRT qilishga bo'lgan ehtiyojni ko'rsatishi mumkin, muhim ogohlantirishlar bilan AKTGning yarim parchalanish davri qisqa va darajalari o'zgarib turadi va shuning uchun o'sma o'sishini har doim ham aks ettirmasligi mumkin. Agar o'sma hajmi asta-sekin o'sib borsa[PubMed: 33074401], davolash to'xtatilishi va davolashni qayta ko'rib chiqish kerak. MRT odatda davolanish boshlanganidan 6-12 oy o'tgach amalga oshiriladi va klinik simptomlarga qarab bir necha yilda bir marta takrorlanadi. Kombinatsiyalangan terapiya paytida, shuningdek, potensial o'zaro bog'liq

toksik ta'sirlarni, ayniqsa QT intervalning uzayishi, shuningdek, dori vositalarining o'zaro ta'sirini kuzatish muhimdir.

KS ni birlamchi va operasiyadan oldingi davrda medikamentoz davolash

KS da De Novo

Birlamchi medikamentoz terapiya-o'smaning noqulay joylashuvi, sezilarli invazivligi yoki MRTda vizualizasiya yo'qligi sababli adenomani muvaffaqiyatli olib tashlash mumkin bo'lmaganda qo'llaniladi. Yaqinda olib borilgan randomizasiyalangan 3-bosqichli sinovlari **De Novo** KS bilan og'rikan bemorlarning faqat kichik bir qismini o'z ichiga oldi (bu 0% dan 28% gacha) [PubMed: 31098899].¹⁹⁶ Turli xil dori-darmonlarni davolashning foydaliligini ko'rsatish uchun qo'shimcha tadqiqotlar olib borish talab etiladi. Monoterapiya sifatida yoki kombinasiyalangan holda, shuningdek, bunday davolashning adenoma hajmiga potensial ta'sirini hisobga olgan holda olib borish zarur.

KS bilan og'rikan bemorlarda operasiyadan oldingi medikamentoz terapiyasi bo'yicha nashr etilgan ma'lumotlar juda kam va ko'pchilik bemorlar buni qabul qilmaydi, ammo mintaqaviy farqlar mavjud. Meta-tahlil operasiyadan oldingi davrda kortizol darajasini pasaytiruvchi dori-darmonlarni qabul qilganlar o'rtasida kortizol darajasini normallashtirish tezligida keyingi yordamchi davolash sifatida foydalanish bilan solishtirganda hech qanday farq topmadi. Operasiyagacha medikamentoz davo jarrohlik uchun kutish vaqti [PubMed: 32813595] yoki kortizol darajasini tezda nazorat qilishni talab qiluvchi hayot uchun xavfli giperkortizolizm asoratlari bo'lgan bemorlarga tavsiya qilinadi [PubMed: 25013998].

Shifokorlarning so'rovlari shuni ko'rsatadiki, operasiyadan oldingi terapiya, asosan ketokonazol va/yoki metirapon bilan olib boriladi. KS bilan og'rikan bemorlarning 20% gacha, ayniqsa og'irroq klinik ko'rinishlari yoki ko'rinmas adenomasi bo'lgan bemorlarda qo'llaniladi. [PubMed: 29440375] Retrospektiv tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, operasiyadan oldin o'rtacha 4 oy davomida steroidogenez ingibitorlari bilan davolangan bemorlarda kortizol darajasining 50% dan 72% gacha normallasishiga olib kelgan, sub'ektiv simptomlarning yaxshilanishi holatlarning faqat uchdan bir qismida kuzatilgan [PubMed: 24471573].

Operasiyadan oldingi medikamentoz terapiya operasiyadan keyingi gipoadrenalizmning past ko'rsatkichlaridan nazariy jihatdan yallig'lanishga qarshi va prokoagulyant holatning paydo bo'lishidan himoya qilishi mumkin, ammo operasiyadan keyingi asoratlardan foydalanishdan qat'i nazar o'xshashdir [PubMed: 29440375]. Agar operasiyadan oldingi davolanish vaqtida gipotamo-gipofiz-BUB o'qi tiklansa, operasiyadan keyingi davrda BUB etishmovchiligi paydo bo'lmasligi mumkin, shuning uchun ularda remissiyani aniqlash qiyinroq bo'lishi mumkin. Operasiyadan oldingi kabergolin cheklangan qiymatga ega bo'lishi mumkin, chunki kortizol darajasining sezilarli darajada pasayishi 6 hafta davomida istiqbolli davolangan bemorlarning faqat to'rt dan bir qismida kuzatilgan [PubMed: 26582653].

Klinik mulohazalar va tavsiyalar

Birlamchi yoki operasiyadan oldingi medikamentoz terapiyasidan foydalanishni tasdiqlovchi aniq ma'lumotlar yo'q. Ko'pgina mutaxassislar, agar operasiya rejalashtirish pandemiya kabi tashqi omillar tufayli kechiktirilsa adrenal steroidogenez ingibitorlari yordamida davolashni tavsiya qiladilar. Hayotga xavf tug'diradigan metabolik, psixiatrik, yuqumli yoki yurak-qon tomir/tromboembolik asoratlari bo'lgan og'ir KS bilan og'rikan bemorlarga ham operasiyadan oldin medikamentoz terapiya tavsiya qilinishi mumkin. Bu aniq isbotlanmagan bo'lsa-da, ba'zi mutaxassislar glyukoza darajasiga, yurak-qon tomir faoliyatiga va qon ivish parametrlariga potensial foydali ta'sir ko'rsatishi mumkinligiga ishonishadi. Operasiyadan oldingi terapiya olgan bemorlarni kuzatish qiyin bo'lishi mumkin, chunki jarrohlik davolash uchun operasiyadan keyingi

kortizolni baholash ishonchsizdir. Bemorning ushbu yondashuvga bo‘lgan nuqtai nazari kelajakdagi tadqiqot ishlariga kiritish uchun foydali bo‘ladi.

IShONChLILIK DARAJASI D (dalillar darajasi 2)

Izohlar:Shuni hisobga olish kerakki, ushbu dorilarni KSni davolash uchun qo‘llash imkoniyati rasmiy ravishda ro‘yxatga olinmagan va bu fakt bemor bilan muhokama qilinishi kerak. Nojo‘ya ta’sirlarni dozalash va nazorat qilish shifokorning ixtiyorida (1, 2-jadval).

Dori-darmonlar, ularning dozalash tartibi va dalillar darajasi 1-jadvalda keltirilgan[PubMed: 24815846].

Davolash davomiyligida yuzaga keladigan asosiy noxush hodisalar 2-jadvalda jamlangan [PubMed: 24815846].

Jadval 6

AKTGga bog‘liq Kushing sindromini davolash uchun ishlatiladigan dorilarning asosiy salbiy ta’siri

| Dori | Asosiy salbiy ta’sirlar |
|--------------|--|
| Pasireotid** | Giperglikemiya, oshqozon-ichak tizimi kasalliklari, sinus bradikardiyasi, Xolelitiyoz |
| Metirapon | Oshqozon-ichak tizimi kasalliklari, toshma, girsutizm, akne, shish, bosh aylanishi, ataksiya, arterial gipertenziya, gipokalemiya |
| Ketokonazol | Gepatotoksik ta’sir, toshma, oshqozon-ichak tizimi faoliyati buzilishi, gipogonadizm, erkaklarda ginekomastiya |
| Mitotan | Nevrologik asoratlar (bosh aylanishi, ataksiya, xotira susayishi), dislipidemiya, to‘xtatilgandan keyin 5 yilgacha teratogen ta’sir saqlanib qolishi |
| Osildrostat | Ko‘ngil aynishi, anemiya, bosh og‘rig‘i |
| Kabergolin** | Bosh aylanishi, ko‘ngil aynishi, postural gipotenziya, uzoq muddatli foydalanish yurak qopqog‘i patologiyasi xavfini paydo qilishi |
| Mifepriston | Oshqozon-ichak kasalliklari, o‘tkir adrenal etishmovchilik, gipokalemiya, endometriy giperplaziyasi, toshma |

4.2.Xirurgik davo

AKTGga bog‘liq KSbilan yangi tashxis qo‘yilgan barcha bemorlarga yuqori ixtisoslashgan markazda neyroxirurgik davolash - endoskopik transnazal adenomektomiya tavsiya etiladi[PubMed: 32064411, PubMed: 30652131]

DALILLAR DARAJASI V (dalillar darajasi 2)

Izohlar:Transnazal adenomektomiya - 65-90% hollarda remissiyaga erishishga imkon beradi. Mikroadenoma bilan og‘rigan bemorlarda remissiya ehtimoli yuqori va ko‘p jihatdan neyroxirurgning tajribasiga va o‘sma to‘qimasini to‘liq olib tashlash qobiliyatiga bog‘liq. Alohida

ixtisoslashtirilgan markazlarda KS bilan og‘rigan bemorlarda yiliga operatsiyalar soni va remissiya foizi o‘rtasida bog‘liqlik mavjud [PubMed: 32064411, PubMed: 30652131], shuning uchun KS bo‘lgan bemorlar yuqori ixtisoslashgan tibbiyot muassasalariga yuborilishi va faqat operatsiya qilinishi kerak.

Tajribali neyroxirurg tomonidan transsfenoidal adenomektomiya (TAG) AKTGga bog‘liq KS bo‘lgan bemorlar uchun birinchi darajali davolash sifatida tavsiya etiladi [PubMed: 18413427, PubMed: 26222757]. Odatda operatsiyadan keyingi qon zardobidagi kortizol darajasi <55 nmol/L (<2 mkg/dl) sifatida aniqlanadigan remissiya taxminan mikroadenoma bilan og‘rigan bemorlarning 80% va makroadenoma bilan kasallanganlarning 60% ida kuzatiladi [PubMed: 32691356]. Remissiya davridagi bemorlar gipotalamo-gipofiz BUB o‘qini tiklash uchun GK tavsiya qilinishi mumkin [PubMed: 27736313]. Operatsiyadan oldin kortizol darajasining pasayishini kuzatish orqali amaliyot bajarilganda remissiyani aniqlash davomiyligi uzaytirilishi mumkin [PubMed: 20080848]. Ba’zida engil giperkortizolizm, siklik KS yoki operatsiyadan oldin dori-darmonlarni qabul qilgan bemorlar operatsiyadan keyingi sezilarli gipokortizolizm remissiyaga erishishlari mumkin.

Tajribali jarroh tomonidan ko‘p tarmoqli markazda davolanish va MRTda o‘sma aniqlanishi, noinvazivlik va o‘lchami <1 sm kabi o‘sma xususiyatlari yuqori remissiya ko‘rsatkichlari bilan bog‘liq [PubMed: 21772221]. Endoskopik yondashuvdan qo‘shimcha foyda bormi yoki yo‘qmi noma’lumligicha qolmoqda [PubMed: 30062664]. Umuman olganda, asoratlanish darajasi past, tajribali jarrohlarning orasida esa undan ham pastroq. Burundan likvor oqishi va bemorlarning $<5\%$ da kuzatilgan eng ko‘p uchraydigan asoratlardir; operatsiyadan keyingi o‘lim $<1\%$ [PubMed: 29767319].

KSda jarrohlik tajribasini qanday o‘lchash noaniqligicha qolmoqda. Transnazal adenomektomiya bilan shug‘ullanadigan neyroxirurglar sonini cheklaydigan shifoxonalar yaxshi natijalar va kamroq asoratlarni boshdan kechiradi, operatsiyadan keyingi vaqtni qisqartiradi va xarajatlarni kamaytiradi. So‘rov ma’lumotlari shuni ko‘rsatadiki, 200 dan ortiq TAG amalga oshirgan neyroxirurglar eng past asoratlar darajasiga ega [PubMed: 9007854]. Million aholi uchun 4-5 mutaxassisdan iborat hududiy neyroxirurgiya guruhlarini optimal natijalarni ta’minlash, xarajatlarni kamaytirish va davolash sifatini yaxshilash imkoniyatiga ega.

