

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

д-р Анелия Бойдева Нанкова

**ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОДХОД И
КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ
СЪС СИНДРОМ НА КУШИНГ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационния труд

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

по докторска програма „Ендокринология“

Научни ръководители:

Доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова

Проф. д-р Димитър Добринов Чаръкчиев

София, 2021

Дисертационният труд е с обем 131 стандартни машинописни страници текст и е онагледен със 17 таблици и 13 фигури. Библиографската справка съдържа 355 литературни източници.

Докторантът работи като асистент по специалността „Ендокринология и болести на обмяната” към Катедра по Ендокринология, Медицински Университет-София. Докторантурата е към същата катедра.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Учебно-научния съвет към Катедра по Ендокринология, Медицински Университет – София, състоял се на 27.11.2020 г.

Официална защита на дисертационния труд ще се състои на 01.04.2021 г. от 12 часа в учебната зала на УСБАЛЕ „Академик Иван Пенчев“ ЕАД, гр. София, ул. Здраве 2, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева-Георгиева, дм
2. Проф. д-р Сабина Захариева Захариева, дмн
3. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм
4. Проф. д-р Жулиета Борисова Геренова, дм
5. Доц. д-р Мира Валентинова Сидерова, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересувашите се.

Съдържание	стр.
Използвани съкращения.....	4
Въведение.....	5
Цел и задачи.....	7
Пациенти и методи.....	8
Резултати.....	17
Обсъждане.....	34
Изводи.....	52
Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер..	55
Публикации във връзка с дисертационния труд.....	56
Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията.....	56
Научни проекти, свързани с дисертацията.....	56

Използвани съкращения:

СК - Синдром на Кушинг

АКТН - адренокортикотропен хормон

CRH - corticotropin releasing hormone

ERCUSYN – European register of Cushing’s syndrome

АИМАН - АКТХ-независима макронодуларна надбъбречна хиперплазия

БК - Болест на Кушинг

АКК - Адренокортикален карцином

СУК - Свободен уринен кортизол

ТСА - Трансфеноидална аденомектомия

ТКА - Транскраниална аденомектомия

СНАДХ - Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон

Въведение

Синдромът на Кушинг (СК) включва всички клинични състояния, свързани със свръхсекреция на кортизол или хроничен прием на медикаменти, които активират глюкокортикоидния рецептор.

В началото на XX век Харви Кушинг пръв описва ендокринен синдром, причинен от дисфункция на хипофизата, който нарича „полигландуларен синдром“, впоследствие добил известност като Болест на Кушинг (БК). Синдромът на Кушинг е общо понятие, което включва комплекс от симптоми, развиващи се вследствие на продължителна свръхсекреция на кортизол. Най-общо може да се раздели на 2 форми – АКТХ (адренкортикотропен хормон)-зависим, към който се отнасят БК, ектопичен АКТХ синдром, ектопична секреция на кортикотропин рилийзинг хормон (corticotropin releasing hormone – CRH) и АКТХ-независим, който включва надбъбречен аденом, надбъбречен карцином, микронодуларна и макронодуларна хиперплазия.

За разлика от често срещания ятрогенен СК, свързан с екзогенен внос на кортикостероиди, ендогенният СК е рядка патология. В повечето случаи СК е тежко заболяване, придружава се от редица коморбидни състояния, което води до трайно понижаване на качеството на живот и висока смъртност. Тези усложнения могат да бъдат редуцирани до голяма степен при постигане на стриктен биохимичен контрол. Опитите за усъвършенстване на диагностиката и лечението на СК започват от времето на първото описание на синдрома и продължават до днес. Трудностите при решаване на тези въпроси произтичат от редкостта на синдрома и от факта, че това е съвкупност от няколко заболявания, налагащи индивидуален диагностичен и още повече терапевтичен подход. Създаването на големи национални и европейски регистри/бази данни в последните 20 години е голям успех в тази насока, тъй като те предоставят детайлна информация за началото на заболяването и за проследяването на отделните пациенти със СК. Наред с това

регистрите осигуряват мултидисциплинарен и комплексен подход при изследване на СК. Българският регистър на пациентите със СК е част от обща електронна база данни за хипофизарни и надбъбречни заболявания на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ – референтния ендокринологичен център в България, където са диагностицирани, лекувани и проследявани повече от 90% от пациентите с това заболяване в страната. През 2006 г. е създаден и европейски регистър за пациенти със СК – ERCUSYN, в който до месец август 2020 г. са регистрирани повече от 1900 пациенти със СК от над 65 центъра, принадлежащи към 25 държави.

Основната задача при лечението на болните със СК е предотвратяването на дългосрочните последствия от влиянието на свръхфизиологичните нива на кортизола върху организма с цел намаляване на смъртността и подобряване на качеството на живот. Несъмнено, първата стъпка в този процес е правилно поставената диагноза и диференциална диагноза - определянето на етиологичната форма. Най-общо, независимо от формата на СК, първата линия на лечение е резекция на първичния тумор (кортикотропином, кортизол-секретиращ тумор или невроендокринен тумор), освен в случаите, при които оперативното лечение е противопоказано или не се очаква да доведе до значимо подобрене на хиперкортизолизма. Най-голямо предизвикателство остава персистиращата и рецидивираща БК, където все още няма ясен консенсус за точен алгоритъм на терапевтично поведение. Вариантите са реоперация, радиотерапия, адреналектомия и медикаментозно лечение. Изборът е строго индивидуален и зависи от наличните възможности на лечебното заведение, общото състояние и придружаващите заболявания на пациента и не на последно място – от неговите предпочитания.

Логично е да се допусне, че постигането на биохимичен контрол би трябвало да доведе до подобряване на качеството на живот на пациентите със СК. Факт е обаче, че в много случаи влошеното

качество на живот персистира и след постигане на ремисия. Интересът към качеството на живот доведе до разработване на специфични въпросници за качеството на живот като цяло и за негови отделни аспекти, свързани със СК. В последните години се публикуваха доста проучвания, посветени на тази тема. Резултатите към момента са разнопосочни и не дават категорични отговори по отношение на факторите, които участват в този процес. Това налага усъвършенстване на специфичните въпросници и подобряване на комуникацията между лекар и пациент, за да може да се извлече максимално обективна информация. Безспорно са необходими повече проучвания и натрупване на достатъчно данни, които биха довели до откриване на предиктори за подобряване на качеството на живот при болните със СК

Цел и задачи

1. Цел

Целта на дисертационния труд е да се изследва ефектът на различни терапевтични подходи при пациенти със СК и отражението на лечението и други фактори върху качеството на живот на болните чрез специфичен въпросник CushingQoL.

2. Задачи

1. Да се анализира информацията от клиничната електронна база данни на пациенти с хиперкортизолизъм, преминали през един третичен клиничен център за 50-годишен период. Да се анализират следните параметри:

a/ разпределението на пациентите по етиологични форми

b/ средната възраст на болните при поставяне на диагнозата за всяка форма на СК.

v/ разпределението по пол при отделните форми на СК

2. Да се изследват еволюцията и ефикасността на различните терапевтични подходи в рамките на разглеждания 50-годишен период.

3. Да се идентифицират потенциалните фактори, които оказват влияние върху изхода от лечението

4. В срезово и в проспективно проучване да се оцени качеството на живот със специфичен въпросник CushingQoI и повлияването му от различни фактори:

а/ етиологична форма, активност на заболяването, пол, възраст, придружаващи заболявания и биохимични показатели при пациенти с всички форми на СК;

б/ въздействието на постоперативния хипопитуитаризъм, радиотерапията и изходната стойност на АКТХ върху качеството на живот при пациенти с БК;

в/ значението на хормоналната ремисия върху качеството на живот при пациенти с АКТХ независима форма на СК на базата на надбъбречен аденом

Пациенти и методи

1. Ретроспективен анализ на различните терапевтични подходи, използвани при пациенти със СК и съответстващите им резултати спрямо българска електронна база данни.

1.1. Електронна база данни

Електронната база данни е създадена от екип учени, докторанти и информатици под ръководството на проф. д-р Димитър Чаръкчиев, в рамките на научни проекти финансирани от Медицинския университет – София и от „Фонд научни изследвания“ към Министерството на образованието и науката. Базата позволява регистрацията на следните структурирани данни при всяка отделна хоспитализация на пациента: медико-административни данни, пол, възраст, диагнози, етиологична форма на СК, придружаващи

заболявания, основни клинични симптоми, характерни за заболяването, данни от статуса, гинекологична анамнеза, фамилна анамнеза, всички извършени лабораторни изследвания, инструментални визуализиращи методи и др.

В базата данни са въведени ретроспективно всички пациенти с поставена диагноза СК, лекувани и проследявани в УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ до края на 2016 година. Извлечена е информация от всяка отделна визита на общо 865 пациенти със СК, преминали през клиничния център в периода 1965-2016 г. От тях 732 имат данни за провеждано лечение, а 613 пациенти - за поне едно проследяване след поне един приложен метод на лечение, което да позволи включването им в настоящото проучване. Тъй като изследването представлява неинтервенционно ретроспективно проучване (преглед на електронна база данни, където всичко вече е извършено и документирано в миналото), не е необходимо одобрението му от етична комисия. В допълнение всички пациенти, хоспитализирани в университетски болници, подписват информирано съгласие, че анонимизираните (псевдонимизирани) им данни могат да бъдат използвани с научна цел. Спазени са изискванията на Закона за защита на личните данни и Регламент (ЕС) 2016/679 на Европейския парламент и на Съвета от 27 април 2016 година относно защитата на физическите лица във връзка с обработването на лични данни.

1.2. Причини за използване на 2000 г. като граница, разделяща времето на проучването на 2 отделни етапа

За да бъдем максимално коректни при представяне на резултатите от опита с различните методи на лечение на СК, използвахме 2000 г. като граница на 2 отделни периода с оглед на: усъвършенстване на диагностиката (въвеждане на по-чувствителни и по-специфични лабораторни методи след 2000 г.), усъвършенстване на неврохирургичните техники за ТСА,

въвеждането на нови методи на радиотерапия на хипофизата и на нови медикаменти за лечение на пациентите със синдром на Кушинг;

2. Оценка на качеството на живот при пациенти със СК чрез специфичния за заболяването въпросник CushingQoL .

2.1. Дизайн на проучването

Проучването беше разделено на две отделни части.

Първата част представлява срезово проучване върху 160 пациенти, принадлежащи към всички етиологични форми на СК, преминали през клиничния център в периода между месец май 2007 и месец май 2017 г.

Втората част представлява проспективно проучване върху 27 пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом. Всички те са лекувани чрез адrenaлектомия, след която са постигнали трайна ремисия. Тези пациенти попълниха въпросника двукратно – предоперативно и при проследяването - поне 6 месеца след оперативната интервенция. Така имахме възможността да анализираме техните отговори 2 пъти (първия път по време на активност на заболяването и втория – след постигната ремисия) и да оценим влиянието на биохимичната ремисия върху свързаното с болестта качество на живот.

Проучването беше одобрено от Етичната комисия на УСБАЛЕ „Акад. Иван Панчев“.

Изключващи критерии за участие бяха екзогенен хиперкортизолизъм, онкологични и психиатрични заболявания, прием на медикаменти и субстанции, водещи до псевдо-кушинг състояния, възраст под 18 години. Изключени бяха от общия анализ пациентите с малигнени форми на заболяването ($n = 19$) – ектопичен АКТХ синдром и адренокортикален карцином, тъй като при тези 2 форми в клиничната картина често доминират симптоми, присъщи на злокачествения процес.

Тъй като СК е рядко заболяване е необходим дълъг период от време за набиране на необходимата репрезентативна извадка от пациенти в един клиничен център. Данните за всеки отделен пациент бяха екстрахирани от историите на заболяване при съответните хоспитализации. Демографски (възраст, пол), клинични (активност на заболяването, наличие на придружаващи заболявания, време от поставяне на диагнозата) и биохимични данни бяха анализирани и съпоставени със скоровете на различните субскали, както и на всеки въпрос поотделно.

