

УДК 618.17-003.5: 516-006.3

DOI: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100603

Наримова Г.Дж., Мадаминова Х.Р.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Оценка качества жизни больных с синдромом Кушинга при хирургическом и консервативном лечении

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:140-6. doi:10.22141/2224-0721.13.2.2017.100603

Резюме. Цель исследования: изучить качество жизни (КЖ) больных с синдромом Кушинга (СК) в зависимости от давности заболевания и применяемых методов лечения. **Материалы и методы.** Изучены особенности КЖ у 60 больных с СК, обратившихся по поводу бесплодия в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии (г. Ташкент) в 2015–2016 гг. Средний возраст пациентов составил $33,9 \pm 12,5$ года, длительность заболевания — от трех месяцев до пяти лет. Всем больным проводились общеклинические, биохимические (липидограмма, электролиты крови), гормональные исследования крови (определение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина, кортизола, эстрадиола, прогестерона, свободного тестостерона, ритма секреции кортизола, а также большая проба с дексаметазоном), электрокардиография, ультразвуковая денситометрия, магнитно-резонансная томография гипофиза и компьютерная томография надпочечников. При необходимости выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест. Для оценки КЖ пациентов использовали короткую версию опросника здоровья (MOS 36-Item Short-Form Health Survey — MOS SF-36). 36 пунктов опросника были сгруппированы в восемь шкал. **Результаты.** До лечения у женщин с СК в подгруппе с осложнениями отмечалось достоверное повышение базальных значений АКТГ, кортизола, пролактина на фоне гиперандрогенемии и яичниковой недостаточности. У пациенток с СК второй подгруппы (без осложнений) на фоне достоверного повышения базальных значений кортизола, пролактина, гиперандрогенемии отмечалось недостоверное снижение эстрадиола и прогестерона. У пациентов с СК с хирургическим лечением в подгруппе с осложнениями и подгруппе без них через 1 мес. после операции отмечалась нормализация уровней АКТГ и кортизола. **Выводы.** Спустя 6 месяцев у всех пациентов с хирургическим лечением развивалась компенсация состояния. Кроме того, у пациентов этой группы отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ, не отличающихся от показателей КЖ здоровых лиц.

Ключевые слова: синдром Кушинга; лечение; качество жизни

Введение

Избыточная секреция синтезируемых корой надпочечников гормонов приводит к ряду заболеваний, которые можно объединить термином «эндогенный гиперкортицизм». Существует ряд заболеваний, имеющих одинаковую клиническую картину эндогенного гиперкортицизма, но различающихся по патогенезу. Согласно современным представлениям, они делятся на две основные формы: АКТГ (адренокортикотропный гормон)-зависимые и АКТГ-независимые. К АКТГ-зависимым формам относят болезнь Иценко — Кушинга и АКТГ-эктопированный синдром Кушинга (СК). В первом слу-

чае заболевание развивается в результате повышения кортикотропной активности гипофиза, приводящей к гиперфункции коры надпочечников и морфологическим изменениям в них, во втором — вследствие гиперпродукции АКТГ или кортикотропин-рилизинг-гормонподобных веществ, вырабатываемых опухольями эндокринной и неэндокринной системы [1, 2].

К АКТГ-независимым формам относят три первично надпочечниковых варианта СК, который может быть обусловлен опухолью коры надпочечника (доброкачественной — кортикостеромой или злокачественной — кортикобластомой), первичной

микроузловой дисплазией или первичной макроузловой гиперплазией коры надпочечников [3–5].

Несмотря на то, что в области диагностики и лечения СК уже накоплен определенный практический опыт и выполнено довольно много научных исследований, пока еще не решен целый ряд вопросов. Все использующиеся методы лечения имеют свои как достоинства, так и недостатки, стойких положительных результатов не дает ни один из них, и частота рецидивов остается на довольно высоком уровне, что серьезно влияет на изменение качества жизни (КЖ) пациентов [6–9].

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что ранняя диагностика, изучение отдаленных результатов лечения, разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения, мониторингирования качества жизни являются актуальными как в научном, так и в практическом плане [10, 11].

Цель исследования — изучить КЖ больных с синдромом Кушинга в зависимости от давности заболевания и применяемых методов лечения.

Материалы и методы

Изучены особенности качества жизни у 60 больных с СК, обратившихся по поводу бесплодия в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии (г. Ташкент) в 2015–2016 гг. Средний возраст больных составил $33,9 \pm 12,5$ года, длительность СК — от трех месяцев до пяти лет. Группа контроля состояла из 20 здоровых лиц соответствующего возраста.

