

На правах рукописи

АБДАЛИ АШРАФ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ
ИЦЕНКО-КУШИНГА

14.01.18 – Нейрохирургия
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители: доктор медицинских наук
Калинин Павел Львович

кандидат медицинских наук
Трунин Юрий Юрьевич

Официальные оппоненты: Григорьев Андрей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
нейрохирургическим отделением ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии» Минздрава РФ

Измайлов Тимур Раисович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
дневным радиотерапевтическим стационаром ФГБУ
«Российский научный центр рентгенодиагностики»
Минздрава РФ

Ведущая организация: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения г. Москвы»

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Иценко-Кушинга - тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное гиперсекрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) доброкачественной опухолью гипофиза или, в редких случаях, карциномой гипофиза [Chaudhry H.S., 2021; Tsitsopoulos F.D., 2014]. Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) является достаточно редким заболеванием: на его долю приходится 4-8% от всех гормо-нально активных опухолей гипофиза [Pivonello R., 2015]. При этом БИК является второй по частоте (после экзогенной) причиной гиперкортицизма среди всех возможных причин последнего [Chaudhry H.S., 2021; Mehta G.U., 2012; Tsitsopoulos F.D., 2014]. По оценкам различных авторов, заболеваемость БИК составляет 2,4 случая на миллион человек в год, а распространенность составляет около 40 случаев на миллион человек [Acebes J.J., 2007; Broersen L.H.A., 2018; Tsitsopoulos F.D., 2014].

Женщины болеют в 2,8 раза чаще, чем мужчины, а характерным возрастом является период с 20 до 60 лет [Mindermann T., 1994; Pecori Giraldi F, Cavagnini F.M.M., 2003; Raappana A., 2010; Tjörnstrand A., 2014; Zhang K., 2021] Так, средний возраст постановки диагноза БИК у взрослых составляет в среднем 30 лет у женщин и 37 лет у мужчин. У детей заболевание встречается реже – кортикотропинома лишь в 30% случаев является причиной гиперкортицизма и чаще всего симптомы проявляются в возрасте 10 лет [Kanter A.S., 2005; Newell-Price J. et al., 1998; Pecori Giraldi F., Cavagnini F M.M., 2003; Zhang K., 2021].

Практически все кортикотропиномы являются доброкачественными (лишь 1 из 1000 способна к метастазированию) [Klaauw A.A. van der, 2009; Ragel V.T., 2004].

Нелеченые пациенты с БИК могут сталкиваться с тяжелыми осложнениями, вызванными гиперкортицизмом, такими как сердечно-сосудистые нарушения, сахарный диабет и инфекции. Уровень их смертности в 1,7-4 раза выше, чем у населения в целом [Pivonello R., 2015; Tritos N.A., 2019], а 5-летняя выживаемость составляет лишь 50% [Clayton R.N., 2010; Plotz CM K.A.I., 1952], что в основном связано с тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда и инсульт) [Dekkers O.M., 2013; Budyal S., 2014; Sheth S.A., 2012].

Существует несколько различных методов лечения Болезни Иценко-Кушинга. Основным методом лечения является хирургический, позволяющий в большинстве случаев достигать немедленной ремиссии. Однако ввиду частого рецидивирования не менее важными методами лечения являются лучевой и медикаментозный. В настоящее время лучевые методы лечения БИК применяются преимущественно в качестве «второй линии» при неполном удалении опухоли, отсутствии ремиссии заболевания, при возникновении рецидива, а также при невозможности хирургического лечения [Мельниченко Г.А., 2015; Bunevicius A., 2019].

Благодаря внедрению эндоскопических трансназальных трансфеноидальных доступов и увеличению опыта хирургов все чаще при лечении БИК удается

достичь ремиссии и к настоящему времени частота ремиссии достигла 65-90% при микроаденомах и до 65% при макроаденомах [Beauregard C., 2002; Biller В.М.К., 2008; Bora S.K., 2020; Martínez Ortega A.J., 2019; Miller J.W., 1993; Newell-Price J. et al., 2019]. Очевидным является достаточно высокий разброс в частоте достижения ремиссии, что в основном связано с опытом нейрохирургов и техническими возможностями клиники. В опубликованных сериях из центров, обладающих большим опытом в лечении БИК, ремиссия после успешной операции составляет 70-90% в случаях микроаденом и около 50-65% у пациентов с макроаденомами. Частота рецидива также выше при макроаденомах (до 30%), нежели чем при микроаденомах (до 10%). Рецидив может возникать даже после первоначально успешной операции, и чаще всего происходит в течение первых 5 лет, но может произойти и через десятилетие и позже, в связи, с чем требуется пожизненное наблюдение [Beauregard C., 2002; Biller В.М.К., 2008; Miller J.W., 1993; Newell-Price J. et al., 2019].

С целью оптимизации протоколов хирургического лечения в мире ведется постоянный поиск наилучших хирургических стратегий в лечении БИК. Так, ряд авторов предпочитает выполнять селективную аденомэктомия, обосновывая такую точку зрения максимально щадящим характером операции. Другие авторы настаивают на агрессивной резекции опухоли с окружающими опухоль нормальными тканями гипофиза: по их мнению, подобная агрессия обеспечивает наилучшие результаты безрецидивной выживаемости. Также в настоящее время не определены оптимальные протоколы лучевого лечения, включая отсутствие достаточного количества работ, посвященных результатам лечения БИК с помощью аппарата Гамма-нож в различных режимах.

Таким образом, отсутствие единых протоколов лечения и недостаточно хорошие результаты лечения пациентов с БИК с точки зрения ремиссии и рецидивирования заставляет задумываться о совершенствовании как хирургического пособия, так и внедрения новых протоколов лучевого лечения, что и обуславливает актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы

Несмотря на изученность проблемы лечения болезни Иценко-Кушинга, в настоящее время в мировой литературе не представлен сравнительный анализ эффективности различных вариантов эндоскопического трансназального удаления кортикотропином. Также не представлено сравнительного анализа эффективности различных протоколов лучевого лечения. Опубликованные серии посвящены анализу каждого типа лечения (хирургического или лучевого) по отдельности.

Цель исследования

Оптимизировать тактику хирургического и лучевого лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.

Задачи исследования

1. Провести анализ эффективности и безопасности различных методик хирургического лечения при БИК с точки зрения развития клинико-лабораторной ремиссии.
2. Оценить эффективность различных режимов и протоколов лучевого лечения с точки зрения контроля роста опухоли и скорости развития клинико-лабораторной ремиссии.
3. Оценить безопасность различных режимов лучевого лечения (РХ, ФСРХ, фракционная ЛТ), а также различных протоколов облучения у пациентов с БИК: риск развития эндокринных, зрительных и других нарушений в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения.
4. Сравнить результаты стереотаксической радиохирургии и результаты фракционированной стереотаксической радиохирургии и стандартной стандартной фракционированной лучевой терапии.
5. Уточнить общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с первичной и рецидивирующей БИК после хирургического и лучевого лечения.
6. Уточнить частоту развития рецидивов заболевания и выявить факторы, влияющие на это процесс.

Научная новизна исследования

Проведен анализ эффективности различных вариантов хирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга при различных вариантах роста опухоли, при этом каждый из вариантов хирургического лечения обеспечивает сопоставимые результаты в достижении ремиссии (от 81.3 до 87.9%). Определена эффективность различных режимов лучевого лечения в достижении ремиссии заболевания. Так, после одного курса облучения при стереотаксической радиохирургии частота ремиссии составила 64,2%, при фракционной стереотаксической радиохирургии – 62,5%, а при стандартной фракционированной лучевой терапии – 71,4%. Выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. На рецидив заболевания после хирургического положительно лечения влияют такие факторы как продолжительность болезни более 12 месяцев до лечения, размеры опухолей более 10 мм, экстраселлярный рост опухоли, мужской пол и отсутствие снижения уровня АКТГ после операции ниже 59,5 пг/мл. Определены характер и частота осложнений, развивающихся после нейрохирургического и лучевого лечения у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Наиболее частым осложнением как при хирургическом, так и при лучевом лечении является эндокринная недостаточность в виде вторичного гипотиреоза.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Обоснована и внедрена в практику наилучшая стратегия эндоскопического трансфеноидального удаления АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза. Определены оптимальные протоколы лечения с точки зрения снижения частоты послеоперационных и постлучевых осложнений, что повышает качество жизни

пациентов. Показаны преимущества аденомэктомии, сочетающейся с частичной гипофизэктомией в частоте рецидива заболевания и послеоперационных осложнений. Также отражены преимущества и недостатки различных протоколов лучевого лечения в лечении БИК. Разработаны практические рекомендации к лечению пациентов с болезнью Иценко-Кушинга на основе статистически достоверных данных.