Agar birinchi neyroxirurgik aralashuv samarasiz bo‘lsa, takroriy operatsiya 6 oydan keyin ko‘rsatiladi [PubMed: 29980915, PubMed: 12161492, PubMed: 26113424]

ISHONCHLILIK DARAJASI C (dalillar darajasi 2)

Izohlar: *Birinchi operatsiyaning samarasizligi yoki kasallikning qaytalanishi holatlarida takroriy neyroxirurgik aralashuv mumkin. Ba’zi hollarda buyrak usti bezlarining avtonomiyasi tufayli kortizol darajasi asta-sekin kamayadi, shuning uchun 3-6 oydan keyin qayta operatsiya qilish tavsiya etiladi. Turli mualliflarning fikriga ko‘ra, takroriy transnazal adenomektomiyaning samaradorligi 37-73% [PubMed: 29980915, PubMed: 12161492] orasida o‘zgarib turadi.*

Mahalliy lashtirilgan gipofiz adenomasi mavjud bo‘lganda qayta operatsiya samaradorligi yuqori bo‘ladi [PubMed: 26113424]. Shubhali holatlarda tashxisni tasdiqlash kerak (operatsiyadan keyingi materialni immunogistokimyoviy KStekshirish va/yoki rag‘batlantiruvchi vositani kiritish bilan pastki petrosal sinuslardan tanlab qon olish) [PubMed: 26113424].

Jarrohlik aralashuvining asoratlari: qandsiz diabet rivojlanishi, elektrolitlar buzilishi (giponatremiya), gipofiz bezining boshqa tropik funksiyalarini yo‘qolishi, nevrologik asoratlar, yuqumli asoratlar [PubMed: 30652131, PubMed: 29980915]

Neyroxirurgik davolanishdan so‘ng, operatsiyadan keyingi birinchi kunlarda qondagi kortizolning darajasi <50 nmol / l) rivojlansa, residiv xavfi past bo‘lgan kasallikning remissiyasini qayd etiladi. Barcha ko‘rsatkichlar normallashtirildi (AKTG ritmi, kortizol, sutkalik siydikda

kortizolning normal darajasi) keyinroq remissiya ham qayd etilishi mumkin . [PubMed: 27177728, PubMed: 23996696]

Retsidivni kuzatish

Muvaffaqiyatli gipofiz jarrohligidan keyin residiv, dastlabki remissiyadan keyin giperkortizolizmning klinik va biokimyoviy belgilarining qayta paydo bo'lishi sifatida tavsiflanadi. Operasiyadan keyingi davrda kortizolning past yoki aniqlanmaydigan darajalari remissiya uchun belgilovchi mezondir, lekin residivning yo'qligini bashorat qilish aniq omil emas, operasiyadan keyingi kortizol darajasi juda past bo'lgan erta remissiyani boshdan kechirgan ba'zi bemorlarda keyinchalik residivkuzatilishi mumkin [PubMed: 18056770]. Residiv darajasi 5% dan 35% gacha, yarmi operasiyadan keyingi dastlabki 5 yil ichida va yarmi 10 yil yoki undan ko'proq vaqt ichida kuzatilishi mumkin. [PubMed: 18173305, PubMed: 32743767].

Retsidivni baholash uchun umrbod kuzatuv talab qilinadi[PubMed: 31787930]. Operasiyadan oldin desmopressinga javob bergan bemorlarda operasiyadan keyingi erta desmopressinga deksametazon yoki KRG bilan javob qaytarilish xavfini bashorat qilishi mumkin [PubMed: 15588239, PubMed: 25660243]. lekin ko'pchilik mutaxassislar tomonidan muntazam foydalanilmaydi yoki tavsiya etilmaydi. KS ning dastlabki tashxisida qo'llanilishi bilan solishtirganda, tungi so'lakdagi kortizol miqdori, 1 mg deksametazon bilan kichik sinama, SSK va desmopressin testlarining residivga nisbatan sezgirligi past, lekin o'ziga xosligi yuqori, 95% [PubMed: 31787930]. So'lakdagi kortizol miqdori operasiyadan keyingi kortizol darajasini erta davrda yuqori darajada aniqlanishi mumkin, KiDS, CSK esa odatda retsidiv bilan og'rikan bemorlarda g'ayritabiiy holda aniqlanishi mumkin[PubMed: 26196950].

Jadval 7

KS diagnostikasi va KS takrorlanishini monitoring qilish uchun laboratoriya testlari

[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)

| KS diagnostikasi va KSning qaytalanishini kuzatish uchun laboratoriya tekshiruvlari. | | | | | |
|---|--|-------------------------|--------------------------|---|---|
| Diagnostika | | | | | |
| <i>Sinov</i> | <i>Chiqib ketish darajasi</i> | <i>Sezuvchanlik (%)</i> | <i>O'ziga xoslik (%)</i> | <i>Imtiyozlar/sinov bo'yicha ko'rsatmalar</i> | <i>Kamchiliklar / to'siqlar</i> |
| 1 mg deksametazon sinama | 1,8 µg/dl (50 nmol/L) | 98 | 81 | <ul style="list-style-type: none"> • Yuqori salbiy bashoratli qiymat • Tibbiy xizmat ko'rsatuvchi provayder tomonidan boshqarish oson | <ul style="list-style-type: none"> • Umumiy noto'g'ri musbatlar • Deksametazonning o'zgaruvchan metabolizmi ajoyib natijalarni oshirishi mumkin |
| 24 Soatlik SSK | Muayyan tahlil uchun mos yozuvlar oralig'i | 91 | 81.5 | <ul style="list-style-type: none"> • Oddiy qiymatlarning keng diapazoni | <ul style="list-style-type: none"> • Bemor uchun mehnat talab kiladigan jarayon • namunalarda o'rtasida 50% bo'lishi mumkin, |

| | | | | | |
|-----------------------------|--|----|------|--|--|
| | | | | | shuning uchun 2-3 ta to'plam talab qilinadi |
| So'lakdagi kortizol miqdori | Muayyan tahlil uchun mos yozuvlar oralig'i | 97 | 97.5 | <ul style="list-style-type: none"> • Bemor uchun bajarish oson • Bemorlar so'lak namunalari olishdan 15 daqiqa oldin ovqat emasliklari, ichmasliklari, chekmasliklari va tishlarini yuvmasliklari haqida ogohlantirilishi kerak. | <ul style="list-style-type: none"> • Bemor o'zgaruvchanligi • chegara darajalari mos yozuvlar laboratoriyasiga qarab sezilarli darajada farqlanadi • Tropik gidrokortizon bilan ifloslanish ehtimoli • Hamma markazlarda mavjud emas |

Klinik mulohazalar va tavsiyalar

Agar KS tasdiqlansa: KSga shubha tug'lsa:

- SSK bilan boshlang; Agar KiDS amalga oshirilmasa, KiDS ham variant bo'lishi mumkin
- Bir nechta KiDS bemor ma'lumotlarini yig'ishni soddalashtirishi mumkin
- Har qanday testdan foydalanish
- Har bir SSK uchun o'rtacha 2-3 to'plam
- Ketma-ket kunlarda qondagi kortizol ≥ 2
- qondagi kortizol smenali ishchilar uchun foydalidir, lekin ayollar uchun emas estrogen o'z ichiga olgan dorilarni qabul qilish.
- 1 mg deksametazonni qabul qilgandan keyin ertalab kortizol bilan birga deksametazon darajasini o'lchash testning talqin qilinishini yaxshilaydi.

Agar buyrak usti o'smasi tufayli KS shubha qilingan bo'lsa:

- qondagi kortizol bilan boshlang

Residiv kuzatish

| <i>Sinov</i> | <i>Chiqib ketish darajasi</i> | <i>Sezuvchanlik (%)</i> | <i>O'ziga xoslik (%)</i> | <i>Afzalliklar</i> | <i>Kamchiliklar</i> |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--|---|
| So'lakdagi kortizol miqdori | 0,27 $\mu\text{g/dl}$ (7,5 nmol/L) | 75-90 | 93-95 | <ul style="list-style-type: none"> • Ko'pgina bemorlarda patologiya oldinroq, qondagi kortizol va SSK paydo bo'ladi | <ul style="list-style-type: none"> • Bemor ichidagi o'zgaruvchanlik • Residivga qaramasdan normal bo'lishi mumkin |
| 24 soatlik SSK | 1,6 \times VPN | 68 | 100 | <ul style="list-style-type: none"> • Biologik mavjud | <ul style="list-style-type: none"> • ~50% Bemor ichidagi |

| | | | | | |
|--------------|--|-----|-----|--|--|
| | | | | kortizolning bevosita aks etishi | o'zgaruvchanlik• Oxirgi test g'ayritabiiy holga keladi |
| Desmopressin | Kortizolning 7,0–7,4 mkg/dl ga mutlaq ortishi, boshlang'ich darajaga** | 68 | 95 | <ul style="list-style-type: none"> • Ba'zi tadqiqot holatlarida ijobiy bo'ladigan eng erta test • Kortikotrop o'simta borligini bashorat kiladi • Klinik adenomaning qaytalanishidan oldin ijobiy bo'lishi mumkin | • Dinamik vaqt talab qiluvchi test |
| 1 mg KiDS | 1,8 µg/dl (50 nmol/L) | Yuk | Yuk | • KSmdan 24 soat oldin bu anormal bo'lishi mumkin. | • Imtiyozlarni aniq baholovchi cheklangan dalillar qayt qilish |

Ishonchlilik darajasi v (dalillar darajasi 2)

Izohlar: Kasallikning remissiyasini aniqlash uchun operasiyadan keyingi birinchi haftada ertalab kortizol miqdorini qayta bir necha bor aniqlash tavsiya etiladi. Ekzogen glyukokortikoidlar o' kortizol sekresiyasini bostirishi va kasallikning faolligini aniq ko'rsatmasligi mumkin, shuning uchun GK bilan terapiya to'xtatilganda kasallikning remissiyasini baholash yaxshiroqdir. Jarrohlikdan so'ng qondagi kortizol darajasi 50 nmol / l yoki undan past bo'lsa, barqaror remissiya va residiv xavfi past (10 yil ichida 10% dan ko'p bo'lmagan) [PubMed: 27177728, PubMed: 23996696, PubMed: 33108798].

Qon zardobidagi kortizol darajasi 140 nmol/l dan yuqori bo'lgan bemorlar qo'shimcha tekshiruv va yaqin monitoringni talab qiladi, hatto kasallikning remissiyasi aniqlanganda ham, bu bemorlarda residiv xavfi yuqori (20-30%). Qo'shimcha sinov sifatida 24 soatlik SSK tekshirish tavsiya qilinadi. SSK ning 55 nmol / kun dan kam chiqarilishi kasallikning remissiyasini ko'rsatadi, kortizol darajasi normal qiymatlarda, lekin 55 nmol / kun dan yuqori bo'lganligi shubhali va SSK yuqori. Normal qiymatlar kasallik faolligini saqlab qolishdan dalolat beradi [PubMed: 21521323, PubMed: 21854405, PubMed: 23533241].

Agar barcha davolash usullari samarasiz bo'lsa yoki amalga oshirish imkonsiz bo'lsa yoki giperkortizolizmning o'ta og'ir kechuvida (SSK darajasi normal yuqori chegarasidan 10 baravar yuqori bo'lsa, hayot uchun xavfli asoratlar mavjudligida ikki tomonlama adrenalektomiya qilish tavsiya etiladi [J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 2616–24.]

Ishonchlilik darajasi C (dalillar darajasi 2)

Adrenalektomiya

Bilateral adrenalektomiya(BLA)- medikamentoz terapiyaga javob bermaydigan doimiy yoki takroriy KS bilan og'rigan bemorlarda ortiqcha kortizolni zudlik bilan nazorat qilishni ta'minlaydi

(PubMed: 32813595), lekin umrbod GC va mineralokortikoidlarni o'rinbosar gormonal davolash zarurati tufayli faqat tanlangan bemorlar uchun ko'rib chikiladi. [PubMed: 26739832].

Transperitoneal (laparoskopik) BLA keyin 5-10 yil ichida kortikotropinomaning o'sishda davom qilishi 25-40% hollarda uchraydi [PubMed: 23956347, PubMed:25994948]. Aksariyat hollarda jarrohlik, nur yoki medikamentoz terapiya bilan davolash mumkin. Biroq, ko'plab agressiv o'smalar o'sishda davom etadi va uzoq muddatli monitoring talab etiladi. Ushbu bemorlarni davolash bo'yicha Evropa konsensusi e'lon kilindi.²⁶⁰ Homiladorlik BLA dan keyin kortikotrop o'smaning rivojlanishiga ta'sir kilmaydi. Biroq, ko'p hollarda, BLA kamdan-kam hollarda muvaffaqiyatsiz birlamchi gipofiz jarrohligidan so'ng birinchi darajali davolash sifatida amalga oshiriladi va buyrak usti bezlari operatsiyasidan oldingi kasallikning davomiyligi odatda 3-4 yil yoki undan ko'proqni tashkil kiladi. Bu uzoq muddatli davolanish natijalariga ta'sir qiladimi va qanday ta'sir qilishi mumkinligi noma'lumligicha qolmoqda.

