



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

5 (55) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

5 (55)

2023

май

Received: 20.04.2023, Accepted: 30.04.2023, Published: 15.05.2023.

УДК 616.453 - 008.61: 616.89 - 008.434/46

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ ПРИ СИНДРОМЕ КУШИНГА

Эргашова Ш.Э., <https://orcid.org/0000-0003-3338-3282>
Наримова Г.Дж., <https://orcid.org/0000-0002-1831-3633>
Абидова Д.Х. <https://orcid.org/0009-0001-0616-7130>

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё. Х. Туракулова, специализированная больница, 100125, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека, 56 тел: +998 (71) 262-27-02 www: endomarkaz.uz E-mail: info@endomarkaz.uz

✓ Резюме

Пациенты с синдромом Кушинга (СК) демонстрируют плохой нейропсихологический статус, включая депрессию, тревогу и манию, которые также влияют на качество жизни, связанное со здоровьем (QoL) [3,5,8,19,29]. Последние данные указывают на то, что некоторые поведенческие дисфункции, наблюдаемые в активной фазе СК, полностью не исчезают после коррекции гиперкортизолизма [6,7,10,14,18,23,24,26,28]. В частности, повышенная распространенность аффективных изменений, таких как тревога, эмоциональная лабильность и апатия, была описана у пациентов с АКГГ зависимый СК в среднем через 11 лет ремиссии по сравнению не только со здоровыми субъектами, но и с пациентами которые лечились от нефункционирующих макроаденом гипофиза [22].

Ключевые слова: синдром Кушинга, депрессия, тревога, качество жизни

KUSHING SINDROMI KASALLIK BOSQACHI VA KASALLIK KECHISH DAVRIGA QARAB KOGNITIV FUNKSIYALAR O'ZGARISHLARI

Ergashova Sh.E., <https://orcid.org/0000-0003-3338-3282>
Narimova G.Dj., <https://orcid.org/0000-0002-1831-3633>
Abidova D.Kh. <https://orcid.org/0009-0001-0616-7130>

Akademik Y.X.To'raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Ixtisoslashtirilgan shifoxona, 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek tumani, ko'ch. Mirzo Ulug'bek, 56 Tel: +998 (71) 262-27-02 www: endomarkaz.uz E-mail: info@endomarkaz.uz

✓ Rezyume

Kushing sindromi (KS) bilan og'rigan bemorlar yomon neyropsixologik holatni, jumladan depressiya, tashvish va maniyani ko'rsatadi, bu ham sog'liq bilan bog'liq hayot sifatiga (QoL) ta'sir qiladi [3,5,8,19,29]. Oxirgi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, KS ning faol bosqichida kuzatilgan xulq-atvor disfunktsiyalarining bir qismi giperkortizolizmni tuzatishdan so'ng butunlay yo'qolmaydi [6,7,10,14,18,23,24,26,28]. Xususan, ACTHga bog'liq bo'lgan KS bilan og'rigan bemorlarda o'rtacha 11 yillik remissiyadan so'ng nafaqat sog'lom sub'ektlar bilan, balki boshqa kasalliklardan davolangan bemorlar bilan solishtirganda tashvish, hissiy labillik va apatiya kabi affektiv o'zgarishlarning ko'payishi tasvirlangan. -funktsiyali gipofiz makroadenomalari [22].

Kalit so'zlar: Kushing sindromi, depressiya, tashvish, hayot sifati

COGNITIVE FUNCTIONS DEPENDING ON STAGE AND DURATION OF ILLNESS WITH CUSHING'S SYNDROME

Ergashova Sh.E., <https://orcid.org/0000-0003-3338-3282>

Narimova G.Dj., <https://orcid.org/0000-0002-1831-3633>

Abidova D.Kh. <https://orcid.org/0009-0001-0616-7130>

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y. Kh. Turakulov, Specialized Hospital, 100125, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, st. Mirzo Ulugbek, 56 Tel: +998 (71) 262-27-02 www: endomarkaz.uz E-mail: info@endomarkaz.uz

✓ Resume

Patients with Cushing's syndrome (CS) exhibit poor neuropsychological status, including depression, anxiety, and mania, which also affect health-related quality of life (QoL) [3,5,8,19,29]. Recent data indicate that some behavioral dysfunctions observed in the active phase of SC do not completely disappear after correction of hypercortisolism [6,7,10,14,18,23,24,26,28]. In particular, an increased prevalence of affective changes such as anxiety, emotional lability, and apathy has been described in patients with ACTH-dependent KS after an average of 11 years of remission compared not only with healthy subjects, but also with patients treated for non-functioning pituitary macroadenomas [22].

Keywords: Cushing's syndrome, depression, anxiety, quality of life

Актуальность

Клинические проявления синдрома Кушинга (СК) варьируются, отчасти в зависимости от степени и продолжительности избытка кортизола. Однако большинство признаков и симптомов СК наблюдаются среди населения в целом и не все они присутствуют у каждого пациента. В результате пациенты с легким течением или циклической болезнью могут не проявлять себя классическим способом [12].