Методология и методы исследования

Работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения пациентов с БИК с использованием различных эндоскопических трансназальных трансфеноидадных методик и различных протоколов лучевого лечения. Проанализированы 144 истории болезни пациентов, прошедших лечение (хирургическое, хирургическое + лучевое) в Центре нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России с 2007 по 2017 год по поводу болезни Иценко-Кушинга. Для оценки эффективности различных методов хирургического лечения в отдельную группу были выделены 111 пациентов, оперированных сотрудниками 8 нейроонкологического отделения НМИЦ нейрохирургии. Для оценки эффективности различных типов лучевого лечения, проводившуюся по необходимости в случае рецидива заболевания или отсутствия ремиссии после хирургического лечения, также в отдельную группу выделены 57 пациентов, которые прошли курс лучевого лечения (облучение на аппарате Кибер-нож, Гамма-нож, линейный ускоритель Linac) в НМИЦ нейрохирургии, будучи при этом оперированными ранее либо в центре нейрохирургии (24 пациента) либо вне его стен (33 пациента). Всем пациентам проведены клинические, нейровизуализационные и лабораторные методы исследования. В ходе исследования применялись общенаучные методы статистического и сравнительного анализов, табличные и графические приемы визуализации данных. Работа выполнена в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе. Применялись общестатистические методы, включая тест Манна–Уитни, критерий Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Стьюдента и графики Каплан-Майера. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частичная гипофизэктомия обладает значимыми преимуществами с точки зрения рецидивирования и послеоперационных осложнений перед другими вариантами эндоскопической трансназальной резекции.

2. Предикторами рецидива БИК после хирургического лечения являются мужской пол, продолжительность болезни более 12 месяцев до операции, размеры опухоли более 10 мм, экстракеллярное распространение опухоли, высокий уровень АКТГ после операции.

3. Различные типы лучевого лечения обладают одинаковой эффективностью в обеспечении достижения ремиссии БИК.

4. Общая частота осложнений лучевого лечения относительно не высокая, что указывает на ее безопасность, при этом значимой разницы в развитии осложнений при различных типах лучевого лечения не выявлено.

Достоверность результатов исследования и апробация результатов

Достоверность, обоснованность результатов и выводов данного исследования подтверждается их соответствием с адекватно поставленными целями и задачами, и подтвержденными статистической достоверностью данными.

Основные положения диссертации представлены и обсуждались на заседаниях кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов (2017-2021 г), заседании Московского общества нейрохирургов 25 февраля 2021 г., Москва.

Внедрение в практику

Основные результаты диссертационной работы внедрены в лечебную работу 8 нейрохирургического отделения (базальные опухоли) и отделения радиологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, а также в учебную и практическую работу ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Публикации и реализация результатов работы

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них – 8 статей, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 2 статьи – в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений, приложения. Работа содержит 7 таблиц, 41 рисунков. В списке литературы содержится 258 источников, в том числе 7 отечественных и 251 иностранных авторов. Текст диссертации изложен на 140 листах машинописного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения (хирургическое, хирургическое + лучевое) 144 пациентов (30 мужчин и 114 женщин) с кортикотропиомами в возрасте от 7 до 70 лет.

Распределение пациентов по возрастным группам выглядело следующим образом: 7 - 14 лет – 11 пациентов (7.53%); 15-20 лет – 1 пациент (0.68%); 21-40 лет – 75 пациентов (51.36%); 41-60 лет – 49 пациентов (34.24%); 61 – 70 год – 8 пациентов (6.16%). Наибольшее количество пациентов, включенных в настоящее исследование, относилось к трудоспособному возрасту – 21 – 60 лет.

У большинства пациентов клиническая симптоматика БИК наблюдалась в течение 5 лет до операции, и они длительное время находились под наблюдением врачей по месту жительства с различными диагнозами - ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, остеопороз, нарушения менструального цикла и др.

У 80.5% пациентов опухоли были размерами до 10 мм (микроаденомы) (Рисунок 1).

В большинстве случаев (у 72,9% пациентов) опухоли располагались эндоселлярно, в остальных случаях встречались опухоли различной локализации, включая супра-, латеро-, инфраселлярное распространение (Рисунок 2).

В рамках клинического обследования и при ретроспективном анализе историй болезни помимо прочего изучены проявления и осложнения гиперкортицизма, а именно: ожирение, перераспределение подкожной жировой клетчатки с увеличением жира на животе и лице, появлением «бычьего горба», уменьшение мышечной массы на бедрах, наличие стрий, гирсутизм, артериальная гипертония, нарушение углеводного обмена, остеопороз и малотравматические переломы. Частота встречаемости различных симптомов представлена в таблице 1

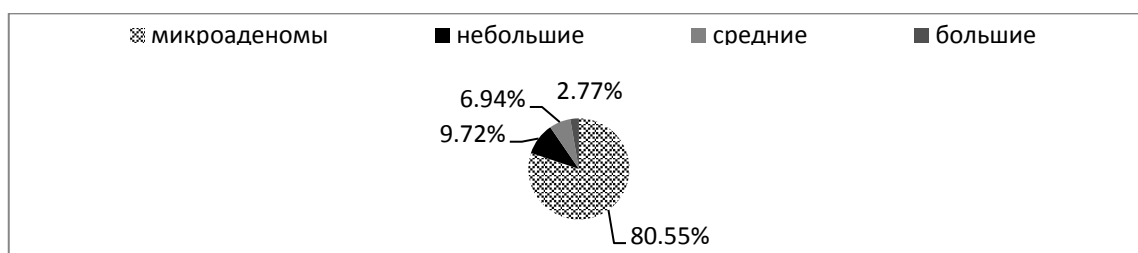


Рисунок 1 – Распределение пациентов по размерам опухоли

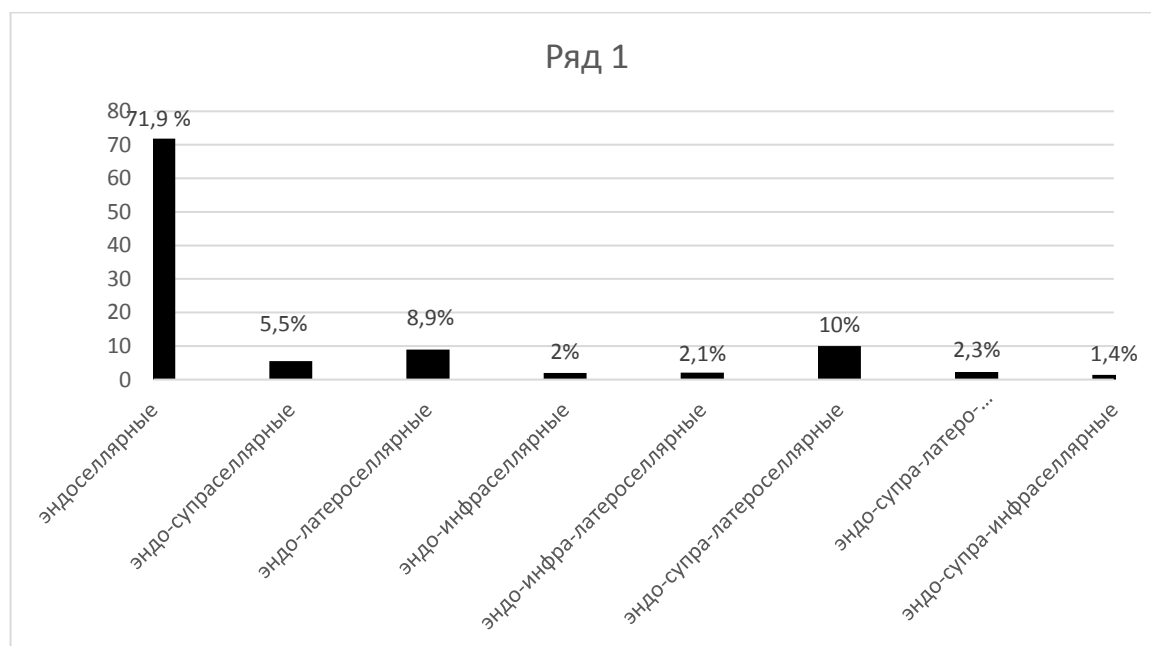


Рисунок 2 – Распределение наблюдений по вариантам роста опухоли (%)

В рамках клинического обследования и при ретроспективном анализе историй болезни помимо прочего изучены проявления и осложнения гиперкорти-

цизма, а именно: ожирение, перераспределение подкожной жировой клетчатки с увеличением жира на животе и лице, появлением «бычьего горба», уменьшение мышечной массы на бедрах, наличие стрий, гирсутизм, артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, остеопороз и малотравматические переломы. Частота встречаемости различных симптомов была следующая: центральное ожирение в 131 случаях (89.71%), гипертензия в 100 случаях (68.49%), стрии в 90 случаях (61.64%), головные боли в 62 случаях (42.46%), повышенная толерантность к глюкозе в 60 случаях (41.09%), гипертрихоз в 49 случаях (33.56%), аменорея в 40 случаях (27.39%), патологические переломы костей в 37 случаях (25.34%), олигоменорея в 25 случаях (17.12%), зрительные нарушения в 17 случаях (11.64%) .