2.2. Въпросник CushingQoL

Специален, специфичен за заболяването въпросник, беше използван за оценка на качеството на живот при пациентите със СК – CushingQoL, създаден и валидиран от Сюзан Уеб и сътрудници. През 2009 г. получихме официално разрешение от създателите (екипа на Проф. Сюзън Уеб от Барселона, Испания) за използване на въпросника след културална и лингвистична адаптация на български език. Той се състои от 12 въпроса, разделени в 2 скали – физическа (ФС), състояща се от 3 въпроса и психологическа (ПС), съдържаща 9 въпроса. Всеки въпрос има 5 възможни отговора, градиращи в скала от 1 до 5. Скорът е сумата от всички отговори на въпроси и може да варира от 12 (най-лошото качество на живот) до 60 точки (най-доброто качество на живот) за глобалния скор (ГС); от 3 до 15 за физическия скор; от 9 до 45 за психологическия скор. Скорът може да бъде интерпретиран, ако броят на неотговорени въпроси не надвишава 3 (25% от въпросите). За улесняване на интерпретацията на точките стандартизация на скалата от 0 (отговарящо на най-лошото качество на живот) до 100 (отговарящо на най-доброто качество на живот) може да бъде въведено чрез следната формула: $Y = (x - \min) / (\max - \min) \times 100$, където Y е преизчисления скор, X е сумата на точките от всички отговори, “min” е минимумът (min=12 за ГС, min=3 за ФС и min=9 за ПС),

“max” е максималният възможен скор (max=60 за ГС, max=15 за ФС и max=45 за ПС).

Въпросите, включени във физическата и психологичестака субскали, са изброени в таблица 1.

Таблица 1. Въпроси, включени във въпросника

Физическа субскала	Психологическа субскала
2. Изпитвам болка, която ми пречи да водя нормален живот	1. Имам проблеми със съня (събуждам се през нощта, много трудно заспивам...)
5. Станал/а съм по-раздразнителен/на, настроението ми е променливо и изпитвам внезапни пристъпи на гняв	3. Раните ми зарастват много бавно
6. По-малко вярвам в себе си, чувствам се по-несигурен/на	4. Лесно ми излизат синини
7. Загрижен съм за промените във външния ми вид, причинени от болестта	
8. Изпитвам по-малко желание да излизам или да се срещам с близки или приятели	
9. Наложил се да прекратя обществената си дейност и заниманията през свободното време поради болестта	
10. Болестта влияе върху ежедневните ми дейности като работа или учене	
11. Трудно ми е да си спомням неща	
12. Тревожа се за здравето си в бъдеще	

3. Критерии за поставяне на диагноза СК

Имайки предвид дългия период на ретроспективното проучване критериите за поставяне на диагноза на заболяването, както и тези за ремисия, са претърпели множество промени през годините. В този ред на мисли нашите изводи са базирани на препоръките, които са били в сила към съответния времеви период.

В началните години от ретроспективното проучване диагнозата е била поставяна на базата на повишени 17-ОН и кетостероиди, повишен СУК, нарушен циркадианен ритъм на кортизола, повишен вечерен плазмен кортизол, липса на потискане след малък блокаж (теста на Лидъл с 2 мг Дексаметазон/ден в продължение на 2 дни).

В периода след 2000 г. от ретроспективното проучване, както и за целия *период на проучването за качеството на живот* диагнозата хиперкортизолизъм беше поставяна на базата на повишени стойности на СУК, висок серумен и/или слюнчен кортизол в полунощ и липса на потискане на серумния кортизол при експресен блокаж (тест с 1 мг Дексаметазон).

За поставяне на диагноза **БК** следните критерии трябваше да бъдат изпълнени: 1) повишен или нормален АКТХ; 2) положителни отговори на функционални тестове: голям блокаж (8 мг дневно Дексаметазон/ден за 2 дни), тест с кортикотропин рилийзинг хормон и/или с Дезмопресин; 3) положителна находка на магнитен резонанс на хипофиза и/или 4) хипокортикална реакция след ТСА постоперативна кортикотропна недостатъчност.

За поставяне на диагноза **ектопичен АКТХ синдром** беше необходимо наличието на хормонална констелация, потвърждаваща АСТН-зависима форма на СК; отрицателни отговори на функционалните тестове - голям блокаж (8 мг дневно Дексаметазон/ден за 2 дни), тест с кортикотропин рилийзинг хормон и/или с Дезмопресин; или хистологична верификация след оперативна интервенция за резекция на съответния тумор.

АКТХ-независимите форми на СК бяха потвърдени чрез потиснати стойности на АКТХ, повишени нива на свободния уринен кортизол, серумния кортизол и/или слюнчения кортизол в полунощ; липса на супресия при експресен, малък и голям блокаж и находка в надбъбреците /аденом, хиперплазия/ от извършени образни изследвания /СТ или МРТ/.

4. Категоризиране на пациентите след ТСА

Въз основа на клиничното състояние и резултатите от лабораторните изследвания след извършена ТСА пациентите с БК могат да бъдат категоризирани в три основни групи:

- 1) **ремисия** – дефинирана като обратно развитие на основните клинични симптоми, нормализиране на 17-ОН, кетостероиди/СУК в 24-часова урина, сутрешен серумен кортизол <138 нмол/л на първия месец след оперативната интервенция, както и стабилни нормални нива на серумния кортизол и СУК на трети и шести постоперативен месец при проследяване или наличието на надбъбречнокорова недостатъчност с нужда от поддържащо заместващо лечение; **дългосрочна ремисия** беше дефинирана като липса на клинични признаци или симптоми на хиперкортизолизъм в рамките на поне 1 година след оперативната интервенция;
- 2) **рецидивираща БК** – първоначално постигната ремисия с възвръщане на съответните клиничните симптоми и биохимични отклонения на хиперкортизолизъм при проследяване;
- 3) **персистиращо заболяване** – пациенти, при които не е постигната ремисия след оперативно лечение.

В хода на постоперативното проследяване бяха дефинирани и три допълнителни категории пациенти:

- 1) **Синдром на Нелсън** - едновременно наличие на хипофизарен тумор с повишени размери спрямо предоперативните образи, персистиращи значимо повишени нива на АКТХ и хиперпигментации.
- 2) **Хипопитуитаризъм** – наличието на един или повече пълни или частични аденохипофизарни дефицити.
- 3) **Хипокортицизъм** – нисък сутрешен серумен кортизол или нужда от прием на заместващо кортикостероидно лечение.

5. Хормонални изследвания

Таблица 2. Методи, използвани за определяне на плазмен, слюнчен кортизол, СУК и АКТХ през различните периоди

Времеви интервал	Аналит	Метод
1965-1990	U 17-ОН, KS	Спектрофотометричен анализ
1965-2000	Плазмен кортизол	Спектрофотометричен анализ
1965-2000	АКТХ	РИА кит на базата на поликлонални антитела
От 2000	СУК	РИА (Immunotech, Beckman Coulter Co., Франция)
От 2000	Серумен кортизол	РИА (Immunotech, Beckman Coulter Co., Франция)
От 2000	Плазмен АКТХ	ИРМА метод (АКТХ Thermo Scientific BRAHMS, Germany)
От 2006	Слюнчен кортизол	ЕХЛИА (Roche)

Легенда: U 17-ОН, KS: уринни 17-ОН и кетостероиди; СУК: свободен уринен кортизол; АКТХ: адренкортикотропен хормон; РИА: радиоимунологичен анализ; ИРМА: имунорадиометричен анализ; ЕХЛИА: електрохемилюминесцентен анализ

Поради различните методи и съответно, търговски китове, използвани през годините, референтните стойности на хормоните са различни през различните периоди. От началото на 2000 г. СУК, както и серумният кортизол, са определяни чрез високо чувствителен и специфичен РИА метод (Immunotech, Beckman Coulter Co., France). Аналитичните коефициенти за вътрешно-тестова и междутестова вариабилност за серум бяха съответно <5.8% и 9.2% , за уринни проби <9.4% и 12.6%. Аналитичната чувствителност беше 5 pM. Кръстосаната реактивност по отношение на други стероиди (алдостерон, кортикостерон,

кортизон, прогестерон и др.) бе пренебрежимо ниска.

Слюнченият кортизол беше определян чрез напълно автоматизиран високо чувствителен компетитивен електрохемилюминесцентен метод с Elecsys Cortisol reagent kit (Roche), който е въведен в рутинната практика през 2006 г. (Yaneva et al., 2004)).

От 2000 г. плазменият АКТХ е определян чрез високо-чувствителен, специфичен ИРМА метод (АКТХ Thermo Scientific BRAHMS, Germany, с аналитична чувствителност 0.26 pmol/l и функционална чувствителност 0.52 pmol/l. Тези характеристики правят възможно прецизното измерване на ниските стойности на АКТХ (<0.5 pmol/l).

6. Статистически методи

Всички резултати от различните видове лечение при ретроспективното проучване бяха екстрахирани от електронната база данни, съдържаща информацията от историите на заболяване от всички хоспитализации на пациентите. За проучването за качеството на живот използвахме данните от историите на заболяване на пациентите при съответните хоспитализации. Всички анализи са извършени чрез IBM SPSS Statistics ver. 23. **Дескриптивни методи:** Количествените методи бяха описани чрез N (брой на наблюденията), средна аритметична или медиана в зависимост от разпределението, стандартно отклонение, минимална и максимална стойност. За описанието на качествените методи бяха използвани N (брой на наблюденията) и относителна честота на разпределението, представено в проценти.

Методи на статистически изводи: Тестът на Shapiro-Wilk беше използван за определяне на нормалност на разпределението. При наличие на 2 групи бяха използвани или *t-тест на Student* или *непараметричния тест на Mann-Whitney*, в зависимост от разпределението на извадката. При повече от 2 групи беше приложен *дисперсионен анализ (еднофакторен ANOVA)*.

Проверката на хипотези при качествените променливи беше извършена чрез χ^2 тест и точния критерий на Fisher. Корелационните коефициенти на Pearson (r) или на Spearman (ρ) бяха приложени при изследване на взаимовръзките между променливите. Линеен регресионен анализ беше използван за количествена оценка на зависимостта между различни променливи. Решението за отхвърляне на нулева хипотеза (за липсата на разлика) бе приемано при наблюдавана значимост (p-стойност) по-малка от 0.05 (първоначално зададено ниво на значимост) във всички анализи, с изключение на регресионните, където беше използвана p-стойност по-малка от 0.1.

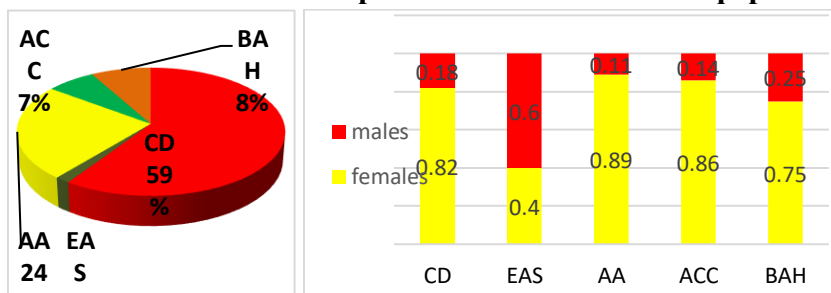
Резултати

1. Ретроспективен анализ на различните терапевтични подходи, използвани при пациенти с различни форми на СК.

1.1. Характеристики на пациентите със СК, включени в проучването

Данните от всички хоспитализации на 613 пациенти с потвърдена диагноза СК, процентното разпределение според етиологичната форма (61% с АКТХ-зависима и 39% с АКТХ-независима форма), средната възраст при поставяне на диагнозата и отношението мъже:жени при различните форми, са представени на фигура 1.

Фигура 1. Процентно разпределение по етиологична форма и отношение мъже:жени при всички етиологични форми на СК



Легенда: БК – Болест на Кушинг, ЕАКТХС – ентопичен АКТХ синдром; НА – надбъбречен аденом; АКК – адренкортикален карцином; АИМАН – АКТХ-независима надбъбречнокорова хиперплазия, n = брой пациенти; ВД = възраст при поставяне на диагноза: години - mean \pm SD, (min-max)

Микроаденом беше подлежаща причина за БК при 91% от пациентите (n = 330), а макроаденом – при 9% (n = 34).

Децата (повечето от които на възраст между 10 и 18 години) представляваха само 9% (n = 56) от всички участници в проучването. Около 55% (n = 31) от тях бяха диагностицирани с БК. Останалите 45% (n = 25) бяха с АКТХ-независима форма на СК, от които 18 случая се дължаха на надбъбречни аденоми, 2 – на АКК и 5 – на двустранна надбъбречна хиперплазия (2 от които – двустранна пигментна нодуларна надбъбречна болест като компонент на комплекса на Карни).