По этиологическому фактору пациенты были распределены на две группы: с АКТГ-зависимым СК ($n = 58$) и АКТГ-независимым СК ($n = 2$).

На рис. 1 приведен дизайн исследования. Из 234 больных с СК было отобрано 60 человек, из них первую подгруппу составили 35 больных с осложнениями и вторую — 25 человек без осложнений.

Всем больным проводились общеклинические, биохимические (липидограмма, электролиты крови), гормональные исследования крови (определение уровня АКТГ, пролактина, кортизола, эстрадиола, прогестерона, свободного тестостерона, ритма секреции кортизола, а также большая проба с дек-

саметазоном), электрокардиограмма, ультразвуковая денситометрия. Всем пациентам были выполнены магнитно-резонансная томография гипофиза и компьютерная томография надпочечников. При необходимости выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест.

Антропометрическое исследование проводилось при первичном осмотре и в динамике и включало определение роста, массы тела, индекса массы тела. В соответствии со значениями индекса массы тела, рекомендованными ВОЗ (1997), определялась степень ожирения.

Для оценки качества жизни пациентов использовали короткую версию опросника здоровья (MOS 36-Item Short-Form Health Survey — MOS SF-36). 36 пунктов опросника были сгруппированы в восемь шкал (рис. 2). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

Все шкалы формируют два показателя: физический и психологический компонент здоровья. Данные по каждой субшкале подсчитывали с использованием специального «ключа», защищенного международным авторским правом. Результаты представлены в виде оценок в баллах по восьми шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Опросный лист заполнялся больными самостоятельно при нахождении в стационаре или во время амбулаторных посещений.

На рис. 3 представлены примененные методы лечения. Всего было сформировано две группы пациентов: с хирургическим (31 больной, из них 28 проведена трансназальная аденомэктомия гипофиза и 3 — адреналэктомия) и консервативным лечением (26 больных). Далее мы исследовали показатели КЖ в этих группах через 1, 3 и 6 мес. лечения, при этом каждая группа была подразделена на 2 подгруппы — с осложнениями и без них.

В целях профилактики послеоперационных осложнений была назначена соответствующая предоперационная подготовка, включающая каберголин (10 мг/нед), кетоконазол (400 мкг/сут), метформин (500 мг/сут) в течение одного-двух месяцев.