Согласно рекомендациям ассоциации эндокринологов/нейрохирургов России (Barrou и др. 1997; Biller и др. 2008; Budyal и др. 2014; de Gennes и др. 1995; Kanchustambham и др. 2017; Nieman и др. 2008; SUDA и др. 2009; Zada 2013; Мельниченко и др. 2015) диагноз болезни Иценко-Кушинга устанавливался в случае наличия как минимум двух из трех критериев:

1. нарушение циркадности секреции кортизола (кортизола сыворотки в 23-24 часа либо повышение уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23-24 часа) (Catherine Beauregard, Dickstein, и Lacroix 2002; Белая 2013).

2. отсутствие адекватного подавления секреции кортизола сыворотки до уровня менее 50 нмоль/л в малом дексаметазоновом тесте (МДТ) с 1 или 2 мг дексаметазона (Белая 2013).

3 - повышение уровня свободного кортизола в суточной моче.

Исключение экзогенного гиперкортицизма проводилось путем опроса пациентов. После подтверждения эндогенного гиперкортицизма проводилось подтверждение АКТГ-зависимого гиперкортицизма на основе повышения уровня АКТГ в плазме крови до 10 пг/мл и более, собранной утром (Белая 2013; Белая, Мельниченко, и Рожинская 2012; Мельниченко и др. 2015).

После подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма пациентам проводилась топическая диагностика с помощью рентгенологических методов - МРТ и МСКТ с контрастным усилением (Ezzat и др. 2004; Findling и Raff 2005; Lad и др. 2007).

Подтверждение диагноза АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза после операции осуществляли при помощи световой микроскопии и иммуногистохимического исследования.

В зависимости от характеристик опухоли (размеры, расположение, характер роста) в ходе эндоскопического трансназального удаления использовались различные методики с целью увеличения вероятности ремиссии заболевания, а именно:

- в случае наличия псевдокапсулы опухоли, размеры которой не превышали 20 мм выполнялась селективная аденомэктомия,
- в случае инфильтрации опухолью гипофиза выполнялась коагуляция инфильтрованного ложа,

- в некоторых случаях при инфильтрации опухолью гипофиза выполнялась частичная гипофизэктомия инфильтрированной части гипофиза,
- в случае инфильтрации опухолью кавернозного синуса выполнялось иссечение медиальной стенки кавернозного синуса и удаление доступной части опухоли.

Для оценки эффективности различных методик выполнялось их сравнение, для чего сформированы 4 подгруппы пациентов в зависимости от вышеуказанного типа хирургического лечения (Таблица 1)

Таблица 1 – Распределение пациентов по варианту хирургического лечения

| Параметры | 1 группа | 2 группа | 3 группа | 4 группа |
|----------------------|------------|-----------|------------|-----------|
| Количество пациентов | 55 | 7 | 33 | 16 |
| Средний возраст | 36±15,4 | 33,3±13,5 | 30,6±12,9 | 37±12,0 |
| Соотношение м/ж | 14/43 | 2/5 | 9/24 | 1/15 |
| Микро/ | 45(81.81%) | 7(100%) | 32(96.96%) | 4(25%) |
| небольшие/ | 4 (7.27%) | 0 (0%) | 1(3.03%) | 6(37.5%) |
| средние/ | 4 (7.27%) | 0 (0%) | (0%) | 5(31.25%) |
| Большие | 2 (3.63%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1(6.25%) |
| гигантские | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

У 57 пациентов в случае отсутствия ремиссии или рецидива заболевания проводилась лучевая терапия.

Показаниями к лучевому лечению стали следующие: отсутствие ремиссии после хирургического лечения и невозможность выполнения повторной операции в виду недоступности опухоли для удаления, отсутствие явных признаков опухоли по МР исследованию или нежелание пациента оперироваться повторно.

Лучевая терапия выполнялась в следующих режимах: стереотаксическая радиохирургия (СОД 16-33.3 Гр), гипофракционированная стереотаксическая радиохирургия (СОД 24-32.9 Гр, РОД 5-10 Гр – 3 - 5 сеансов), стандартное фракционирование (СОД 54-58.8 Гр, РОД 1,8 - 1,9 Гр x 30 или 31 сеансов).

Для планирования стереотаксического облучения, всем пациентам проведено МРТ исследование в режимах T1, T2, 3D-SPGR и топометрическое КТ с контрастным усилением и 3D Cube T2, которые позволяли производить реконструкцию изображения в любой плоскости без потери качества (Gundersen L. L. Vogart J. A. 2012). МРТ и КТ исследования в указанных режимах проведены всем пациентам.

Для иммобилизации использовались термопластические индивидуальные фиксирующие маски. При облучении на аппарате Гамма-нож использовали стереотаксическую раму Лекселла модели G (Leksell® Coordinate).

Стереотаксическая радиохирургия на аппаратах Кибер-нож, Гамма-Нож, Novalis применялась при опухолях небольшого размера (диаметром до 3 см), расположенных на расстоянии не менее 2–3 мм от зрительных путей. Проводился один сеанс, доза, подводимая на край мишени, подсчитывалась в зависимости от размера опухоли и составляла от 14 до 32 Гр.

Гипофракционирование применялось на аппаратах Кибер-нож и Novalis при небольших размерах опухоли (как правило, не более 5 см в максимальном измерении), имеющей четкие границы, не распространяющейся на окружающие критические структуры. Обязательным условием были четкая визуализация критических структур и их расположение вне опухоли, отсутствие выраженного отека мозгового вещества и масс-эффекта (компрессии хиазмы, ствола и полушарий мозга), стабильное состояние больного (отсутствие прогрессирующих зрительных нарушений, внутричерепной гипертензии и пр.).

Лучевая терапия в режиме гипофракционирования проводилась в 2–5 фракций по 5–8 Гр, суммарная доза составляла от 24–35 Гр в зависимости от размера опухоли.

Стандартной режим фракционирования применялся на аппарате Novalis при наличии одного и более выше перечисленных ограничений. Облучение выполнялось в 30 сеансов по 1,8–2 Гр/фракцию до СОД 50–56 Гр. Для оценки эффективности каждой из представленных методик в достижении ремиссии заболевания проанализированы результаты лечения 57 пациентов (7 мужчин и 50 женщины) с аденомами гипофиза в возрасте от 7 до 70 лет.

Таблица 2 – Распределение пациентов по группам в зависимости от типа лучевой терапии

| Параметры | 1 группа (стереотаксическая радиохирургия) | 2 группа (гипо- фракционирован ие) | 3 группа (стандартное фракционирование) |
|---|--|--|---|
| Количество пациентов | 42 | 8 | 7 |
| Средний возраст | 38,4±13,5 | 53,5±11,4 | 44,6±15,2 |
| Соотношение м/ж | 5/38 | 1/8 | 1/6 |
| Микро | 38(88.37%) | 5(55.55%) | 2(28.57%) |
| небольшие | 4(9.3%) | 1(11.11%) | 1(14.2%) |
| средние/ | 1(2.32%) | 2(22.22%) | 3(42.85%) |
| Большие | 0 | 1(11.11%) | 1(14.2%) |
| гигантские (%) | 0 | 0 | 0 |
| Распространение в кавернозный синус | 5(11.62%) | 2(22.22%) | 5(71.42%) |

Для оценки безопасности различных вариантов лучевой терапии проводился анализ состояния пациентов после лучевой терапии. Оценивались частота развития эндокринных и неврологических осложнений.

Помимо типа облучения проводилась оценка эффективности различных протоколов облучения в зависимости от суммарной очаговой дозы. Для этого группа пациентов, прошедших лучевую терапию была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты (n=18), суммарная очаговая доза

облучения у которых составила до 25 Гр. Во вторую подгруппу вошли пациенты (n=24), суммарная очаговая доза облучения у которых составила больше 25 Гр.

Сбор катамнестической информации осуществлялся при помощи анкетирования путем рассылки электронных и бумажных писем, смс-сообщений, телефонных переговоров, личного контакта.

Критерием рецидива являлось:

- 1) повышение кортизола в слюне (вечером),
- 2) отрицательная малая проба с дексаметазоном,
- 3) повышение свободного кортизола в суточной моче
- 4) нарушение ритмов АКТГ и кортизола,
- 5) возврат клинической картины гиперкортицизма.

