

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

На правах рукописи

АБДАЛИ АШРАФ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ  
ИЦЕНКО-КУШИНГА

14.01.18 – нейрохирургия

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Калинин Павел Львович

кандидат медицинских наук

Трунин Юрий Юрьевич

Москва

2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 ВВЕДЕНИЕ .....	13
1.2 Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга.....	14
1.3 Диагностика болезни Иценко-Кушинга .....	17
1.4 Лечение болезни Иценко-Кушинга .....	21
1.5 Современные аспекты хирургического лечения болезни Иценко- Кушинга .....	24
1.6 Стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия в лечении .....	35
Болезни Иценко-Кушинга .....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
2.1 Общая характеристика участников исследования и дизайн исследования.....	43
2.2. Характеристика пациентов с аденомами гипофиза .....	44
2.3 Распределение больных по размеру аденом гипофиза .....	46
2.4 Распределение пациентов в зависимости от топографо-анатомической конфигурации опухоли .....	48
2.5 Клиническая картина .....	48
2.6 Методы диагностики (клинико-лабораторные, инструментальные).....	49
2.7 Иммуногистохимическое и гистологическое исследование операционного материала .....	53
2.8 Протокол ведения пациентов.....	53
2.9 Анализ эффективности различных вариантов хирургического лечения ..	54

2.10 Лучевая терапия кортикотропином.....	57
2.11 Анализ катамнестических данных .....	60
2.12 Методы статистического анализа.....	61
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	62
3.1 Анализ результатов лечения общей совокупности пациентов.....	62
3.2 Анализ результатов эффективности различных вариантов хирургического лечения .....	74
3.3 Анализ результатов эффективности различных вариантов лучевого лечения .....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	98
ВЫВОДЫ .....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	138

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БИК –биолезнь Иценка кушиегга

ВНН – вторичная надпочечниковая недостаточность

ГКС – глюкокортикостероиды

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХИ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

КПНКС – катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов

КРГ - кортикотропин-рилизинг гормон

КТ – компьютерная томография

Me - медиана

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМЦ – нарушение менструального цикла

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография - компьютерная томография

СД – сахарный диабет

СКСМ – свободный кортизол в суточной моче

СО – стандартное отклонение

ТСА – трансфеноидальная аденомэктомия

ЭХЛА – электрохемилюминисцентный анализ

18F-ФДГ – 18F-фтордезоксиглюкоза

USP8 – ген убиквитин-специфической протеазы 8

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы

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 гормонально 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 [256] и чаще всего симптомы проявляются в возрасте 10 лет [Kanter A.S. 2005, Newell-Price J Besser M, Grossman A.T.P. 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 der2009, Ragel B.T.2004].

Нелеченные 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.& R.C.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 V.M.K.2008, Bora S.K.2020, Martínez Ortega A.J.2019, Miller J.W.1993, Newell-Price J Grossman AB, Nieman LK. B.X., Pivonello R De Leo M, Lombardi G, D.M.M.C., Tritos N.A.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 V.M.K.2008, Miller J.W.1993,

Newell-Price J Grossman AB, Nieman LK. B.X., Pivonello R De Leo M, Lombardi G, D.M.M.C., Tritos N.A.2019].

С целью оптимизации протоколов хирургического лечения в мире ведется постоянный поиск наилучших хирургических стратегий в лечении БИК. Так, ряд авторов предпочитает выполнять селективную аденомэктомию, 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 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.

## 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 лечения положительно влияют такие факторы как продолжительность болезни более 12 месяцев до лечения, размеры опухолей более 10 мм, экстракеллярный 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 диссертационного исследования

Работа основана на ретроспективном анализе результатов лечения пациентов с БИК с использованием различных эндоскопических трансназальных трансфеноидальных 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 нейро-онкологического отделения НМИЦ нейрохирургии. Для оценки эффективности различных типов лучевого лечения, проводившихся 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  $p < 0,05$ .

## 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 невысокая, что указывает на ее безопасность, при этом значимой разницы в развитии осложнений при различных типах лучевого лечения не выявлено.

## Достоверность результатов исследования

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

## 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».

### Апробация работы

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.

### 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 рисунок. В списке литературы содержится 258 источников, в том числе 7 отечественных и 251 иностранных авторов. Текст диссертации изложен на 141 листах машинописного текста.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 ВВЕДЕНИЕ

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 гормонально 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 Giralardi F Cavagnini F.M.M., 2003; Raappana A., 2010; Tjörnstrand A., 2014]. Так, средний возраст 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., Besser M., Grossman A T.P., 1998; Pecori Giralardi F., Cavagnini F M.M., 2003].

Практически все кортикотропиномы являются доброкачественными (лишь 1 из 1000 способна к метастазированию) [Klaauw A.A. van der2009, Ragel B.T.2004].

Нелеченные 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, Colao A.1999], а 5-летняя выживаемость

составляет лишь 50% [Clayton R.N.2010, Plotz CM K.A.I.& R.C.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].

## 1.2 Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга

Первое сообщение о болезни Иценко-Кушинга датируется 1924 годом, в котором российский врач Николай Михайлович Иценко сообщил о двух пациентах с клинической картиной гиперкортицизма [Reschini A., 1991]. Клиническая картина основывается на нарушении функции гипоталамо-гипофизарной оси, что также было описано в 1932 году Harvey Cushing [Mehta G.U., 2012]. Увеличение секреции АКТГ приводит к хроническому повышению уровня кортизола и вызывает развитие эндогенного гиперкортицизма [Григорьев А.Ю., 2011], что в свою очередь при длительном воздействии приводит к мульти-системной патологии, включающей поражение сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения, инфекционные осложнения и психические нарушения [Magiakou M.A., 1994; Kanter A.S., 2005; Kelly W.F., 1996; Lonser R.R., 2013; Newell-Price J., Besser M., Grossman A.T.P., 1998; Newell-Price J., Grossman A.B., Nieman L.K., Pecori Giralardi F., Cavagnini F M.M., 2003; Vilar L., 2010].

Сердечно-сосудистые заболевания представляют самое серьезное осложнение и являются основной причиной смерти пациентов с БИК [Feelders R.A.2012]. Риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается из-за сопутствующих патологических процессов, таких как висцеральное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия [Leo M. De, 2010; Mancini T., 2004]. Основы патологических процессов, приводящих к сердечным заболеваниям в настоящее время изучены недостаточно. Некоторые авторы предполагают, что аномальная геометрия левого желудочка может быть связана с увеличением массы левого желудочка при гиперкортицизме, что приводит к диастолической дисфункции сердца [Muiesan M.L., 2003; Pereira A.M., 2010; Toja P.M., 2012]. Также было

обнаружено нарушение симпатовагального баланса сердечного ритма вследствие гиперкортицизма, что в свою очередь обуславливает аритмии, ишемию и инфаркт миокарда [Barahona M.-J., 2013; Fallo F., 2009].