Рисунок 1. Дизайн исследования

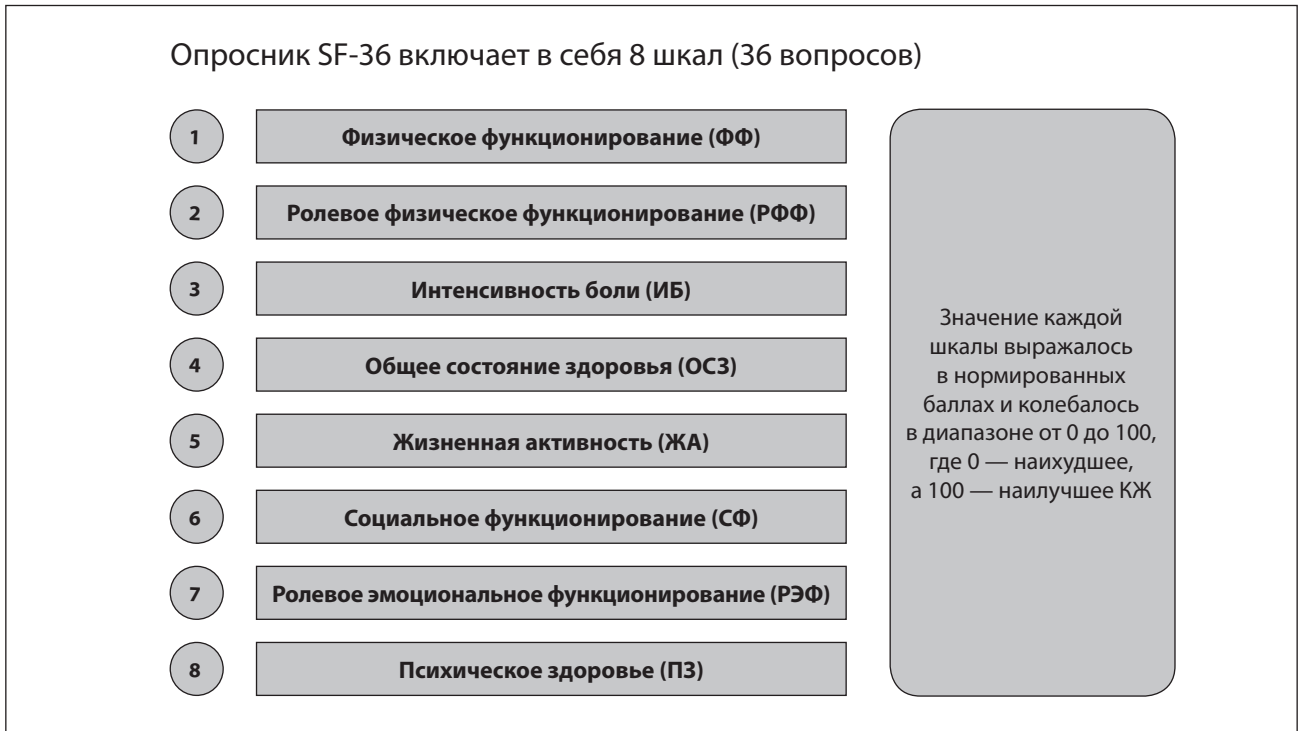


Рисунок 2. Опросник SF-36 и 8 шкал

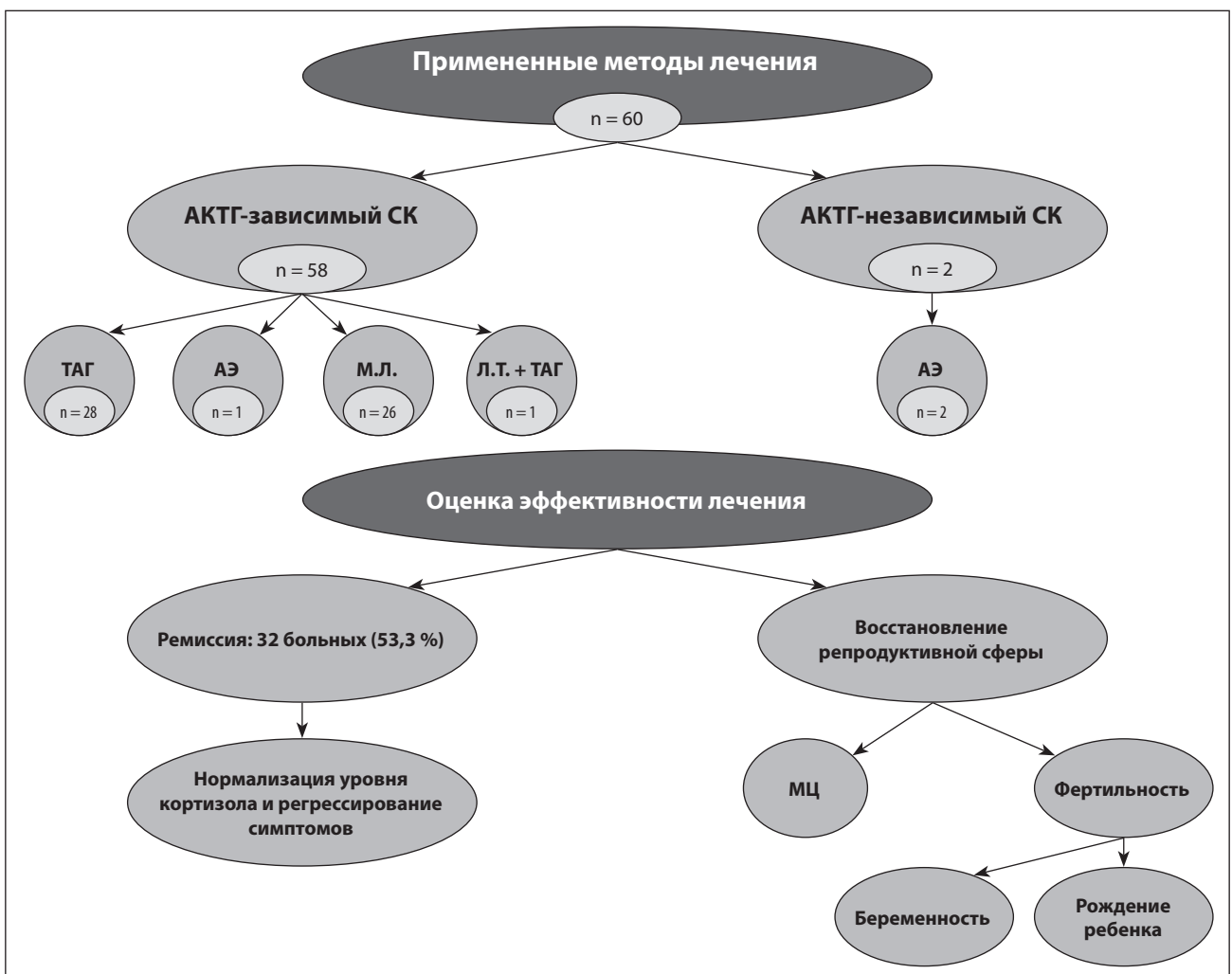


Рисунок 3. Методы лечения, примененные у больных СК

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 $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведено распределение больных по полу и возрасту в группах. Большую часть составили пациенты в возрасте от 18 до 44 лет — 58 случаев (96,2 %).

В табл. 2 представлена характеристика нейроэндокринных нарушений в подгруппах больных.

В табл. 3 и 4 приведены средние значения гормонов у пациентов до лечения.

До лечения у женщин с СК в подгруппе с осложнениями отмечалось достоверное повышение базальных значений АКТГ, кортизола и пролактина на фоне гиперандрогенемии и яичниковой недостаточности ($p < 0,05$).

У пациенток с СК второй подгруппы (без осложнений) на фоне достоверного повышения базальных значений кортизола, пролактина и гиперандрогенемии наблюдалось недостоверное снижение эстрадиола и прогестерона.

До лечения у мужчин в подгруппе с осложнениями установлено достоверное повышение базальных значений АКТГ, кортизола и пролактина на фоне снижения свободного тестостерона ($p < 0,05$).

У пациентов-мужчин с СК второй подгруппы (без осложнений) на фоне достоверного повышения

Таблица 1. Распределение больных СК по возрасту и полу

Возраст, годы	Мужчины, n	Женщины, n
18–29	5	28
30–44	2	23
45–59	–	2
60 и более	–	–
Всего	7	53