Klinik ko'rsatmalar

AKTG ga bog'liq KS bo'lgan bemorlarda BLA ko'pincha boshqa barcha variantlar muvaffaqiyatsizlikka uchraganidan so'ng, ko'pchilik markazlarda oxirgi chora sifatida ko'rib chikiladi. Ammo kortizolga tez va aniq ta'sir ko'rsatadigan og'ir giperkortizolizm bilan og'irgan bemorlarda BLA ni o'tkazish ertaroq oqlanishi mumkin. Nazoratsiz kasallikning uzoq muddatli tizimli ta'sirining oldini olish uchun qo'llanilishi kerak. Ko'pgina ekspert markazlari homilador bo'lishni xohlaydigan KS bilan kasallangan ayollar uchun kasallikning dastlabki bosqichlarida BLA ni tavsiya qiladi. BLA dan so'ng monitoring odatda operatsiyadan 6 oy o'tgach boshlanadigan klinik belgilar tomonidan belgilanadigan va ushbu vaqt oralig'ida AKTG miqdori va ketma-ket gipofiz vizualizatsion tekshiruvidan foydalaniladi. Agar kortikotropik o'smaning rivojlanishiga klinik shubha bo'lsa, tez-tez qayta tekshirish talab qilinishi mumkin.

KS genetikasi

Kortikotrop adenomalar asosan sporadik kelib chiqadi, ular bitta mutasiyaga uchragan hujayraning monoklonal o'sishiga asoslanadi [PubMed: 33524136]. Bu adenomalar AKTG ishlab chiqarish induksiyasini ta'minlovchi EGFR ni haddan tashqari ko'p miqdorda ishlab chiqaradi [PubMed: 33524136]. *USP8* geni mutasiyasi kortikotrop adenomalarning 36-60% da mavjud [PubMed: 25485838]. Ushbu mutasiyalar EGFR ning doimiy haddan tashqari ko'payishiga olib keladi va shu bilan AKTG gipersintezini davom ettiradi.

NR3C1 glyukokortikoid reseptorlari, *BRAF* onkogeni, *USP48* va *TP53* deubikvitinazasi mutasiyalari kamdan-kam uchraydi. *MEN1*, *FIPA* va *DICER1* kabi oilaviy o'sma sindromi bo'lgan bemorda kamdan-kam hollarda kortikotrop adenomalar rivojlanadi. Kortikotrop o'smalarini *USP8* mutasion drayveri va klinik xulq-atvori asosida tasniflash mumkinligi taklif qilingan [PubMed: 31883967]. *USP8* mutasiyasi holati TAG dan keyin takrorlanishni bashorat qilishi mumkinligi sababli [PubMed: 31883967], bunday genomik tasnif kelajakda yanada maqsadli, shaxsiylashtirilgan davolash uchun yangi imkoniyatlar ochishi mumkin.

Izohlar: *Ikki tomonlama adrenalektomiya bemorning hayotini saqlab qolish uchun tanqidiy vaziyatlarda ham amalga oshirilishi mumkin. Operatsiya ixtisoslashtirilgan muassasada, tajribali jarroh tomonidan va asosan laparoskopik usulda amalga oshirilishi kerak. Ikki tomonlama adrenalektomiya bo'yicha nashrlarning tizimli tahlili bizga 1320 bemorning ma'lumotlarini birlashtirishga imkon berdi (82% Kushing sindromi, 13% AKTG-ektopik sindrom, 5% asosiy adrenal giperplaziya). AKTGga bog'liq Kushing sindromi bo'lgan bemorlarda adrenalektomiya paytida jarrohlik o'lim darajasi 1% dan kam edi. Kortizolning qoldiq buyrak usti to'qimalaridan sekresiyasi 3-34% hollarda davom qilishi kuzatildi, ammo 2% dan kam hollarda kasallikning haqiqiy qaytalanishi kuzatilgan. Ikki tomonlama adrenalektomiya natijasida o'tkir BUB etishmovchiligi epizodlari har 100 bemorga-yiliga 9,3 bemorda (yiliga 100 kuzatuvdan har*

to'qqizinchi bemorda) kuzatilgan. Bemorlarning 21%ida Nelson sindromini rivojlantirdi. Uzoq muddatli o'lim (23 ta tadqiqot, 690 bemor) operatsiyadan keyingi birinchi yil davomida 46% ni tashkil etdi, o'rtacha o'lim yoshi AKTGga bog'liq Kushing sindromi uchun 62 yosh va AKTG-ektolik sindrom uchun 53 yosh [PubMed: 32645721].

4.3. Boshqa davolash usuli

Radiasion davolash usullari (an'anaviy nur terapiyasi, stereotaktik radioxirurgiya, stereotaktik radioterapiya, braxiterapiya) jarrohlik davolash imkoni bo'lmaganda, o'sma to'liq olib tashlanmasa va kasallikning remissiyasi bo'lmasa, shuningdek, qaytalanish sodir bo'lganda qo'llaniladi.

Neyroxirurgik davolash samarasiz yoki imkonsiz bo'lgan bemorlarga radiasiya terapiyasi (radioterapiya, radioxirurgiya) tavsiya etiladi [PubMed: 30715394, PubMed: 27265184, PubMed: 29684108].

ISHONCHLILIK DARAJASI B (dalillar darajasi 2)

Izohlar: *Stereotaktik nurlanish ta'sirining zamonaviy usullaridan foydalanilishi atrofda sog'lom to'qimalarga minimal ta'sir ko'rsatadigan o'smaga yuqori dozali ionlashtiruvchi nurlanishni etkazib berish imkonini beradi. An'anaviy radiasiya terapiyasi bilan solishtirganda zamonaviy diagnostika usullarining yuqori aniqligi, 3D rejalashtirish tizimlaridan foydalanish, radiasiya modulyasiyasi intensivligini o'zgartirish usullaridan foydalanish (IMRT) va davolanish paytida bemorning holatini kuzatish (rasm-qo'llanma) ushbu davolashni samarali va xavfsiz hisoblanadi [PubMed: 30715394].*

Stereotaktik nurlanish usullari - bu bosh suyagining xiasmatik-sellar mintaqasi tuzilmalariga va bosh suyagining asosiga cho'zilgan infiltrativ o'sadigan adenomalari (optik yo'llar, kavernöz sinuslar, qon tomirlari. Villiziev halqasi) bemorlarni davolashda tanlash usuli (birinchi darajali terapiya). Nurlanishdan keyin o'sma o'sishini nazorat qilish sur'atlari umumiy jarrohlik rezeksiya natijalari bilan solishtirish mumkin (10 yillik kasalliksiz omon qolish darajasi 90% dan ortiq). AKTGga bog'liq Kushing sindromi bo'lgan bemorlarda kasallikning klinik va laborator remissiyasi, katta adabiyotlarni o'rganishga ko'ra, 10-100% hollarda, o'rtacha 51,1% da kuzatiladi [PubMed: 27265184]. Stereotaktik usul yordamida remissiyaga erishish uchun o'rtacha vaqt 12 oyni tashkil qiladi [PubMed: 29684108]. Adabiyotlarda kasallikning remissiyasiga erishish tezligini oshirish uchun KS bilan og'rikan bemorlarda radioxirurgiya (30 Gy va undan ko'p) va radiasiya terapiyasi (54 Gy dan ortiq) paytida nurlanish dozasi oshirish tendensiyasi mavjud. Ba'zi mualliflarning fikriga ko'ra, yuqori dozalarni qo'llash bemorlarning 50 foizida davolanishdan keyin 1 yil ichida asoratlar xavfi sezilarli darajada oshmagan holda kasallikning remissiyasiga erishishga yordam berdi [PubMed: 29684108]

Radiasiya terapiyasining eng ko'p uchraydigan asoratlari - bu turli mualliflarning fikriga ko'ra, davolanishdan 10 yil o'tgach, bemorlarning 30-90 foizida uchraydigan gipopituitarizmning rivojlanishi. Biroq, yaqinda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, stereotaktik nurlanishni rejalashtirishda gipofiz bezi va gipofiz oyoqchasi yaxshi vizualizasiyasi ushbu asorat xavfini sezilarli darajada kamaytirishi mumkin. MRTda gipofiz bezi tasvirlangan 60 nafar bemorda radiojarrohlik davolash natijalarini baholashda ma'lum bo'ldiki, gipofiz beziga 7,5 Gy gacha, 7,6 dan 13,2 Gy gacha va 13,3 dan 19,1 Gy gacha dozalarda nur bilan davolanganda gipopituitarizm bilan kasallanish tez-tez uchraydi (0%, 29% va 39% mos ravishda). Gipofiz beziga 19,1 Gy dan ortiq dozalarda gipopituitarizm bilan kasallanish 83% ni tashkil etdi [PubMed: 9666879].

Ba'zi mualliflarning fikriga ko'ra, optik neyropatiyaning rivojlanish xavfi standart radiasiya terapiyasidan so'ng bemorlarda sezilarli darajada yuqori va 1-3% ni tashkil qiladi va ko'ruv nervining temporal radiasion nekrozi xavfi 0-2% ni tashkil qiladi [PubMed: 23381030, PubMed:

33272904]. Gipofiz adenomasini radiojarrohlik bilan davolash bo'yicha 34 ta tadqiqotlar tahlili ko'rsatdiki, radiasiya ta'sirining zamonaviy usullaridan foydalanish optik neyropatiya, radiasiya nekrozi va okulomotor nervlarning neyropatiasini rivojlanish xavfini 1% yoki undan kamroqgacha kamaytirishi mumkin [PubMed: 15008995]. An'anaviy tashqi gamma-terapiyani qo'llaganidan keyin 20 yil o'tgach, radiasiya ta'sirida o'smalar (meningiomalar, gliomalar, sarkomalar va boshqalar) rivojlanish xavfi 2% ni tashkil qiladi. Radiojarrohlik bilan davolangan 5000 bemorni qamrab olgan eng yirik tadqiqotlardan biri shuni ko'rsatdiki, 10 yillik kuzatuvdan so'ng yangi o'smani rivojlanish xavfi umumiy populyasiyaga nisbatan yuqori emas [PubMed: 15008995].

Shunday qilib, stereotaktik nurlanish terapiyasi va radioxirurgiyaning zamonaviy usullari KS bilan og'rigan bemorlarni davolashda radiasiya ta'sirining eng xavfsiz va samarali usullari hisoblanadi.

5.REABILITASIYA

Operasiyadan keyingi davrda tiklanish davri 3 oydan 12 oygacha davom etadi; Birinchi 3 oyda bemorga kuchli jismoniy faoliyat ta'qiqlanadi, kuchli jismoniy faoliyat intrakranial bosimning oshishiga olib kelishi mumkin. Bemor jarrohlik muolajasidan so'ng 2 hafta davomida har kuni, so'ngra operasiyadan keyingi birinchi yil davomida har 3 oyda, keyin yiliga bir marta kuzatiladi; radiasiya davolashdan so'ng - seansdan 3 va 6 oy o'tgach, keyin - yiliga bir marta kuzatiladi [PubMed: 28477735].

6.PROFILAKTIKA

Kushing sindromining asosiy profilaktikasi mavjud emas. Ikkilamchi profilaktika kasallikning qaytalanishini oldini olishdan iborat bo'lib, bunga gipofiz adenomasini radikal tarzda olib tashlash orqali erishiladi.

7.KASALIKNING KECHISHI VA NATIJASIGA TA'SIR ETUVCHI QO'SHIMCHA MA'LUMOTLAR

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

7.1. Kortizolning ortiqcha ishlab chiqarilishi natijasida rivojlangan asoratlarini aniqlash va ularni tuzatish

- Lipid almashinuvining buzilishi (giperxolesterinemiya, gipertrigliseridemiya) - statinlar, fibratlar.