Основным патологическим процессом в стенке сосудов при БИК является атеросклероз, который в основном наблюдается в коронарных и церебральных сосудах [Baykan M., 2007; Faggiano A., 2003]. Так, было установлено, что толщина интимы-медии сонной артерии при БИК значительно выше, что является предпосылкой к развитию атеросклеротических бляшек [Faggiano A., 2003]. При этом процесс развития атеросклеротических бляшек не останавливается при ремиссии основного заболевания, что подтверждает пожизненный повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с БИК [Faggiano A., 2003].

Артериальная гипертензия, обуславливающая развитие сердечно-сосудистых осложнений [Feelders R.A., 2012], встречается у 55-85% пациентов с БИК. Ее причиной является чрезмерный уровень кортизола, вызывающего активацию минералокортикоидных рецепторов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, что наряду с повышенной реактивностью вазоконстрикторов и сниженной реактивностью к сосудорасширяющим воздействиям, а также с повышенным сердечным выбросом и периферическим сопротивлением (из-за повышенной чувствительности к катехоламинам) приводит к развитию артериальной гипертензии [Isidori A.M., 2015; Magiakou M.A., 2006].

Несмотря на то, что в системе гемостаза при гиперкортицизме обнаружены нарушения, механизм их развития, в частности протромботического состояния, не изучен. Нарушения гемостаза были описаны у 54% пациентов с БИК, и примерно у 10% пациентов случаются связанные с этим осложнения [Feelders R.A., 2012]. Предполагается, что избыток кортизола при БИК стимулирует синтез некоторых факторов свертывания крови, таких как фибриноген, фактор фон Виллебранда ингибитора активатора плазминогена, что в свою очередь приводит к гиперкоагуляции и предрасполагает к тромбоемболическим осложнениям [Boscaro M., 2002; Predrag M., 2012; Trementino L., 2010].

Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с БИК связан с метаболическим синдромом [Pivonello R., 2005], в развитии которого ключевую роль играет гиперкортицизм из-за развития висцерального ожирения и нарушения толерантности к глюкозе [Chanson P., 2010].

Распространенность дислипидемии, ведущей к ожирению, у пациентов с БИК составляет 38–71% [Feelders R.A., 2012]. Дислипидемия в основном представлена гиперхолестеринемией, с постоянно повышенным уровнем ЛПНП и периодически пониженным уровнем ЛПВП, и реже гипертриглицеридемией [Arnaldi G., 2010]. Патологический механизм дислипидемии является многофакторным, включающим прямое и не прямое действие избытка кортизола на липолиз, выработку и обмен свободных жирных кислот, синтез липопротеинов и накопление жира в печени [Arnaldi G., 2010].

Ожирение у пациентов с БИК чаще всего является центральным и характеризуется висцеральным ожирением с основной локализацией в брюшной полости [Newell-Price J.2006]. Развитие ожирения связано с регулирующей функцией глюкокортикоидов на дифференцировку, функцию и распределение жировой ткани. Центральный характер ожирения связан, по всей видимости, с повышенным уровнем 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (11 $\beta$ -HSD), которая отвечает за взаимное превращение гормонально-активного кортизола в неактивный кортизон и обнаруживается в больших концентрациях именно в сальниковых областях [Iwona J Bujalska Ms.].

Распространенность нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у пациентов с БИК колеблется между 21-64% и 20-47% соответственно и снижается при ремиссии заболевания [Feelders R.A., 2012; Pivonello R., 2010]. Нарушение метаболизма и более высокий уровень глюкозы при болезни Кушинга приводит к диабету, с которым зачастую трудно справиться из-за необходимости комплексного терапевтического подхода, включающего препараты, снижающие уровень глюкозы, специально предназначенные для улучшения чувствительности к инсулину, и основного лечения, которое включает препараты, снижающие



уровень кортизола, потому что именно он оказывает контролирующее влияние на метаболизм глюкозы [Munir A., 2010].

Инфекционные заболевания, наряду с сердечно-сосудистой патологией, являются одной из основных причин смерти при БИК из-за некупируемого сепсиса [Clayton R.N., 2010]. Восприимчивость к инфекции при БИК обусловлена прямым влиянием гиперкортицизма на иммунную систему, вызывающего иммуносупрессию, что связано с влиянием глюкокортикоидов на транспорт и функцию лейкоцитов и иммунных клеток [Silverman M.N., 2012, Wurzbarger M.I., 1986]. Пациенты с БИК подвержены вирусным, бактериальным, паразитарным и грибковым инфекциям, которые представляют собой типичные оппортунистические инфекции, которые и приводят к развитию сепсиса [Hofmann V.M., 2008; Langlois F., 2017].

Нейропсихиатрические расстройства, в частности, тяжелая депрессия и генерализованные тревожные расстройства диагностируются у 54-81% пациентов с БИК и представляют собой серьезное осложнение, трудно поддающееся лечению вне ремиссии основного заболевания. Они приводят к значительному ухудшению качества жизни и могут привести к суициду [Feelders R.A., 2012; Pereira A.M., 2010].

### 1.3 Диагностика болезни Иценко-Кушинга

Диагностика БИК является самой сложной среди всех аденом гипофиза.

При дифференциальной диагностике первостепенным является исключение ятрогенных причин синдрома гиперкортицизма, а уже следующим шагом является проведение подтверждающих тестов и нейровизуализация.

С помощью лабораторных тестов возможно выявить избыточную секрецию кортизола, подтвердить суточную вариацию секреции АКТГ и кортизола и выявить нарушение механизма отрицательной обратной стимуляции гипоталамуса. Также важно, чтобы тесты подтверждения и скрининга проводились в условиях отсутствия стресса, что позволит избежать ложноотрицательных

результатов из-за неспецифической стимуляции надпочечников [Budyal S., 2014]. Более половины пациентов с БИК имеют микроаденомы диаметром менее 5 мм, и только 10% являются достаточно большими, способными оказывать масс-эффект на экстрацеллярные структуры [Pivonello R., 2015; Hofmann B.M., 2008; Masopust V., 2017; Woo Y.S., 2005], в связи с чем большинство случаев БИК выявляется при наличии именно клинической картины гиперкортицизма [Langlois F.2017].

В норме секреция кортизола является пульсирующей - рано утром уровень кортизола находится на максимуме в диапазоне от 180-700 нмоль/л и на минимуме ночью (<100 нмоль/л). Из-за того, что при БИК нормальная суточная секреция кортизола нарушается, тестирование методом случайного сбора крови не рекомендуется [Newell-Price J. 1995; Zheng G. 2020].