Таблица 2. Характеристика нейроэндокринных нарушений в подгруппах больных СК с осложнениями и без них

Нарушения	Первая подгруппа, n = 35, %	Вторая подгруппа, n = 25, %
Артериальная гипертензия	65	14
Остеопения	78	5
Ожирение	85	65
Зрительные нарушения	25	–
Вторичная аменорея	72	16
Вторичный гипогонадизм	37	19
Гиперпролактинемия	68	25

Таблица 3. Средние значения гормонов у женщин с СК до лечения, M ± m

Гормоны	Первая подгруппа, n = 32	Вторая подгруппа, n = 21	Контроль
АКТГ, пг/мл	57,9 ± 1,6	54,3 ± 1,5	21,7 ± 2,1
Кортизол, нмоль/л	833,6 ± 19,3*	989,8 ± 22,5*	272,2 ± 2,3
Пролактин, нг/мл	15,6 ± 0,3*	16,7 ± 0,5*	5,3 ± 0,5
Свободный тестостерон, нг/мл	4,2 ± 0,1*	3,1 ± 0,3*	0,20 ± 0,01
Эстрадиол, нмоль/л	0,18 ± 0,02*	0,74 ± 0,03	1,3 ± 0,3
Прогестерон, нмоль/л	4,5 ± 0,3*	7,6 ± 0,3*	24,5 ± 3,2

Примечание: здесь и в табл. 4: * — достоверность различий по сравнению с данными контроля при $p < 0,05$.

Таблица 4. Средние значения гормонов у мужчин с СК до лечения, M ± m

Гормоны	Первая подгруппа, n = 3	Вторая подгруппа, n = 4	Контроль
АКТГ, пг/мл	54,4 ± 1,9	51,5 ± 1,6	21,7 ± 2,1
Кортизол, нмоль/л	847,8 ± 23,6*	974,6 ± 23,7*	272,2 ± 2,3
Пролактин, нг/мл	19,8 ± 1,7*	13,3 ± 2,2*	5,3 ± 0,5
Свободный тестостерон, нг/мл	3,5 ± 0,8*	7,8 ± 0,3*	0,20 ± 0,01

базальних значень кортизола і пролактину наблюдалось некоторое снижение свободного тестостерона.

Далее нами было изучено функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, уровни АКТГ и кортизола плазмы у оперированных больных спустя 1, 3, 6 месяцев после лечения.