Депрессия обычно встречается у пациентов с СК и предполагается, что это раннее проявление болезни [3,20]. При начале болезни (или даже до постановки диагноза) присутствуют в 25% случаев пациентов, и процент может увеличиваться со временем, если болезнь не лечить [17]. Об этом сообщили данные ERCUSYN, при постановке диагноза у 38% пациентов [25]. При использовании конкретных диагностических критериев, сообщений о большом депрессивном расстройстве у 50–80% активных пациентов по данным различных исследований, с более высоким присутствием в более ранних сроках болезни [14]. Кроме этого выявлена корреляционная связь между депрессией и качеством жизни, то есть у пациентов с СК при изучении шкалы качества жизни SF-36 физические компоненты (физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья) оказались низкими [16].

Тревога значительно более распространена при СК, чем у здорового населения, о чем свидетельствуют анкеты типа STAI. В том числе она чаще встречается при АКТГ зависимом СК, чем при других формах СК. Исследование с использованием конкретной диагностики критерии показали, что генерализованное тревожное расстройство присутствовало у 79% пациентов, при этом паническое расстройство было обнаружено в промежутки колебания от 3 до 37% пациентов, возможно связанных с более длительным течением заболевания [5,11,17]. Другие психиатрические зарегистрированные расстройства включают манию или гипоманию (3–30% случаев пациентов) и психические расстройства (у 8% пациентов), но более часто встречается (у 40% пациентов) при карциномах надпочечников [8,17]. Эта низкая когнитивная способность, по-видимому, связана со специфическими изменениями мозга. Например, меньший объем гиппокампа были обнаружены у активных пациентов, чем в элементах управления, которые были связаны с обучением и памятью дисфункции, а также уровня кортизола в крови [21]. Взрослые пациенты с активной формой заболевания также имеют меньший размер коры мозжечка и миндалин, чем у здоровых людей [15,16]. Пациенты с СК демонстрируют плохой нейропсихологический статус, включая депрессию, тревогу и манию,

которые также влияют на качество жизни, связанное со здоровьем (QoL) [3,5,8,19,29]. Последние данные указывают на то, что некоторые поведенческие дисфункции, наблюдаемые в активной фазе СК, полностью не исчезают после коррекции гиперкортизолизма [6,7,10,14,18,23,24,26,28]. В частности, повышенная распространенность аффективных изменений, таких как тревога, эмоциональная лабильность и апатия, была описана у пациентов с АКТГ зависимым СК в среднем через 11 лет ремиссии по сравнению не только со здоровыми субъектами, но и с пациентами которые лечились от функционально неактивных макроаденом гипофиза [22].

Фактически, недавние исследования магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали структурные и функциональные повреждения мозга у пациентов с СК в течение длительного периода после ремиссии, в основном в тех областях мозга, которые богаты глюкокортикоидными рецепторами (GR), которые участвуют в стрессе [2,4,13,27]. Эти результаты показывают, что предшествующее чрезмерное воздействие кортизола может вызывать необратимые эффекты на мозг, что приводит к устойчивой психологической симптоматике после достижения эукортизолизма [1]. Следует отметить, что Дорн и др. сообщили об обратной связи между стойкой психопатологией и утренним уровнем кортизола у пациентов с СК в длительной ремиссии, что указывает на то, что стойкое нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси после восстановления эукортизолизма может повысить индивидуальную уязвимость к стрессу [6].

Стресс активирует ось НРА, следствием которой является секреция глюкокортикоидов (Holsboer and Ising, 2010). Классически прекращение стрессовой реакции включает отрицательную обратную связь, в основном в гипоталамусе и гипофизе (De Kloet et al., 1975, de Kloet et al., 2005). Нарушение контроля активации НРА или отрицательная обратная связь могут привести к гипо- или гиперкортизолизму. Сниженная синаптическая связь и дендритная атрофия являются отличительными чертами нескольких патологий центральной нервной системы, при которых нарушена регуляция оси НРА (Duman, 2009, Holsboer and Ising, 2010). Отмечено, что патофизиологические изменения, ответственные за эти заболевания, действуют путем специфического воздействия на механизмы синапсов и поддержания дендритов (Lin and Koleske, 2010).

На основании выше изложенного нарушение когнитивных функции (депрессия и тревога) является актуальной проблемой при синдроме Кушинга и является областью до конца не изученной.

В связи с этим **целью** настоящего исследования явилось изучение когнитивной функции и качество жизни (КЖ) больных с СК в зависимости от длительности гиперкортизолеми и активности заболевания.

Материал и методы

Распространенность СК по РУз изучена на основании ретроспективного и проспективного наблюдения и исследования пациентов с СК состоящих на учете в РСНПМЦЭ и в ОЭД с 2000 года по сей день. Проведенный мониторинг регистра СК по 12 областям РУз, РКК и г. Ташкенту показал, что до 2023 года состоят на учете 336 пациента с СК из которых мужчин-103 (30,65%), женщин-233(69,35%). Нами был проведен анализ уровня депрессии и тревоги, а также КЖ у 200 больных с СК различного этиологического фактора, которые были обследованы и пролечены в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Эндокринологии (г. Ташкент). Средний возраст больных составлял $34,67 \pm 0,64$ года, при этом женщин - 150 (75%) и мужчин - 50 (25%).