Одним из наиболее чувствительных тестов БИК является анализ суточной мочи на свободный кортизол [Newell-Price J., 2009; Nieman L.K. 2008]. Превышение нормального диапазона (> 90 мкг/дл) в сутки свидетельствует о положительных результатах. При выполнении этого теста должен учитываться уровень креатинина в моче и объем мочи, потому что у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации уровень свободного кортизола может быть ложно высоким [Nieman LK, 2008].

Поскольку уровни кортизола в сыворотке и слюне коррелируют, а в физиологических условиях концентрация кортизола в сыворотке достигает минимума в полночь и поздней ночью, для снижения стрессовой нагрузки на пациента вечерний уровень кортизола оптимально анализировать именно в слюне. Чтобы получить достоверные результаты, слюну следует собирать в 23:00 и 24:00. Уровни, превышающие 0,13 мкг/дл (3,6 нмоль/л), свидетельствуют о положительных результатах [Elamin M.B., 2008; Newell-Price J. et al., 1998]. Чувствительность и специфичность этого теста составляет около 95% [Newell-Price J., 1995].

Для определения уровня поражения (гипоталамо-гипофизарная система или эктопических очаг) необходимо оценивать уровень АКТГ, который повышается при локализации патологического процесса в гипофизе и находится в норме или

снижается при эктопическом характере заболевания [Arnaldi G. 2003; Newell-Price J Besser M, Grossman A T.P.1998]. Для проведения подобной дифференциальной диагностики необходимо использовать дексаметазоновые тесты.

У здоровых людей, вследствие активации механизма отрицательной обратной связи после введения дексаметазона уровень АКТГ в крови снижается. У пациентов с БИК этот эффект нивелирован из-за нарушения механизма отрицательной обратной связи и уровень кортизола остается выше 1,8 мг/дл (50 нмоль/л) [Arnaldi G.2003, Newell-Price J et al., 1998]. Для проведения этого теста пациенту перорально вводится 1 мг дексаметазона между 23:00 и 24:00, а сывороточный кортизол измеряется между 08:00 и 09:00 на следующий день.

Также, для подтверждения АКТГ-зависимого характера гиперкортицизма, можно использовать большую дексаметазоновую пробу, так как аденома гипофиза с большей вероятностью продемонстрирует подавление секреции АКТГ в ответ на введение больших доз дексаметазона, в то время как эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, не обладает такими свойствами [Chrousos G.P.,1984; Hermus A.R.,1986; Liddle G.W., 1960; Newell-Price J et al., 1998; Nieman L.K.,1989]. В этом тесте после введения 8 мг высокой дозы дексаметазона приблизительно в 80% случаев БИК секреция кортизола снижается до 50% или даже ниже, чего не происходит при эктопических поражениях [Findling J.W., 1991; Hermus A.R., 1986; Nieman L.K., 1989]. У большинства пациентов с БИК секреция АКТГ может стимулироваться с помощью кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и десмопрессина [Pecori Giraldi F., 2001; Reimondo G., 2003]. Для проведения теста внутривенно вводят 100 мкг КРГ после голодания, и в случаях, когда уровни АКТГ и кортизола в сыворотке повышаются более чем на 50% в течение 30 минут после введения, можно говорить о наличии БИК [Pecori Giraldi F., 2001].

Центральную роль в клинической диагностике БИК играют нейровизуализационные методы исследования – МРТ, КТ, ПЭТ. Однако, несмотря на достижения в области рентгенологии, до 20 % кортикотропином не визуализируется при помощи МРТ, даже с контрастным усилением [Kakade H.R., 2014; Tritos N.A.,

2011]. Более 90% кортикотропином являются микроаденомами размерами до 5 мм [Jagannathan J., 2009; Lonser R.R., 2013]. У пациентов с подозрением на аденому гипофиза методом выбора является обзорная или прицельная МРТ, выполненная до и после внутривенного контрастирования [Корниенко В.Н., 2009]. Для выявления микроаденом оптимальной является динамическая МРТ после болюсного внутривенного контрастирования, метод которой основан на задержке контрастного вещества в опухолевой ткани при его элиминации из ткани гипофиза [Bashari W.A., 2019].

Одной из особенностей диагностического поиска АКТГ-секретирующих микроаденом гипофиза (их визуализация наиболее затруднительна вследствие маленького размера – в среднем, около 5 мм) является ценность использования постконтрастных быстрых импульсных последовательностей на основе градиентного эха с очищением (например, fast spoiled gradient echo - FSPGR) [Grober Y., 2018; Masopust V., 2017].

По своим МР-характеристикам аденомы гипофиза чаще всего имеют гетерогенный гипо- или изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях и умеренно гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях. В ряде случаев возможно выявление компримированной ткани гипофиза [Корниенко В.Н.2009, Patel V.2020].

Помимо стандартных анатомических режимов, важную диагностическую информацию несут диффузионно-взвешенные изображения с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), которые входят в стандарт обследования пациента и могут быть полезны в диагностике инфаркта или апоплексии гипофиза [Bashari W.A., 2019], уточнения наличия кистозных участков в объемном образовании [Kunii N., 2007] и раннего выявления остаточных фрагментов опухоли [Hassan H.A., 2018].

Применение нативной КТ для диагностики БИК в настоящее время имеет ограниченные показания и может быть полезно для определения изменений костной ткани в рамках дифференциальной диагностики, например, для выявления гиперостоза и петрификатов при менингиомах [Buttrick S., 2017]. При

макроаденомах гипофиза турецкое седло может подвергаться деструкции, которая хорошо видна на КТ [Yang B.T.2010].

В случаях отсутствия МР-признаков аденомы гипофиза возможен селективный забор крови из нижних каменистых синусов, где повышенный АКТГ по сравнению с периферической кровью подтвердит диагноз БИК. Этот тест является одним из наиболее важных тестов для дифференцировки БИК от вторичного эктопического поражения и ранее предполагали его 100% точность [Findling J.W. 1991; Oldfield E.H., 1991]. Недавно, однако, было признано, что диагностическая точность этого теста находится в диапазоне 95% [Findling J.W., 2004; Kaltsas G.A., 1999; Sharma S.T., 2011]. Когда соотношение уровней АКТГ в центральной и периферической крови выше, диагноз БИК подтверждается. Для определения латеропозиции опухоли при МР негативном ее характере определяют разницу АКТГ в каменистых синусах и при превышении ее более чем в 1,4 раза отображает латерализацию опухоли [Oldfield E.H.,1991].

#### 1.4 Лечение болезни Иценко-Кушинга

Лечение БИК является одной из самых сложных задач в эндокринологии. Лечение первой линии является трансфеноидальное удаление опухоли [Swearingen B., 1999]. В качестве второй линии лечения существует несколько вариантов: повторное хирургическое лечение, облучение, медикаментозное лечение и двухсторонняя адреналэктомия [Dang C.N., 2007; Devin J.K., 2004; Aranda G., 2015; Patil C.G., 2008; Biller B.M.K., 2008; Boschetti M., 2006].