У пациентов с СК с хирургическим лечением в подгруппе с осложнениями и подгруппе без них через 1 мес. после операции отмечалась нормализация уровней АКТГ и кортизола, через 6 мес. это состояние оставалось прежним ($p < 0,5$).

У пациентов с СК с консервативным лечением в подгруппе с осложнениями через 1 мес. состояние было декомпенсированным по уровню АКТГ и кортизолу, через 3 и 6 мес. также оставалась гиперкортизолемия.

У пациентов с СК с консервативным лечением в подгруппе без осложнений через 1 мес. состояние было декомпенсированным по уровню кортизола, спустя 3 мес. после лечения отмечалась тенденция к снижению кортизола, а через 6 мес. недостоверное снижение кортизола сохранялось.

Одной из задач исследования было изучение качества жизни больных с СК в динамике до и после применения различных методов лечения. Эти данные представлены на рис. 4 и 5.

Результаты анализа параметров физического компонента здоровья всех обследованных больных с СК до лечения показали, что при синдроме наблюдается достоверное снижение ФФ на 26,1 % и РФФ на 22,6 %, ИБ — на 52,1 %, что снижало субъективную оценку пациентами ОСЗ на 44,1 %.

При изучении психологического компонента здоровья выявлено снижение показателя ЖА на 54,1 %, ролевого функционирования, обусловленного РЭФ пациентов, — на 24,3%, СФ — на 36,5 % и ПЗ — на 30,8 %.

Анализ результатов опросника SF-36 в первой подгруппе показал значительное снижение показателей ЖА, ПЗ, ИБ, ОСЗ, в то время как во второй подгруппе отмечается снижение и остальных показателей (ФФ, РФФ, РЭФ, СФ).

Через 1 мес. после хирургического лечения, несмотря на наличие нормокортизолемии на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) преднизолоном, у пациентов этой группы показатели КЖ были низкими, как и через 3 мес.

Через 1 мес. консервативного лечения на фоне сохраняющейся гиперкортизолемии у пациентов этой группы показатели КЖ были низкими, как и через 3 мес.

Спустя 6 мес. после проведенной консервативной терапии среди пациентов, страдающих СК, у 5 чел. (19 %) удалось достичь нормальных показателей уровня кортизола в крови, у 21 (81 %) сохранялся гиперкортицизм и параметры КЖ оставались ниже, чем в группе больных с хирургическим лечением и здоровых лиц.

Спустя 6 мес. у всех пациентов с хирургическим лечением развилась компенсация состояния на фоне ЗГТ (преднизолон в дозе от 5 до 15 мг). Кроме того, у пациентов этой группы отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ, не отличающихся от показателей КЖ здоровых лиц.