Любые два критерия из пунктов 1-3 свидетельствовали о рецидиве заболевания. Критерии 4 и 5 являются дополнительными и могут косвенно свидетельствовать о начале рецидива БИК.

Отсутствие рецидива расценивалось как ремиссия.

Статистический анализ

На основе компьютерной программы MS Excel 2010 была создана электронная база данных. Весь накопленный материал был стандартизирован, занесен в базу данных. Статистический анализ полученных данных выполнялся при помощи программы Statistica 8. Для оценки статистической значимости различий в распределениях непрерывных количественных величин использовали тест Манна–Уитни. Различия в распределениях категориальных переменных между подгруппами оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, а при малом числе наблюдений – с помощью точного критерия Фишера. Различия в распределении количественных данных оценивали при помощи критерия Сьюдента. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки и сравнения безрецидивной выживаемости применялись графики Каплан-Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК

В исследование вошли 144 пациента, прошедших лечение (хирургическое, хирургическое + лучевое) в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 2007 по 2017 год по поводу болезни Иценко-Кушинга.

При анализе общей совокупности пациентов, прошедших хирургическое лечение выявлено, что Клиническая ремиссия (снижение уровня кортизола в первый день после операции < 50 нмоль/л, нормализация циркадности секреции кортизола / АКТГ в сыворотке, нормализация уровня кортизола в суточной моче или в слюне) наблюдалась у 117 (81,25%) пациентов. Влияния пола, возраста, топографо-анатомического варианта роста опухоли и ее размеров, исходного уровня АКТГ, а также длительности и тяжести заболевания до хирургического лечения на развитие ремиссии не обнаружено. Влияние различных факторов на рецидив представлено в таблице

Таблица 3 – Влияние различных факторов на развитие рецидива

| Фактор | Степень влияния на рецидив |
|---|--|
| Длительность болезни менее 12 месяцев до операции | Рецидив реже ($p < 0,05$, критерий Хи-квадрат) |
| Размер опухоли не более 1 см | Рецидив реже ($p < 0,05$, критерий Хи-квадрат) |
| Эндоселлярное расположение опухоли | Рецидив реже ($p < 0,05$, критерий Хи-квадрат) |
| Мужской пол | Рецидив достоверно чаще ($p < 0,05$, точный критерий Фишера) |
| Исходный уровень АКТГ | Влияния нет |
| Уровень АКТГ выше 59 пг/мл после операции | Рецидив чаще (критерий Манна-Уитни $p < 0,001$) |

Таким образом, значимых предикторов наступления ремиссии не выявлено. Однако предсказать развитие рецидива после наступления ремиссии можно. Так, при наличии таких прогностически неблагоприятных факторов по отдельности или в комбинации как высокий уровень АКТГ (выше 59 пг/мл) после операции, мужской пол, размеры опухоли, превышающие 1 см и распространяющиеся экстраселлярно, продолжительность болезни свыше 12 месяцев до операции, вероятность рецидива выше, что указывает на необходимость включения в план наблюдения дополнительных консультаций с целью максимально ранней фиксации рецидива и дает шанс на точное прогнозирование развития заболевания. Катамнез прослежен у всех пациентов и составляет от 0,5 до 234 месяцев, медиана и интерквартильный разброс составили $Me=48$ (12-86) месяцев. Пациенты, у которых не зафиксирована ремиссия после первой операции, либо же те, у которых развился рецидив продолжили лечение в виде повторной операции и облучения, либо же только облучения (Рисунок 3, 4). Однолетняя и пятилетняя безрецидивная выживаемость, пациентов с ремиссией после первой операции ($n=117$) составила 87,3% и 54,6% соответственно. Однолетняя безрецидивная выживаемость, пациентов с ремиссией после второй операции, которая им выполнена ввиду рецидива после первой операции ($n=5$) составила 40%. При этом обнаружена статистически достоверная разница в безрецидивной выживаемости пациентов с рецидивом и без рецидива заболевания ($p=0.008$, F критерий Кокса) (Рисунок 5)

В итоге у 110 (76.38%) пациентов из 144 прошедших различные виды лечения на момент сбора катамнеза зафиксирована ремиссия. У 34 (23.61%) пациентов, несмотря на все виды проведенного лечения, ремиссии не наблюдается, и они продолжают лечение. Летальных исходов не зафиксировано

Полученные данные частоты ремиссии и рецидива указывают на то, что несмотря на все современные технические достижения лишь три из четырех пациентов в ходе длительного, дорогостоящего и трудозатратного лечения могут надеяться на положительный результат. Для оценки эффективности различных методов хирургического лечения в отдельную группу были выделены 111

пациентов, оперированных сотрудниками 8 нейроонкологического отделения НМИЦ нейрохирургии. Эта группа пациентов была разделена на 4 подгруппы в зависимости от типа эндоскопического трансназального удаления опухоли, который в свою очередь зависел от характеристик опухоли. Так в первую группу (n=55) вошли пациенты, которым ввиду небольших размеров опухоли и ее отграниченного роста выполнена селективная аденомэктомия.

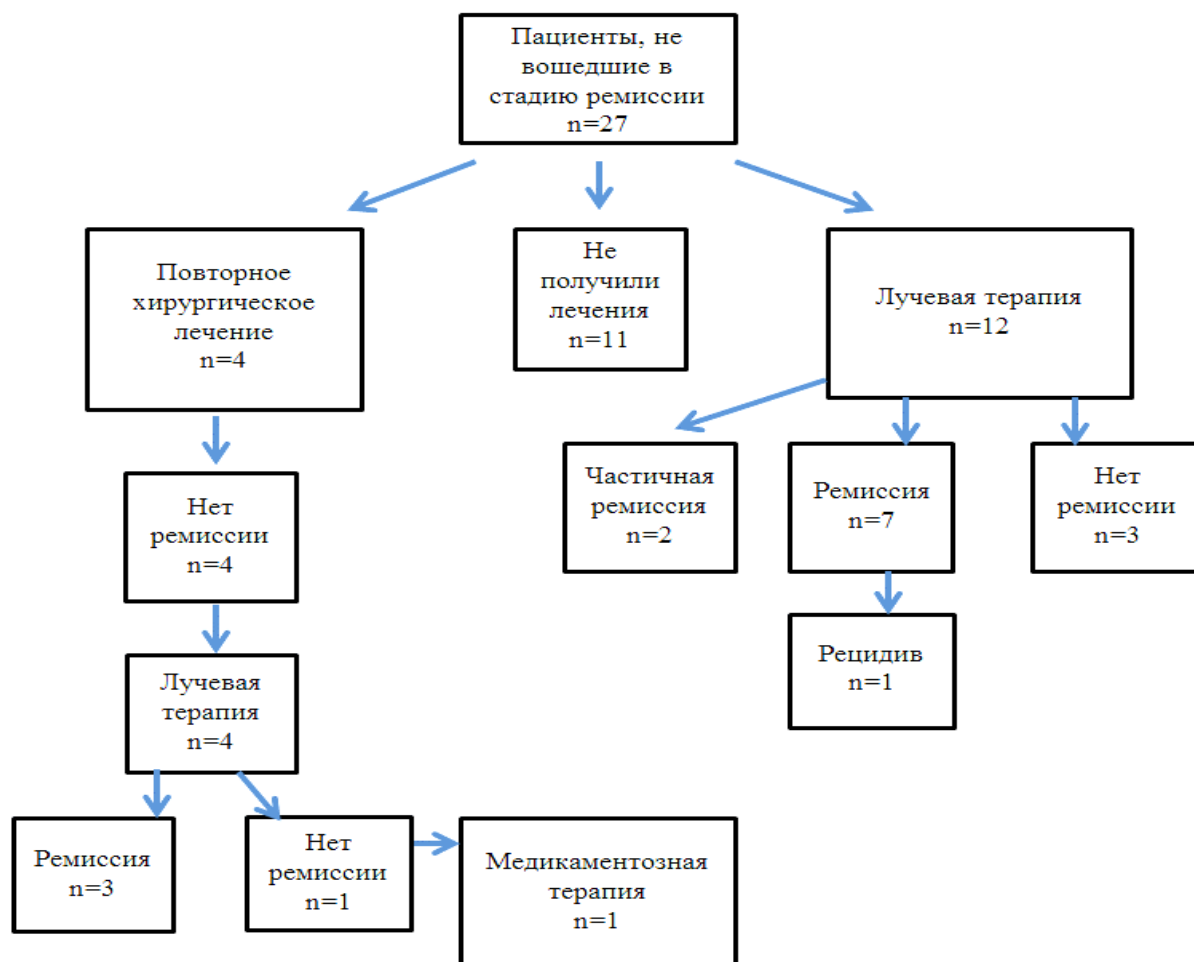


Рисунок 3 – Этапы лечения пациентов, не вошедших в стадию ремиссии после первой операции

Во вторую группу (n=7) вошли пациенты также с ограниченными опухолями, однако с патологически измененным ложем опухоли в виду чего им была выполнена коагуляция ложа удаленной опухоли. В третью группу (n=33) вошли пациенты с инфильтративно растущими опухолями, поражающими гипофиз, в виду чего им была выполнена частичная гипофизэктомия. В четвертую группу (n=16) вошли пациенты с опухолями, обладающими латероселлярным ростом, в виду чего им было выполнено иссечение медиальной стенки кавернозного синуса со стороны поражения и удаление максимально доступного объема опухоли из него. Группы пациентов сравнивались по ключевым параметрам, а именно: частоте наступления ремиссии, отображающей радикаль-

ность операции, частоте рецидива, продолжительности безрецидивной выживаемости, хирургическим осложнениям. Анализируя группы пациентов, оценивали влияние на радикальность операции таких факторов как размеры и распространение опухоли.