- Arterial gipertenziya - kombinatsiyalangan antigipertenziv terapiya, rezistent gipertenziya uchun α 1-adrenoblokatorlardan foydalanish.

- uglevod almashinuvining buzilishi - QDni davolash bo'yicha tavsiyalar bo'yicha gipoglikemik dorilar, shu jumladan insulin terapiyasi.

- Gipokaliemiya: spironolakton bilan korreksiya qilinadi, kaliy preparatlari bilan og'iz orqali va tomir ichiga tomchilatib yuboriladi (soatiga 10 mmol kaliy xlorid xavfsiz, umuman, tomir ichiga 2 g dan ko'p bo'lmagan miqdorda kaliy xlorid soatiga sekin). Qon zardobidagi kaliy miqdori 2,5 mmol/l gacha pasayganda kaliy preparatlari bilan tomir ichiga yuboriladi.

- Steroid osteoporoz rivojlanishi natijasida engil jismoniy yuklanishda sinishlar-kasallikning uzoq davom etishi (3 oydan ortiq) va kechqurun qonda yuqori kortizol (700

Nmol/dan ko'proq) va sutkalik siydik (2000 nmol/kun dan ortiq) natijasida rivojlanib, bel og'rig'i, bo'y uzunligining 2 sm dan ortiq pasayishi kuzatilganda umurtqa pog'onasi, bemorlarga rentgenografiyasi 2 proeksiyada o'tkazish tavsiya qilinadi (Th4-L5). Kam shikastli sinishlar yoki ularning yuqori xavfi (kasallik davomiyligi va giperkortizolizmning yuqori faolligi) mavjud bo'lganda, past shikastli sinishlarning oldini olish uchun steroid osteoporozini davolash uchun dori-

darmonlarni buyurish tavsiya etiladi [PubMed: 10468966, PubMed: 17287413]. Davolashni boshlashdan oldin D vitamini tanqisligini bartaraf qilish kompensasiyasi majburiy hisoblanadi. Vitamin D preparatlarini uning metabolizmi tezlashgani uchun barcha bemorlarga tavsiya etilishi mumkin [PubMed: 10468966, PubMed: 17287413].

- ruhiy tushkunlik va boshqa affektiv kasalliklarni psixiatr tomonidan davolanishi.
- yuqumli asoratlarkuzatilganda - kombinasiyalangan antibakterial terapiya.
- qon ivish tizimining buzilishi (giperkoagulyasiya, qon ketish).

Oshqozon-ichak traktining yuqori qismidagi yarali jarayonlarni istisno qilish: oshqozon-ichak traktida eroziv va yarali jarayonlarni aniqlashda va proton nasos blokatorlari bilan davolashda ushbu dorilarning steroidogenez blokatorlari, ketokonazol bilan mos kelmasligini yodda tutish kerak. Oshqozon-ichak traktining kislotaliligini kamaytiradigan dorilar bilan bir vaqtda qo'llanganda ketokonazol so'rilmaydi.

7.2. Kushing sindromi va homiladorlik

Faol KS bo'lgan bemorlarda homiladorlik juda kam uchraydi, chunki bu bemorlarda amenoreya tez-tez uchraydi. Lindsay va boshqa olimlar har xiletiologiyaning endogen giperkortizolizm fonida kuzatilgan 136 nafar homiladorlik holatini tasvirlangan, ko'pincha homiladorlik kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti o'smasi mavjudligida kuzatilgan, KS bilan kasallangan bemorlar esa tavsiflangan holatlarning atigi 33% ni tashkil etgan [PubMed: 11751070]. 2014 yil uchun gipotalamus-gipofiz mintaqasi o'smalarining Rossiya reestriga ko'ra, KS tufayli homiladorlikning jami 22 ta holati qayd etilgan. Mutaxassislarning fikri va adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, KS bilan homiladorlik spontan abort, intrauterin o'sishning kechikishi, erta tug'ilish (50% dan ortiq hollarda), perinatal o'lim (25% hollarda) kabi asoratlar bilan bog'liq [PubMed: 11751070, PubMed: 20022992]. Ba'zi ekspertlarning fikriga ko'ra, yuqori homila o'limi yangi tug'ilgan chaqaloqlarda onaning giperkortizolizmi tufayli bolada buyrak usti etishmovchiligining rivojlanishi bilan bog'liq [PubMed: 20089548]. Boshqa tadqiqotchilarning fikriga ko'ra, kortizol plasenta to'sig'idan o'tishda parchalanadi va yuqori homila o'limi plasenta etishmovchiligi va giperkortizolizm bilan bog'liq tizimli asoratlar bilan bog'liq [PubMed: 11751070, PubMed: 33830940].

Homiladorlik davrida giperkortizolizmning asoratlari kuchayishi mumkin. KS bilan og'riqan bemorlarda homiladorlik ko'pincha og'ir gipertenziya, giperglikemiya, preeklampsiya va eklampsiya, opportunistik infeksiyalar, yaralarning yomon bitishi, steroid osteoporozi tufayli past shikastli sinishlar va og'ir miopatiya bilan kechadi [PubMed: 20022992, PubMed: 33830940]. Homiladorlik - bu funksional giperkortizolizm holati, shuning uchun homiladorlik davrida KS ni tashxislash (agar tashxis ilgari aniqlanmagan bo'lsa) qiyin. SKK darajasi odatda homiladorlik paytida ko'tariladi, bu esa farmakologik testlarni o'tkazishni qiyinlashtiradi. Biroq, sog'lom homilador ayollarda kortizol sekresiyasining sirkad ritmi saqlanadi [PubMed: 16914933], shuning uchun kechqurun so'lakdagi yoki qonda kortizolning yuqori darajasi, sirkad ritmning yo'qolishi eng patognomonik test hisoblanadi [PubMed: 33830940].

Homiladorlik davrida KSda maqsadli medikamentoz davoni buyurmasdan gipertenziya, uglevod almashinuvi buzilishi va boshqa asoratlarni tuzatishga qaratilgan simptomatik terapiya tavsiya etiladi. Miyaning MRT tekshiruvini tug'ilishdan keyin qildiladi. Kasallikning progressiv va og'ir shaklida bo'lsa, steroidogenez blokatorlarini, asosan metiraponni qisqa muddatli qo'llash mumkin [PubMed: 33830940]. Lindsay va boshqalar. EG uchun dori-darmonlarni davolashning 20 ta holati haqida xabar berdi. Metirapon ko'p hollarda buyurilgan va odatda yaxshi muhosaba qilingan. Muallifning ta'kidlashicha, davolash preeklampsi bilan bog'liq, ammo bu holda sabab-ta'sir munosabatlarini o'rnatish qiyin. Ketokonazol KS bilan kasallangan ayollarda uchta homiladorlikda muvaffaqiyatli qo'llanilgan, ammo kalamushlarda o'tkazilgan tadqiqotlarda

preparat teratogen edi [PubMed: 20022992, PubMed: 33830940). Shuning uchun ketokonazolni faqat o'ta og'ir holatlarda, hayot uchun xavfli sharoitlarda yoki metiraponga nisbatan qarshi ko'rsatmada tavsiya qilish mumkin. Italiya tadqiqot markazi kabergolindan muvaffaqiyatli foydalandi**.

Ikkinchi trimestrda neyroxirurgik aralashuv mumkin. Uchinchi trimestrda dori-darmonlarni davolash ko'proq asosli hisoblanadi, agar onaning hayoti xavf ostida bo'lsa yoki uchinchi trimestrda jarrohlik yo'li bilan tug'ish ikkinchi trimestrda mumkin [PubMed: 33830940]. Remissiyaga erishgandan keyin KS homiladorlarda, agar gormonal etishmovchilik mavjud bo'lsa, gipopituitarizm o'rinbosar gormonal terapiyasi nuqtai nazaridan muhokama qilinadi. Bundan tashqari, kasallikning qaytalanishi ehtimoli bor, shuning uchun bemorlarni diqqat bilan kuzatib borish kerak.

Shunday qilib, KS bilan kasallangan homilador bemorlar, shuningdek, yangi tashxis qo'yilgan KS bilan homilador ayollar doim tibbiy nazorat ostida bo'lishi kerak. Homila va ona uchun asoratlar ehtimoli yuqori bo'lganligi sababli, Kushing sindromining faol bosqichi bepushtlikning sababi bo'lgan ayollarga yordamchi reproduktiv texnologiyalar tavsiya etilmasligi kerak.

Jadval 8

Tibbiy yordam sifatini baholash mezonlari

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

| | Sifat mezonlari | Dalillarning ishonchlilik darajasi | Tavsiyalarning ishonchlilik darajasi |
|--|---|------------------------------------|--------------------------------------|
| Hodisalarga asoslangan sifatni baholash mezonlari | | | |
| 1 | Quyidagi tadqiqotlardan ikkitasi o'tkaziladi: Tungi so'lakdagi kortizol darajasini aniqlash, deksametazon bilan kichik test, sutkalik siydikdagi kortizol darajasi, qondagi kortizol miqdori | A | 1 (1a) |
| 2 | Qondagi adrenokortikotrop gormonmiqdorini aniqlash | A | 1 (1b) |
| 3 | Magnit-rezonans tomografiya o'tkaziladi (agar qondagi adrenokortikotrop gormon 10 pg/ml ga teng yoki undan ko'p darajada) | B | 1 (1b) |

| | | | |
|----------|---|-----------|---------------|
| 4 | Kompyuter tomografiyasi o‘tkaziladi Buyrak usti bezlari yoki retroperitoneal soha ultratovush tekshiruv (qonda adrenokortikotrop gormon darajasi 10 pg/ml dan kam) | IN | 1 (1a) |
|----------|---|-----------|---------------|

Jarrohlik aralashuvi: ambulator sharoitda olib borilmaydi

Klinik tavsiyalar quyidagi mavjud konsensus va tavsiyalarga asoslangan:

- Dedov I.I. va Melnichenko G.A., tomonidan tahrirlangan Rossiya Federasiyasi Sog‘liqni saqlash vazirligi tomonidan tasdiqlangan Isenko-Kushing kasalligi bo‘yicha uslubiy tavsiyalar. 2016 yil nashri.

- Amerika Endokrinologlar Assosiasiyasining endogen giperkortizolizm diagnostikasi bo‘yicha klinik ko‘rsatmalar, 2008 yil [PubMed:: 32130815] nashri;

- 2021 yilda chop etilgan AKTGga bog‘liq endogen giperkortizolizmni davolash bo‘yicha halqaro konsensus ma'lumotlari [PubMed: 29574994].

Tavsiyalar uchun dalil bazasi Kokrayn kutubxonasi, EMBASE va MEDLINE ma'lumotlar bazalari hamda elektron kutubxonaga kiritilgan nashrlar edi. Izlanish davomiyligi 10 yildan ortiq davom etdi.

KS bilan og‘rigan bemorlar uzoq muddatli yashash joyidagi endokrinolog tomonidan umrbod kuzatuvda bo‘lishlari kerak. Shuningdek, kasallikning tizimli asoratlarini o‘z vaqtida davolash va rivojlanishining oldini olish uchun ularni kuzatib borish kerak.

Bayonnomada tavsiflangan diagnostika va davolash usullarining davolash samaradorligi va xavfsizligi ko‘rsatkichlari

- Kasallikning bir qator klinik belgilarining pasayishi yoki yo‘qolishi:
- Bosh og‘rig‘ini kamaytirish,
- Ozish
- Ish qobiliyatini oshirish;
- Reproduktiv funksiyani tiklash.
- AKTG darajasini, kortizol ritmini, 24 SSKni normallashtirish

Kushing sindromi bilan og'riqan bemorning yo'l xaritasi

Shikoyatlar: oy shaklidagi yuz, tana vaznining ortishi, tanadagi cho'zilish belgilari, pustular toshmalar, qon bosimi ortishi, hayz davrining buzilishi, libidoning pasayishi, kuch, bepushtlik.

Klinik tekshiruv. Antropometriya, tashqi tekshiruv, bemorning fotosuratlaridan tashqi ko'rinishdagi o'zgarishlarni o'rganish, qon bosimi va pulsni o'lchash.