##### Современная медикаментозная терапия болезни Иценко-Кушинга

Медикаментозная терапия, как правило, не используется в качестве лечения первой линии, а применяется либо после безуспешного хирургического лечения (в том числе, в случае невозможности проведения последнего), либо на фоне лучевого лечения, либо при рецидивах заболевания [Hamrahian A.H., 2014].

В настоящее время для лечения БИК используются 3 группы препаратов в зависимости от уровня их воздействия: центрального действия, влияющие на

клетки опухоли гипофиза, блокирующие надпочечники и антагонисты глюкокортикоидных рецепторов.

I группа: препараты центрального действия

К этой группе относятся пасиреотид (мультилигандный аналог соматостатина) и каберголин (агонист дофамина). Пасиреотид одобрен Европейским агентством лекарственных средств (англ. European Medicines Agency, EMA) и управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA) для лечения БИК. Аналоги соматостатина (препараты, ингибирующие высвобождение СТГ) действуют на уровне клеток опухоли гипофиза, ингибируя секрецию АКТГ, а также секрецию СТГ, пролактина и тиреотропина, а на уровне желудочно-кишечного тракта ингибируют высвобождение инсулина, глюкагона и полипептида поджелудочной железы [Batista D.L., 2006; Hofland L.J., 2005]. Пасиреотид имеет в 40 раз более высокую аффинность к рецепторам SSTR5, которые являются доминирующим типом рецепторов, экспрессируемых кортикотропиномами, что обуславливает их высокую активность [Batista D.L., 2006; Bruin C. de 2009; Hofland L.J., 2005; Nielsen S. 2001]. Результаты лечения зависят от дозировки препаратов, так, дозировка 600 или 900 мкг дважды в день в виде подкожных инъекций у 9% и 44% пациентов соответственно, приводит к уменьшению опухоли и нормализации уровня кортизола в моче [Colao A. 2012; Simeoli C. 2015].

В наиболее длительном проспективном исследовании Petersenn S. и соавт. на 162 пациентах с персистирующим/рецидивирующим гиперкортицизмом или выявленной БИК *de novo* эффективность лечения пасиреотидом в нормализации уровней АКТГ и кортизола в крови отмечалась через 3 месяца от начала лечения и сохранялась в течение 60 месяцев лечения. Т.о. пасиреотид обеспечил устойчивое биохимическое и клиническое улучшение БИК [Petersenn S., 2017].

Основными осложнениями терапии пасиреотидом являются желчекаменная болезнь, гипергликемия, декомпенсация сахарного диабета, что требует дополнительной сахароснижающей терапии [Bertagna X. 2018]. Гипергликемия является одним из основных побочных эффектов лечения пасиреотидами и может

развиться или ухудшиться примерно в 75% случаев [Colao A., 2012; Fleseriu M. 2012; Chanson P. 2014; Powell M., 2009].

Эффективность каберголина в последнее время пересмотрена в сторону снижения [Nieman L.K., 2015; Pivonello R., 2009; Burman P. 2016; Stefaneanu L., 2001]. Каберголин используется в дозах 0,5-5 мг в неделю. Несмотря на то, что в настоящее время каберголин не одобрен FDA для лечения БИК, продолжаются исследования по его применению, как в монотерапии, так и в схемах комбинированной терапии [Auriemma R.S., 2015]. Эффективность терапии каберголином составляет порядка 40% [Pivonello R., 2009, 2004]. Наиболее частым осложнением является артериальная гипотония [Pivonello R., 2009, 2004].

В исследовании R. Pivonello с соавт. сообщалось, что нормализация свободного кортизола в суточной моче при использовании каберголина в средней дозе 3,5 мг была достигнута в 35% случаев примерно через 2 года лечения [Pivonello R., 2009]. В другом исследовании показана нормализация свободного кортизола в суточной моче в 25% случаев в течение 6 месяцев при использовании каберголина в средней дозе от 2 до 3 мг в неделю [Vilar L., 2010].

II группа: препараты, ингибирующие синтез гормонов надпочечниками

Для лечения БИК используются препараты, ингибирующие синтез гормонов надпочечниками: кетоконазол, метирапон, митотан и этомидат [Fleseriu M. 2012, Nieman L.K. 2015, Gadelha M.R. 2014]. Терапия этими препаратами применяется в основном при подготовке к хирургическому или лучевому методам лечения или при отсутствии ремиссии гиперкортицизма.

По данным литературы кетоконазол является наиболее широко используемым препаратом для лечения БИК [Castinetti F., 2008]. Кетоконазол, являющийся противогрибковым препаратом, был одобрен ЕМА в 2014 году для лечения БИК. В ретроспективном исследовании Castinetti с соавт. эффективность и безопасность кетоконазола изучали у 200 пациентов в качестве первичного лечения в начальной дозе 200 мг с повышением до 600 - 1200 мг в день. В этом исследовании было установлено, что у 49,3% пациентов отмечалась нормализация уровня свободного кортизола в моче, у 25,6% отмечалось снижение уровня

свободного кортизола в моче на 50% и у 25,4% изменений не наблюдалось [Castinetti F., 2014].

В недавнем исследовании, проведенном на 200 пациентах, терапия кетоконазолом привела к нормализации свободного кортизола в моче в течение 24 часов у 49% пациентов [Katznelson L., 2014]. Одним из существенных побочных эффектов кетоконазола является гепатотоксичность, которая встречается примерно в 13% случаев [Castinetti F.2008, Espinosa-de-Los-Monteros A.L.2017, Daniel Moncet 1 Fabian Pitoia, Silvia B Katz, Maria A Rossi, Oscar D Bruno D.J.M.2007, Greenblatt H.K.2014]. Также встречаются такие побочные эффекты как повышение уровня печеночных трансаминаз в крови, диспепсию, головную боль, крапивницу, кожный зуд.

III группа: препараты, блокирующие глюкокортикоидные рецепторы

Для лечения БИК также используются блокаторы глюкокортикоидных рецепторов. Мифепристон представляет собой синтетическое стероидное антипрогестагенное лекарственное средство, не обладающее гестагенной активностью [Bertagna X., 1984]. В 3-й фазе многоцентрового исследования эффективности и безопасности мифепристона при лечении эндогенного гиперкортицизма у 50 % из 87% отмечена положительная динамика [Fleseriu M., 2012; Katznelson L., 2014]. В России этот препарат для лечения БИК не зарегистрирован.

## 1.5 Современные аспекты хирургического лечения болезни Иценко- Кушинга

Хирургическое удаление опухоли гипофиза признано золотым стандартом из-за немедленного устранения гиперкортицизма в большинстве случаев, что является явным преимуществом по сравнению со всеми другими методами лечения, где результат достигается в течение 1-24 месяцев [Bertagna X., 2018].