1.2. Терапевтични подходи

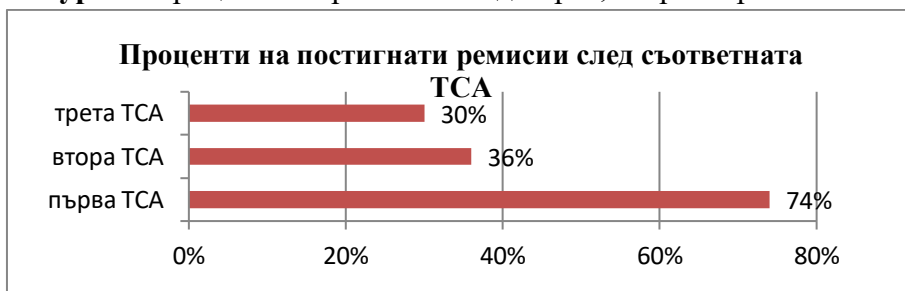
1.2.1. Оперативно лечение на хипофизата

За целия период на проучването общо 242 пациенти с потвърдена диагноза БК са били подложени на оперативно лечение – 236 са претърпели ТСА и 6 – ТКА. Оперативното лечение е било лечение на първа линия при 74% от пациентите (n = 180), останалите 26% са били първоначално подложени или на радиотерапия (6%, n = 13) или са били лекувани медикаментозно преди операцията (20 %, n = 49). Около 40% от всички интервенции са били извършени преди 2000 г. (общо 94 или 2.6 годишно), а останалите 60% - след 2000 г. (общо 148 или 9.2 годишно).

За целия период на наблюдение ремисия е постигната при 74% от оперираните пациенти чрез трансфеноидален достъп, а при сравнение между двата анализирани периода - 67% за операциите преди 2000 г. и 78% след 2000 г. (p=0.0059). Дългосрочна ремисия е била постигната при 64% (n=155) от пациентите (при тях е

персистираща биохимична ремисия при последната проследяваща визита), при 10% (n=25) от пациентите с първоначално постигнати ремисии заболяването е рецидивирало, а 26% (n=62) изобщо не са постигнали ремисия – персистираща БК. Реоперация е била извършена при 14% (n=33) от случаите с успешен изход при 36% от пациентите. Само 3.7% (n=9) от активните след втората операция са били подложени на трета с резултат 30% постигнати ремисии. Съответните резултати са представени на фигура 2.

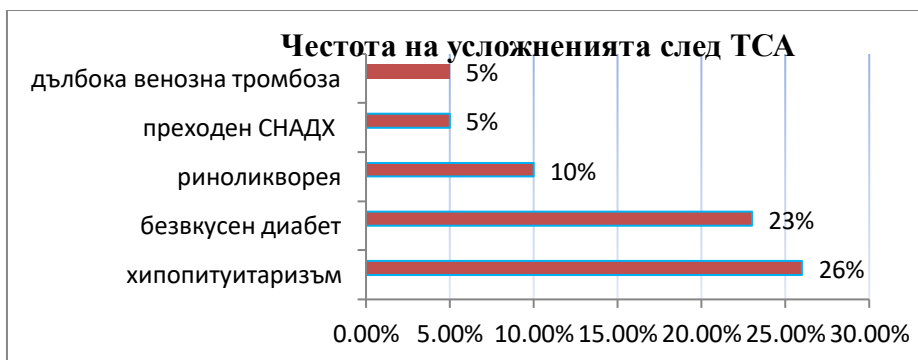
Фигура 2. Проценти на ремисия след първа, втора и трета ТСА



Легенда: ТСА – трансфеноидална аденомектомия

Най-честите наблюдавани странични реакции след ТСА и тяхната честота са представени на фигура 3.

Фигура 3. Странични реакции след ТСА и тяхната честота.

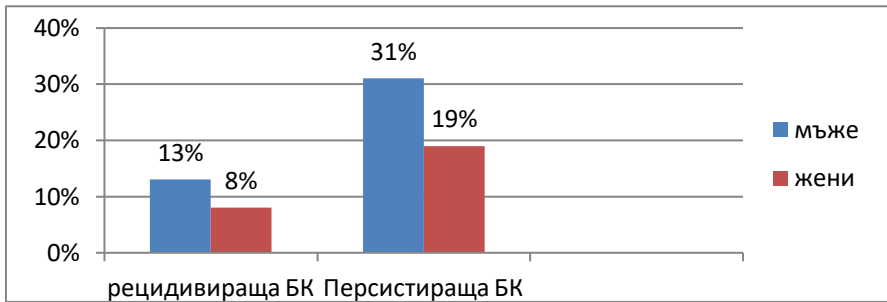


Легенда: ТСА – трансфеноидална аденомектомия

По-голям бе процентът на пациенти с рецидивиреща и персистираща БК сред мъжете в сравнение с жените – съответно

13% срещу 8% ($p=0.152$) и 31% срещу 19% ($p=0.044$) (фигура 4).

Фигура 4. Честота на рецидивираща и персистираща БК сред мъжете в сравнение с жените



Умерена отрицателна корелация се наблюдаваше между стойностите на АКТХ предоперативно и процента на постигнати ремисии – колкото по-висок бе АКТХ, толкова по-малък бе процентът на постигнати дългосрочни ремисии (Pearson's $r = -0.5$; $p < 0.005$).

1.2.2. Оперативно лечение на надбъбречните жлези

1.2.2.1. АКТХ-зависими форми на СК

Двустранни адреналектомии са били извършени при 37 пациенти с АКТХ-зависими форми на СК (36 пациенти с БК и 1 пациент с ектопичен АКТХ синдром), всички в периода преди 2000 г. Почти 1/3 от тези случаи ($n=13$) са имали предшестваща неуспешна ТСА. Увеличаване на размерите на тумора е наблюдавано при 50% ($n=18$) от пациентите, подложени на двустранна адреналектомия. Истински синдром на Нелсън се е развил при 25% ($n=9$), при 7 от които двустранната адреналектомия е била лечение на първа линия.

Едностранна адреналектомия е била избор на лечение при 16 пациенти с БК (всички в периода 1970 г. – 1980 г.) в комбинация с радиотерапия на хипофизата и адювантна медикаментозна терапия, с резултат – 50% постигнати ремисии.

1.2.2.2. АКТХ-независими форми на СК

Двустранна адреналектомия: От всички пациенти с двустранна надбъбречна хиперплазия 66% (n=33) са претърпели двустранна адреналектомия.

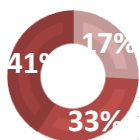
Едностранична адреналектомия: При всички пациенти с надбъбречен аденом (n=148) и карцином (n=41) това е било лечение на първа линия: общо 189 едностранични адреналектомии (124 левостранични и 65 десностранични) са извършени за 50-годишния период на проучването.

Пациентите със СК на базата на аденом на надбъбрека се считат за радикално излекувани след съответната адреналектомия.

Всички пациенти с карциноми на надбъбреците са били подложени на адреналектомия като първа линия на лечение с изключение на един, който поради много авансирала болест е бил директно насочен към онкологичен център за лечебна химиотерапия, след което е изгубен от проследяване. По отношение на другите 40 пациенти с надбъбречен карцином: 1 от тях е починал от сепсис като усложнение на оперативната интервенция, 8 пациенти (20%) с далечни метастази са починали в рамките на година от поставяне на диагнозата на фона на терапия с митотан в комбинация с класическа химиотерапия, 9 пациенти (22%) са развили ранни рецидиви независимо от адювантната терапия с митотан (7 от тях са били оперативно отстранени, при двама е приложено лъчелечение в надбъбречното ложе). За пациентите с рецидиви 5-годишната преживяемост е била 33% (3 от 9), а за тези с метастатична болест – 37% (3 от 8). 15 пациенти са имали само една хоспитализация и за изгубени от проследяване след поставяне на диагнозата и насочване за хирургично лечение; при 7 пациенти (17%) е било постигнато радикално излекуване (липса на рецидиви в рамките на 5-годишно проследяване) след навреме поставена диагноза и осъществена адреналектомия с последващо адювантно лечение с митотан.

Фигура 5. Резултати при дългосрочно проследяване на пациенти с АКК

Рецидивиращ АКК - 33% 5-годишна преживяемост



Дългосрочни ремисии

Метастатичен АКК - 37% 5-годишна преживяемост

Легенда: АКК – адренокортикален карцином

Не е изключено част от пациентите с адренални карциноми, диагностицирани в България в рамките на периода на проучването, да са били насочени първоначално към онкологични центрове, поради което изобщо да не фигурират в нашата база данни.

1.2.3. Медикаментозно лечение

Дозите на медикаментите, процентите на постигнати ремисии и най-честите странични реакции са представени в таблица 3.

Таблица 3. Терапевтични схеми, дози на лекарствата, съответни проценти на ремисия и най-чести странични ефекти

	Терапевтични схеми; Средна доза [min-max]		Проценти на ремисия (%)		Най-често наблюдавани странични реакции
			АКТХ-зависим СК	АКТХ-независим СК	
Кетоконазол	Монотерапия 600 мг дневно [200-1200 мг]		60%(30/50)	47% (9/19 БАХ) 100% (4/4 БАХ)	гастроинтестинални (10%), екстремно повишаване на чернодробните ензими (8%), мъжки хипогонадизъм (2%)
	Комбинирана терапия 600 мг [400-800 мг]	Митотан	50% (3/6)		
		Каберголин	75% (3/4)	NA	
		Каберголин Митотан Каберголин Аминопутетинид	100% (4/4) 75% (3/4)	NA NA	
Митотан	Монотерапия 3 г дневно [1 – 9 г дневно]		(1/1) CD (3/3) EAS	64% (9/14 БАХ) 17% (7/41 АКК)*	гадене (42%); повръщане (12%); анорексия (32%); хиперхолестеролемия (30%), неврологични нарушения (2%)
	Комбинирана терапия 1.5 г дневно [1 – 3 г дневно]	Каберголин	100%(11/11)	NA	
		Кетоконазол	50%(3/6)	100% (4/4 БАХ)	
		Каберголин Кетоконазол	100%(4/4)	NA	
Аминопутетинид	Комбинация с Кетоконазол и Каберголин		75% (3/4)	NA	летаргия, замаяност, замъглено зрение, гастроинтестинални нарушения (използван е само в комбинирана терапия)

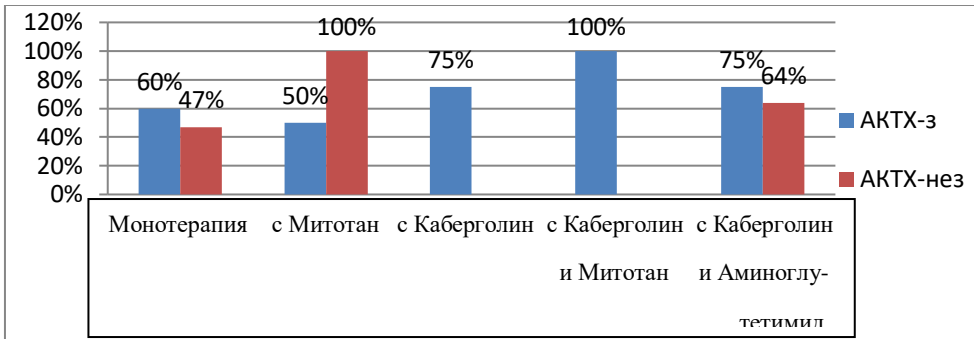
Пасиреотид	Монотерапия 1.2 мг дневно		25% (1/4)	NA	гастроинтестинални странични ефекти при 3 от общо 5 пациенти, двама от тях – с данни за влошаване на глюкозния толеранс.
	Комбинирана терапия-1.2 г дневно	Каберголин	(1/1)	NA	
Каберголин	Монотерапия 1.5мг седм. [0.5-2.5]		20% (2/10)	NA	замаяност, гадене, ортостатизъм (изключително рядко)
	Комбинирана терапия 1.5 мг седм. [0.5-2.5]	Митоган	(11/11)	NA	
		Кетоконазол	75% (3/4)	NA	
		Митоган Кетоконазол	100% (4/4)	NA	
	Аминопутетинмид Кетоконазол	75% (3/4)	NA		
Бромокриптин	Монотерапия 7.5 мг [2.5 - 10 мг]		20% (4/20)	NA	Леко гадене, ксеростомия, назална конгестия, ортостатизъм
Тиазолидиндиони	Монотерапия	Розипитазон 8 мг дн.	(1/1)	NA	Не са регистрирани странични ефекти
		Пиопитазон [30-45 мг дн.]	(0/5)	NA	