SP: umumiy qon ro'yxati, siydik testi, qon glukoza, **EKG**

MPCP/CRH: Umumiy qon va siydik tahlili, qondagi glyukoza, EKG, bosh suyagining lateral rentgenografiyasi (sella turcica), ko'krak qafasi rentgenografiyasi, oftalmolog, nevrolog, urolog, ginekolog maslahati

VED: Umumiy qon va siydik tahlili, qondagi glyukoza, EKG, gipofiz bezining MRT tekshiruvi, ko'krak qafasi rentgenogrammasi, buyrak usti bezlarining qalqonsimon bez, ichki organlar, ultratovush tekshiruvi, ACTG, erkin T4, kortizol ritmi, sutkalik siydikdagi kortizol miqdori, prolaktin, testosteron. oftalmolog, nevrolog, urolog, ginekolog bilan maslahatlashish

RIEIATM: Umumiy qon va siydik tahlillari, qon shakar, EKG, gipofiz bezining MRT, ko'krak qafasi rentgenogrammasi, buyrak usti bezlarining MSCT, qalqonsimon bez, ichki organlarning ultratovush tekshiruvi, ACTG, kundalik siydikda kortizol, prolaktin, LH, FSG, erkin T4, TTG, kortizol ritmi, prolaktin, testosteron, etradiol. EchoKG, qon tomirlarining dopplerografiyasi. miya BDP, MDP testini o'tkazish. Dessmopresin testi. oftalmolog, nevrolog, urolog, ginekolog, psixoterapevt, LOR bilan maslahatlashuv

Dori-darmonlar bilan davolash

Radiasion terapiya: Onkologiya markazi va filiallari

Jarrohlik davolash: RIEIATM

SP: terapiyani kuzatish va nazorat qilish

MPCP/CRH: terapiyani kuzatish va nazorat qilish

ED va RIEIATM: dofamin agonistlari, sandostatin analoglari, adrenal steroidogenez ingibitori

4. Rejalashtirilgan stasionar davo uchun ko'rsatmalar

1. KS tashxisini tasdiqlash va davolash taktikasini aniqlash zaruriyati, viloyat endokrinologiya bo'limiga rejalashtirilgan kasalxonaga yotqizish
2. Jarrohlik davolash (neyronavigasiya nazorati ostida transnazal adenomektomiya) - ixtisoslashtirilgan neyroxirurgiya bo'limlarida stasionar sharoitda. Kasalxonaga yotqizish davomiyligi o'rtacha 14 dan 21 kungacha.
3. Kushing sindromi asoratlarini dinamik kuzatish va davolash - mintaqaviy ixtisoslashtirilgan endokrinologik yoki terapevtik bo'limga kasalxonaga yotqizish (5 - 14 kun)*
4. Agar kerak bo'lsa, bemorga gamma terapiyasi kursini o'tkazish (6-7 hafta)

8. STASIONAR DARAJADA DAVOLASH TAKTIKASI

8.1. Nomedikamentoz davo: Parhezga rioya qilish (rasionda sekin hazm bo'ladigan uglevodlarni o'z ichiga olgan oziq-ovqatlarning ustunligi).

8.2. Medikamentoz davolash

Konservativ terapiya ko'pincha jarrohlik va (yoki) radiasiya davolashga qo'shimcha sifatida yoki asosiy davolash usuli sifatida qo'llaniladi va uzoq vaqt davomida ko'pincha umrbod amalga oshiriladi. Jarrohlikdan keyin biokimyoviy nazoratga erisha olmagan bemorlarga dori terapiyasi tavsiya etiladi (1A). Birlamchi medikamentoz terapiya jarrohlikka qarshi ko'rsatma bo'lganda yoki jarrohlikdan bosh tortganlar uchun buyuriladi va past samarador hisoblanadi(2B).

Hozirgi vaqtda KSni davolash uchun uchta toifadagi dorilar qo'llaniladi:

- Markaziy ta'sir qiluvchi preparatlar (adenomaga ta'sir qiladi)
- Kortizol sintezini bloklaydigan preparatlar
- Progesteron va glyukokortikoid reseptorlarini raqobatbardosh tarzda blokirovka qiluvchi preparatlar.

Jadval 9

Kushing sindromini davolash uchun ishlatiladigan preparatlar tasnifi: dozalari va dalillar darajasi

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

| Preparat | Doza | Daraja |
|--|-------------|---------------|
| <i>Markaziy ta'sir qiluvchi dorilar (adenomaga ta'sir qiladi)</i> | | |

| | | |
|---|---|-------|
| Pasireotid** | 0,6-0,9 mg dan kuniga ikki marta teri ostiga | II B |
| Kabergolin** | 0,5-7,0 mg dan haftasiga ikki marotaba buyuriladi | II C |
| <i>Kortizol sintezini bloklaydigan preparatlar</i> | | |
| Ketokonazol | kuniga 400-1200 mg (2-3 martaga bo‘lib buyuriladi) | III C |
| Metirapon | kuniga 1,0-4,5 g dan (4 marta qabul qilishga bo‘lib buyuriladi) | III S |
| Aminoglutetimid | Kuniga 500-2000 mg | III D |
| Etomidat III D | 0,03 mg/kg IV bolus + soatiga 0,30 mg/kg | III D |
| Mitotan | Kuniga 2-4g | III D |
| Osildrostat (OS) III D | | III D |
| Progesteron reseptorlarini raqobatbardosh tarzda blokirovka qiluvchi dorilar va | | |
| Glyukokortikoidlar Mifepriston II C | Kuniga 300-1200 mg | II C |

* - klinik bayonnoma matnida ushbu dori vositalariga (*) belgi qo‘yiladi va preparatning O‘zbekiston Respublikasida ro‘yxatdan o‘tmaganligi to‘g‘risidagi ma‘lumotlar ko‘rsatiladi. O‘zbekiston Respublikasida ro‘yxatdan o‘tmagan dori vositalarining klinik bayonnomaga kiritilishi bepul tibbiy yordamning kafolatlangan hajmi doirasida va majburiy ijtimoiy tibbiy sug‘urta tizimida to‘lovni qoplash uchun asos bo‘lmaydi.

Keyingi amaliyotlar

- Jarrohlik davolash va radiyasiya terapiyasidan so‘ng bemor yashash joyidagi endokrinolog tomonidan kuzatiladi va kerak bo‘lganda ko‘rsatmalarga muvofiq patogenetik terapiya tavsiya qilinadi.
- Operasiyadan keyingi monitoring
- Operasiyadan keyingi erta davrda (5-8 kun) belgilangan davolash samaradorligi gormonal monitoring-AKTG, kortizol ritmi va sutkalik siydikda kortizolni aniqlash orqali baholashdan iborat.
- 3, 6 va 12 oydan keyin va keyin chorakda bir marta AKTG, kortizol ritmi va sutkalik siydikda kortizol aniqlanadi.
- Radiyasiya terapiyasini olgan bemorlarda TTG, erkin T4, AKTG, kortizol, FSG, LG, jinsiy gormonlar, prolaktin yiliga bir marta aniqlanadi va kerak bo‘lganda o‘rinbosar gormonal terapiya o‘tkaziladi.
- 6-12 oydan keyin neyroxirurg, KT va MRT tomonidan kuzatuv.
- Ko‘rishni nazorat qilish uchun yiliga bir marta oftalmolog tomonidan tekshiruv.
- Kushing sindromining asoratlari (qandli diabet, arterial gipertenziya, koronar arteriya kasalligi va boshqalar.) diagnostikasi va davolash -

Bemorlar uchun ma'lumot

Giperkortizolizm- kortizol gormonining ko'payishi natijasida yuzaga keladigan kam uchraydigan kasallik. Kortizol odatda buyrak usti bezlari (buyraklar ustida joylashgan endokrin bezlar) tomonidan ishlab chiqariladigan gormondir. Kortizol tananing deyarli barcha to'qimalariga ta'sir qilish orqali odamlarga turli xil stressli vaziyatlarga (masalan, kasallik) javob berishga imkon beradi. Bu buyrak usti bezlari tomonidan, asosan, sirkad rejim asosida (erta tongda maksimal va kechqurun uning sekresiyasi minimal) ishlab chiqariladi. Kortizol ishlab chiqarilishi gipofiz gormoni - AKTG (adrenokortikotrop gormon) nazorati ostida boshqariladi;

Giperkortizolizmning sabablari nima?

Qonda kortizolning ko'payishining uchta asosiy sababi bor:

- AKTGga bog'liq Kushing sindromi (AKTGga bog'liq KS) - miyaning asosidagi gipofiz bezining yaxshi o'smasi (adenomasi) tomonidan AKTG ishlab chiqarishning ko'payishi. Haddan tashqari AKTG buyrak usti bezlari tomonidan kortizol ishlab chiqarishni ko'payishiga olib keladi. AKTGga bog'liq KS ayollar orasida erkaklarga nisbatan ko'p uchraydi.

- AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindromi (AKTGga bog'liq bo'lmagan KS) - kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti bezlari po'stlog'ining o'sma hujayralari tomonidan ortiqcha miqdorda kortizol ishlab chiqariladi.

- AKTG-ektopirlangan Kushing sindrom – (AKTG ektopik KS) boshqa to'qima o'sma (o'pka, timus, oshqozon osti bezi va boshqalar) tomonidan AKTG ishlab chiqarilganda va uning ta'sirida buyrak usti bezlari tomonidan ortiqcha kortizol ishlab chiqarilishi bilan kechadi.

Giperkortizolizm kortizolning sintetik analoglari – glyukokortikoidlarni (og'iz orqali, teriga surtish, in'eksion, shu jumladan intraartikulyar) uzoq vaqt qo'llaganda yuzaga kelishi mumkin, shuning uchun yaqinda qo'llagan barcha dorilar haqida shifokoringizga xabar berishingiz kerak.

Shuni ta'kidlash kerakki, giperkortizolizm belgilarining eng keng tarqalgan sababi turli xil dorilarning bir qismi sifatida glyukokortikoid gormonlarining yuqori dozalarini qabul qilishdir. Bu holat ekzogen giperkortizolizm deb ataladi. Shifokor bilan bog'lanishdan oldin, bemorning so'nggi bir necha oy ichida qabul qilgan barcha dori tabletkalari, in'eksiyalari, malhamlari va tomchilarini yozishingiz va ulardagi glyukokortikoid tarkibini tahlil qilishingiz kerak.

Giperkortizolizmning belgilari qanday?

Giperkortizolizmning eng xarakterli belgilari:

- Yog' to'planishi tufayli tana vazni ortishi -asosan qorin devori atrofida, gavdaning yuqori qismida, kuraklari o'rtasida (klimakterik do'nglik), bo'yin va yuzda (oysimon yuz) yog' to'qimasi yig'ilishi kuzatiladi;

- Qorinda, sonda, ko'krak sohasida, qo'l terisida to'q binafsha teri yoriqlari (striyalar);
- Terining yupqalashishi va noziklanishi (tez-tez ko'karishlar paydo bo'ladi);
- Kesish, hasharot chaqishi va infeksiyalar natijasida yuzaga kelgan jarohatlarning sekin bitishi;

Ayollar orasida:

- Tana va yuzdagi tuklarning ko'payishi yoki qalinlashishi (Girsutizm);
- Hayz siklni tartibsizligi yoki yo'qligi (oligomenoreya yoki amenoreya).

Erkaklar uchun:

- Jinsiy hoxishning pasayishi;
- Fertillikning pasayishi (farzand ko'rish qobiliyati pasayishi);
- Eretil disfunksiya.

Umumiy simptomlar:

- Umumiy zaiflik;
- Mushaklar kuchsizligi, mushak massasining yo'qolishi;
- Depressiya, xavotir, asabiylashish;
- Hissiy labillik (kayfiyatning o'zgaruvchanligi);
- Aqliy qobiliyatning pasayishi;
- Qon bosimining oshishi yoki mavjud yuqori qon bosimining yomonlashishi;
- Qandli diabetga olib kelishi mumkin bo'lgan glyukoza tolerantligining buzilishi;
- Bosh og'rig'i;
- Suyak mustahkamligining pasayishi bilan namoyon bo'luvchi suyak zichligining (osteoporoz), bu esa sinishlarga olib kelishi mumkin (umurtqalar, qovurg'alar).

Giperkortizolizm qanday aniqlanadi?

Ba'zida giperkortizolizmga shubha qilish - bemorning o'ziga xos ko'rinishi (disproporsional semirish) va terining holati (yupqalashishi, nozikligi, teri yoriqlarining mavjudligi) asosida, ammo kasallik sababini aniqlash juda qiyin.