Все 200 (100%) пациентов по этиологическому фактору были распределены на две группы: с АКТГ-зависимым СК (n = 170 (85%))и АКТГ-независимым СК (n = 30 (15%)). Все пациенты прошли стандартное обследование по СК. Всем больным проводились общеклинические, биохимические, гормональные (АКТГ, инсулин, кортизол крови и кортизол суточной моче) исследования крови, а также визуализационные исследования до и после проведенного патогенетического лечения.

Для оценки депрессии и тревоги использовали Госпитальную Шкалу Тревоги и Депрессии (HADS). Шкала составлена из 14 пунктов, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть). Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой части в отдельности:

- 0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)
- 8- 10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия
- 11 баллов, и выше клинически выраженная тревога / депрессия

Для оценки качества жизни пациентов использовали опросник «CushinQoL» (S M Webb и др. (European Journal of Endocrinology (2008) 623–630) предложенного (Табл. 1) для оценки КЖ пациентов с СК. Ответы на основе шкал Лайкерта с пятью категориями ответов: «Всегда», «Часто», «Иногда», «Редко» и «Никогда» или «Очень много», «Совсем немного», «Довольно», «Очень мало» и «Совсем нет» были оценены по шкале от 1 до 5, где «1» соответствует «Всегда» или «Очень много», а «5» - «Никогда» или «Не совсем». Следовательно, чем ниже оценка, тем больше влияние на КЖ. Оценка представляет собой сумму всех ответов по элементам и может варьироваться от 12 (худший КЖ) до 60 баллов (лучший КЖ). Оценка может быть интерпретирована, если количество пунктов без ответов не превышает 3 (25% вопросов). Чтобы упростить интерпретацию оценок, стандартизация по шкале от 0 (худшее КЖ) до 100 (наилучшее КЖ) может быть выполнена по следующей формуле: $KЖ = Y/X * 100$ где Y - пересчитанный балл, X - сумма всех ответов по элементам в рамках балла исследования, «min» - это минимум (min = 12), а «max» - максимально возможный балл (max = 60).

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Вычислялись средние значения (M), стандартные отклонения средних значений (m). Достоверность различий в уровне между группами оценивалась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результат и обсуждения

Пациенты с различными видами СК были распределены по полу и возрасту согласно классификации ВОЗ от 2016 г. Средний возраст больных составлял $34,67 \pm 0,64$ года, при этом женщин- 150 (75%) и мужчин-50 (25%). Большую часть составили пациенты в возрасте от 18 до 44 лет — 174 случаев (87 %).

Пациенты с АКТГ-зависимым СК в зависимости от принимаемого метода лечения были распределены следующим образом (Табл.1). Большую часть 89 (52,35%) больных составили пациенты у которых были произведена трансфеноидальная аденомэктомия гипофиза (ТАГ), 21 (12,35%) больных получили медикаментозные лечения, 1 (0,6%) пациент получил лучевую терапию (ЛТ), в 17(10%) случаях произведено повторно ТАГ, в 3 (1,76%) случаях произведено ТАГ в комбинации с медикаментозным лечением, в 3 (1,76%) случаях произведена односторонняя адреналэктомия (ОАЭ) и получили медикаментозные лечения, у 3 (1,76%) случаях комбинация ТАГ, ОАЭ и медикаментозного лечения, у 4 (2,35%) больных произведено ТАГ в сочетании ЛТ, у 4 (2,35%) больных произведено ОАЭ в сочетании ЛТ, в 3 (1,76%) случаях произведена повторная ТАГ в комбинации с медикаментозным лечением, в 5 (2,94%) случаях произведена билатеральная адреналэктомия (БА), в 6 (3,53%) случаях произведена ТАГ и БА, в 8 (4,71%) случаях произведена ТАГ и ОАЭ, в 3 (1,76%) случаях произведена ТАГ, в сочетании ЛТ и медикаментозного лечения.

У пациентов с АКТГ-не зависимым СК (n=30) в 29 случаях произведена ОАЭ.

По этиологическому фактору пациенты были распределены на две группы: с АКТГ-зависимым СК у 170 (85%) больных (из них 143 (71,5%) женщины и 27 (13,5%) мужчины) и АКТГ-независимым СК у 30 (15%) больных (из них 27 (13,5%) женщины и 3 (1,5%) мужчины. После патогенетических вышеуказанных методов лечения из у 32 (64%) мужчины достигнута ремиссия, у 16 (32%) мужчины не достигнуто ремиссии, у 2 (4%) больных болезнь рецидивировала. (Табл 2.)

Таблица 1.

Распределение пациентов с АКТГ зависимым СК по проведенному методу лечения (n=170).

| Тактика лечения | Пациенты n=170, 100% |
|---------------------------------------|----------------------|
| ТАГ | 89 (52,35%) |
| Медикаментозное лечение | 21 (12,35%) |
| ЛТ | 1 (0,6%) |
| Повтор ТАГ | 17 (10%) |
| ТАГ+медикаментозное лечение | 3 (1,76%) |
| Медикаментозное лечение+ОАЭ | 3 (1,76%) |
| Медикаментозное лечение+ТАГ+ОАЭ | 3 (1,76%) |
| ЛТ+ОАЭ | 4 (2,35%) |
| ТАГ+ЛТ | 4 (2,35%) |
| медикаментозное лечение+повторный ТАГ | 3 (1,76%) |
| БА | 5 (2,94%) |
| ТАГ+БА | 6 (3,53%) |
| ОАЭ+ТАГ | 8 (4,71%) |
| ТАГ+ЛТ+ медикаментозное лечение | 3 (1,76%) |

Таблица 2.