Легенда: СК: синдром на Кушинг; БК- Болест на Кушинг; АКТХС: Ектопичен АКТХ синдром; АКК – адренокортикален карцином; БАХ – билатерална адренална хиперплазия; NA – not applicable; *5-годишна преживяемост;

1.2.3.1. Медикаментозно лечение, насочено към надбъбреците

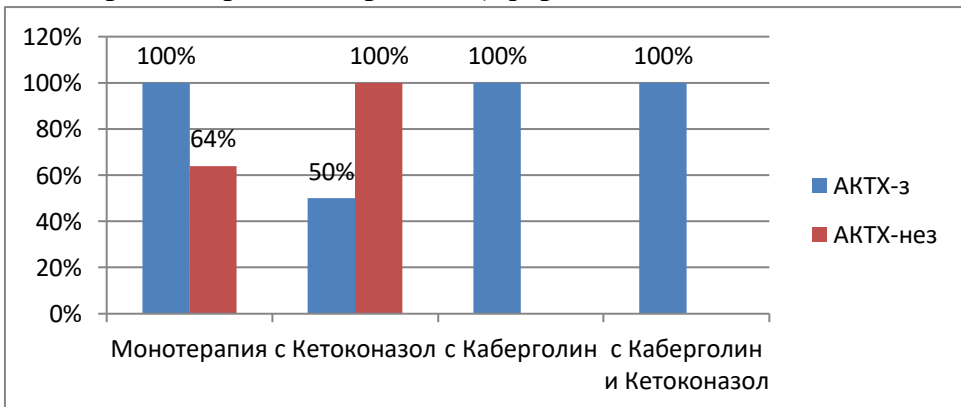
Кетоконазол е бил използван общо при 91 пациенти (68 с АКТХ-зависима и 23 с АКТХ-независима форма на СК) - като монотерапия (при 50 пациенти с АКТХ-зависим и 19 с АКТХ-независим СК) или в комбинация с други терапевтични средства. Използваните дози са в диапазона от 200 до 1200 мг дневно. Странични реакции са развили 20% от пациентите, но само при 8% от тях се е наложило преустановяване на лечението с медикамента (7 от тях поради екстремно повишение на чернодробните ензими) (Табл. 3).

Фигура 6. Проценти на постигнати ремисии при лечение с Кетоконазол като монотерапия и в различни комбинации при пациенти с АКТХ-зависими и АКТХ-независими (двустранны надбъбречноорова хиперплазия) форми на СК



Лечение с **митоган** е приложено при 80 пациенти: 25 с АКТХ-зависим СК (30% от които с ектопичен АКТХ синдром след резекция на тумора и 6% с БК) и 59 пациенти с АКТХ-независим СК (100% от случаите с карцином на надбъбрека и 7% с двустранна надбъбречна хиперплазия). Средната дневна доза е била в диапазона от 1 г до 9 г дневно (най-високите дози са използвани при пациенти с АКК). По-лош комплайанс е наблюдаван при пациенти с надбъбречен карцином в сравнение с тези с БК (вероятно поради таргетните по-високи плазмени концентрации на медикамента при първите).

Фигура 7. Проценти на постигнати ремисии при лечение с Митоган като монотерапия и в различни комбинации при пациенти с АКТХ-зависими и АКТХ-независими (двустранна надбъбречнокорова хиперплазия) форми на СК



Аминоглутетимид е бил използван като адювантно лечение след ТСА при 4 пациенти с БК в тройна комбинация с Кетоконазол и допаминов агонист. При проследяване трима от тях са постигнали дългосрочна ремисия, а при четвъртия впоследствие е извършена двустранна адреналектомия (Табл. 3).

Комбинация от 2 блокера на стероидогенезата: 10 пациенти са получили Митотан в комбинация с Кетоконазол (6 от тях с БК след неуспешна ТСА и 4 с АКТХ-независими форми на СК) поради недостатъчен ефект на последния като монотерапия в максимално толерирани дози (Табл. 3).

Метирапон никога не е бил регистриран в България.

1.2.3.2. Медикаментозно лечение, насочено към хипофизата

Бромокриптин е бил приложен при 20 пациенти с БК, диагностицирани и проследявани преди 2000 г. като допълнително лечение до изчакване на ефекта от радиотерапията, което затруднява анализа относно независимия ефект на медикамента. Със съответния терапевтичен подход са постигнати ремисии само при около 20% от пациентите. В повечето случаи честите странични реакции към медикамента са довеждали до понижаване на комплайанса на пациентите и съответно на ефекта му (Табл. 3).

Каберголин е бил приложен при 33 пациенти с БК в дози от 0.5 мг до 2.5 мг седмично със значително по-добра поносимост от Бромокриптин. Няма регистрирани сериозни странични реакции, в това число и клапни нарушения, по време на проследяването. Ремисии са постигнати при 20% от пациентите, получавали Каберголин като монотерапия. В 70% от случаите Каберголин е бил част от комбинирана терапия с блокери на стероидогенезата (митотан, кетоконазол и аминоклутетимид), като 94% от тях са били в хормонална ремисия при последната проследяваща визита.

Пасиреотид е използван за лечение при само 5 пациенти с БК – 3

от тях не са отговорили на лечението, 1 – пълен респондер и 1 – частичен респондер. При последния ремисия е постигната с добавяне на Каберголин (Табл. 3).

Тиазолидиндиони (ТЗД): Розиглитазон е предписан като втора линия на лечение в доза 8 мг дневно след неуспешна ТСА при 1 пациент с отличен ефект по отношение на хормоналните показатели. След оттеглянето му от пазара са правени опити за овладяване на хиперкортизолизма с пиоглитазон, който е предписан на общо 5 пациенти от нашата кохорта, но с незадоволителен ефект (Табл. 3).

Други медикаменти, които е редно да бъдат споменати, макар и само с историческо значение в лечението на СК, са резерпин (приложен при 70 пациенти с БК) и депакин (при 14 пациенти с БК), използвани след радиотерапия и неуспешна ТСА.

1.2.3.3. Глюкокортикоид-рецепторният антагонист Мифепристон никога не е бил регистриран в България.

1.2.4. Радиотерапия на хипофизата

Ефективността на радиотерапията беше оценена при 74 пациенти с БК, при 46% (n = 34) от тях след неуспешна операция, при 36% (n = 27) като единствено приложено лечение (по-ранните случаи преди въвеждането на ТСА) и при 18% (n = 13) като предоперативно лечение. Конвенционална фракционирана радиотерапия беше приложена при 68 пациенти: 91% (n = 62) от тях (всички преди 2000 г.) са били лекувани с конвенционална телегаматерапия (TGT, Cobalt gamma-rays) и 9% (n = 4) след 2000 г. – с линеен ускорител (LINAC, high-energy X-rays and electrons). Стереотактична радиотерапия е приложена при 6 пациенти (при 4 – гама нож, при останалите двама – кибер нож).

Процентът на постигнати с радиотерапия в комбинация с други видове лечение ремисии като цяло е 88% за целия период с отчетена значителна разлика в процентите на постигнати ремисии

преди и след 2000 г.: съответно 74% срещу 95%. При по-голямата част от пациентите ремисията е настъпила приблизително 2.5 – 3 години след процедурата. Най-често наблюдаваните странични реакции при нашата кохорта пациенти са представени на фигура 8.

Фигура 8. Странични реакции след радиотерапия на хипофизата и тяхната честота

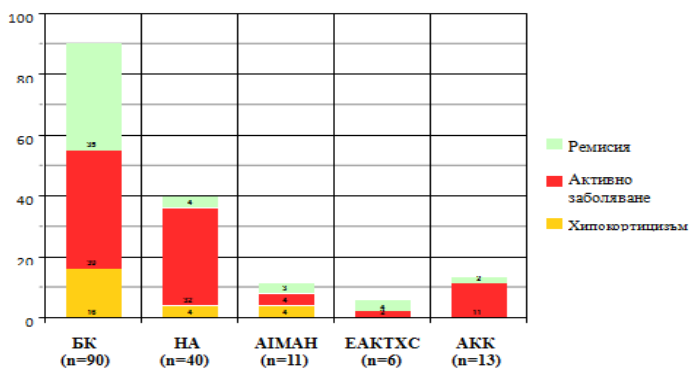


2. Оценка на качеството на живот при пациенти със СК чрез въпросника CushingQol.

2.1. Срезово проучване

Общо 160 пациенти със СК попълниха въпросника в рамките на 10-годишен период (между месец май 2007 и месец май 2017 г.).

Фигура 9. Разпределение на пациентите спрямо етиологичната форма и активността на заболяването



Легенда: БК – Болест на Кушинг, ЕАКТХС – ентопичен АКТХ синдром; НА – надбъбречен аденом; АКК – адренкортикален карцином; АИМАН – АКТХ-независима надбъбречнокорова хиперплазия.

Средните скорове (mean \pm SD) при пациентите с ектопичен АКТХ синдром бяха: за ГС - 46.18 ± 8.9 , ФС- 41.6 ± 15.2 , ПС- 47.7 ± 8.99 , за пациентите с адренокортикален карцином: ГС- 48.26 ± 22.5 , ФС- 47.2 ± 23.5 , ПС- 51.3 ± 24.6 . Тъй като при тези 2 форми в клиничната картина доминират симптоми, които са повлияни от основното заболяване и не са типични за хиперкортизолизма, съответните пациенти не бяха включени в проучването.

Тъй като пациентите със СК с надбъбречен произход бяха разпределени в малки отделни подгрупи, ние ги анализирахме като една обща група.

Таблица 4. Демографски, клинични и биохимични характеристики на изучаваните пациенти (n = 141) със СК, разделени в 3 групи спрямо активността на заболяването.

	Активно заболяване (n=69)	Ремисия (n=72)	
		Еукортизолизм (n=48)	Хипокортизолизм (n=24)
Етиология: хипофизна/ надбъбречна форма; брой	9/30	35/13	16/8
Пол (женски), брой (%)	63 (91.2%)	39 (79.6%)	22 (91%)
Възраст, год. (mean \pm SD)	47.4 \pm 13	45.6 \pm 11.59	49 \pm 11
Време от поставяне на диагноза (год.)	3.18 \pm 4.52	9.69 \pm 8.05	11.33 \pm 12
СУК (нмол/24часа)	417.7 (76 – 2000)	132 (25 – 210)	45 (19 – 207)
Артериална хипертония	57 (83%)	30 (63%)	4 (17%)
Захарен диабет	26 (38%)	20 (42%)	3 (13%)
Остеопороза	18 (26%) *	6 (12.5%) **	11 (45%) ***
Дислипидемия	47 (68%)	24 (50%)	10 (42%)
Глобален скор	44.9 \pm 17.9	47.5 \pm 22.9	
Физически скор	43.6 \pm 23.1	44.8 \pm 25.3	
Психологически скор	45.3 \pm 19.1	48.3 \pm 23.8	

Легенда: Липсващи данни за: * 27 пациенти; **13 пациенти; *** 4 пациенти

В групата на пациентите с БК (n=90) 9 пациенти са били облъчени, 18 са имали рецидиви след постигната ремисия и 7 са били с хипопитуитаризъм.

2.1.1. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL при пациентите със СК спрямо етиологичната форма и активността на заболяването.

Скоровете, както глобалният, така и скорът на двете субскали на въпросника, бяха по-ниски при пациенти с БК в сравнение с надбъбречните форми, без обаче да се достига статистическа значимост. Скорът не се различаваше значимо и за нито един от отделните въпроси (табл. 5)

Таблица 5. Сравнителен анализ на скоровете при пациентите със СК според етиологичната форма и активността на заболяването.