Giperkortizolizm sababi. Giperkortizolizmning sabablarini aniqlash va izlash uchun odatda quyidagi tadqiqotlar o'tkaziladi:

- So'lak, qon va siydikdagi gormonlar miqdorini aniqlash: Siydikni tekshirish uchun sizdan 24 soat davomida siydik to'plashingiz so'raladi. Kechqurun yoki maxsus testlar paytida (kortizol uchun qon testini o'tkazish arafasida 1 mg deksametazonni qabul qilgandan keyin) qondagi kortizol miqdori aniqlanadi. Ertalab och qoringa hech qanday namunalarsiz kortizol yoki AKTG miqdorini tekshirish mantiqiy emas, bu test informasion emas.

- So'lak tahlili. Kortizol darajasi odatda kun davomida ko'tariladi va kechga tushadi; tungi 23:00 -24:00 soatda kortizol darajasi odatda eng past darajada bo'ladi. Bemor 23:00 da so'lakni mustaqil ravishda to'playdi. Bu kunda stressdan qochish, chekmaslik, spirtli ichimliklarni iste'mol qilmaslik tavsiya qilinadi. So'lakni to'plashdan 30 daqiqa oldin siz oziq-ovqat yoki suyuqlik iste'mol qilmasligingiz kerak (oddiy suvdan tashqari) va qon yoki tish pastalari tarkibidagi moddalar so'lak ichiga tushmasligi uchun tishlaringizni yuvmasligingiz kerak. Kechasi kortizol darajasining pasayishining yo'qligi giperkortizolizmning o'ziga xos belgisidir.

- Giperkortizolizm sababini topish. Dastlabki testlar natijalariga ko'ra, AKTG miqdorini aniqlash, gipofiz bezini vizualizasion tekshirish usullari - MRT va ba'zi hollarda - ko'krak va qorin bo'shlig'ining MSKT tekshiruvi. Odatda, gipofiz bezidagi hosilani aniqlash uchun magnit-rezonans tomografiya (MRT) amalga oshiriladi. Qorin bo'shlig'i va ko'krak qafasi organlarini KTekshirish odatda tomir ichiga kontrast modda bilan kompyuter tomografiyasi (KT) yordamida amalga oshiriladi. Shifokor, shuningdek, gastro- va kolonoskopiyaning ham buyurishi mumkin.

- Pastki toshli sinuslardan tanlab qon olish. Agar yuqoridagi tekshiruvlardan so'ng AKTG sekresiyasi ortishi manbai aniqlanmasa, bu amalga oshiriladi. Yupqa naycha (kateter) femoral venalar orqali boshning tomirlariga kiritiladi, bu orqali qon gipofiz bezidan (toshli sinuslar) oqadi. Shu bilan birga, AKTGni aniqlash uchun o'ng va chap toshli sinuslardan va tirsak venadan qon olinadi. Petrosal sinuslar va tirsak vena o'rtasidagi AKTG konsentrasiyasining farqi gipofiz adenomasining mavjudligini ko'rsatadi.

Giperkortizolizm qanday davolanadi?

Giperkortizolizmni davolash qondagi yuqori kortizol darajasini kamaytirishga qaratilgan.

Davolash usulini tanlash kasallikning sababiga bog'liq.

- **Jarrohlik aralashuvi.** AKTGga bog'liq Kushing sindromi uchun neyroxirurgik gipofiz adenomasini burun orqali olib tashlash amalga oshiriladi (transnazal adenomektomiya). Agar buyrak usti bezi, o'pka, oshqozon osti bezi va boshqalarning o'smasi aniqlansa, ular tananing

ushbu sohasidagi operasialarga ixtisoslashgan jarroh tomonidan olib tashlanadi. Jarrohlikdan so'ng siz bir muncha vaqt gidrokortizon yoki kortizon preparatlarini qabul qilishingiz kerak bo'lishi mumkin, ammo ko'p hollarda, vaqt o'tishi bilan buyrak usti bezlari tomonidan kortizol ishlab chiqarilishi tiklanadi. Ba'zida gidrokortizon yoki uning sintetik analoglari bilan umrbod o'rinbosar gormonal terapiya ham talab qilinadi.

- **Radiasion davolash.**

Agar gipofiz o'smasini to'liq olib tashlash mumkin bo'lmasa yoki operasiyaga qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lsa, bemorni nur bilan davolashga yuborish mumkin - gipofiz bezini rentgen nurlari (Novalis qurilmasi) yoki gamma nurlanishi (Gamma Knife qurilmasi) bilan nurlantirish. Odatda, davolanish bitta proseduradan iborat. Katta dozada nurlanish bir vaqtning o'zida turli nuqtalardan o'smaga yo'naltiriladi, shunda sog'lom miya to'qimalari minimal miqdordagi nurlanishni oladi. Davolashning ta'siri faqat bir necha oydan keyin (6 oydan 2 yilgacha) namoyon bo'ladi, shuning uchun qo'shimcha medikamentoz terapiya kerak bo'ladi.

- **Medikamentoz davo.**

Kushing sindromini davolash uchun ro'yxatga olingan va o'smaga ta'sir ko'rsatadigan yagona dori bu pasireotid** bo'lib, u teri ostiga in'eksiya shaklida qo'llaniladi, preparatning ta'siri o'smadagi reseptorlar orqali amalga oshiriladi. Bundan tashqari, buyrak usti bezlari tomonidan kortizol ishlab chiqarishni blokirovka qiluvchi preparatlar qo'llaniladi - ketokonazol. Preparatlar bilan davolash boshqa davolash usullari samarasiz bo'lganida, amalga oshirishning iloji bo'lmaganda yoki giperkortizolizmning aniqlangan sababi bo'lmaganda buyuriladi. Ba'zida bir nechta davolash usullari ketma-ket yoki birgalikda qo'llaniladi. Agar ularning hech biri samarali bo'lmasa yoki hayot uchun xavfli asoratlar bilan og'ir giperkortizolizm mavjud bo'lsa, shifokor ikkala buyrak usti bezlarini olib tashlashni tavsiya qilishi mumkin (ikki tomonlama adrenalektomiya). Ushbu prosedura ortiqcha kortizol ishlab chiqarishni tezda yo'q qiladi, lekin glyukokortikoidlarni (gidrokortizon, kortizon) va mineralokortikoidlarni (fludrokortizon) doimiy (umr bo'yi) qo'llashni talab qiladi.

**“KUSHING SINDROMI” NOZOLOGIYASINING
TIBBIY ARALASHUVLARI BO‘YICHA MILLIY
KLINIK PROTOKOL**

Toshkent – 2025 yil

1.1 KXT-10 bo'yicha kodlar:

Kushing sindromi (E24)

| | |
|---|---|
| E 24.0 | AKTG ga bog'liq Kushing sindromi gipofizar etiologiyali (gipofiz bezi tomonidan AKTG gipersekresiyasi, gipofizar sababli giperadrenokortisizmi, kortikotropinoma); |
| E24.1 | Nelson sindromi |
| E24.3 | Ektopik AKTG ga bog'liq Kushing sindromi (AKTG ektopirlangan Kushing sindromi) kortikoliberin yoki AKTG chiqaradigan neyroendokrin tizim o'smalari yoki boshqa a'zolar xavfli o'smalari (o'pka, ayrisimon bez, oshqozon osti bezi, qalqonsimon bez, moyak, tuxumdon, prostata, qizilo'ngach, ichak v .b.) |
| E24.4 | Spirтли ichimliklar oqibatida paydo bo'lgan Kushingoid sindrom; |
| E24.8 | Kushing sindrom belgilari bilan kechuvchi boshqa holatlar (AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindromi, kortikosteroma) –avtonom kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti bezi po'stloq qismida o'smasi. |
| E24.9 | Etiologik sababi aniqlanmagan Kushing sindromi |
| https://mkb-10.com/index.php?pid=3112 | |

KXT-11 bo'yicha kodlar

| | |
|---|---|
| 5 A70.0 | AKTG ga bog'liq Kushing sindromi gipofizar etiologiyali (gipofiz bezi tomonidan AKTG gipersekresiyasi, gipofizar sababli giperadrenokortisizmi, kortikotropinoma); |
| 5A70.3 | Nelson sindromi |
| 5A70.1 | Ektopik AKTG ga bog'liq Kushing sindromi (AKTG ektopirlangan Kushing sindromi) kortikoliberin yoki AKTG chiqaradigan neyroendokrin tizim o'smalari yoki boshqa a'zolar xavfli o'smalari (o'pka, ayrisimon bez, oshqozon osti bezi, qalqonsimon bez, moyak, tuxumdon, prostata, qizilo'ngach, ichak v .b.) |
| 6C40 | Spirтли ichimliklar oqibatida paydo bo'lgan Kushingoid sindrom; |
| E25.3 | Kushing sindrom belgilari bilan kechuvchi boshqa holatlar (AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindromi, kortikosteroma) –avtonom kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti bezi po'stloq qismida o'smasi. |
| 5A70.Z | Etiologik sababi aniqlanmagan Kushing sindromi |
| https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1119330136 | |

1.2 Asosiy qism

Kirish Endogen Kushing sindromi (KS) kam uchraydigan kasallik bo‘lib, uchrash chastotasi yiliga million aholiga nisbatan 0,7-2,4ni va tarqalishi 39-79 tani tashkil qiladi (Pituitary (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>). Endogen giperkortizolizm AKTG ga bog‘liq (80-85%) va AKTG ga bog‘liq bo‘lmagan (15-20%) KC ga tasniflanadi. Gipofiz adenomasi (shuningdek, neyroendokrin gipofiz o‘smasi (PitNet)) bu AKTG sekresiyasining eng ko‘p uchraydigan (75-80%) sababi hisoblanadi. AKTG ga bog‘liq KC holatlarining 90% dan ortig‘iga mikroadenomalar sabab bo‘ladi (*Eur J Endocrinol* 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-027). 40-50% hollarda gipofiz o‘smasini aniq ko‘rish qiyin bo‘lishi mumkin. Bundan tashqari, gipofiz bezining insidentalomasi tashxisni qiyinlashtirishi mumkin (*Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/er.2013-1048). Shvesiya Milliy bemorlar reestri (1987-2013) ma‘lumotlariga asoslangan tadqiqotda KC bilan kasallangan 502 nafar bemor tahlil qilinganda o‘rtacha yosh 43 yoshni tashkil etgan va ayollar ko‘proq kasallangan (77%) holatlar) (*Lanset*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1).

Shunday qilib, KC ko‘plab mualliflar tomonidan yurak-qon tomir asoratlari tufayli og‘ir kasallik sifatida tasvirlangan. Kasallik surunkali kortizol ta'siri natijasida gipertenziya, giperqlikemiya, semirish va tromboemboliya kabi bir qator asoratlarga olib keladi. KC bilan bog‘liq bo‘lgan asosiy qon tomir o‘zgarish erta ateroskleroz xisoblanadi [*Klin Epidemiol*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336].

1.3.Ta'rif

Kushing sindromi (KC; endogen giperkortisizm)- organizmda glyukortikoidlar (GK) miqdorinig oshishi va ularning barcha organ va to‘qimalarni shikastlashi oqibatida rivojlangan o‘ziga xos simptomlar kompleksi bilan kechuvchi, og‘ir neyroendokrin kasallikdir. Endogen KS - buyrak usti bezlari, gipofiz bezi yoki boshqa organlarning shikastlanishi (ektopik) tufayli kortikosteroidlarning uzoq qagt davomida yuqori miqdorda endogen ishlab chiqarilishi natijasida yuzaga keladigan klinik belgilar majmuasidir. Giperkortisizm kasallikning faol yoki remissiya bosqichidan qat'iy nazar, bemorlarning salomatligi va hayot sifati darajasiga salbiy ta'sir ko‘rsatishi isbotlangan. Bundan tashqari KC og‘irligi kasallik bilan og‘irgan bemorlar orasida nogironlik va o‘lim ko‘rsatkichi yuqoriligi bilan bog‘liq.