Распределение больных с СК (мужчины, n=50) по возрасту и активности заболевания

| Возраст, годы | ремиссия n=32 (64%) | не достигнуто n=16 (32%) | Рецидив n=2 (4%) | Всего n=50 (100%) |
|---------------|-------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| До 18 лет | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| 18-44 | 29(58%) | 16(32%) | 2 (4%) | 47(94%) |
| 45–59 | 3 (6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (6%) |
| 60-74 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

После лечения у женщин в 97 (64,67%) случаях достигнута ремиссия, у 35(23,33%) больных не достигнута ремиссия, у 18 (12%) больных болезнь рецидивировала. (Табл 3.)

Таблица 3.

Распределение больных с СК (женщин, n=150) по возрасту и активности заболевания.

| Возраст, годы | ремиссия n=97 (64,67%) | не достигнуто n=35 (23,33%) | рецидив n=18 (12%) | Всего n=150 (100%) |
|---------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| До 18 лет | 1 (0,67%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (0,67%) |
| 18-44 | 81(54%) | 30(20%) | 16 (10,67%) | 127(84,67%) |
| 45–59 | 15 (10%) | 5 (3,33%) | 2 (1,33%) | 22 (14,67%) |
| 60-74 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Оценку депрессии и тревоги всем пациентам осуществляли анализируя результаты заполненных опросников Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HADS). Шкала составлена из 14 пунктов, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть). Для интерпретации суммировали баллы по каждой части в отдельности. Для оценки качества жизни пациентов заполнили опросник «CushinQoL». До лечение у 170 (85%) больных с АКТГ зависимым СК определили клинически выраженную депрессию (14,04±0,23 балл) и субклинический

выраженную тревогу ($8,11 \pm 0,29$ балл) и при этом КЖ составил $21,07 \pm 0,53$ балл (35,12%). После проведенного лечения (в среднем через $5,81 \pm 0,48$ года) определили субклинический выраженную депрессию ($9,29 \pm 0,29$ балл), тревога определена и составила $4,46 \pm 0,27$ баллов, а КЖ составил $37,46 \pm 0,32$ баллов (62,43%).

До лечение у 30 (15%) больных с АКТГ не зависимым СК определили клинически выраженную тревогу ($13,32 \pm 0,48$ балл) и субклинический выраженную депрессию ($8,81 \pm 0,71$ балл) и КЖ составил $22,24 \pm 0,81$ баллов (37,07%). После проведенного лечение (в среднем через $5,64 \pm 0,79$ года) тревогу и депрессию не выявили (соответственно $3,65 \pm 0,38$ балл и $3,81 \pm 0,4$ балл, $p < 0,001$) и КЖ достоверно улучшилось до $53,66 \pm 0,68$ баллов (89,43%, $p < 0,001$). (Табл.4.)

Таблица 4.

Сравнительное изучение показатели КЖ, уровня депрессии и тревоги у пациентов с СК до и после лечения (n=200).

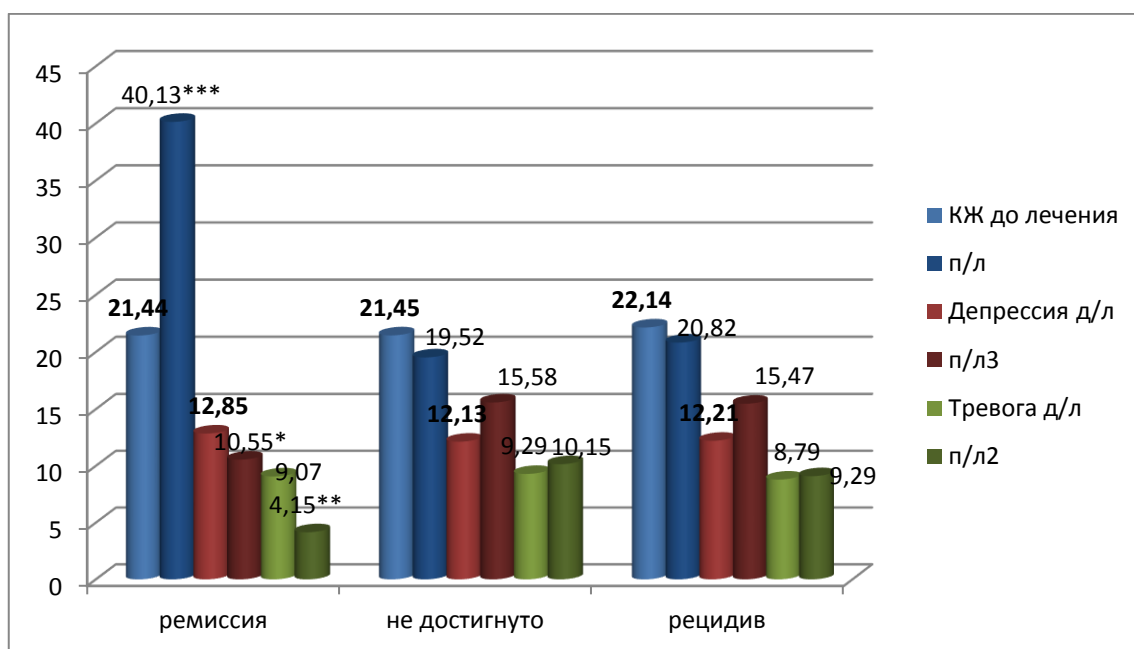
| | | АКТГ ЗСК n=170 (85%) | АКТГ НСК n=30 (15%) | Всего n=200 (100%) |
|---------------------|------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| КЖ (балл) | До лечения | $21,07 \pm 0,5$ | $22,24 \pm 0,81$ | $24,7 \pm 0,29$ |
| | После лечения | $37,46 \pm 0,32^{**}$ | $53,66 \pm 0,68^{***}$ | $33,8 \pm 0,87$ |
| Депрессия (балл) | До лечения | $14,04 \pm 0,23$ | $8,81 \pm 0,71$ | $12,65 \pm 0,24$ |
| | После лечения | $9,29 \pm 0,29^{*}$ | $3,81 \pm 0,4^{***}$ | $10,19 \pm 0,36$ |
| Тревога (балл) | До лечения | $8,11 \pm 0,29$ | $13,32 \pm 0,48$ | $8,6 \pm 0,23$ |
| | После лечения | $4,46 \pm 0,27^{***}$ | $3,65 \pm 0,38^{***}$ | $5,79 \pm 0,23$ |