	Етиологична форма		p	Активност на заболяването		p
	Болест на Кушинг	Надбъбречни форми		Активно заболяване	Ремисия	
Глобален скор	45.2 ± 18	47.8 ± 23	0.5	44.9	47.4	0.2
Физически скор	43.2 ± 23	46 ± 25	0.5	43.5	44.8	0.3
Психологически скор	45.9 ± 19	48.4 ± 24	0.2	45.3	48.3	0.2
Сън	2.71	2.6	0.6	2.7	2.7	0.8
Болка	2.91	3.14	0.3	3.1	2.9	0.9
Заздравяване на раните	2.96	3.46	0.06	3.1	3.1	0.7
Лесна поява на синини	2.5	2.6	0.05	2.4	2.7	0.2
Раздразнителност	2.89	2.86	0.7	2.8	2.9	0.8
Увереност в себе си	3	3.12	0.9	2.9	3.2	0.2
Външен вид	2.46	2.28	0.6	2.2	2.5	0.04
Свободно време	2.9	2.94	0.4	2.7	3.1	0.2
Социални активности	3.38	3.48	0.9	3.38	3.45	0.2
Всекидневни дейности	3.04	2.94	0.7	3.0	2.99	0.4
Памет	3.12	3.38	0.7	3.15	3.27	0.5
Загриженост за здравето в бъдеще	2.07	2.3	0.2	2.0	2.3	0.1

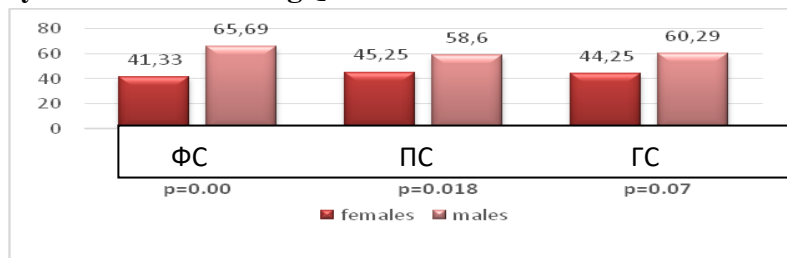
Анализът, включващ само пациентите с активно заболяване, не показва значими разлики в скоровете на трите субскали, както и на всеки въпрос поотделно, в зависимост от етиологичната форма.

Отделният анализ само на пациенти в ремисия показва значимо подобър резултат по отношение на въпрос 12 (загриженост за здравето в бъдеще) при пациентите с надбъбречни форми в сравнение с тези с БК ($p=0.025$).

2.1.2. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от пола.

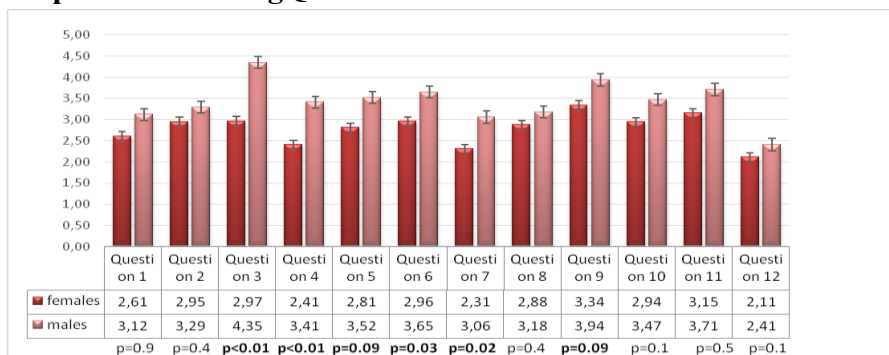
Скоровете на жените по отношение на всички скали и отделни въпроси бяха по-ниски в сравнение с тези на мъжете, което категорично означава по-лошо качество на живот при женския пол

Фигура 10. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали на CushingQoL в зависимост от пола.



Легенда: ФС - Физически, ПС - психологически, ГС - глобален скор.

Фигура 11. Сравнителен анализ на скоровете на отделните въпроси на CushingQoL в зависимост от пола.



2.1.3. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от възрастта.

По-напредналата възраст на пациентите кореспондираше с подобър резултат на въпрос 7 (притеснение по отношение на промените във външния вид) ($p < 0.01$).

2.1.4. Сравнителен анализ на скоровете от различните субскали, както и на отделните въпроси на CushingQoL, при пациенти със СК в зависимост от наличието на придружаващи заболявания.

2.1.4.1. Артериалната хипертония беше свързана с по-нисък скор на въпрос 5 (раздразнителност, $p = 0.031$), без да повлиява резултата на трите субскали.

2.1.4.2. Пациентите със захарен диабет имаха по-нисък скор на въпрос 4 (лесна поява на синини, $p = 0.02$), без да повлиява резултата на трите субскали.

2.1.4.3. Пациентите с остеопороза имаха по-нисък скор на въпрос 10 (ежедневни дейности, $p = 0.031$), отново без да повлиява резултата на трите субскали.

Оценихме също влиянието на хормоналните резултати (СУК) и продължителността на активно заболяване, но статистическият анализ не показва значими корелации.

За да открием фактори с независимо влияние върху отделните скорове на анализирания въпросник извършихме мултивариационен регресионен анализ. След корекция по етиологична форма, активност на заболяването, възраст, СУК, продължителност на хиперкортизолизма и наличие на свързани със СК придружаващи заболявания, не се откри връзка между етиологичната форма на заболяването, статуса на активност/ремисия, възрастта, хормоналните показатели и продължителността на активно заболяване. Женският пол беше

асоцииран с по-лоши скорове на трите субскали. Наличието на придружаващи заболявания, свързани с хиперкортизолизма, беше независим предиктор за по-лоши резултати на физическия и глобалния скор (таблица 6).

Таблица 6. Мултивариационен регресионен анализ на факторите с предиктивно значение за скоровете от трите субскали на CushingQoL при пациенти със СК.

	Физически скор		Психологически скор		Глобален скор	
	В	р	В	р	В	р
Constant	100.73	0.002	45.237	0.093	59.109	0.026
Етнология	-0.115	0.986	-0.286	0.958	-0.243	0.964
Ремисия	0.708	0.919	-4.100	0.489	-2.898	0.617
Пол	-24.00	0.016	-14.121	0.092	-16.591	0.044
Възраст	0.015	0.950	0.167	0.425	0.129	0.528
СУК	-0.002	0.656	-0.001	0.823	-0.001	0.759
Продължителност на активност	-0.209	0.594	-0.078	0.814	-0.111	0.733
АХ	6.266	0.358	8.468	0.145	7.917	0.163
ЗД	-8.514	0.204	0.809	0.886	-1.522	0.783
Остеопороза	-2.442	0.482	-0.496	0.866	-0.982	0.733
Дислипидемия	0.376	0.951	11.087	0.036	8.409	0.102

При мултивариационен регресионен анализ, включващ само пациенти с БК след корекция по наличие или не на хипопитуитаризъм, рецидиви и лъчелечение, по-високите изходни стойности на АКТХ бяха независим предиктор за по-лош психологически и глобален скор (таблица 7.).

Таблица 7. Мултивариационен регресионен анализ на факторите с предиктивно значение за скоровете на CushingQoL при пациенти с БК.

	Глобален скор		Физически скор		Психологически скор	
	В	р	В	р	В	р
Constant	43.475	<u>0.029</u>	24.011	0.320	49.963	<u>0.016</u>
Лъчелечение	3.573	0.771	2.269	0.880	4.007	0.752
Хипопитуитаризъм	2.697	0.853	13.582	0.447	-0.931	0.951
Решидиви	-3.611	0.586	-5.302	0.516	-3.047	0.657
АКТХ	-0.132	<u>0.067</u>	-0.036	0.680	-0.163	<u>0.029</u>

2.2. Анализ на групата пациенти с проспективно проследяване

Двадесет и седем пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом бяха проследени проспективно с идеята да бъде оценено влиянието на биохимичната ремисия върху свързаното с болестта качество на живот. Всички те попълниха въпросника 2 пъти – изходно при диагностициране (активно заболяване) и повторно след приложено лечение (адреналектомия) – поне 6 месеца след постигане на ремисия постоперативно. Средната продължителност на проследяване след оперативната интервенция беше 3 години (0.5-10). Единадесет пациенти приемаха заместващо лечение с кортикостероиди по време на проследяването.

Средната разлика в скоровете на различните субскали при пациентите, проследени проспективно, е показана на таблица 8.

Таблица 8. Сравнителен анализ на скоровете на трите субскали по време на активно заболяване и в ремисия

		Глобален скор	Физически скор	Психологически скор
Всички пациенти (n=27)	Изходно	42.59 ± 24	34.23 ± 25	45.37 ± 26
	Проследяване	58.18 ± 26	57.10 ± 27	58.54 ± 27
	Средна разлика	15.6 (p<0.01)	22.8 (p<0.01)	13.2 (p<0.01)
Пациенти в ремисия (n=16)	Изходно	48.18 ± 30	40.63 ± 31	50.69 ± 31
	Проследяване	64.84 ± 30	65.10 ± 29	64.76 ± 31
	Средна разлика	15.6 (p<0.01)	24.9 (p<0.01)	14.1 (p<0.01)
Пациенти с хипокортизолизъм (n=11)	Изходно	34.47 ± 15	25.10 ± 11	37.63 ± 18
	Проследяване	48.48 ± 20	45.45 ± 23	49.49 ± 21
	Средна разлика	14.1 (p<0.01)	20.5 (p<0.01)	11.8 (p<0.01)

Обсъждане

Настоящата работа се състои от 2 отделни проучвания върху пациенти със СК. Първото е *ретроспективно* и представлява исторически преглед на различните терапевтични подходи, използвани през годините и свързаните с тях резултати при пациенти с различните форми на СК. То е извършено на базата на информация от електронната база данни на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ – референтен третичен център, където са лекувани и проследявани повече от 90% от диагностицираните пациенти в България с това рядко заболяване. Проучването обхваща периода между 1965 и 2016 г. Целта е да се представи натрупаният опит и еволюцията на терапевтичната стратегия – от двустранната адреналектомия като единствена алтернатива за радикално излекуване на пациенти с БК в по-ранните периоди, през утвърждаването на ТСА като първоетапно лечение на БК и въвеждането на усъвършенствани неврохирургични техники, до

използването на специфични таргетни терапии за лечение на пациентите със СК.

По наши данни, това ретроспективно проучване е изградено върху най-голямата кохорта пациенти с потвърдена диагноза СК от един център, лекувани и проследявани за най-продължителен период от време, разглеждащо всички утвърдени терапевтични подходи при тази патология. Синдромът на Кушинг е рядко заболяване, поради което повечето подобни публикувани проучвания включват по-малък брой пациенти, покриват относително кратък времеви интервал и са фокусирани върху оценка на ефекта на отделни терапевтични средства.

Безспорно, позоваването върху медицина, базирана на доказателствата, е изключително трудно за толкова рядко заболяване. Ето защо не е учудващо, че и до сега няма единен консенсус за точен алгоритъм на терапевтично поведение при тези пациенти. Несъмнено, първата стъпка в този процес е правилно поставената диагноза и диференциалната диагноза - определянето на етиологичната форма. Най-общо, независимо от формата на СК, първата линия на лечение е резекция на първичния тумор (кортикотропином, кортизол-секретиращ тумор или невроендокринен тумор), освен в случаите, при които оперативното лечение е противопоказано или не се очаква да доведе до значимо подобрене на хиперкортизолизма.

С оглед на различията в етиопатогенезата, клиничния ход и терапевтичните алгоритми при АКТХ-зависимите и АКТХ-независимите форми на СК, ние ги разглеждаме поотделно.

1. АКТХ-зависими форми

1.1. Болест на Кушинг

Терапевтичният подход при пациенти с БК в България значително се е изменял през годините, базирайки се на актуалните към момента международни препоръки и наличните възможности на

национално ниво. Началният период на проучването представлява ерата, когато **двустранната адреналектомия** е била метод на първи избор на лечение на световно ниво. Това лечение е станало възможно след въвеждането в клиничната практика на синтетичните кортикостероиди в края на 40-те години на миналия век. Независимо от основните си недостатъци (нуждата от доживотно заместващо лечение и риска от развитие на синдром на Нелсън), двустранната адреналектомия се е доказала като сигурно, ефективно и дефинитивно лечение при БК и е била широко използвана при липсата на други възможности. От нашата разглеждана кохорта синдром на Нелсън са развили 25% от пациентите, подложени на двустранна адреналектомия. При повечето от болните (82% - 14/17) това е било лечение на първа линия, което обяснява високия процент. Ролята на двустранната адреналектомия прогресивно е намалявала през годините – 94% от всички двустранни адреналектомии са били извършени преди 2000 г. и само 6% (само при пациенти с АКТХ-независима макронодуларна надбъбречнокорова хиперплазия) – след това. Въпреки очевидното изместване на заден план на двустранната адреналектомия, дори и в днешно време тя има незаменима роля при рецидивираща и персистираща БК и при изчерпани други радикални терапевтични възможности.