Первая аденомэктомия у пациента с БИК была выполнена Н. Nafziger в 1933 году [Mehta G.U., 2012], и с тех пор хирургическое лечение остается золотым стандартом в лечении БИК [Bertagna X.2018]. До 70-х годов XX века основным доступом в лечении аденом гипофиза был транскраниальный, но после внедрения



трансфеноидальной хирургии в начале 20 века Шофлером, первый используется лишь в случае гигантских опухолей [Bertagna X., 2018] и в качестве дополнительного этапа при недоступности опухоли эндоскопическому трансназальному удалению [Iglesias P., 2018; Youssef A.S., 2005]. В исследовании, проведенном P. Ravindran с соавт. было показано, что использование транскраниальных доступов требуется лишь в 5% случаев [Pratheesh R., 2013].

В опубликованных сериях из центров, обладающих большим опытом в лечении БИК, ремиссия после успешной операции, как сообщается, составляет 70-90% в случаях микроаденом и около 50-65% у пациентов с макроаденомами [Blevins L.S., 2009]. Частота рецидивов 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 [Blevins L.S., 2009].

Трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза может быть выполнено двумя различными методами: микроскопическим и эндоскопическим [Powell M., 2009; Swearingen B., 2012]. В работе А.Ю. Григорьева с соавт., не было выявлено существенной разницы в частоте ремиссии и осложнений при применении эндоскопической и микроскопической методики [Григорьев А.Ю., 2011]. В исследовании, проведенном Komotar R. и соавт проводилось сравнение эндоскопической эндоназальной трансфеноидальной резекции с микроскопическим трансназальным трансфеноидальным и транскраниальным доступами при опухолях размером более 4 см в диаметре. Было показано, что ремиссия заболевания чаще достигается при использовании эндоскопического трансназального удаления (47,2%) по сравнению с микрохирургическим трансназальным (30,9%) и транскраниальным (9,6%) доступами [Komotar R.J., 2012]. L. Broersen и соавт. в 2018 году провели метаанализ литературных данных по сравнению эндоскопических и микроскопических трансфеноидальных операций по поводу БИК с точки зрения хирургического исхода (ремиссия, рецидив и смертность) и частоты осложнений. В анализ было включено 97 статей с 6695 пациентами (5711

из которых оперированы микроскопическим и 984 эндоскопическим методом). Ремиссия заболевания достигнута у 80% пациентов из группы, оперированных микроскопически, и у 79.2%, оперированных эндоскопически. Рецидив составил около 10%, а смертность составила <0,5% в обеих группах. Для микроаденом результаты были сопоставимы между обоими методами, а для макроаденом - процент пациентов с ремиссией был выше после эндоскопической хирургии (76,3% против 59,9%), а процент рецидивов был ниже после эндоскопической хирургии (1,5 против 17,0%) [Broersen L.H.A., 2018].

В целом, трансфеноидальное удаление опухоли приводит к ремиссии в 68-95% случаев, при этом результаты зависят от размеров, топографо-анатомических особенностей опухоли, опыта нейрохирурга, продолжительности наблюдения и критериев ремиссии [Chandler W.F., 2016; Fomekong E., 2009; Valassi E., 2010].

Таким образом, исходя из мирового опыта, становится ясно, что оптимальным методом хирургического лечения кортикотропином является эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление опухоли.

#### Особенности хирургического удаления кортикотропином

В последние 40 лет было проведено много различных исследований, посвященных сравнению эффективности трансфеноидального микрохирургического, эндоскопического и транскраниального доступов, однако исследований, фокусирующихся на деталях хирургического удаления опухоли крайне мало [Ciric I. 1985, Hardy J. 1971, 1976, Jagannathan J. 2009]. Эти исследования в основном охватывают индивидуальный хирургический опыт разных хирургов. Комплексное исследование, основанное на анализе различных вариантов удаления аденом гипофиза при БИК, в литературе не представлено.

Принимая во внимание общепринятую моноклональную гипотезу происхождения аденом гипофиза, после успешной полной резекции частота рецидивов должна быть низкой. Однако, при БИК примерно у 50% пациентов достигается немедленная ремиссия, и у 20-30% из пациентов с первичной ремиссией отмечается рецидив в течение первых 5 лет после оперативного вмешательства даже в узкоспециализированных центрах хирургии гипофиза в руках опытных

хирургов [Aranda G., 2015; Hofmann B.M., 2008; Laws E.R., 2001; Mampalam T.J., 1988; Nieman L.K., 2002; Patil CG. et al., 1994; Styne D.M., 1984].

Существует несколько вариантов хирургического лечения с точки зрения объема удаления тканей: удаление исключительно опухоли (аденоэктомия), резекция половины железы (геми-аденогипофизэктомия) или полная резекция передней доли гипофиза (полная передняя гипофизэктомия) [Biller B.M.K., 2008; Newell-Price J., 2006]. Последние два варианта используются чаще в тех случаях, когда поражение не выявится на предоперационных снимках и интраоперационно при лабораторно подтвержденной БИК, в том числе при проведении селективного забора крови из нижних каменистых синусов [Beauregard C., 2002; Hur K.Y., 2015; Miller J.W., 1993].

В соответствии с литературными данными, могут быть выделены три особенности в хирургическом лечении аденом гипофиза:

- 1) Удаление микро- и макроаденом, имеющих псевдокапсулу.
- 2) Удаление микро- и макроаденом без псевдокапсулы.
- 3) Удаление эктопических поражений, расположенных в экстраселлярной области [Ciric I., 1985; Hardy J., 1971, 1976; Hofmann B.M., 2008; Jagannathan J., 2009; Laws E.R., 2001; Mampalam T.J., 1988; Styne D.M., 1984].

Удаление микро- и макроаденом, имеющих псевдокапсулу

Наличие псевдокапсулы в аденомах гипофиза было впервые описано R Costello в начале 1930-х годов [Costello R.T., 1930]. Псевдокапсула образуется вследствие сжимающего воздействия опухоли на нормальную железу, и к окончанию процесса она представлена слоями сжатой гипофизарной ткани, окружающей аденому и, таким образом, гематологически и физически отделяет аденому от нормальной ткани гипофиза. Сохранение псевдокапсулы позволяет выполнять интракапсулярную резекцию опухоли (Рисунок 1) [Jagannathan J., 2009; Oldfield E.H., 2006].

Использование псевдокапсулы в качестве хирургической плоскости может быть применено при аденомах более 1 мм и не более 20 мм, поскольку при опухолях менее 1 мм отсутствует достаточное сжатие прилегающих нормальных

тканей гипофиза, из которых формируется псевдокапсула, а при больших опухолях происходит сжатие всего гипофиза [Oldfield E.H., 2006].