Примечание: $^{***} - p < 0,001$, $^{**} - p < 0,05$, $^{*} - p > 0,05$

Мы анализировали КЖ, тревогу и депрессию у больных с АКТГ зависимым СК в зависимости от результатов лечения. Существуют важные различия в КЖ между пациентами с активной формой заболевания и пациентами в стадии ремиссии при АКТГ зависимом СК, а также при других причинах СК. Было показано, что когорта пациентов из разных стран Европы включенные в базу данных ERCUSYN с зависимым СК. С активным заболеванием явно ухудшается качество жизни. При кортикотропиоме гипофиза КЖ хуже, чем у пациентов с любыми другими аденомами гипофиза [10]. Анализ состояния пациентов в нашей работе на момент исследования показал, что из 170 больных с АКТГ-зависимым СК 100 (58,82%) находились в ремиссии, у 16 (41,18%) больных наблюдалась активная стадия болезни, обусловленная рецидивом (20 больных) или не достигнутой ремиссии (50 больных) того или иного метода лечения. У пациентов с АКТГ ЗСК после лечения при достижении ремиссии показатель КЖ достоверно улучшился до $40,13 \pm 0,76$ (66,9%, $p < 0,01$) балла, при этом сохранилась клинически выраженная депрессия ($10,55 \pm 0,31$, $p > 0,05$), но отсутствовали достоверно выраженные симптомы тревоги ($4,15 \pm 0,18$, $p < 0,05$). Показатели оценки КЖ у больных с не достигнутой ремиссией (n=50) этот показатель ухудшился до $19,52 \pm 0,66$ (32,53%) балла, при этом ухудшилась клинически выраженная депрессия ($15,58 \pm 0,47$), ухудшились симптомы тревоги ($10,15 \pm 0,48$). Показатель оценки КЖ у больных с рецидивом заболевания (n=20) этот показатель составил $20,18 \pm 1,27$ (33,63%) балла, отмечено ухудшение клинически выраженной депрессии ($15,47 \pm 0,55$) и симптомов тревоги ($9,29 \pm 0,31$). (Рис.1.)

Проведен анализ показателей КЖ, тревоги и депрессии у больных с АКТГ зависимым СК (в стадии ремиссии) в зависимости длительности гиперкортизолемии. Изменение оценки КЖ у больных с длительностью гиперкортизолемии до 2 года (n=6) эти показатели составили (до лечения) $20,67 \pm 1,04$ балла, $7,33 \pm 0,84$ балла, $12 \pm 0,87$ балла соответственно и после лечения при достижении ремиссии у этих больных КЖ улучшилось до $43 \pm 1,24$ балла и отмечено отсутствие симптомов тревоги и депрессии ($3,33 \pm 0,34$ балла, $6,33 \pm 0,38$ балла ($p < 0,001$)). Показатели оценки КЖ у больных до лечения с гиперкортизолемией длительностью 2-5 лет (n=47) эти показатели составили $21,26 \pm 0,46$ балла, $7,87 \pm 0,29$ балла, $13,94 \pm 0,37$ балла соответственно и которые улучшились до $37,7 \pm 0,88$ балла, при этом отсутствовали симптомы тревоги ($4,57 \pm 0,32$ балла) и субклинически выраженной депрессии ($8,62 \pm 0,38$ балла ($p < 0,001$)). Оценка КЖ у

больных до лечения с гиперкортизолемией длительностью 5-10 лет ($n=39$) эти показатели были следующими $20,38 \pm 0,38$ балла, $8,33 \pm 0,41$ балла, $15,1 \pm 0,32$ балла соответственно и после лечения наблюдалось улучшения КЖ до $35,59 \pm 1,02$ балла, отсутствовали симптомы тревоги ($4,92 \pm 0,29$ балла) и клинически выраженная депрессия ($11,03 \pm 0,32$ балла ($p < 0,001$)).