2.Tibbiy aralashuvlar:

- Gipofiz o‘smasini jarrohlik yo‘li bilan olib tashlash
- Gipofiz o‘smasi uchun nur terapiyasi
- Medikamentoz terapiyasi
- Gormonlar darajasini aniqlash - AKTG, kortizol ritmi, sutkalik siydikda kortizol. Zarur bo‘lsa prolaktin, TTG, erkin T4, LG, FSG, testosteron, E2 darajasini o‘rganish tavsiya etiladi.
- Vizualizasiya tadqiqot usullarini amalga oshirish - Turk egari sohasi magnit rezonans tomografiyasi, Buyrak usti bezlari kompyuter tomografiyasi
- Agar xiazmaning siqilishiga shubha bo‘lsa (MRG bo‘yicha) yoki tegishli shikoyatlar mavjud bo‘lsa, ko‘rish faoliyati va ko‘rish maydonlarini tekshirish tavsiya etiladi.

Tibbiy yordam sifatini baholash mezonlari

| | Sifat mezonlari | Ish faoliyatini baholash |
|---|--|--------------------------|
| 1 | Gormonal ko‘rsatkichlar normallashuvi | Ha/Yo‘q |
| 2 | O‘sma o‘lchamining kichrayishi | Ha/Yo‘q |
| 3 | Tizimli asoratlarni bartaraf qilish va residivlar yo‘qligi | Ha/Yo‘q |

| | | |
|---|--|---------|
| 4 | Asosiy kasallikni remissiyasiga erishish va asoratlar holatini yaxshilash orqali bemor hayot sifati darajasi yaxshilanishiga erishish | Ha/Yo‘q |
|---|--|---------|

Tibbiy yordam sifatini baholash bo‘yicha tavsiyalarining ishonchlilik darajasi

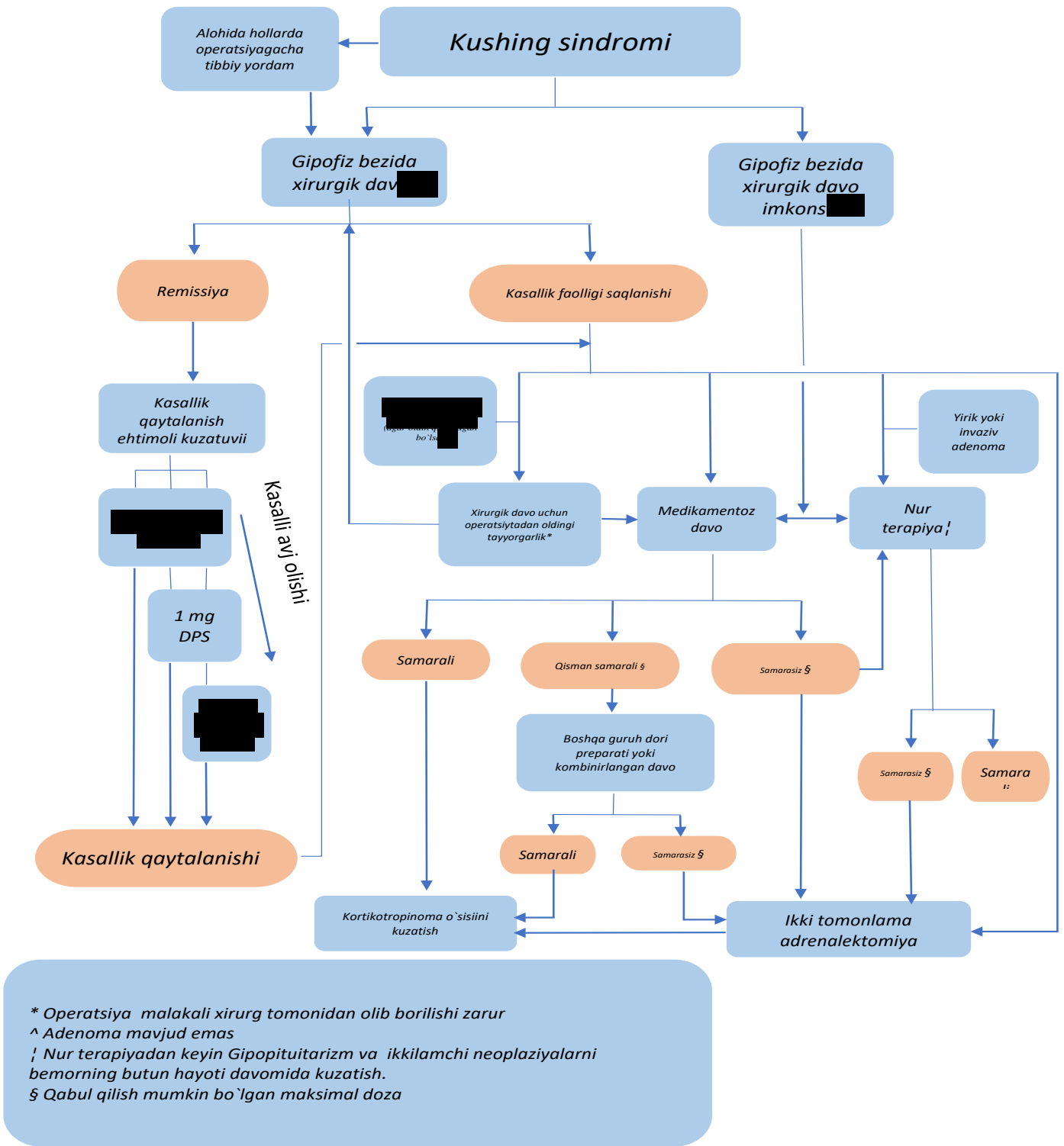
| | Sifat mezonlari | Tavsiyalarining ishonchlilik darajasi |
|---|--|--|
| 1 | Gormonal ko‘rsatkichlar normallasuvi | A1 |
| 2 | O‘sma o‘lchamining kichrayishi | A1 |
| 3 | Tizimli asoratlarni bartaraf qilish va residivlar yo‘qligi | C2 |
| 4 | Asosiy kasallikni remissiyasiga erishish va asoratlar holatini yaxshilash orqali bemor hayot sifati darajasi yaxshilanishiga erishish | C2 |

ILOVA

1 Ilova

Kushing sindromi bilan bemorlarni olib borish algoritmi

Qisqartmalar: AKTG – adrenokortikotrop gormon. KBO- kortikosteroid bog‘lovchi oqsil , AKTG ga bog‘liq KS- AKTG ga bog‘liq Kushing sindromi KRG – kortikotropin rilizing gormon; KS – Kushing sindromi; KT – Kompyuter tomografiya, D - deksametazon; QD – qandli diabet; DPS – deksametazon bilan pasaytirish sinamasi; GK - glukokortikoidlar; PS – pastki toshsimon sinusdan qon olish sinamasi.MRT – magnit rezonans tomografiya; TPS-tuxumdon polikistozi sindromi; SSK – sutkalik siydikdagi kortizol



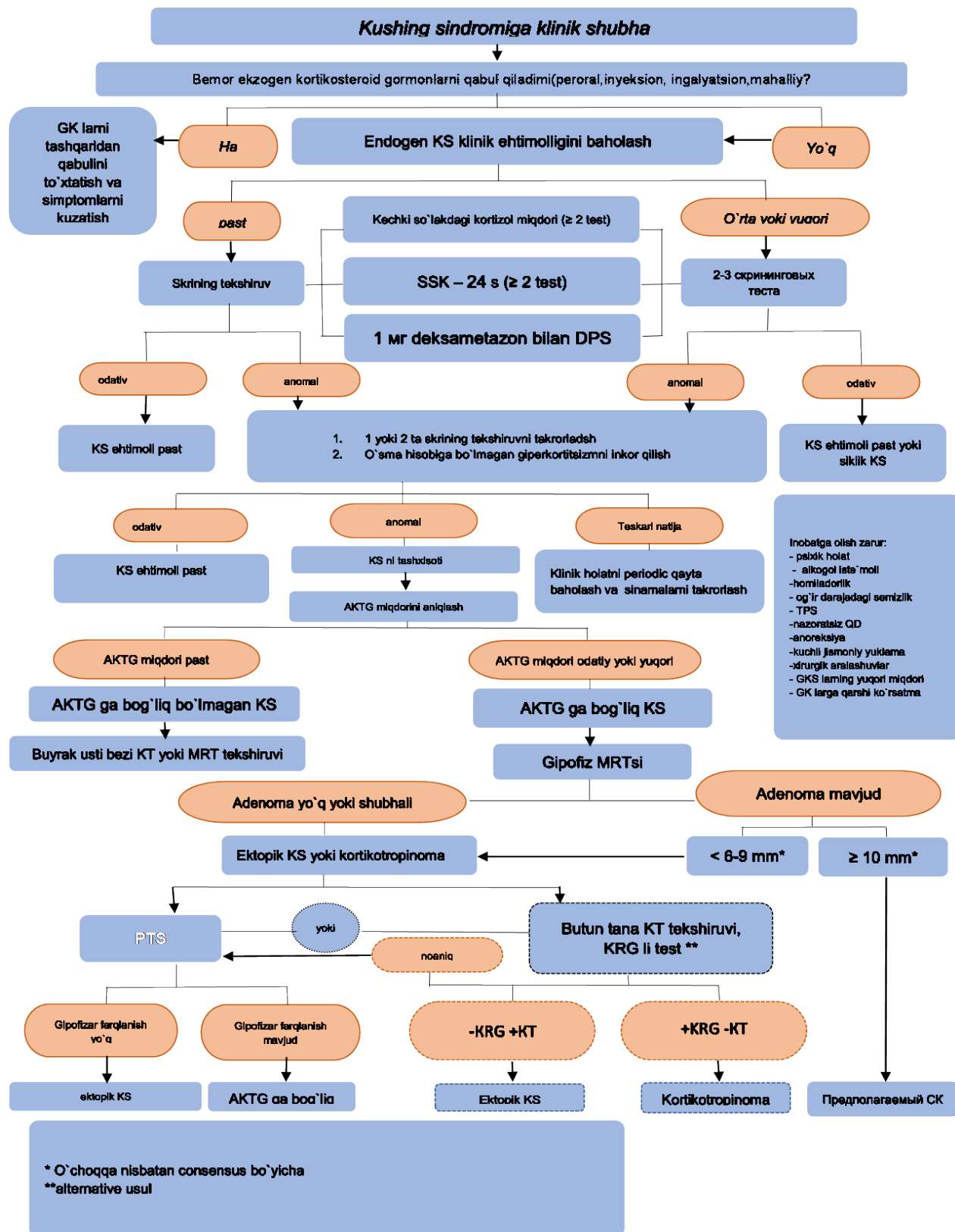
Lancet Diabetes Endocrinol. Author manuscript; available in PMC 2022 December 01.

2 Ilova

Tashxislash algoritmi

Kushing sindromi bilan bemorlarni olib borish algoritmi

Qisqartmalar: AKTG – adrenokortikotrop gormon, KBO- kortikosteroid bog'lovchi oqsil, AKTG ga bog'liq KS- AKTG ga bog'liq Kushing sindromi, KRG – kortikotropin rilizing gormon; KS – Kushing sindromi; KT – Kompyuter tomografiya, D – deksametazon; QD – qandli diabet; DPS – deksametazon bilan pasaytirish sinamasi; GK – glukokortikoidlar; PTS – pastki toshimon sinusdan qon olish sinamasi. MRT – magnit rezonans tomografiya; TPS-tuxumdon polikistozi sindromi; SSK – sutkalik siydikdagi kortizol



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

Tibbiy aralashuv uchun xabardor qilingan ixtiyoriy rozilik

Tibbiy aralashuv- tibbiy mutaxassis tomonidan bemorga nisbatan o'tkaziladigan, insonning jismoniy yoki ruhiy holatiga ta'sir qiluvchi va profilaktika, tadqiqot, diagnostika, terapevtik, reabilitatsiya yo'nalishiga ega bo'lgan tibbiy ko'riklar va (yoki) tibbiy manipulyasiya turlari.

1. Men (bemorning F.I.Sh), _____
 Tug'ilgan sana, " ____ " _____ y.
 Men _____ yashayman,
 (bemorning yoki uning qonuniy (yashash) manzili)
 O'tkaziladigan tibbiy aralashuv uchun xabardor qilinganman va rozilik
 _____ beraman
 (tibbiyot muassasasining nomi)

2. Men uchun o'tkaziladigan tibbiy aralashuvlarning mumkin bo'lgan usullari va variantlari, ularning oqibatlari, tekshiruv, diagnostika davolashning zarurati, maqsadi va kutilayotgan natijalari, shu jumladan asoratlar ehtimoli, shuningdek tibbiy aralashuvni rad etish oqibatlari menga tushuntirildi.