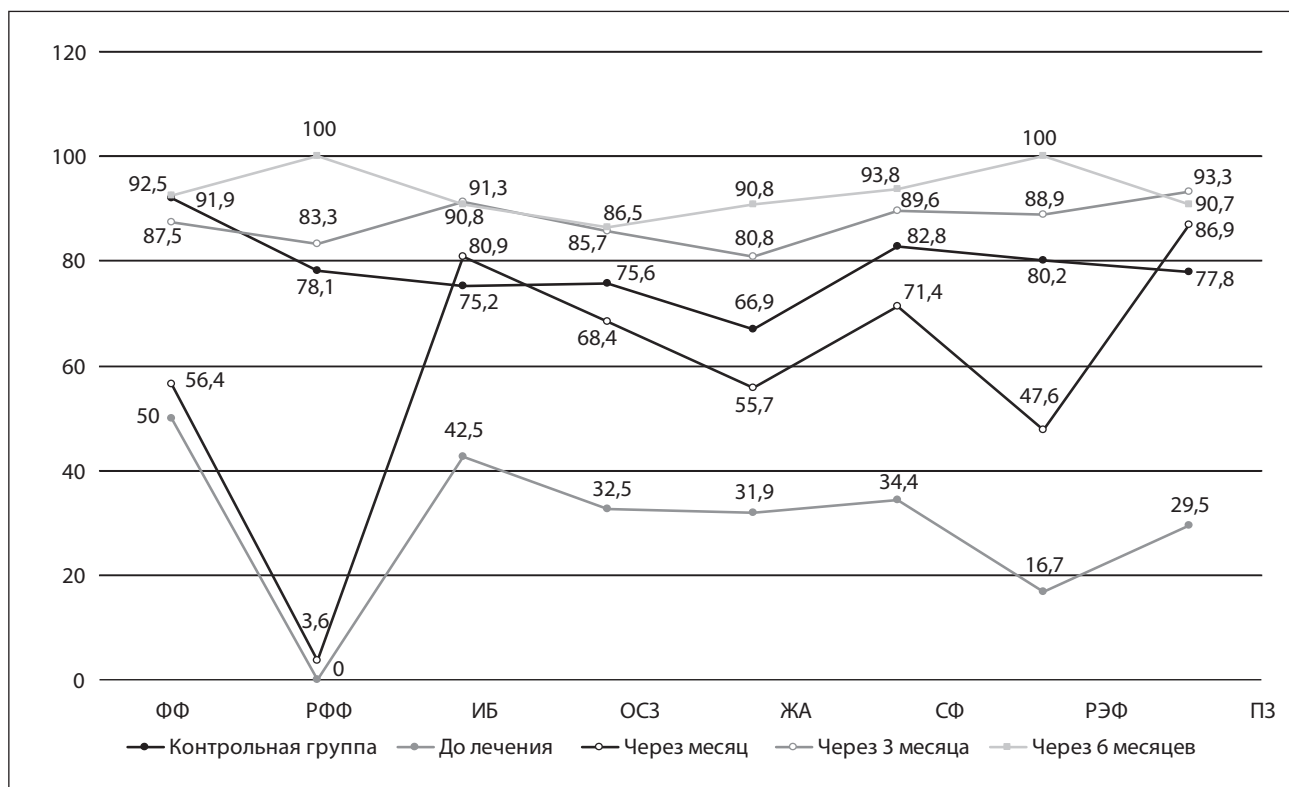


Рисунок 4. Показатели качества жизни пациентов с СК до и через 1, 3 и 6 месяцев после хирургического лечения по данным опросника SF-36