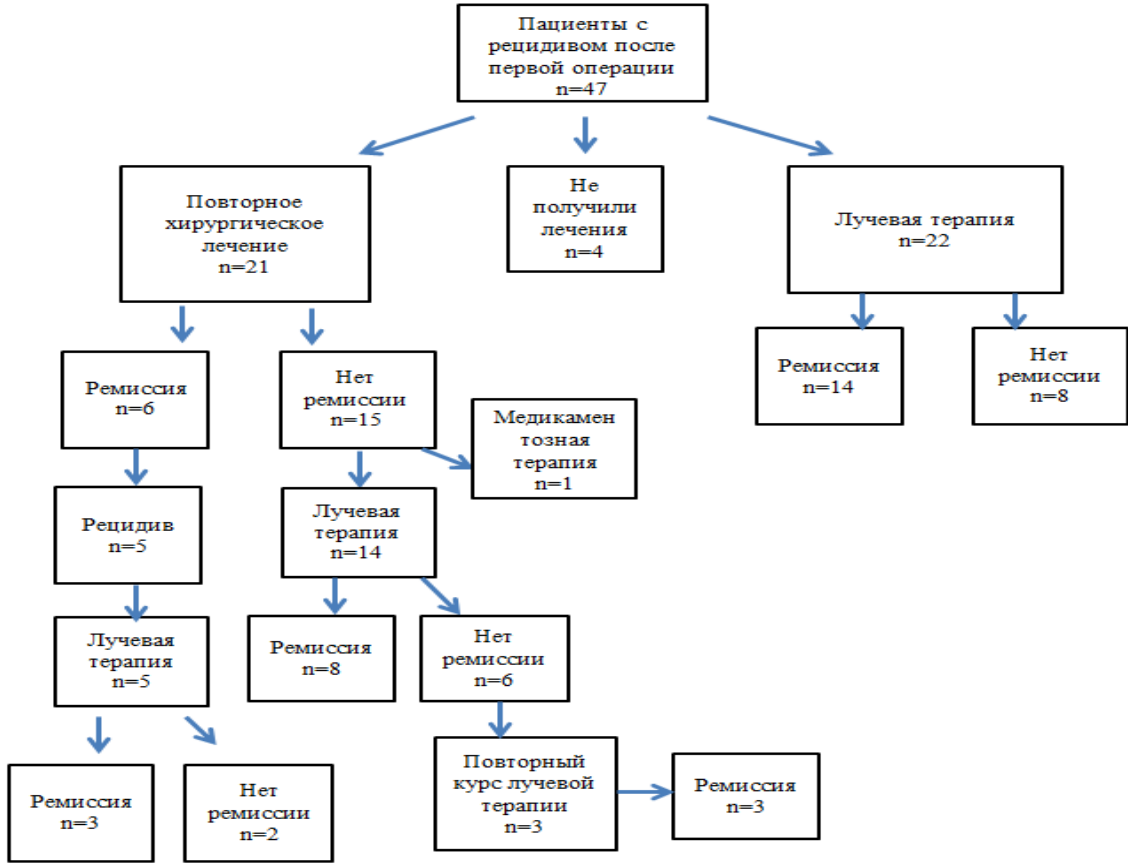


Рисунок 4 – Этапы и результаты лечения пациентов с рецидивом после первой операции

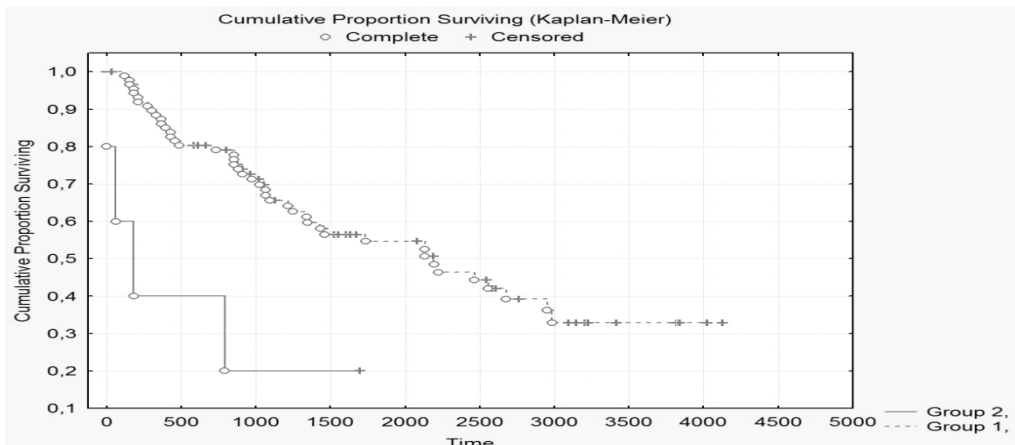


Рисунок 5 – График Каплан-Мейера – безрецидивная выживаемость пациентов (117), вошедших в стадию ремиссии после первой операции – group 1 на рисунке и безрецидивная выживаемость пациентов (5), вошедших в стадию ремиссии после второй операции - group 2 на рисунке

При анализе различных вариантов эндоскопического трансназального удаления опухолей выявлено, что зависимости наступления ремиссии от варианта хирургического лечения нет ($p > 0,05$, критерий Хи-квадрат при сравнении всех групп между собой). Однако, выявлено, что наилучшие результаты безрецидивной выживаемости у пациентов, перенесших частичную гипофизэктомию ($p = 0,00032$, F критерий Кокса между первой и третьей группами пациентов, и $p = 0,00025$, F критерий Кокса между третьей и четвертой группами пациентов), при этом и частота рецидивов в третьей группе пациентов достоверно ниже ($p < 0,05$, точный критерий Фишера при сравнении групп между собой) (Рисунок 6).

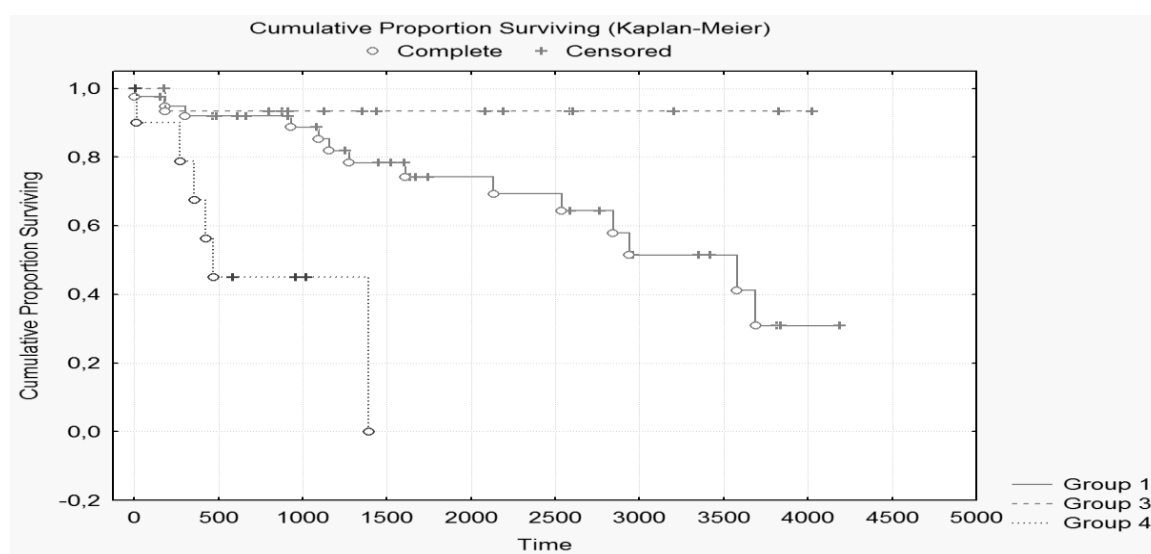


Рисунок 6 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость по группам пациентов, где: Group 1 – пациенты, которым выполнена селективная аденомэктомия, Group 3 – пациенты, которым выполнена частичная гипофизэктомия, Group 4 – пациенты, которым выполнено иссечение медиальной стенки кавернозного синуса

В анализе учитывались только пациенты, у которых была зафиксирована ремиссия после операции. Пациенты, у которых ремиссии не отмечалось в анализ не включены. Поскольку во второй группе не было зафиксировано ни одного рецидива, пациенты, входящие в эту группу, не включены в анализ безрецидивной выживаемости.