Впоследствие, с изясняването на патогенетичните механизми на заболяването и въвеждането на нови методи на лечение, рисковете от радикалността на двустранната адреналектомия са преценени като по-големи от ползите и тя е отстъпила мястото си на първоетапно лечение първоначално на **радиотерапията**. Медикаментозното лечение за хиперкортизолизъм започва да се прилага основно като адювантна терапия в периода до изява на ефекта от проведената радиотерапия. Изясняването на неврорегулаторните механизми в етиопатогенезата на БК води до появата на така наречените **невромодулатори**, които получават

най-голяма популярност в периода 1960 г. – 1970 г. През тези 2 десетилетия най-широко употребяваните медикаменти в България са били невромодулаторите резерпин и валпроева киселина. Въпреки, че са се оказали недостатъчно ефикасни като монотерапия, те са били използвани като средства за контролиране на хиперкортизолизма в периода на изчакване на ефекта от приложена радиотерапия. В нашата кохорта стабилен биохимичен контрол с тази комбинация е бил постигнат в почти 30% от случаите. Подобни са резултатите, докладвани от други проучвания, провеждани в този времеви период.

Развитието на **трансфеноидалните микрохирургични техники** в края на осемдесетте години на миналия век е довело до изместване на радиотерапията на второ или дори трето място в терапевтичния алгоритъм. Трансфеноидалният микрохирургичен достъп в България е въведен през 1973 г., усъвършенстван през годините и днес е утвърден стандарт за неврохирургична процедура с малка травматичност, добра поносимост и висока ефективност. Следващите десетилетия са свързани със значителни иновации като ендоназалния трансфеноидален достъп, ендоскопски асистираната трансфеноидална неврохирургия и невронавигация, а от 2012 г. постепенно е навлязла напълно ендоназалната ендоскопска хирургия. Съвременният трансфеноидален хирургичен достъп е въведен като стандартно лечение на първа линия при туморите на хипофизата в началото на осемдесетте години на миналия век, периодът, в който хирургичното лечение се е превърнало в лечение на първа линия при пациенти с БК. През последващите години се наблюдава значително подобрене на свързаните с него резултати. Процентът на постигнатите ремисии значително нараства след 2000 г. (78% срещу 67%) и корелира правопрпорционално с нарастващия брой на интервенциите, извършени от един опитен неврохирургичен екип. Въпреки напредъка в образната диагностика и

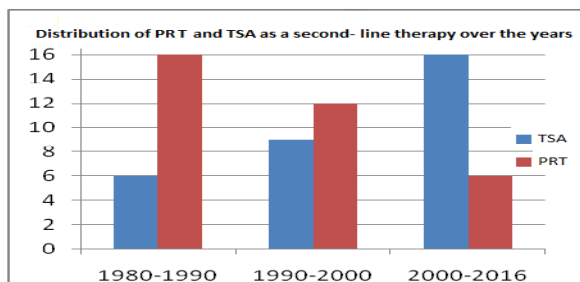
хирургическите техники, липсва значима разлика между резултатите от лечението през разглежданите периоди. Това може би е свързано с по-стриктно дефинираните съвременни критерии за ремисия, както и по-несъвършенните лабораторни методи, използвани в хормоналната диагностика в ранните етапи на проучването. След 2000 г. мнозинството от пациентите, лекувани в нашия клиничен център са били оперирани от един утвърден и опитен екип от неврохирурзи, осъществяващ средно 120-140 операции годишно. Анализирайки тези резултати в съответствие с различните техники, използвани през годините и разделени по декади, успеваемостта за периода 1994 г. - 2004 г. е бил 84.8%, а за периода 2005-2014 – 91.4%. Тези резултати са сравними с публикувани данни от проучвания на други неврохирургични центрове.

Въпреки обещаващите първоначални резултати, 10% от пациентите, постигнали ремисия след операцията (ТСА), са получили рецидиви и в крайна сметка само при 64% е била постигната дългосрочна ремисия. Останалите 36% от пациентите, подложени на оперативно лечение, са имали нужда впоследствие от други видове лечение – на втора и дори на трета линия. Нашите резултати са сходни с тези на други проучвания, публикувани в литературата – ремисии в диапазона 70% - 78% и рецидиви от 5 до 34%.

Истинско предизвикателство остава изборът на **втора линия** на лечение при пациентите с БК, които са претърпели нерадикална операция, както и при тези с противопоказания за оперативно лечение. Актуалните препоръки не дават еднозначен отговор за най-правилния подход в тези ситуации. Оказва се, че изборът е строго индивидуален и зависи от наличните възможности, общото състояние и придружаващите заболявания на пациента и не на последно място – от неговите предпочитания. Вариантите са реоперация, радиотерапия, адреналектомия и медикаментозно

лечение, като тези подходи са имали различно разпределение в мястото си на втора линия на лечение през годините (фиг. 12).

Фигура 12. Разпределение на радиотерапията и ТСА като втора линия на лечение през различните периоди.



Легенда: TSA – трансфеноидална аденомектомия; PRT – радиотерапия на хипофизата.

Двустранната адреналектомия е загубила мястото си дори като втора линия на лечение при появата на по-съвременните възможности в ерата на ТСА – била е приложена само при 13 пациенти след неуспех от ТСА, докато радиотерапията и реоперацията – при съответно 34 и 33 пациенти. Резултатите от други по-стари проучвания на същата тема показват, че и двустранната адреналектомия и радиотерапията са широко използвани методи след неуспешна ТСА, докато в по-новите публикувани проучвания реоперацията заема първото място като втора линия на лечение за персистираща БК.

Радиотерапия на хипофизата след неуспешна хирургична интервенция е най-често използваният метод на втора линия лечение при нашата кохорта пациенти, особено през първия период на наблюдението. С времето, поради доказани повишен риск от свързаните с нея късни сериозни нежелани ефекти (съдови усложнения, повишена смъртност), радиотерапията се измества на заден план в терапевтичния алгоритъм. Значимостта и приложението ѝ прогресивно намаляват, поради което опитът с

по-новите модалности като например стереотактичната радиотерапия, е ограничен. Последната е приложена само при 6 от нашите пациенти, като всички са били в ремисия към момента на последната проследяваща визита. Този резултат изглежда подобър от повечето данни, докладвани до момента от подобни проучвания, но малкият брой на пациентите не ни позволи да направим статистически анализ. Нашите резултати показват значима разлика в успеваемостта на радиотерапията преди и след 2000 г. – съответно 74% срещу 95% постигнати ремисии. Независимо от това, тъй като този метод винаги е била част от мултимодален подход, неговият принос за крайния резултат не би могъл да бъде ясно отграничен.

През последните години на проучването **реоперацията** заема първото място като втора линия на лечение. Броят на пациентите, подложени на реоперация е 33, а постигнатите ремисии - само 36%. Успеваемостта прогресивно намалява след извършена трета операция – 30% от пациентите са постигнали ремисия. Тези данни се доближават до резултатите от други проучвания, проведени през същия период от време, докладващи процентна успеваемост след повторна ТСА от порядъка на 40% - 85%. Предполагаеми фактори като причина за по-ниската успеваемост са: 1. развитието на фиброзна тъкан, което затруднява хирургичния достъп; 2. евентуално сегментиране на аденома при първата интервенция, поради което отделни негови части могат да бъдат пропуснати при реоперация; 3. в по-голяма част от случаите на неуспешни операции не се визуализира аденом, с оглед на което се цели по-голяма радикалност – тотална или хемихипофизектомия, което от своя страна увеличава честотата на постоперативните усложнения. **Медикаментозното лечение** е заемало важно място при пациентите със СК по време на целия период на проучването. Като се имат предвид непостигането на дългосрочна ремисия при много пациенти след операция и забавеният във времето отговор към

приложена радиотерапия и потенциалните нежелани реакции, са направени усилия за търсене на допълнително ефективно медикаментозно лечение. Лекарствата, насочени към хипофизата, които представляват единственото патогенетично лечение за БК, са били първите, които са получили широка употреба още в началните опити за лечение на тези пациенти. В началото (преди появата на специфични аналози към различни класове рецептори, експресирани от АКТХ-секретиращите аденоми) са били използвани невромодулаторните медикаменти – резерпин, валпроева киселина, ципрохептадин, ритансерин, бромокриптин. В нашето съвремие те имат единствено историческо значение. Познанието на патогенезата на хипофизните аденоми на молекулно ниво се е задълбочило през годините и именно това е довело до създаването на таргетни специфични лекарства.

Допаминови агонисти

В най-ранните години от проучването Бромокриптин (въведен в България в края на седемдесетте години на миналия век) е бил единственият наличен допаминов агонист, използван в лечението на хипофизните аденоми, до края на деветдесетте години, когато е бил почти напълно изместен от Каберголин. Допаминовите агонисти, използвани като монотерапия, не са се доказали като достатъчно ефикасни медикаменти – от нашата изследвана кохорта ремисия е постигната едва при 20% от пациентите, за разлика от други проучвания, където резултатите са значително по-обнадеждаващи. Причина за това вероятно са относително по-ниските прилагани дози при нашите пациенти - максималната седмична доза Каберголин е била 2.5 мг срещу 3.5 мг до 6 мг седмично, използвани в съответните проучвания. Дози от този порядък не са прилагани в България поради високата цена на медикамента, който не се реимбурсира от здравната каса за пациенти с БК. Успешно се е оказало комбинираното лечение на

Каберголин с медикаменти с друг механизъм на действие (блокери на стероидогенезата, Пасиреотид).

PPAR-γ агонисти

Единственият медикамент от тази група, вече с изцяло историческо значение, който обаче заслужава да бъде споменат, е Розиглитазон. Преди оттеглянето му от пазара е бил предписан като монотерапия в доза 8 мг дневно при един пациент от нашето проучване, който е постигнал стабилна клинична и хормонална ремисия за 6-годишното му проследяване. Данните от литературата по отношение на ефикасността на медикамента са оскъдни и се базират на проучвания с малък брой пациенти с БК, но еднопосочно показват постигане на трайни биохимични ремисии при пациентите с БК.

Соматостатинови аналози

Пасиреотид, одобрен за лечение на БК в Европа през 2012 г., е използван при много малък брой от нашите пациенти, което не позволява извеждането на статистически значими заключения. От общо петима пациенти, подложени на лечение с Пасиреотид, 1 е с пълен отговор и 1 - с частичен. Ефикасна се оказа комбинацията с Каберголин при пациенти с частичен отговор към монотерапията.

Блокери на стероидогенезата

От тази група медикаменти, налични в България в различни периоди на проучването, са били аминоклутетимид, кетоконазол и митотан.

Аминоклутетимид е използван при 4 пациенти (в края на деветдесетте години на миналия век), но винаги в комбинация с други медикаменти, т.е. при нито един от тях не е оценен ефектът му като монотерапия.

Най-широко използваният блокер на стероидогенезата за периода на проучването в България е *Кетоконазол*. Приложен е при 68 пациенти с БК (18%) самостоятелно или в комбинация с всеки един от другите налични медикаменти. От тях 43 (63%) са постигнали ремисия, като се наблюдава положителна корелация с използваната доза. Данните за ефекта на кетоконазол в литературата варират в много широки граници - докладвана е ремисия при 49% - 85% от пациентите, лекувани с медикамента.

opDDD, *Митотан*, *Lysodren* е бил по-широко използван в по-ранния период на проучването преди въвеждането на патогенетично консервативно лечение, с медикаменти, насочени към хипофизата. В допълнение към адренолитичния му механизъм на действие има данни, които подкрепят потенциално действие на медикамента на централно ниво. Всички пациенти с БК от нашето проучване, подложени на лечение с Митотан след ТСА или радиотерапия, са били в ремисия към датата на последната проследяваща визита.