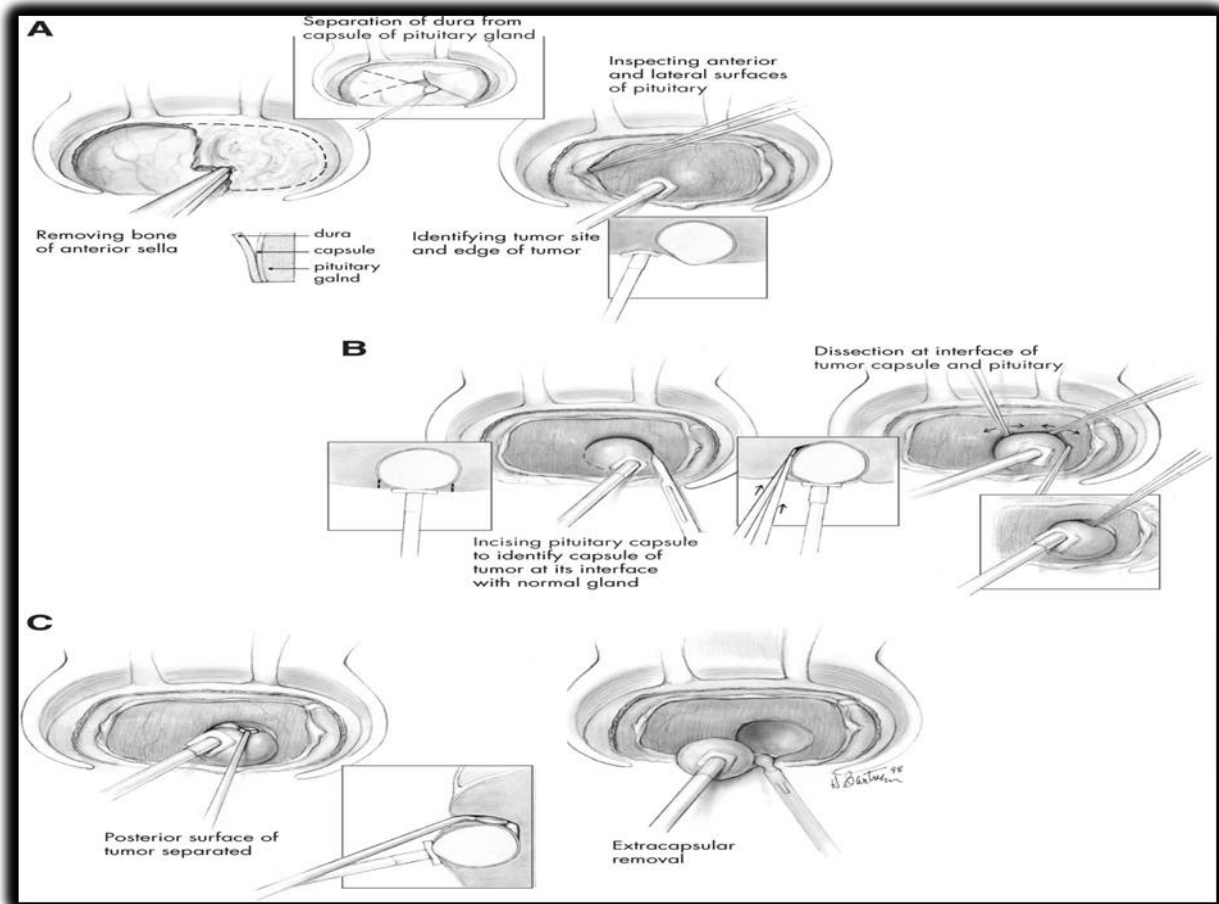


Рисунок 1 – Изображение из работы Oldfield E. с соавт [Oldfield E.H., 2011] демонстрирует пошаговую процедуру обнаружения и резекции микроаденом при БИК.

А – слева. Широкая трепанация дна турецкого седла, которая простирается спереди от *tuberculum sella* и до медиальных отделов кавернозных синусов. На этой стадии стараются не коагулировать твердую мозговую оболочку, потому что коагуляция может маскировать ориентиры микроаденомы - выпячивание на поверхности железы или изменение цвета ТМО

А – справа. Использование ватной палочки после вскрытия ТМО позволяет выявить любой локальный выступ ткани, по которому можно определить локализацию опухоли

Б. Чтобы начать диссекцию между псевдокапсулой и опухолью проводится линейный разрез нормальной ткани максимально близко к опухоли. Затем с помощью микропинцета определяется слой между псевдокапсулой и опухолью и начинается выделение опухоли.

В. На последнем этапе опухоль удаляется единым блоком

Частота ремиссии при удалении опухолей, имеющих псевдокапсулу, с применением описанной методики, достигает 98% [Jagannathan J. 2009; Monteith S.J., 2012; Watson J.C., 1998].

Удаление микро- и макроаденом, не имеющих псевдокапсулу

Считается, что при увеличении размеров кортикотропиномы более 20 мм, перенос кислорода путем диффузии в клетки опухоли становится недостаточным и возникает гипоксия, которая стимулирует неоангиогенез [Cohen A.B., 2009; Lloyd R.V., 2003]. Наиболее важным регулятором ангиогенеза является индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1 - Hypoxia-inducible factor 1-alpha) [Schito L., 2016]. HIF-1, в конечном итоге, способствует образованию трубчатых структур и вызывает целенаправленное прорастание новообразованных сосудов в гипоксические зоны растущей опухоли [Schito L., 2016]. В областях, где происходит неоваскуляризация, происходит разрыв между некоторыми опухолевыми клетками, и, таким образом, во время неоваскуляризации формируются не только новые сосуды, но и факторы, стимулирующие деградацию внеклеточного матрикса [Lloyd R. V2003]. Из-за этого высвобождаются различные ферменты, которые не только действуют локально, прокладывая путь для проникновения в сосуды, но также могут диффундировать в матрицу опухолевых клеток и в анатомические структуры, окружающие опухоль. Следовательно, неоваскуляризация приводит к риску деградации нормальной перипопухолевой ткани, в которую происходит миграция опухолевых клеток [Mete O., 2012]. Большинство кортикотрофных аденом являются небольшими и неинвазивно-растущими [George D.H., 2003].

Однако, около 15% кортикотрофных аденом являются макроаденомами, проникающими в соседние структуры, такие как кости, ТМО, черепно-мозговые нервы [George D.H., 2003; Asa S.L., Love S, Ellison DW, 2008]. Поскольку такие опухоли имеют агрессивный характер роста, во многих случаях нет четких границ, которые могут помочь дифференцировать край опухоли, что соответственно сопряжено с более высокой частотой рецидива [George D.H., 2003; Asa S.L., Love S, Ellison DW, 2008].