Эти данные несколько парадоксальны, поскольку опухоли у этих пациентов обладали местно инфильтративным ростом, поражая гипофиз, ввиду чего и была выполнена частичная гипофизэктомия. Однако это можно объяснить тем, что не всегда интраоперационно удается визуализировать инвазивный рост опухоли и даже при внешне неизменном ложе удаленной опухоли, там могут оставаться опухолевые клетки. Ожидаемого ухудшения эндокринологического статуса в виде развития вторичного гипотиреоза, гипогонадизма и дефицита СТГ у пациентов после частичной гипофизэктомии не произошло, а даже зафиксировано достоверно более редкая их встречаемость, нежели в группе пациентов, которым выполнена селективная аденомэктомия без какой-либо агрессии в сторону

гипофиза ($p < 0,05$, точный критерий Фишера при сравнении первой и третьей групп).

Немаловажным фактором хирургического лечения является продолжительность койко-дней после операции. Так, выявлено, что быстрее всего выписывались пациенты с эндоселлярными опухолями, которым выполнялась селективная аденомэктомия ($p = 0,04$, критерий Стьюдента между первой и второй группами). Средняя продолжительность койко-дней у пациентов, которым выполнена частичная гипофизэктомия оказалась на 1,7 дня выше. Однако, учитывая достоверную разницу в безрецидивной выживаемости и частоте эндокринных нарушений в пользу третьей группы цена в 1,7 койко-день выглядит невысокой.

Как и в хирургии гормонально-неактивных аденом гипофиза, наиболее частым осложнением стала назальная ликворея. При этом общая ее частота среди 111 пациентов составила 6,3%. Однако, выявлено, что в отличие от первой и третьей групп пациентов, среди пациентов второй группы интраоперационной ликвореи не зафиксировано, при этом у 3 из 7 возникла послеоперационная ликворея. В первой и третьей группах ситуация противоположная – частота интраоперационной ликвореи выше, нежели послеоперационной. Полученные данные можно трактовать особенностями операции – коагуляцией ложа удаленной опухоли, при которой возникает дефект капсулы гипофиза. При чем интраоперационно он не выявляется и дает о себе знать лишь в послеоперационном периоде в виде назальной ликвореи. В связи с этим стоит задуматься об обязательном интраоперационном проведении ликвородинамических проб при выполнении коагуляции ложа удаленной опухоли с целью снижения риска послеоперационной ликвореи.

При анализе эффективности различных режимов лучевого лечения БИК явных преимуществ между стереотаксической радиохирургией, фракционированной стереотаксической радиохирургией и стандартной фракционированной лучевой терапией не выявлено – частота ремиссии значимо не отличалась среди выделенных групп пациентов ($p > 0,05$, точный критерий Фишера при сравнении групп между собой). В среднем эффективность различных режимов в достижении ремиссии составила 64,91%, а суммируя с пациентами с частичной ремиссией – 82,5%. При этом стоит отметить, что каждый тип лучевого лечения применялся по определенным показаниям (размеры опухоли, расположение, взаимоотношения с окружающими структурами) и отсутствие различий в их эффективности указывает, на то, что каждый из них был правильно подобран для каждого больного. Выявлено увеличение частоты ремиссии с ходом времени от конца курса лучевой терапии (Рисунок 7).

Средний срок достижения ремиссии при этом значимо не отличался между группами пациентов ($p > 0,05$, тест Манна-Уитни при сравнении всех групп между собой). Также не выявлено влияния пола, возраста и исходного уровня АКТГ на наступление ремиссии ($p > 0,05$, точный критерий Фишера и критерий

Хи-квадрат для всех указанных признаков). Равно как и топографо-анатомические особенности не влияют на наступлении ремиссии ($p > 0,05$, точный критерий Фишера).

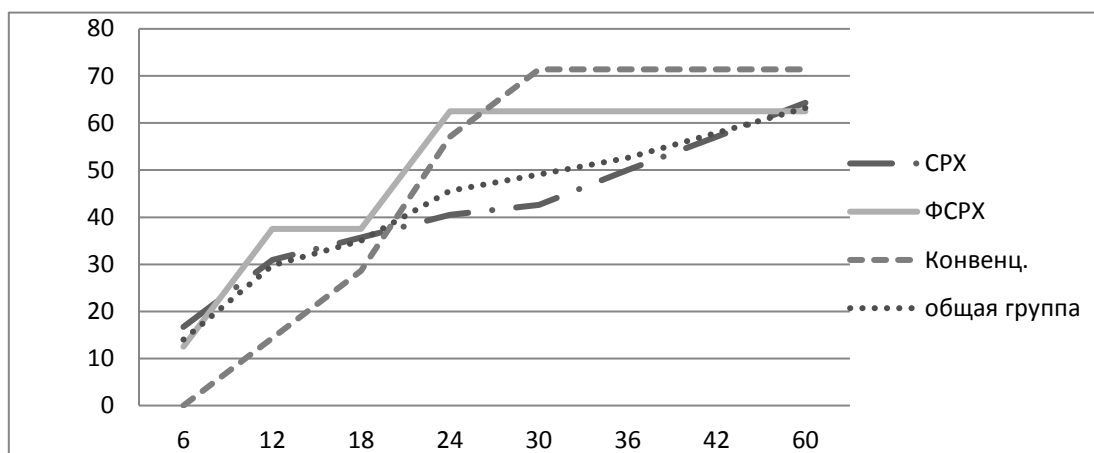


Рисунок 7 – Зависимость наступления ремиссии от срока и типа лучевого лечения

Помимо типа облучения проводилась оценка эффективности стереотаксической радиохирургии в зависимости от суммарной очаговой дозы. Для этого группа пациентов, прошедших лучевую терапию была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты ($n=18$), суммарная очаговая доза облучения у которых составила до 25 Гр. Во вторую подгруппу вошли пациенты ($n=24$), суммарная очаговая доза облучения у которых составила больше 25 Гр.

По данным проведенного статистического анализа выявлено, что пациенты с БИК, прошедшие радиохирургию в дозе 25 Гр и более имеют достоверно более низкую частоту развития ремиссии заболевания, чем пациенты, прошедшие лечение в дозе до 25 Гр ($p < 0,05$, точный критерий Фишера) (Рисунок 8)

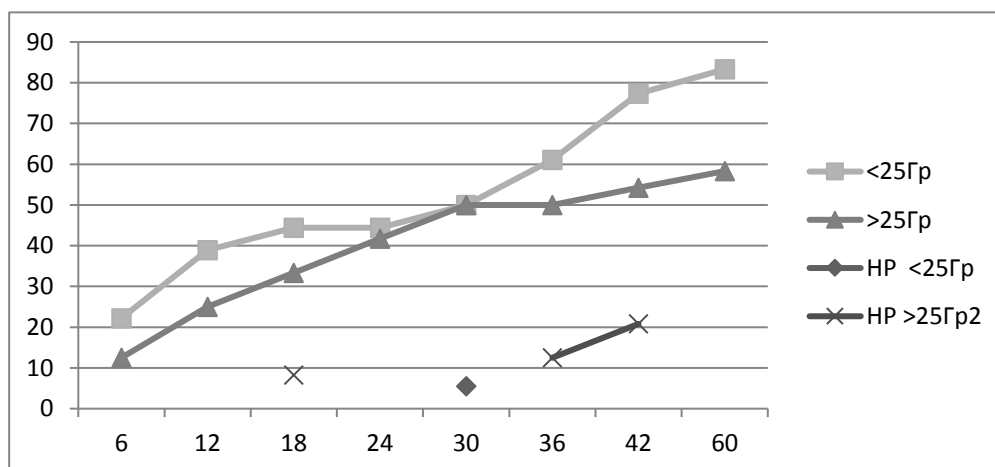


Рисунок 8 – Зависимость наступления ремиссии от срока от окончания курса радиохирургии. НР - неполная ремиссия

При сопоставлении медианы наблюдения пациентов достигших полной ремиссии (медиана 65 мес), частичной ремиссии (медиана 37 мес) и отсутствие ремиссии (медиана 12 мес), выяснилось, что анализируемые группы не однородны по времени наблюдения после радиохирургии.