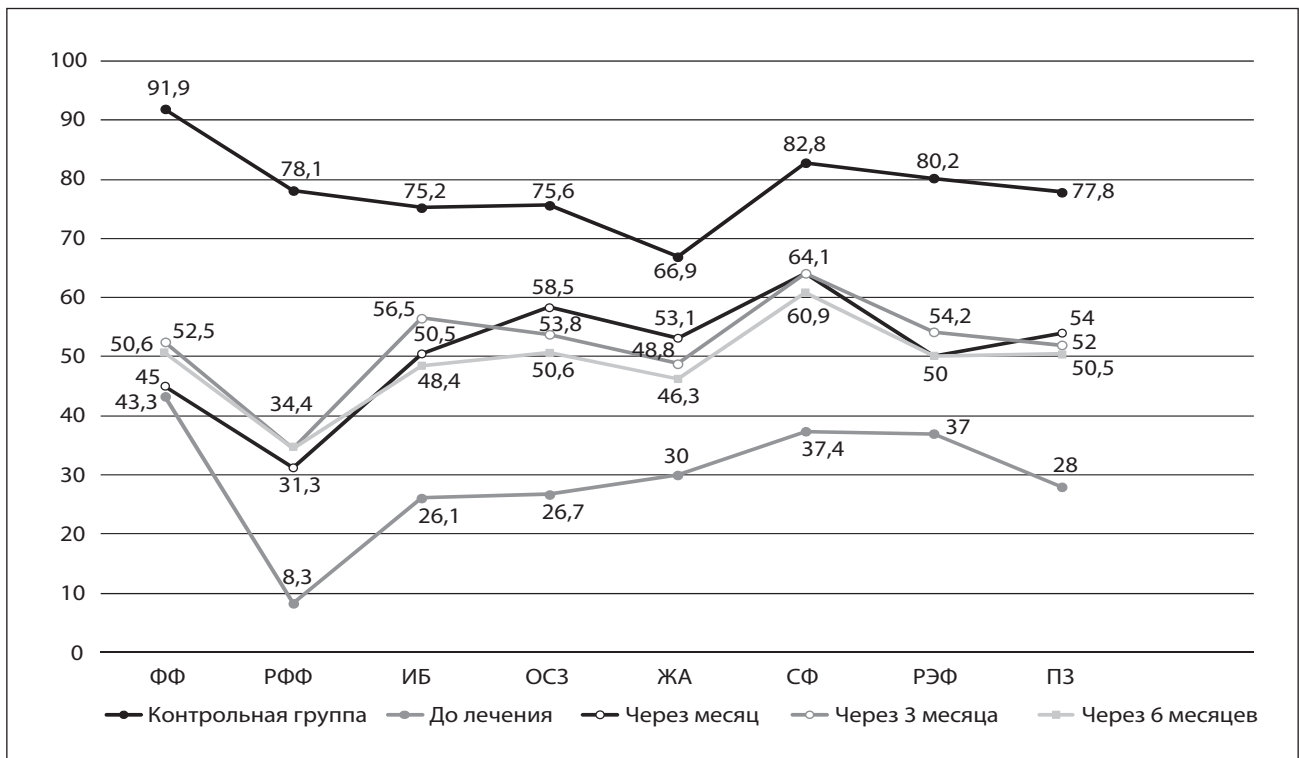


Рисунок 5. Показатели качества жизни пациентов с СК до и через 1, 3 и 6 месяцев после консервативного лечения по данным опросника SF-36

Обсуждение

У пациентов с СК до лечения отмечалось снижение качества жизни, проявляющееся низкими показателями как физического (на 49,3 %), так и психологического (на 50,1 %) компонентов здоровья. Снижение КЖ, проявляющееся низкими показателями физического и психологического компонентов здоровья, напрямую связано с активностью заболевания и осложнениями, зарегистрированными при манифестации заболевания.

Преобладающее снижение показателей у пациентов с осложнениями синдрома Кушинга свидетельствует о глубоких органических и необратимых изменениях в гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленных поздней диагностикой болезни, которые определяют не только течение, но и качество жизни больных, и исход заболевания.

Выводы

Через 1 мес. после хирургического лечения, несмотря на нормокортизолемию на фоне ЗГТ преднизолоном, показатели КЖ были низкими, как и через 3 мес. Через 1 мес. консервативного лечения, на фоне сохраняющейся гиперкортизолемии, показатели КЖ были низкими, как и через 3 мес.

Спустя 6 мес. после проведенной консервативной терапии среди пациентов, страдающих СК, у 21 чел. (81 %) сохранялся гиперкортицизм. У этих больных параметры КЖ оставались ниже, чем в группе больных с хирургическим лечением и здоровых лиц. Спустя 6 мес. у всех пациентов с хирургическим лечением развилась компенсация состояния на фоне ЗГТ. Кроме того, у пациентов этой группы отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ, которые не отличались от показателей КЖ здоровых лиц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Abraham SB, Abel BS, Rubino D. A direct comparison of quality of life in obese and Cushing's syndrome patients. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):787-93. doi: 10.1530/EJE-12-1078.
2. Badia X, Valassi E, Roset M Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? *Pituitary.* 2014;17(2):187-95. doi: 10.1007/s11102-013-0484-2.
3. Keil MF. Quality of life and other outcomes in children treated for Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2667-78. doi: 10.1210/jc.2013-1123.
4. Nelson LM, Forsythe A, McLeod L. Psychometric evaluation of the Cushing's Quality-of-Life questionnaire. *Patient.* 2013;6(2):113-24. doi: 10.1007/s40271-013-0012-5.
5. Neychev V, Steinberg SM, Yang L, et al. Long-Term Outcome of Bilateral Laparoscopic Adrenalectomy Measured by Disease-Specific Questionnaire in a Unique Group of Patients with Cushing's Syndrome. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):699-706. doi: 10.1245/s10434-015-4605-1.
6. Crespo I, Valassi E, Santos A. Health-related quality of life in pituitary diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):161-70. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.013.

7. Santos A, Crespo I, Aulinas A. Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2015 Apr;18(2):195-200. doi: 10.1007/s11102-015-0640-y.

8. Tiemensma J, Depaoli S, Felt JM. Using subscales when scoring the Cushing's quality of life questionnaire. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):33-40. doi: 10.1530/EJE-15-0640.

9. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing's syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:279-289. PMID: 21301487. doi: 10.1038/nrendo.2011.12.

10. Papoian V, Biller BM, Webb SM. Patients' perception on clinical outcome and quality of life after a diagnosis of Cushing Syndrome. *Endocr Pract*. 2016 Jan;22(1):51-67. PMID: 26437213. doi: 10.4158/EP15855.OR.

11. Roset M, Badia X, Forsythe A. Mapping CushingQoL scores onto SF-6D utility values in patients with Cushing's syndrome. *Patient*. 2013;6(2):103-11. doi: 10.1007/s40271-013-0010-7.