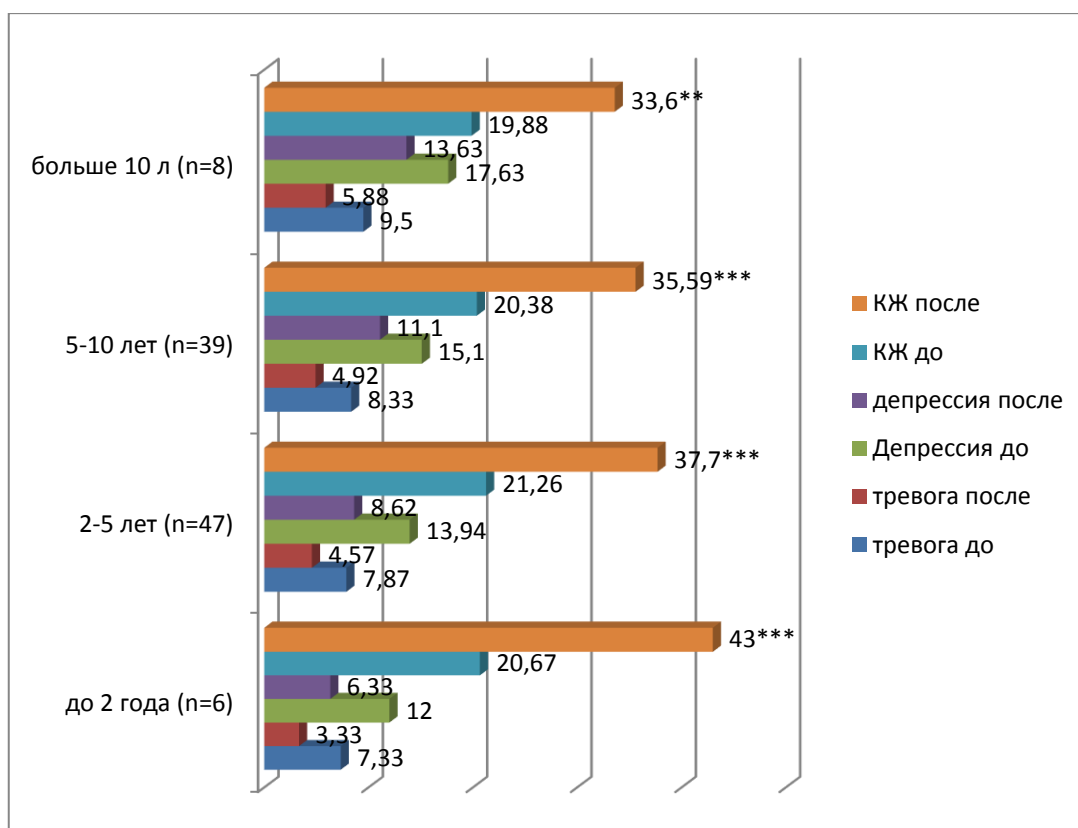
Примечание: ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$, * - $p > 0,05$

Рисунок 1. КЖ, уровень депрессии и тревоги у больных с АКТГ ЗСК после лечения ($n=170$).

Анализ показателей оценки КЖ у пациентов с гиперкортизолемией длительностью более 10 лет ($n=8$) эти показатели до лечения составили $19,88 \pm 0,78$ балла, $9,5 \pm 0,53$ балла, $17,63 \pm 0,77$ балла соответственно и после лечения отмечено улучшение $33,63 \pm 1,12$ балла, отсутствие симптомов тревоги ($5,88 \pm 0,34$ балла) и клинически выраженной депрессии ($13,63 \pm 1,32$ балла ($p < 0,01$)). (Рис.2.)

Проведен анализ показателей КЖ, тревоги и депрессии у больных с АКТГ зависимой СК (в стадии ремиссии) в зависимости длительности ремиссии. Показатели КЖ у больных которые находились в ремиссии длительностью до 2 лет ($n=19$) эти показатели до лечения составили $20,11 \pm 0,56$ балла, $9,11 \pm 0,51$ балла, $14,95 \pm 0,57$ балла соответственно и через 2 года после лечения у этих больных КЖ улучшилось до $35,89 \pm 1,04$ балла, отсутствовали симптомы тревоги ($5,53 \pm 0,36$ балла) и сохранилась клинически выраженная депрессия $11,16 \pm 0,38$ балла ($p < 0,001$)). КЖ у больные которые находилось ремиссия 2-5 лет ($n=36$) эти показатели составили $22 \pm 0,7$ балла, $9,08 \pm 0,45$ балла, $15,03 \pm 0,47$ балла соответственно и через 2-5 года после лечения у этих больных КЖ улучшилось до $37,36 \pm 0,92$ балла, отсутствовали симптомы тревоги ($4,64 \pm 0,32$ балла) и субклинически выраженная депрессия ($9,83 \pm 0,38$ балла ($p < 0,001$)). Оценка КЖ у больных которых ремиссия длилась 5-10 лет ($n=31$) до лечения эти показатели составили $21,33 \pm 0,43$ балла, $9,23 \pm 0,6$ балла, $15,15 \pm 0,32$ балла соответственно и 5-10 лет после лечения у этих больных наблюдалось улучшения КЖ до $36,54 \pm 0,61$ балла, отсутствовали симптомы тревоги ($4,67 \pm 0,31$ балла) и субклинически выраженной депрессии ($9,46 \pm 0,36$ балла ($p < 0,001$)).