В литературе представлен ряд исследований, описывающих результаты хирургического лечения в зависимости от степени резекции перитуморозных тканей [George D.H., 2003; Asa S.L., Love S., Ellison D.W., 2008].

Удаление опухоли, инфильтрирующей только гипофиз

Поскольку в таких случаях инвазия опухолью ограничивается только перитуморальным ложем, важно провести его тщательный осмотр. Обычно хирурги пытаются полностью удалить такое поражение, чтобы в околоочаговых областях не сохранилось остатков, но в недавнем исследовании была предложена коагуляция перитуморальной ткани. Это исследование было проведено Chen S. с соавторами в 2018 году. В нем были изучены результаты хирургического лечения 79 пациентов на основе использования двух типов хирургических методов: резекции и коагуляции перитуморозной ткани и резекции без коагуляции перитуморозной ткани [Chen S., 2019]. У 35 пациентов была выполнена коагуляция перитуморозной ткани, из них у 30 (85.7%) достигнута ремиссия. У 44 пациентов коагуляция перитуморозной ткани не выполнялась, и у 41 (93.2%) из них достигнута ремиссия, на основании чего авторами был сделан вывод об эффективности методики.

Удаление необнаруженной по МРТ до операции опухоли, однако выявленной интраоперационно

Как указано выше, в случаях отсутствия МР-признаков аденомы гипофиза возможен селективный забор крови из нижних каменистых синусов, где повышенный АКТГ по сравнению с периферической кровью подтвердит диагноз БИК.

Для интраоперационного обнаружения опухоли широко вскрывают твердую мозговую оболочку (ТМО) и осматривают обнажившийся гипофиз. В ряде случаев опухоль выходит на поверхность и визуализируется сразу. В других случаях необходимо учитывать латерализацию уровня АКТГ в каменистых синусах с целью поиска опухоли с правильной стороны. Сначала выполняется вертикальный разрез железы на стороне повышенного АКТГ, затем, при неудаче, выполняется аналогичный разрез с противоположной стороны. В последнюю

очередь выполняется горизонтальный разрез. При обнаружении опухоли выполняется ее удаление с учетом наличия псевдокапсулы. По данным различных авторов данная методика эффективна в 80-90% случаев [Carr S.B. 2018, Yamada S. 2012].

Удаление опухоли, не обнаруженной по МРТ до операции и во время операции

В литературе представлены данные о хирургическом лечении БИК при отсутствии опухоли по данным МРТ на основании положительных результатов забора крови из каменистых синусов [Reppucci M.L.2016]. В 10-15% случаев во время операции опухоль не обнаруживается даже в центрах, обладающих большим опытом. Алгоритма действия в подобных случаях не представлено. В исследовании, проведенном Steven B. с соавт. было высказано предположение, что резекция двух третей гипофиза в подобных случаях может быть эффективной хирургической стратегией. Следует отметить, что этот подход был предложен на основе их собственного хирургического опыта и использован у 22 из 161 пациента, у которых не было выявлено опухоли во время операции. Из 22 пациентов у 81,8% отмечена ремиссия заболевания, что оправдывает использование подобной методики [Carr S.B., 2018].

Удаление опухолей, распространяющихся в кавернозный синус

В течение долгого времени было ясно, что инфильтрация опухолью окружающих тканей является наиболее частой причиной для возникновения рецидива аденом гипофиза всех типов, и инвазия кавернозного синуса является наиболее распространенной. Кавернозный синус представляет собой сложную область, включающую сосудисто-нервные структуры [Rhoton J., 2009], что обуславливает низкую радикальность удаления опухолей этой локализации. В систематическом анализе, проведенном Jefferson.G было сообщено, что при распространении опухоли в кавернозный синус она может инфильтрировать все ткани вплоть до адвентиции ВСА и черепных нервов [Jefferson G., 1954].

Во время операции в подобных случаях подсказку о вовлечении медиальной стенки кавернозного синуса может дать тщательный осмотр ложа опухоли при

рассечении бокового края передней доли гипофиза. Если опухоль проходит через капсулу бокового края железы в медиальную стенку кавернозного синуса, то в таких случаях хирург должен сделать еще один шаг, чтобы исследовать последнюю и также иссечь ее в случае выявления инфильтрации [Nishioka H., 2014].

В работе Y. Nagatac соавт., посвященной гормонально-активным опухолям, инфильтрирующим медиальную стенку кавернозного синуса у 14 пациентов (12 с БИК и 2 с акромегалией) была удалена медиальная стенка кавернозного синуса. Автор отметил, что выявление инфильтрации медиальной стенки кавернозного синуса достаточно трудная задача и предложил во всех случаях распространения опухоли до медиальной стенки производить ее иссечение [Nagata Y., 2019].

Схожие выводы были представлены H. Nishioka и др. Также авторы доказали, что вовлечение кавернозного синуса является значимым, независимым предиктором неблагоприятных исходов, и что удаление опухоли вместе с медиальной стенкой кавернозного синуса является эффективным и безопасным методом для повышения вероятности ремиссии [H. Nishioka 2014].

В случае распространения опухоли до латеральной стенки синуса с вовлечением ВСА и черепных нервов, дополнением к хирургическому лечению является лучевая терапия [Oldfield E.H., 2014]. Однако и в этих случаях необходима максимально возможная резекция опухоли с целью повышения шансов на ремиссию заболевания [Castinetti F., 2009; Colao A., 2006; Jenkins P.J., 2006; Oldfield E.H., 2014].

#### Удаление эктопических очагов, расположенных параселлярно

Эктопическими аденомами гипофиза являются опухоли, которые не связаны с интраселлярной железой или стеблем гипофиза [Pluta R.M.1999]. Наличие эктопических поражений при БИК встречается чаще по сравнению с другими гормонально-активными аденомами. У большинства пациентов с эктопическими экстраселлярными аденомами имеется сопутствующий синдром пустого турецкого седла [Mason R.B., 1997; Pluta R.M., 1999; Hou L., 2002; Thomas T., 2013; Koutourousiou M., 2017]. Поскольку клетки передней доли гипофиза



развиваются эмбриологически из остатков клеток мешка Ратке, это может привести к росту аденомы где-либо близко к средней линии между слизистой оболочки глотки и турецким седлом, и в очень редких случаях рост наблюдается в области кавернозного синуса [Koizumi M., 2011; Pluta R.M., 1999; Trementino L., 2010]. Hou L. и соавторы сообщили о 65 случаях эктопических аденом, описанных в литературе. Основным местом расположения опухоли была клиновидная пазуха и наддиафрагмальное пространство [Trementino L. 2010], а наиболее распространенным типом эктопических аденом были кортикотропиномы (39%) и пролактиномы (28,1%) [Hou L.2002].