1.2. Ектопичен АКТХ синдром (ЕАКТХС)

Случаите с ЕАКТХС са извън обхвата на настоящото проучване, тъй като след диагностицирането им, лечението им е обект на други специалности. Ето защо всички 10 пациенти от нашата кохорта са били изгубени от проследяване. За 3 от тях е известно, че са били лекувани с митотан с цел постигане на еукортизолизъм преди съответната оперативна интервенция.

2. АКТХ-независими форми на СК

Пациентите с АКТХ-независими форми на СК рядко се нуждаят от дългосрочно лечение и проследяване. Всички пациенти с **надбъбречни кортизол-секретиращи аденоми** се считат за радикално излекувани след отстраняване на съответната формация. За разлика от тях, пациентите с **надбъбречни**

карциноми и до днес остават предизвикателство за клинициста. Късното поставяне на диагнозата е причина за лоша прогноза независимо от приложението на различни видове лечение и последващ стриктен контрол. Всички наши пациенти, диагностицирани с АКК за периода на проучването, са били подложени на оперативно лечение с изключение на един (с неоперабилен метастатичен карцином при поставяне на диагнозата). Всички пациенти с налични далечни метастази при диагностицирането, както и тези с ранни рецидиви са били подложени на цитостатична адювантна терапия (класическа химиотерапия плюс Митотан) и/или реоперация и адювантна радиотерапия в областта на надбъбречното ложе. При рецидивиращите и метастатичните форми 5-годишна преживяемост е била съответно 33% и 37%. Седем пациенти (17%) с радикална резекция на тумора, последвана от лечение с Митотан, се считат за излекувани след 5-годишно проследяване без данни за рецидив. Ползите от адювантното лечение с Митотан, независимо от стадия на заболяването и наличието или не на хормонална свтъхсекреция, са доказани в многобройни клинични проучвания. Повече от 10% от всички пациенти, диагностицирани в нашия център, са изгубени от проследяване. Трябва също да се отбележи, че някои пациенти с АКК са директно диагностицирани и лекувани в онкологични отделения, поради което не фигурират в нашата база данни.

АКТХ-независимата надбъбречнокорова хиперплазия е причина за СК при 8.1% от всички наши пациенти. Най-големият процент от тях (66%) са били подложени на двустранна адреналектомия, която е довела до 100% постигнати ремисии на хиперкортизолизма. Останалите 34% са били насочени първоначално за едностранна адреналектомия с успеваемост 34%, която е по-ниска от тази, докладвана в други публикувани проучвания.

В заключение, нашата цел беше да обобщим българския опит (в лицето на главния експертен клиничен център в страната) в лечението на пациенти със СК от всички етиологични форми в рамките на 50-годишен период. Трябва да се отчетат трудностите, които създава ретроспективното проучване – липса на предварително зададен дизайн, развитие на методите за диагноза, водещо до трудности при сравнението на мерните единици, разлики в нормалните стойности на показателите, промени в диагностичните и терапевтични алгоритми. Съвременните бази данни и клинични регистри дават възможност за преодоляване на проблемите, породени от различните методи, мерни единици, референтни граници и критерии за оценка на клинично-лабораторните тестове в различните периоди, като се прилагат стандартизация на системите за измерване и статистически методи за уеднаквяване на резултатите при провеждането на анализите. Историческият преглед е отражение на еволюцията на познанията за патогенезата на заболяването, на базата на които са разработвани терапевтичните стратегии. В настоящия труд е направен опит да се даде реалистична представа за резултатите, постигнати с всеки отделен метод на лечение от екипи с голям клиничен опит и с приемственост помежду им. Погледът назад към използваните стратегии за контролиране на заболяването затвърждава становището, че СК е едно от най-трудните за лечение заболявания. Това се потвърждава от факта, че до днес липсва утвърден терапевтичен алгоритъм.

Целта на второто проучване, включено в настоящата работа, бе да установим дълготрайното отражение на хиперкортизолизма върху качеството на живот на пациентите. По наши данни настоящото проучване върху качеството на живот при пациенти с диагноза СК включва най-големия брой пациенти ($n=160$), преминали през един единствен клиничен център за период от 10 години.

В последните години стана ясно, че хиперкортизолизмът се отразява неблагоприятно както в психически, така и във физически аспект и води до влошаване на качеството на живот, което не се възстановява напълно дори и след постигане на дълготраен биохимичен контрол. Нарушеното качество на живот е доказано с помощта на различни въпросници, за оценка на качество на живот при СК (short form-36 (SF-36), визуална аналогова скала; Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Nottingham Health Profile (NHP), Multidimensional Fatigue Index (MFI-20), the World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOL-BREF), General Health Questionnaire 28 (GHQ-28), the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT), the Social Adjustment Scale (SAS1 and SAS2). Всички изброени въпросници са създадени или за обща оценка на здравословното състояние или за оценка на определени отделни аспекти (умора, депресия, болка и др.), но не са специфични за СК. Въпросникът CushingQol, който е специално създаден и валидиран от Webb и сътрудници, отразява специфичните проблеми, предизвикани от хиперкортизолизма. Той е доказано лесно приложим, надежден, валиден и по-информативен от всички генерични въпросници. И все пак, интерпретацията на отделните въпроси е тясно свързана с културални фактори, повлияни от националната принадлежност на пациентите. В този ред на мисли, нашата цел беше да покажем резултатите на голяма кохорта български пациенти със СК, които са диагностицирани, лекувани и проследявани в един клиничен център. Първата стъпка беше превод на въпросника на български език.

Анализът на срезовото проучване показва, че влошеното качество на живот е обща характеристика на пациентите с активност на заболяването ($n=69$), като етиологичната форма не оказва съществено влияние. По-ниски скорове имаха пациентите с БК в сравнение с тези със СК с адренален произход, но без да се достига статическа значимост. Влиянието на етиологията на СК върху

качеството на живот е било многократно анализирано в редица проучвания, като резултатите не са еднозначни. Наскоро публикувани от ERCUSIN данни показаха, че няма разлика между качеството на живот на пациенти с надбъбречни и хипофизарни форми на СК, които са в активен стадий на хиперкортизолизма (Valassi et al., 2017). В проучване на Wagenmakers и сътрудници е сравнено качеството на живот при пациенти със СК и здрави контроли, като са използвани 7 различни въпросника и нито един компонент от нито един въпросник не е показал сигнификантна разлика между двете групи. Webb и сътрудници са изследвали качеството на живот при пациенти с БК и надбъбречни форми на СК чрез въпросника CushingQoL 2 години постоперативно и не са открили значими разлики. Всички тези данни потвърждават неоспоримия факт, че хиперкортизолизмът сам по себе си е основният фактор, който допринася за влошеното качество на живот при пациентите.

Различни са и резултатите от проучванията по отношение на връзката „състояние на ремисия“ и качество на живот. В оригиналното проучване за валидиране на въпросника CushingQoL е установена значима разлика в скоростите между пациенти с активност на заболяването и тези в ремисия (основавайки се на СУК, $p = 0.009$). Подобни резултати са докладвани и от А. Сантос и сътр.. Други изследователи обаче не са открили статистически значими разлики в скоростите на пациенти с активност и в ремисия (Колао и сътр.). В нашето срезово проучване пациентите в ремисия показаха по-висок скор (отговарящ на по-добро качество на живот) от тези с активност, но разликата не достигна статистическа значимост. Единственият въпрос, който показва сигнификантна разлика между двете групи, беше номер 8 (дейности през свободното време). Евентуални причини за тези резултати могат да бъдат депресивното настроение и тревожността – чести, но обикновено подценявани симптоми, които, ако останат

недиагностицирани, е възможно да прогресират до изяви на депресивни и тревожни разстройства.

При анализа, включващ само пациенти след постигната ремисия (n=72) с различни етиологични форми на СК, болните с надбъбречна форма показаха сигнификантно по-добри резултати от тези с БК само по отношение на въпрос 12 (загриженост за здравето в бъдеще). Това обаче не се отрази на резултатите нито на психологическия, нито на глобалния скор. Този резултат не е изненадващ, имайки предвид познанието на пациентите с БК за рецидивиращия характер на заболяването им. Според друга хипотеза влошеното качество на живот при пациенти с БК се дължи на усложнения във връзка с оперативната интервенция на хипофизата, например хипопитуитаризъм. В нашето проучване не открихме връзка между тези 2 параметъра. Други изследователи, използвали различни въпросници (в това число и CushingQoL) докладват, че оперирани пациенти с БК без хипопитуитаризъм имат значително по-добри скорове от тези, които имат хормонални дефицити (Wagenmakers и сътр.).

Единственият независим предиктор за влошено качество на живот по отношение на трите основни субскали, според анализа на нашите данни, се оказва женският пол, имайки предвид значителното му преваляване над мъжкия (88% от всички пациенти). И по този показател се наблюдават различни резултати в литературата. По принцип, качеството на живот при пациенти със СК е по-лошо при жените в сравнение с мъжете и тази тенденция многократно е била доказвана с помощта на различни въпросници. Наличието на полово-специфични симптоми като менструални нарушения и по-изразена тревожност на жените по отношение на репродуктивното им здраве могат да обяснят донякъде тази тенденция.

Хиперкортизолизмът, независимо от етиологията, е свързан с развитието на различни придружаващи заболявания.

Метаболитните нарушения (захарен диабет, артериална хипертония, дислипидемия) и остеопорозата представляват едни от най-честите усложнения. Налице са и повишен сърдечносъдов риск, уморямост, миопатни промени и склонност към фрактури, които неминуемо водят до влошаване на качеството на живот на пациентите. Нашата цел беше да анализираме поотделно всички тези състояния, като извършеният анализ не показва значима корелация между нито едно от тях и всеки от скоровете на трите субскали.

Статистически значима връзка беше намерена с някои от въпросите. Наличието на захарен диабет, например, корелираше с по-нисък скор (неблагоприятен показател) на въпрос 4 (зарастване на раните), което е логично, имайки предвид нарушенията във фазите на пролиферация, ремоделиране и зреене при процеса на заздравяване в условията на хипергликемия. При едновременното въздействие на високи кортизолови нива двете състояния имат адитивен ефект, т.е. потенцират се в тенденцията за нарушено качество на живот.

По отношение на артериалната хипертония са правени многобройни проучвания за откриване на евентуална корелация с качеството на живот на пациентите, базиращи се на различни въпросници. Мнозинството от тях я посочват като независим фактор за влошено качество на живот, независимо от факта, че в повечето случаи тя се явява клинически „тихо“ състояние. В съгласие с това твърдение, резултатите от нашето проучване показаха неблагоприятно отражение на артериалната хипертония единствено върху въпрос номер 5 (повишена раздразнителност).

Оценихме влиянието на свързаните с хиперкортизолизма придружаващи заболявания чрез мултивариационен регресионен анализ след корекция по етиология, статус на ремисия, възраст, хормонални резултати и продължителност на активното заболяване. Наличието на придружаващи заболявания се изтъкна

като независим предиктор на по-нисък брой точки на психологическата и глобалната скали.

Друг фактор, пряко свързан с качеството на живот на пациентите, е възрастта. Нашите резултати показаха отрицателна корелация между по-напредналата възраст на пациентите и притесненията по отношение на промените в техния външен вид (въпрос 7), т.е. с напредване на възрастта притесненията относно външния вид намаляват. Това не даде отражение нито върху психологическата, нито върху глобалната скала на въпросника. Подобни резултати са публикувани и от други проучвания.

Опитът до сега показва, че въпросникът CushingQoL е достатъчно чувствителен, за да отрази минимални промени в свързаното с болестта качество на живот на пациентите със СК (16). Добре известно е, че субективното подобрене в общото състояние след постигането на ремисия често е непълно вследствие на персистиращи придружаващи заболявания - соматични и психиатрични. За да оценим влиянието на постигната ремисия върху качеството на живот, ние разширихме работата като извършихме *проспективно проучване*. Обхванати бяха пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом, за които се счита че са радикално излекувани след извършването на съответната оперативна интервенция - адреналектомия. Двадесет и седем пациенти с надбъбречни аденоми попълниха въпросника двукратно – при поставяне на диагнозата (първа визита) и след адреналектомия (проследяваща визита). Повишаването на скоровете (благоприятен показател) след постигане на ремисия беше статистически значимо по отношение на трите субскали (психологическа, физическа и глобална). Независимо от това, нито една от тях не достигна стойностите, характерни за здрави хора от общата популация. Това непълно възстановяване на качеството на живот след излекуване на заболяването може да бъде обяснено с

персистиращите промени във физическия и ментален статус при пациентите със СК.