3. Menga tibbiy aralashuvning natijasini aniq bashorat qilish mumkin emasligi haqida ma'lumot berildi. Men har qanday davolanish yoki operatsiya hayot uchun xavf tug'dirishini va vaqtincha yoki doimiy, qisman yoki to'liq nogironlikka olib kelishi mumkinligini tushunaman. Tibbiy aralashuv natijalari bo'yicha hech qanday kafolatlar berilmaydi.

4. Men diagnostika, terapevtik va boshqa tibbiy aralashuvlar davomida kutilmagan favqulodda vaziyatlar va asoratlar paydo bo'lishi mumkinligini tushunaman, bunda men zarur favqulodda harakatlarga (qayta operatsiyalar yoki proseduralar) javob bera oladigan holatda emasligim sababli qarshi emasman. Bunday holatlarda tibbiy aralashuv kursi shifokorlar tomonidan o'z xohishiga ko'ra o'zgartirilishi mumkin.

5. Kelajakdagi tibbiy aralashuvning samaradorligini oshirish uchun men shifokorni sog'lig'im, irsiyatim bilan bog'liq barcha muammolar, shu jumladan dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlariga individual allergik ko'rinishlar, shuningdek, tamaki chekish, spirtli ichimliklar, giyohvandlik yoki toksik dorilarni iste'mol qilish yoki qilmasligim haqida xabardor qilishga majburman.

6. Operatsiya paytida qon yo'qotilishi va donor qoni yoki uning tarkibiy qismlarini quyish zarurati paydo bo'lishi mumkinligini tushunaman, men bunga ixtiyoriy ravishda roziman. Men davolovchi shifokordan qon quyishning maqsadi yoki uning tarkibiy qismlari, quyish zarurati, proseduraning tabiati va xususiyatlari, yuzaga kelishi mumkin bo'lgan oqibatlar haqida tushuntirishlar oldim, bu holda barcha zarur tibbiy choralarni ko'rishga roziman. Agar men qon va uning tarkibiy qismlarini quyishdan bosh tortsam, kasallikning ehtimoliy kursi haqida ma'lumot oldim.

7. Men diagnostika va davolash jarayonini har qanday texnik vositalardan foydalangan holda har qanday axborot tashuvchisida yozib olishimga, shuningdek, diagnostika va davolash maqsadida

mendan biologik materiallar, jumladan hujayralar, to‘qimalar va biologik suyuqliklardan namunalar olishga roziman.

8. Menga tibbiy yordam ko‘rsatishda profilaktika, diagnostika, davolash va reabilitasiyaning bir yoki bir nechta usullaridan voz kechish yoki uni to‘xtatishni talab qilish huquqiga ega ekanligim tushuntirildi hamda bunday rad etishning yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan oqibatlari ham tushuntirildi.

9. Mening kasalligim, kelajagim bashorati va davolanishim haqidagi ma'lumotlarni faqat quyidagilarga taqdim etishga ruxsat beraman:

(ishonchli shaxslar)

11. Men ushbu hujjatning barcha bandlarini o‘qib chiqdim, ular menga tushunarli, quyida mening imzolim bilan tasdiqlayman.

Imzo

Sana “___” _____ y.

**“KUSHING SINDROMI” NOZOLOGIYASINING
PROFILEKTIKA VA REABILITASIYASI UCHUN MILLIY
KLINIK PROTOKOL**

Toshkent – 2025

1.1 KXT-10 bo'yicha kodlar:

Kushing sindromi (E24)

| | |
|--------|---|
| E 24.0 | AKTG ga bog'liq Kushing sindromi gipofizar etiologiyali (gipofiz bezi tomonidan AKTG gipersekresiyasi, gipofizar sababli giperadrenokortisizmi, kortikotropinoma); |
| E24.1 | Nelson sindromi |
| E24.3 | Ektopik AKTG ga bog'liq Kushing sindromi (AKTG ektopirlangan Kushing sindromi) kortikoliberin yoki AKTG chiqaradigan neyroendokrin tizim o'smalari yoki boshqa a'zolar xavfli o'smalari (o'pka, ayrisimon bez, oshqozon osti bezi, qalqonsimon bez, moyak, tuxumdon, prostata, qizilo'ngach, ichak v .b.) |
| E24.4 | Spirтли ichimliklar oqibatida paydo bo'lgan Kushingoid sindrom; |
| E24.8 | Kushing sindrom belgilari bilan kechuvchi boshqa holatlar (AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindromi, kortikosteroma) –avtonom kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti bezi po'stloq qismida o'smasi. |
| E24.9 | Etiologik sababi aniqlanmagan Kushing sindromi |

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

KXT-11 bo'yicha kodlar

| | |
|---------|---|
| 5 A70.0 | AKTG ga bog'liq Kushing sindromi gipofizar etiologiyali (gipofiz bezi tomonidan AKTG gipersekresiyasi, gipofizar sababli giperadrenokortisizmi, kortikotropinoma); |
| 5A70.3 | Nelson sindromi |
| 5A70.1 | Ektopik AKTG ga bog'liq Kushing sindromi (AKTG ektopirlangan Kushing sindromi) kortikoliberin yoki AKTG chiqaradigan neyroendokrin tizim o'smalari yoki boshqa a'zolar xavfli o'smalari (o'pka, ayrisimon bez, oshqozon osti bezi, qalqonsimon bez, moyak, tuxumdon, prostata, qizilo'ngach, ichak v .b.) |
| 6C40 | Spirтли ichimliklar oqibatida paydo bo'lgan Kushingoid sindrom; |
| E25.3 | Kushing sindrom belgilari bilan kechuvchi boshqa holatlar (AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindromi, kortikosteroma) –avtonom kortizol ishlab chiqaruvchi buyrak usti bezi po'stloq qismida o'smasi. |
| 5A70.Z | Etiologik sababi aniqlanmagan Kushing sindromi |

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

1.2 Asosiy qism

Kirish Endogen Kushing sindromi (KS) kam uchraydigan kasallik bo'lib, uchrash chastotasi yiliga million aholiga nisbatan 0,7-2,4ni va tarqalishi 39-79 tani tashkil qiladi (Pituitary (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>). Endogen giperkortizolizm AKTG ga bog'liq (80-85%) va AKTG ga bog'liq bo'lmagan (15-20%) KC ga tasniflanadi. Gipofiz adenomasi (shuningdek, neyroendokrin gipofiz o'smasi (PitNet)) bu AKTG sekresiyasining eng ko'p uchraydigan (75-80%) sababi hisoblanadi. AKTG ga bog'liq KC holatlarining 90% dan ortig'iga

mikroadenomalar sabab bo'ladi (*Eur J Endocrinol* 165(3):383–92. doi: 10.1530/EJE-11-027). 40–50% hollarda gipofiz o'smasini aniq ko'rish qiyin bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, gipofiz bezining insidentalomasi tashxisni qiyinlashtirishi mumkin (*Endocr Rev* (2015) 36(4):385–486. doi: 10.1210/er.2013-1048). Shvesiya Milliy bemorlar reestri (1987–2013) ma'lumotlariga asoslangan tadqiqotda KC bilan kasallangan 502 nafar bemor tahlil qilinganda o'rtacha yosh 43 yoshni tashkil etgan va ayollar ko'proq kasallangan (77%) holatlar) (*Lanset*. (2015) 386(9996):913–27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1).

Shunday qilib, KC ko'plab mualliflar tomonidan yurak-qon tomir asoratlari tufayli og'ir kasallik sifatida tasvirlangan. Kasallik surunkali kortizol ta'siri natijasida gipertenziya, giperglikemiya, semirish va tromboemboliya kabi bir qator asoratlarga olib keladi. KC bilan bog'liq bo'lgan asosiy qon tomir o'zgarish erta ateroskleroz xisoblanadi [*Klin Epidemiol*. (2015) 7:281–93. doi: 10.2147/CLEP.S44336].

1.4.Ta'rif

Kushing sindromi (KC; endogen giperkortisizm)- organizmda glyukortikoidlar (GK) miqdorinig oshishi va ularning barcha organ va to'qimalarni shikastlashi oqibatida rivojlangan o'ziga xos simptomlar kompleksi bilan kechuvchi, og'ir neyroendokrin kasallikdir. Endogen KS -buyrak usti bezlari, gipofiz bezi yoki boshqa organlarning shikastlanishi (ektopik) tufayli kortikosteroidlarning uzoq vaqt davomida yuqori miqdorda endogen ishlab chiqarilishi natijasida yuzaga keladigan klinik belgilar majmuasidir. Giperkortisizm kasallikning faol yoki remissiya bosqichidan qat'iy nazar, bemorlarning salomatligi va hayot sifati darajasiga salbiy ta'sir ko'rsatishi isbotlangan. Bundan tashqari KC og'irligi kasallik bilan og'irgan bemorlar orasida nogironlik va o'lim ko'rsatkichi yuqoriligi bilan bog'liq.

REABILITASIYA

Operasiyadan keyingi davrda tiklanish davri 3 oydan 12 oygacha davom etadi; Birinchi 3 oyda bemorga kuchli jismoniy faoliyat ta'qiqlanadi, kuchli jismoniy faoliyat intrakranial bosimning oshishiga olib kelishi mumkin. Bemor jarrohlik muolajasidan so'ng 2 hafta davomida har kuni, so'ngra operasiyadan keyingi birinchi yil davomida har 3 oyda, keyin yiliga bir marta kuzatiladi; radiasiya davolashdan so'ng - seansdan 3 va 6 oy o'tgach, keyin - yiliga bir marta kuzatiladi [[PubMed: 28477735](#)]. Kushing sindrom bilan og'irgan bemorlarni rehabilitasiya qilish murakkab bo'lib, bu erda bemorning ahvolini muntazam tibbiy nazorat qilish davolash samaradorligini kuzatish va yuzaga kelishi mumkin bo'lgan asoratlarni kuzatish uchun muhimdir. Umumiy rehabilitasiya tadbirlari dieta va jismoniy faoliyatni o'z ichiga oladi - sog'lom ovqatlanish va o'rtacha jismoniy faollik umumiy salomatlikni saqlashga va vazni boshqarishga yordam beradi, bu ayniqsa semizlikka moyil bo'lishi mumkin bo'lgan Kushing sindrom bilan og'irgan bemorlar uchun muhimdir. Kushing sindrom tashqi ko'rinishdagi o'zgarishlar va jismoniy cheklovlar tufayli bemorning psixologik holatiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkinligi sababli, psixolog yoki psixoterapevtning yordami zarur. Stressdan qochish, yaxshi uxlash va muntazam suv ichish ham Kushing sindrom bemorning umumiy farovonligiga hissa qo'shishi mumkin. Jismoniy rehabilitasiya usullari hayot sifatiga, hissiy fonga, tayanch-harakat, yurak-qon tomir, nafas olish va boshqa tizimlarning holatiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Rehabilitasiya choralari individualdir va shifokor va boshqa mutaxassislar bilan maslahatlashgan holda har bir bemorning o'ziga xos ehtiyojlariga muvofiq ishlab chiqilishi kerak. Umuman olganda, o'z vaqtida tashxis qo'yish va samarali davolash, gormonal nazorat kortizol darajasini normallashtirish Kushing sindrom turli xil asoratlarning oldini olishda markaziy o'rinni egallaydi. Shu bilan birga, jismoniy rehabilitasiya yordamchi usul sifatida hayot sifatini yaxshilash, qo'shma kasalliklarning yurak-qon

tomir xavfiga ta'sirini yumshatish va Kushing sindrom bilan ogʻrigan bemorlarning umr koʻrish davomiyligini oshirish imkoniyatiga ega.

PROFILAKTIKA

Kushing sindromining asosiy profilaktikasi mavjud emas.

Ikkilamchi profilaktika kasallikning qaytalanishini oldini olishdan iborat boʻlib, bunga gipofiz adenomasini radikal tarzda olib tashlash orqali erishiladi.

Foydalangan adabietlar va manbalar

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](#)
 - a. 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](#)
 - a. 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](#)
 - a. 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](#)
 - a. 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.