При этом стоит отметить, что среднее значение глубины катамнеза в этих подгруппах пациентов различается на 30 месяцев (средний катамнез тех, кто получил меньше 25 Гр составил 72 месяца, а больше 25 Гр - 42 месяца). Возможно, при дальнейшем наблюдении результаты будут иные.

У пациентов в группе 25 Гр и более, медиана наблюдения после радиохирургии составила только 12 месяцев, что, вероятнее всего, является причиной отсутствия ремиссии заболевания у части пациентов в данной группе в настоящий момент времени. И напротив, у пациентов с полной ремиссией заболевания медиана наблюдения составила более 5 лет. У 10 пациентов после одного курса лучевого лечения за период наблюдения (в среднем через 12 месяцев) началось снижение уровня кортизола (неполная ремиссия). Дальнейший анализ эффективности лучевого лечения у этих пациентов может быть проведен при продолжении сбора катамнеза.

Для оценки безрецидивной выживаемости в отдельную группу выделены пациенты (n=46), у которых в различные сроки после лучевого лечения отмечено снижение уровня гормонов (Рисунок 9). Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 96,7%, трехлетняя - 92,6%, пятилетняя – 87,6%.

Также отдельно проанализирована БРВ групп пациентов, прошедших радиохирургическое лечение и фракционированное облучение (фракционная радиохирургия и стандартная лучевая терапия).

В группе пациентов, прошедших стереотаксическое радиохирургическое лечение, частота наступления полной ремиссии составила 64,28%, частота неполной ремиссии – 14,28%. Однолетняя и трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 95,5% (Рисунок 10)

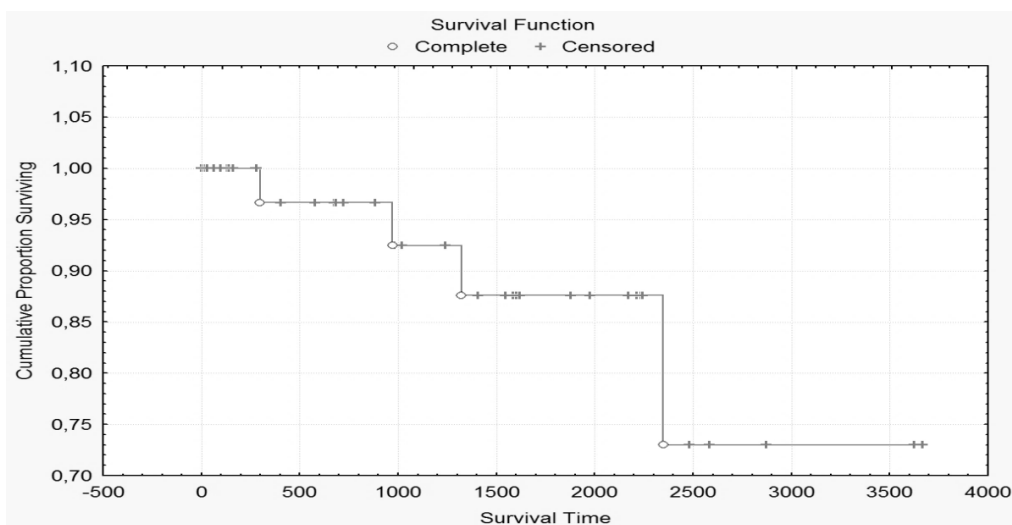


Рисунок 9 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость пациентов, у которых отмечено снижение уровня гормонов после лучевого лечения

При этом частота наступления полной ремиссии в этой группе составила 59,5%, частота неполной ремиссии – 19%.

Общая частота осложнений после лучевого лечения составила 28%. У двух пациентов после курса лучевого лечения возник парез мышц, иннервируемых отводящим нервом. При этом у одного из них до курса лучевого лечения (СОД 22,6 Гр) опухоль не выявлялась по МРТ (клинически ремиссии не отмечалось), а у второго были остатки опухоли в проекции кавернозного синуса со стороны будущего поражения отводящего нерва (СОД 54 Гр). При анализе осложнений выявлено, что облучение опухоли в проекции кавернозного синуса не приводит к развитию глазодвигательных нарушений даже при СОД, превышающих 25 Гр ($p > 0,05$, точный критерий Фишера). У 11 (22,9%) пациентов из 48, у которых до облучения не было признаков гипопитуитаризма, после лучевого лечения отмечено появление гипопитуитаризма в виде гипотиреоза и гипогонадизма. При этом различия между группами пациентов, распределенных по полученной СОД до 25 Гр и более 25 Гр не выявлено ($p > 0,05$, точный критерий Фишера). У 1 пациента возник стеноз сонной артерии после курса лучевого лечения СОД 55,8 Гр по поводу остатков опухоли эндоселлярной локализации. В группе пациентов, прошедших гипофракционную радиохирургию и стандартную лучевую терапию однолетняя безрецидивная выживаемость составила 100%, трехлетняя – 80% - (Рисунок 11). При этом частота наступления полной ремиссии составила 66,7%, частота неполной ремиссии – 26,7%.

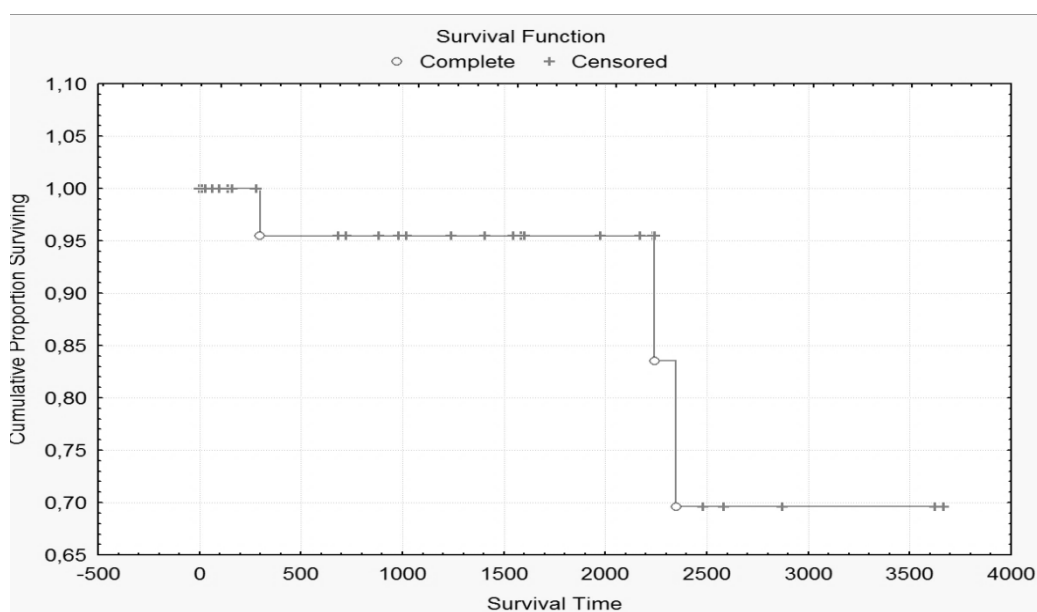


Рисунок 10 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость пациентов, прошедших стереотаксическую радиохирургию

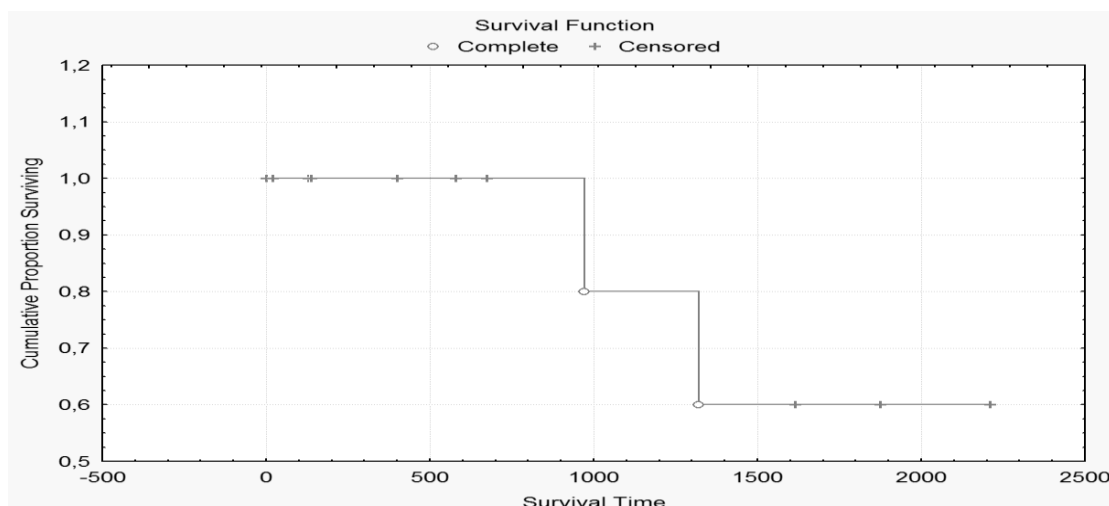


Рисунок 11 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость пациентов, прошедших гипофракционную радиохимию и стандартное облучение