При анализиране на всеки въпрос поотделно установихме, че и трите въпроса, принадлежащи към физическата субскала са претърпели значимо подобрене, което не важи за всички въпроси от психологическата. Най-стабилно персистиращи се оказаха промените по отношение на изпитвана болка и раздразнителност, промените в настроението и изблиците на гняв. Известно е, че хронично високите кортизолови нива водят до структурни промени в мозъка (главно намаляване на мозъчния обем), които имат за резултат широк спектър от психологически нарушения. Въпреки, че промените в мозъчния обем претърпяват до известна степен обратно развитие след постигане на ремисия, персистиращите структурни нарушения могат да обяснят непълното повлияване на качеството на живот при излекувани пациенти. Проучвания, посветени на изучаването на връзката между скоростите, характеризиращи тревожността и депресията от една страна и параметрите на качеството на живот от друга, показват значима корелация.

Резултатите от различни проучвания, изучаващи качество на живот при пациенти със СК, често се разнопосочни. Това истински затруднява процеса на откриване на предиктори за подобряването му, което е приложимо при други редки заболявания, например акромегалия. Вероятна причина за това са необратимите психологически нарушения, предизвикани от хиперкортизолизма и тяхното отражение върху моментното настроение на пациентите и следователно върху субективната интерпретация на въпросите. Нашето проучване потвърждава изводът от повечето проучвания до момента - влошеното качество на живот персистира въпреки постигнатата биохимична ремисия при всяка от отделните етиологични форми на СК. Това отговаря на схващането, споделяно от повечето изследователи, както и от нас, че СК е едно

от най-тежко протичащите и трудно лечими ендокринни заболявания с тежки психологични последици.

Специфичните за дадено заболяване въпросници за качеството на живот са най-подходящите инструменти за подобряване на грижата за пациентите. Анализът на резултатите и изводите, получени от тях, могат да станат база за различни програми за подобряване на качеството на живот на болните със СК както по време на активен стадий на заболяването, така и по време на лечението и след постигната вече ремисия.

Изводи

1. Според електронната база данни на УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ БК е най-честата причина за хиперкортизолизъм (59% от всички случаи), следвана от надбъбречен аденом (24%), АИМАН (8%) и АКК (7%) . Ектопичният АКТХ синдром е рядка патология, която трябва активно да се търси при пациенти с АКТХ-зависими форми на СК преди предприемане на лечение.

2. Най-ранната средна възраст при диагностициране е характерна за БК (36 години), последвана от ЕАКТХС (37 години), АИМАН (38 години), надбъбречен аденом (41 години), а най-късно са диагностицирани пациентите с АКК (43 години). Женският пол е засегнат по-често при всички форми на СК, с изключение на ЕАКТХС.

3. Най-голям терапевтичен проблем и до днес остава персистиращата и рецидивираща БК, където все още няма напълно уточнен алгоритъм на терапевтично поведение. Вариантите са реоперация, радиотерапия, адреналектомия и медикаментозно лечение, като през годините ролята и мястото им в етапите на лечението са търпели промени.

4. Значението на двустранната адреналектомия като радикален терапевтичен подход при БК постепенно е намалявало с времето - от лечение на първи избор в ранните етапи, днес тя намира място

главно при рецидивираща и персистираща форми на БК при липсата на други радикални терапевтични възможности.

5. Резултатите от радиотерапията при пациенти с БК са значително по-добри през втория период на проучването в сравнение с първия - постигнати ремисии съответно 95% срещу 74%. Значението на радиотерапията при БК днес е много малко, поради свързаните с нея усложнения, както и поради усъвършенстването на другите терапевтични подходи.

6. През 80-те години на миналия век ТСА постепенно се утвърждава като първостепенно лечение при БК, а двустранната адреналектомия и радиотерапията остават на заден план в терапевтичния алгоритъм.

7. С усъвършенстването на трансфеноидалните микрохирургични техники и натрупване на опит процентът на постигнатите ремисии след ТСА при пациенти с БК е нарастнал значимо след 2000 г. - 78% срещу 67% в периода преди това.

8. Според нашите данни рецидив е настъпил при 10% от пациентите с БК, постигнали първоначална ремисия след ТСА. Това налага доживотно проследяване за евентуално рецидивиране на заболяването.

9. Нашите резултати показват, че всяка следваща ТСА има по-ниска успеваемост и по-висок риск от усложнения в сравнение с предходните – 74% са постигнатите ремисии при първа ТСА, 36% при реоперация и само 30% след трета ТСА.

10. Медикаментозното лечение на БК е претърпяло развитие за 50-годишния период на проучването с въвеждането на нови медикаменти и тенденция за преминаване към специфични таргетни терапии, насочени към рецепторите, експресирани от кортикотропните аденоми.

11. От медикаментите, насочени към хипофизата, допаминовите агонисти (първоначално Бромокриптин, впоследствие Каберголин) като монотерапия са довели до ремисии при 20% от пациентите.

12. Комбинацията на Пасиреотид с Каберголин дава обнадеждаващи резултати при пациенти с БК, но на този етап опитът с Пасиреотид в България е твърде малък, за да позволи статистически анализ.

13. Блокерите на стероидогенезата, използвани рутинно в лечението на проследените пациенти с БК са два: Митотан (100% постигната ремисия) и Кетоконазол (63% ремисия). За Аминоглутетимид реална оценка на ефективността не може да бъде направена, тъй като е използван само при 4 пациенти и винаги в комбинирани схеми на лечение.

14. При пациенти с надбъбречни кортизол-секретиращи аденоми отстраняването на съответната формация е довело до дефинитивно лечение на заболяването.

15. При рецидивиращите и метастатичните форми прогнозата е лоша - 5-годишна преживяемост е съответно 33% и 37%.

16. Нашите резултати показват, че двустранната адреналектомия е единственото радикално лечение за пациентите с АКТХ-независима надбъбречнокорова хиперплазия. Едностранната адреналектомия води до ремисии при 34% от пациентите.

17. Пациентите със СК имат по-лошо качество на живот спрямо здравите хора от общата популация, като основният фактор, който допринася за това е хиперкортизолизмът, а не етиологичната форма на СК.

18. Пациентите със СК, които са постигнали биохимична ремисия, се отличават с несигнификантно по-висок скор (т.е. с по-добро качество на живот) на въпросника CushingQoI от тези с активно заболяване

19. Единственият независим предиктор за влошено качество на живот по отношение на трите основни субскали на въпросника CushingQoI според анализа на нашите данни беше женският пол.

20. Придружаващите заболявания, свързани с хиперкортизолизма, не водят до влошаване на качеството на живот като цяло, но засягат отделни негови аспекти - наличието на захарен диабет е свързано с по-бавното зарастване на раните, а на артериална хипертония - с повишената раздразнителност.

21. С напредване на възрастта при пациенти със СК намалява притеснението им по отношение на промените във външния вид, което се отразява благоприятно на качеството на живот.

22. Постигането на трайна биохимична ремисия при пациенти със СК на базата на надбъбречен аденом е свързано със значимо подобрене на скоростите от трите субскали на въпросника CushingQoL.

23. Качеството на живот при пациенти със СК, оценено с въпросника CushingQoL, се подобрява след постигане на биохимичен контрол, но никога не достига това на здрави хора от общата популация.

Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер:

1. Актуализирана бе електронната клинична база данни за синдром на Кушинг на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев”, където са лекувани и проследявани над 90% от пациентите с тази диагноза в България.

2. Установи се процентното разпределение по пол и възраст при поставяне на диагнозата на различните етиологични форми на СК при анализирания български пациенти.

3. Оцени се ефективността на различните терапевтични подходи при пациенти с основните етиологични форми на СК – хирургично лечение, медикаментозно лечение и радиотерапия.

4. Представи се еволюцията на терапевтичните подходи при пациенти с СК през анализирания 50-годишен период.

5. За първи път в България се оцени качеството на живот при пациенти със СК чрез специфичен за заболяването въпросник – CushingQoL.

6. Откриха се предиктори за влошеното качество на живот и отделни негови аспекти при пациент със СК.

7. Доказа се ролята на биохимичната ремисия за подобряване на качеството на живот при пациенти със СК, дължащ се на кортизол-продуциращ набъбречен аденом.

Публикации във връзка с дисертационния труд:

1. Nankova A1, Yaneva M1,2, Elenkova A1, Tcharaktchiev D1, Marinov M3, Hadzhiyanev A3, Sechanov T1, Gantchev G1, Todorov G4, Kirilov G1, Kalinov K5, Andreeva M1, Zacharieva S1. Cushing's Syndrome: A Historic Review of the Treatment Strategies and Corresponding Outcomes in a Single Tertiary Center over the Past Half-Century. *Horm Metab Res.* 2018 Apr; 50(4):280-289.

2. Are there reliable predictors for the impaired quality of life in patients with Cushing's syndrome? A. Nankova, M. Yaneva, A. Elenkova, K. Kalinov, S. Zaharieva. *Acta Endocrinologica.*

3. Трудни диагнози в ендокринологичната практика – Псевдо-Кушинг синдром. А. Нанкова, А. Еленкова. С. Захариева. Списание „Съвременна медицина“, Брой : 1/2019.

4. Субклиничен хиперкортизолизъм при пациенти с хипофизарни инциденталомии. Нанкова, Анелия Б., Еленкова, Атанаска П., Захариева, Сабина З. Списание "Ендокринология" Брой : 4/2018

Участия в медицински форуми, свързани с дисертацията:

1. Участие в "16th Congress of European network for the study of adrenal tumors", November 16-17, 2017 (Paris, France). Постер на тема: ACTH-independent Cushing's syndrome: review of the treatment modalities and corresponding outcomes over the past half-century in a single tertiary Bulgarian center. Anelia Nankova, Maria Yaneva, Atanaska Elenkova, Dimitar Tcharaktchiev, Tanyo Sechanov, Geogi Gantchev, Georgi Todorov, Krasimir Kalinov, Maria Andreeva, Sabina Zacharieva.

2. Участие в "IMPROCUSH", Munich, 29-30.10.2018. Poster, sujet : Are there reliable predictors of impaired quality of life in patients with

Cushing's syndrome?, Anelia Nankova, Maria Yaneva, Atanaska Elenkova, Sabina Zacharieva.

3. Участие в "XIth National congress of Endocrinology", Plovdiv, 11-13.10.2018г. Орална презентация на тема: Recurrent adrenocortical carcinoma in a young woman with a proven p53 mutation: 5-year follow-up.

4. Участие в "Third Scientific Expert Meeting", METABOLIC AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PITUITARY AND ADRENAL DISEASES. 07- 08 May 2018, Sofia, Bulgaria. Oral presentation: 11 beta-hydroxylase deficiency - a rare cause for endocrine hypertension: long term outcome in eight adults. Aneliya Nankova, Laurence Guignat, Sabina Zacharieva, Yves Morel, Jérôme Bertherat.

5. Участие в "6th Workshop of the ENEA", 5-7 December 2019, Athens, Greece, постер на тема: "Ectopic neurohypophysis - a case-series of 5 patients". Anelia Nankova, Victoria Malla, Ralitsa Robeva, Dora Zlatareva, Atanaska Elenkova, Sabina Zaharieva. Участие и сертификат от PITUITARY PRECEPTORSHIP INTERNATIONAL MEETING 2019, BIRMINGHAM, 18th-20th September 2019.

6. Участие в симпозиум „Редки заболявания на щитовидната жлеза и калциево-фосфорната обмяна” с орална презентация на тема: Хиперпаратиреоидизъм и синдром на Кушинг при пациентка с доказана мутация на MEN 1. Анелия Нанкова, Атанаска Еленкова, Ралица Робева, Ралица Иванова, Александър Шинков, Русанка Ковачева, Сабина Захаријева.

Научни проекти, свързани с дисертацията:

„Млад изследовател-2019“ (Проект № 8304/21.11.2018 г.; договор № 132/23.04.2019 г.). Откриване на субклиничните форми на синдром на Кушинг при пациенти с надбъбречни инциденталомии посредством LC-MS изследване на разширен стероиден профил в серум и урина.