Получено 20.03.2017 ■

Нарімова Г.Дж., Мадамінова Х.Р.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Оцінка якості життя хворих на синдром Кушинга при хірургічному та консервативному лікуванні

Резюме. *Мета дослідження:* вивчити якість життя (ЯЖ) хворих на синдром Кушинга (СК) залежно від давності захворювання і використаних методів лікування. *Матеріал та методи.* Вивчено особливості ЯЖ у 60 хворих на СК, які звернулися з приводу безпліддя до Республіканського спеціалізованого науково-практичного медичного центру ендокринології (м. Ташкент) у 2015–2016 рр. Середній вік хворих становив $33,9 \pm 12,5$ року, тривалість захворювання — від трьох місяців до п'яти років. Усім хворим проводилися загальноклінічні, біохімічні (ліпидограма, електроліти крові), гормональні дослідження крові (визначення рівня адренкортикотропного гормона (АКТГ), пролактину, кортизолу, естрадіолу, прогестерону, вільного тестостерону, ритму секреції кортизолу, а також велика проба з дексаметазонам), електрокардіографія, ультразвукова денситометрія, магнітно-резонансна томографія гіпофіза та комп'ютерна томографія наднирників. За потреби виконувався пероральний глюкозотолерантний тест. Для оцінки ЯЖ пацієнтів використали коротку версію опитуваль-

ника здоров'я (MOS 36-Item Short-Form Health Survey — MOS SF-36). 36 пунктів опитувальника було згруповано у вісім шкал. *Результати.* До лікування в жінок із СК у підгрупі з ускладненнями відзначалося вірогідне підвищення базальних значень АКТГ, кортизолу, пролактину на тлі гіперандрогенемії та яєчникової недостатності. У пацієток із СК другої підгрупи (без ускладнень) на тлі вірогідного підвищення базальних значень кортизолу, пролактину, гіперандрогенемії відзначалося невірогідне зниження естрадіолу та прогестерону. У пацієнтів із СК із хірургічним лікуванням у підгрупі з ускладненнями та підгрупі без них через 1 міс. після операції відзначалася нормалізація рівнів АКТГ і кортизолу. *Висновки.* Через 6 місяців у всіх пацієнтів із хірургічним лікуванням розвинулася компенсація захворювання. Крім того, у пацієнтів цієї групи відзначалося вірогідне поліпшення показників ЯЖ, що не відрізнялися від показників ЯЖ здорових осіб.

Ключові слова: синдром Кушинга, лікування, якість життя

G.D. Narimova, Kh.R. Madaminova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Evaluating the quality of life of patients with Cushing's syndrome in surgical and conservative treatment

Abstract. *Background.* Research aim — to study the quality of life of patients with Cushing's syndrome (CS) depending on the disease duration and applied methods of treatment. *Materials and methods.* The features of quality of life were studied in 60 patients with CS applied for infertility. The average age of patients was 33.9 ± 12.5 years. The duration of disease was from 3 months to 5 years. The spectrum of researches included clinical, biochemical studies, radioimmune hormonal methods of analysis of the blood, ultrasonic densitometry, which were used in all patients. In all patients, we performed magnetic resonance imaging of the pituitary gland and computed tomography of adrenals. An oral glucose tolerance test was used, if necessary. To evaluate the quality of life of patients, the short version of health questionnaire was used (MOS 36-Item Short-Form Health Survey — MOS SF-36). 36 points of questionnaire were grouped in eight scales. Indexes of every scale vary between 0 and 100, where 100 presents the complete health. *Results.* Before the treatment, women with CS in the subgroup with complications reported the reliable increase

of basal values of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, prolactin on the background of hyperandrogenemia and ovarian insufficiency. In patients with CS from the second subgroup (without complications), against the background of significant increase of basal values of cortisol, prolactin, hyperandrogenemia, there was marked unreliable decline of estradiol and progesterone levels. In patients with CS with surgical treatment in the subgroup with complications, 1 month after the surgery the normalization of levels of ACTH and cortisol was marked, and through 6 months this state was saved. In patients with CS with surgical treatment in subgroup 2 (without complications) 1 month after the operation, the normalization of levels of ACTH and cortisol was marked, and through 6 months the state remained former. *Conclusions.* Six months after the conducted conservative therapy for patients with CS, in 21 (81 %) of them hypercorticism was saved, and the parameters of quality of life remained lower than in the group of patients with surgical treatment and healthy people.

Keywords: Cushing's syndrome; treatment; quality of life