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе общей совокупности пациентов, прошедших хирургическое лечение выявлено, что клиническая ремиссия наблюдалась у 117 (81,25%) пациентов. Однако, в ходе наблюдения у части пациентов (47) зафиксирован рецидив заболевания и в итоге лишь у 76,38% пациентов (110), прошедших различные виды лечения на момент сбора катамнеза зафиксирована ремиссия. У 34 (23,61%) пациентов, несмотря на все виды проведенного лечения, ремиссии не наблюдается, и они продолжают лечение. Анализ эффективности различных вариантов эндоскопического трансанзального удаления кортикотропином показал, что применяемые в настоящее время методики примерно одинаковы в достижении ремиссии с некоторым преимуществом в достижении ремиссии и частоте осложнений у частичной гипофизэктомии. Сравнение различных методов лучевой терапии также показало их примерно одинаковую эффективность, ввиду чего отдавать предпочтение тому или иному методу стоит в зависимости от технических возможностей клиники и временных возможностей пациента, поскольку явным преимуществом стереотаксической радиохимию, например, является проведение курса ЛТ в один сеанс, что значительно облегчает прохождение лечения для пациентов, особенно ослабленных болезнью. Однако, учитывая что ремиссии после лучевой терапии удается достичь лишь у 35-83% пациентов, следует продолжить поиск наиболее оптимального протокола лучевого лечения.

Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ВЫВОДЫ

1. Анализ эффективности различных вариантов хирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга продемонстрировал их сопоставимые результаты в достижении ремиссии (от 81,3 до 87,9%). Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 45,9% (из них 2/3 – транзиторные гормональные нарушения), летальных исходов не было.

2. Оптимальным вариантом хирургического лечения с точки зрения безрецидивной выживаемости и послеоперационных эндокринных нарушений является резекция аденомы гипофиза дополненная частичной гипофизэктомией – рецидив составил 3,4%, в то время как рецидив в группе пациентов, которым выполнена селективная аденомэктомия составила 33,3%, а в группе, которым выполнено иссечение медиальной стенки кавернозного синуса - 53,9% (разница статистически достоверная – $p < 0.05$, F критерий Кокса), частота эндокринных осложнений при этом также достоверно ниже в группе пациентов, которым выполнена частичная гипофизэктомия ($p = 0.0397$, точный критерий Фишера).

3. Частота рецидива заболевания после первичного хирургического лечения составила 41%. При этом выявлены факторы, статистически достоверно повышающие вероятность рецидива: мужской пол, продолжительность болезни более 12 месяцев до операции, размеры опухоли более 1 см, экстрааселлярное распространение опухоли, уровень АКТГ после операции выше 59 пг/мл.

4. После первичного хирургического лечения показатель 1-летней и 5-летней БРВ составил 87% и 54% соответственно. Однолетняя БРВ у пациентов, оперированных повторно ввиду рецидива составила 40%.

5. Лучевое лечение (стереотаксическая радиохирургия, гипофракционная радиохирургия и стандартная лучевая терапия) пациентов с рецидивом БИК или отсутствием ремиссии после хирургического удаления опухоли обеспечивает высокие показатели наступления полной ремиссии (64,9%) и неполной ремиссии (17,5%), а также однолетней, трехлетней и пятилетней безрецидивной выживаемости - 96,7%, 92,6%, и 87,6% соответственно.

6. В группе пациентов, прошедших стереотаксическое радиохирургическое лечение (из-за рецидива или отсутствия ремиссии), частота наступления полной ремиссии составила 64,28 %, частота неполной ремиссии – 14,28 %. Однолетняя и трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 95,5%.

7. В группе пациентов, прошедших гипофракционную радиохирургию и стандартную лучевую терапию (ввиду рецидива или отсутствия ремиссии), частота наступления полной ремиссии составила 66,7%, частота неполной ремиссии – 26,7%. Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 100%, трехлетняя – 80%.

8. Наиболее частым осложнением лучевого лечения является гипопитуитаризм (гипотиреоз, гипогонадизм), который развился в 28% случаев. В единичных случаях после лучевого лечения отмечались глазодвигательные нарушения (3,6%), а также в одном случае (1,8%) стеноз ВСА. Значимой разницы в развитии осложнений при применении различных видов лучевого лечения не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью снижения вероятности рецидива при болезни Иценко-Кушинга наиболее оптимальным является:

1. В ходе эндоскопического трансназального удаления аденомы гипофиза (кортикотропиномы) выполнять частичную гипофизэктомию с захватом опухолевой ткани и области перифокально пораженного гипофиза.
2. При прорастании опухолью медиальной стенки кавернозного синуса ее оптимально иссекать.
3. Наиболее оптимальным является выполнение операции в сроки ранее, чем 12 месяцев от начала заболевания.
4. В случае развития рецидива заболевания возможно использование всех доступных протоколов и типов лучевого лечения в зависимости от топографических особенностей поражения и возможностей клиники.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на внедрение современных технологий и методик в лечение болезни Иценко-Кушинга, результаты лечения остаются не идеальными, что требует дальнейшего совершенствования как хирургического пособия, так и лучевого. С набором клинического материала станут более очевидными преимущества и недостатки тех или иных методик хирургического и лучевого лечения. Целесообразным является внедрение протоколов более строгого контроля результатов лечения пациентов для наиболее объективной их оценки и соответственно выявления лучших из них. Перспективным является разработка методик интраоперационного определения остатков опухоли для наиболее радикального их удаления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абдали, А. Современные принципы диагностики и консервативного лечения болезни Иценко-Кушинга / Л.И. Астафьева, Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2020. – № 10. – С. 67-79.
2. Abdali, A. Modern Methods of Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy for the Treatment of Cushing Disease / L.I. Astafieva, Yu. Yu. Trunin, A. V. Golanov et al. // **Neurology India.** – 2020. - Vol. 68, №. 7. – P. 129–133.
3. Абдали, А. Применение стереотаксической радиохирургии и радиотерапии в лечении болезни Иценко - Кушинга / Л.И. Астафьева, Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2020. - №. 11. – С. 57-65.
4. Абдали, А. Применение различных вариантов эндоскопического трансфеноидального удаления кортикотропином с целью повышения частоты и длительности ремиссии / Л.И. Астафьева, Ю.Ю. Трунин, Калинин П. Л и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2021. - №. 2. – С.143-152.
5. Абдали, А. Водно-электролитные нарушения после трансфеноидального удаления опухолей гипофиза / Л.И. Астафьева, А. Эммануель, И.С. Рагаб Авад и

соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2020. – №. 5. – С. 17-24.

6. Abdali, A. Internal Carotid Artery Injury in Transsphenoidal Surgery: Tenets for Its Avoidance and Refit—A Clinical Study / D. Usachev, O. Sharipov, A. Abdali et al. // **Brain Sci.** – 2021. – № 11. – P. 99. – Режим доступа:<https://doi.org/10.3390/brainsci11010099>.

7. Абдали, А. Гигантские аденомы гипофиза, алгоритм выбора метода лечения: хирургическое, медикаментозное, радиологическое / Р.В. Абдельхафез, Е.Г. Чмутин // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2019. - №. 5. – С. 66-69.

8. Абдали, А. TSH-secreting pituitary adenomas: clinical and morphological characteristics and outcomes after surgical treatment / Л.И. Астафьева, А. Абдали, Г.Е. Чмутин // **Материалы VI Российско-Японского симпозиума нейрохирургов; Япония.** – 2018. – С. 1-2.

9. Абдали, А. Transsphenoidal resection of pituitary adenomas in patients with McCune-Albright syndrome: Literature review and presentation of two clinical cases / М. А. Кутин, П. Л. Калинин, Г.Е. Чмутин, Л. И.Астафьева // **Материалы VI Российско-Японского симпозиума нейрохирургов; Япония.** – 2018. – С. 3-4.

10. Абдали, А. Одномоментное трансназальное и транскраниальное удаление рецидивирующей опухоли гипофиза с целью максимальной декомпрессии зрительных нервов / П.Л. Калинин, М.А. Кутин, А.А. Голанов и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2019. - №. 6. – С. 75-84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БИК –билезнь Иценка кушиега

ВНН – вторичная надпочечниковая недостаточность

ГКС – глюкокортикостероиды

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХИ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

КПНКС – катетеризация пещеристых и нижних каменных синусов

КРГ - кортикотропин-рилизинг гормон

КТ – компьютерная томография

Ме - медиана

МРТ – магнитно-резонансная томография

СД – сахарный диабет

СО – стандартное отклонение