Изменение оценка КЖ у больных которые находилось в ремиссии больше 10 лет ($n=14$) эти показатели до лечения составили $19,86 \pm 0,93$ балла, $9,21 \pm 0,33$ балла, $15,14 \pm 0,71$ балла соответственно и после лечения через 10 лет у этих больных наблюдалось улучшения КЖ до $35,93 \pm 0,88$ балла ($p < 0,001$))., отсутствовали симптомы тревоги ($5,0 \pm 0,24$ балла) но при этом определили клинически выраженную депрессию ($11,14 \pm 0,69$ балла ($p < 0,01$)). (Рис.3.)



Примечание: ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,01$

Рисунок 2. КЖ, уровень депрессии и тревоги у больных с АКТГ ЗСК в зависимости длительность гиперкортизолемии.

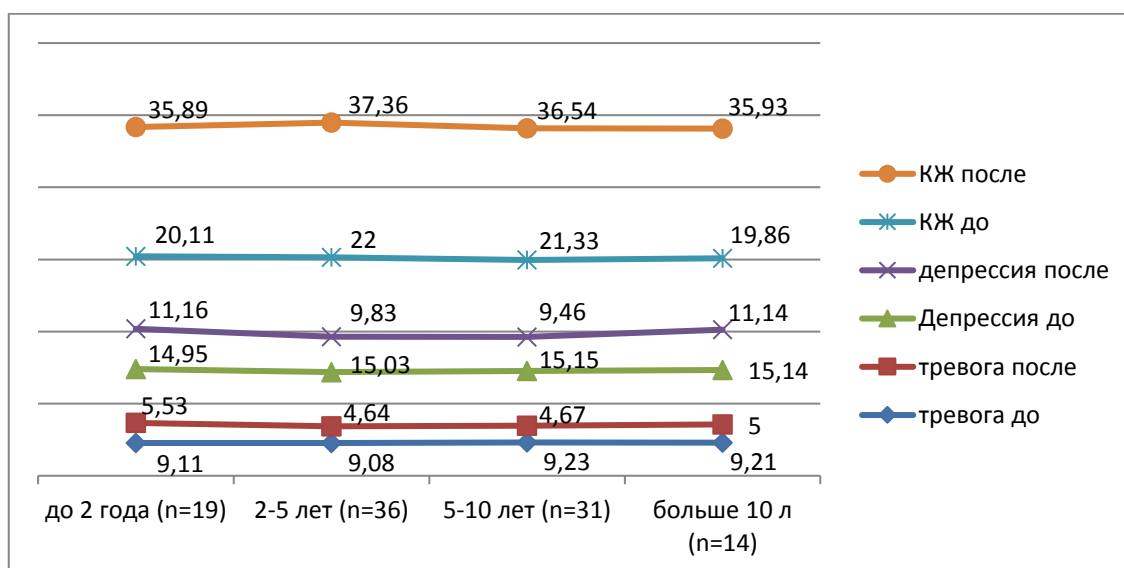


Рисунок 3. КЖ, уровень депрессии и тревоги у больных с АКТГ ЗСК в зависимости длительности ремиссии.

Выводы

1. Синдром Кушинга является причиной ухудшения качества жизни, а также различных когнитивных расстройств. Проведение опросника у пациентов с СК выявило, что у пациентов с АКТГ зависимым СК более выражена клиническая депрессия ($14,04 \pm 0,23$ балл), а у пациентов с АКТГ не зависимым СК больше преобладала клинически выраженная тревога ($13,32 \pm 0,48$ балл).
2. Активность синдрома Кушинга влияет на степень качества жизни, депрессии и тревоги, но у пациентов с АКТГ зависимым СК в стадии ремиссии, даже при улучшении качества жизни, выявлена субклиническая депрессия ($10,55 \pm 0,31$, $p > 0,05$).
3. Длительная гиперкортизолемиа у пациентов с СК является причиной низкого качества жизни, симптомов депрессии и тревоги различной степени.
4. Улучшение качества жизни и нейрокогнитивных расстройств не зависит от длительности ремиссии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Andela CD, van der Werff SJA, Pannekoek JN, van den Berg SM, Meijer OC, van Buchem MA, Rombouts SAR, van der Mast RC, Romijn JA, Tiemensma J et al. Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case-control study. *European Journal of Endocrinology* 2013 (169):811–819. (doi:10.1530/EJE-13-0471)
2. Andela CD, van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, Webb SM, Biermasz NR, van der Wee NJA & Pereira AM. Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *European Journal of Endocrinology* 2015 173R1–R14. (doi:10.1530/EJE-14-1101)
3. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 (88):5593–5602. (doi:10.1210/jc.2003-030871)
4. Crespo I, Granell-Moreno E, Santos A, Valassi E, Vives-Gilabert Y, De Juan-Delago M, Webb SM, Gómez-Ansón B, Resmini E. Impaired decision-making and selective cortical frontal thinning in Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 2014 (81):826-833. (doi:10.1111/cen.12564)
5. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, Simpson SE, Friedman T, Kling M et al. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: atypical or melancholic features. *Clin Endocrinol.* 1995 43:433-42. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb02614.
6. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW & Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 (82):912-919. (doi:10.1210/jc.82.3.912)
7. Heald AH, Ghosh S, Bray S, Gibson C, Anderson SG, Buckler H & Fowler HL. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 2004 (61):458-465. (doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02118.x)
8. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 1996 (45):715-720. (doi:10.1046/j.1365-2265.1996.8690878.x)
9. Keskin FE, Özkaya HM, Ortaç M, Salabaş E, Kadioglu A, Kadioglu P. Sexual function in women with Cushing's syndrome: a controlled study. *Turk J Urol.* 2018 44:287-93. doi: 10.5152/tud.2018.74240
10. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J., Nieman LK. Longterm impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 (91):447-453. (doi:10.1210/jc.2005-1058)
11. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, and Orth DN. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry.* 1992 25:192-8. doi: 10.1055/s-2007-1014405
12. Lynnette K. Nieman M.D., Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening; *Eur J Endocrinol.* 2015 October; 173(4):M33-M38. doi:10.1530/EJE-15-0464

13. Resmini E, Santos A, Gomez-Anson B, Lopez-Mourelo O, Pires P, Vives-Gilabert Y, Crespo I, Portella MJ, de Juan-Delago M & Webb SM. Hippocampal dysfunction in cured Cushing's syndrome patients, detected by 1H-MR spectroscopy. *Clinical Endocrinology* 2013 (79):700-707. (doi:10.1111/cen.12224)
14. Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Crespo I, Valassi E, Roset M, Badia X & Webb SM. Psychometric performance of the Cushing QoL questionnaire in conditions of real clinical practice. *European Journal of Endocrinology* 2012 (167):337-342. (doi:10.1530/EJE-12-0325)
15. Santos A, Resmini E, Crespo I, Pires P, Vives-Gilabert Y, Granell E, et al. Small cerebellar cortex volume in patients with active Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2014 (171):461-9. doi:10.1530/EJE-14-0371
16. Santos A, Granell E, Gómez-Ansón B, Crespo I, Pires P, Vives-Gilabert Y, et al. Depression and anxiety scores are associated with amygdala volume in Cushing's syndrome: preliminary study. *Biomed Res Int.* 2017 (206):19-35. doi: 10.1155/2017/2061935
17. Santos A, Resmini E, Pascual JC, Crespo I, Webb SM. Psychiatric symptoms in patients with Cushing's syndrome: prevalence, diagnosis and management. *Drugs.* 2017 (77):829-42. doi: 10.1007/s40265-017-0735-z
18. Sonino N, Bonnini S, Fallo F, Boscaro M & Fava GA. Personality Characteristics and quality of life in patients treated for Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 2006 (64):314-318. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02462.x
19. Sonino N, Fava GA, Raffi AR, Boscaro M & Fallo F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology* 1998 (31):302-306. (doi:10.1159/000029054)
20. Sonino N, Fava GA. Psychiatric disorders associated with Cushing's syndrome: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs.* 2001 (15):361-73. doi:10.2165/00023210-200115050-00003
21. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Scheingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry.* 1992 (32):756-65. doi: 10.1016/0006-3223(92)90079-F
22. Tiemensma J, Biermasz NR, Middlekoop HAM, van der Mast RC, Romijn JA & Pereira AM. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 (95):129-141. (doi:10.1210/jc.2010-0512)
23. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HA & Romijn JA. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 (95):2699-2714. doi:10.1210/jc.2009-2032
24. Valassi E, Crespo I, Santos A & Webb SM. Clinical consequences of Cushing's syndrome. *Pituitary* 2012 (15):319-329. (doi:10.1007/s11102-012-0394-8)
25. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Tóth M, Strasburger CJ, Chanson P, et al. ERCUSYN Study Group. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2011 (165):383-92. doi: 10.1530/EJE-11-0272
26. Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JWA, Roelfsema F, Lamberts SWJ & Romijn JA. Quality of life in patients after long-term biochemical control of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 (90):3279-3286. (doi:10.1210/jc.2004-1375)
27. Van der Werff SJA, Andela CD, Pannekoek JN, Meijer OC, van Buchem MA, Rombouts SRB, van der Mast RC, Biermasz NR, Pereira AM van der Wee NJA. Widespread reductions of white matter integrity in patients with long-term remission. *Neuroimage: Clinical* 2014 (4):659-667. (doi:10.1016/j.nicl.2014.01.017)
28. Wagenmakers MAEM, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, den Heijer M & Hermus ARMM. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *European Journal of Endocrinology* 2012 (167):687-695. (doi:10.1530/EJE-12-0308)
29. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, van Aken MO, Pivonello R, Stalla G, Lamberts SW et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *European Journal of Endocrinology* 2008 (158):623-630. doi:10.1530/EJE-07-0762

Поступила 20.04.2023