Удаление латероселлярных опухолей представляет собой достаточно трудную задачу с заведомо высокой частотой рецидива заболевания [Ohnishi T., 2000; Pluta R.M., 1999]. В работе Koutourousiou M. в 2016 году было обнаружено 12 случаев расположения микроаденом в кавернозном синусе. Автор отметил, что наиболее оптимальным доступом в подобных случаях является эндоскопический трансназальный, который позволяет широко исследовать кавернозный синус без хирургических осложнений [Koutourousiou M., 2017]. Одним из этапов оперативного лечения при этом является иссечение медиальной стенки кавернозного синуса с последующим ее гистологическим исследованием [Koutourousiou M., 2017].

#### Осложнения хирургического лечения

Несмотря на то, что трансфеноидальная эндоскопическая хирургия произвела революцию в лечении опухолей гипофиза, из-за сложной анатомии и высокой плотности критично важных структур трансфеноидальная хирургия все еще несет существенный риск осложнений [Prete A.,2017].

Основные осложнения, возникающие после хирургического вмешательства, подразделяются на две категории: хирургические и эндокринные. Наиболее серьезные из них (гематомы, снижение зрения, ликворея) возникают в течение 24-48 часов после операции. Менингит, гидроцефалия, синуситы и носовые кровотечения могут возникать в течение 1-3 недель после операции [Loh J.A., 2007; Woodmansee W.W., 2015].

Зрительные нарушения после трансназального удаления аденом гипофиза возникают в 0,43—2,4% случаев. Основной причиной этого осложнения является интраоперационная травма зрительных нервов, их ишемия либо компрессия зрительных путей гематомой или фрагментами пластического материала [Magro E., 2016; Wang F., 2015]. Глазодвигательные нарушения встречаются в 0,68-11,1% случаев [Carrabianca P., 2002; Koutourousiou M., 2013].

Из эндокринных осложнений основными являются гипопитуитаризм, который встречается в 5-25% случаев [Ciric I., 1997; Roelfsema F., 2012] и водно-электро-литные нарушения – встречаются примерно в 25% случаев [Loh J.A., 2007]. У 30% пациентов диагностируется транзиторный несахарный диабет и у 3-5% он принимает постоянный характер [Astaf'eva L.I., 2017]. Частота гипонатремии при этом составляет 4-12% [Cote D.J.2016]. Ведущей причиной гипонатриемии в послеоперационном периоде считается синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и сольтеряющий синдром [Astaf'eva L.I., 2016]. Частота развития назальной ликвореи после удаления аденом гипофиза составляет 0,6-16,7% [Jang J.H., 2016; Koutourousiou M., 2013], менингит при этом развивается у 0,6-7,1% пациентов (в среднем 2%) [Gondim J.A., 2011; Magro E., 2016]. Грозным осложнением является развитие абсцесса хиазмально-селлярной области, частота чего составляет 0,2-0,6% случаев [Jain KС. et al., 1997]. При эндоскопическом трансназальном удалении кортикотропином структура и частота осложнений, связанных непосредственно с операцией, не отличается. Однако, R. Claytоn с соавт., проанализировав 61 исследование, посвященных удалению кортикотропином, обнаружили периоперационную смертность в диапазоне от 0 до 7,1%, при этом им не удалось найти значимой разницы уровня смертности между удалением микроаденом и макроаденом. Наиболее распространенными причинами смерти в периоперационном периоде были инфаркт миокарда, пневмония, менингит [Clayton R.N., 2010]. Столь высокая периоперационная смертность, по мнению авторов, объясняется повышенными рисками сердечно-сосудистых осложнений, нарушением репаративной регенерации и подавлением иммунной системой [Clayton R.N., 2010].

## 1.6 Стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия в лечении Болезни Иценко-Кушинга

Лучевые методы лечения БИК применяются преимущественно в качестве «второй линии» при неполном удалении опухоли и отсутствии ремиссии заболевания, при возникновении рецидива, а также при невозможности хирургического лечения [Мельниченко Г.А., 2015].

Использование лучевого лечения для лечения БИК имеет долгую историю. Первая попытка лечения БИК с помощью радиотерапии была проведена Harvey Cushing, вслед за которым Alfred Pattison имплантировал в гипофиз радиоактивный изотоп радона [Pan L., 1998].

Современные стереотаксические методы лучевого лечения, включающие радиохирургию, гипофракционное и стандартное фракционное облучение, обеспечивают максимально локальное конформное воздействие на опухоль при минимальной нагрузке на окружающие здоровые ткани.

При планировании лучевого лечения необходимо применение современных методов нейровизуализации.

Показания к лучевому лечению БИК следующие:

- 1) отсутствие ремиссии БИК после аденомэктомии, при отсутствии визуализации опухоли на послеоперационных МРТ и исключения эктопической продукции АКТГ;
- 2) нерадикальное удаление инвазивно растущей опухоли;
- 3) профилактика синдрома Нельсона после проведения двусторонней адреналэктомии (в некоторых случаях); лучевое лечение позволяет предотвратить прогрессирующий рост кортикотропиномы в ответ на снижение ингибирующего влияния кортизола;
- 4) наличие противопоказаний к проведению первичного нейрохирургического лечения;
- 5) отказ пациента от нейрохирургического лечения [Mehta G.U., 2017; Kevin, S., 2011; Starke R.M.,2010].

Наибольшую сложность в лечении представляет рецидив БИК, в этом случае основным методом является проведение повторной аденомэктомии, которая, однако, сопряжена с более высокой частотой рецидивов в сравнении с первичным нейрохирургическим лечением, а также с другими осложнениями: развитием пангипопитуитаризма, постоянной формы несахарного диабета и более высоким риском интраоперационной ликвореи. Лучевое лечение рецидива БИК эффективно почти у 2/3 пациентов, но также имеет осложнения, которые описаны ниже [Castinetti F., 2019; Shepard M.J., 2018].

#### Стереотаксическая радиохирургия в лечении БИК

В настоящее время наиболее широко в лечении БИК используются СРХ на линейных ускорителях (Linac, Кибер-нож), Гамма-ноже или протонном ускорителе, которые обеспечивают как контроль опухолевого роста, так и достижение гормональной ремиссии [Bunevicius A. 2019; Castinetti F., 2019; Pan L., 1998].

#### Гамма-нож

Первым аппаратом для СРХ был Гамма-нож (GK; Elekta, Стокгольм, Швеция), разработанный шведским нейрохирургом L. Leksell в 1951 году [Shih H.A., 2008]. Высокая доза облучения доставляется с высокой точностью к внутричерепной мишени за один сеанс. Этот современный метод СРХ эффективен в лечении пациентов с БИК, и частота ремиссии по данным разных авторов достигает 35-83% случаев [Castinetti F., 2019, 2009]. В одном из крупнейших современных исследований, которое включало 278 пациентов, ремиссия гиперкортицизма отмечена в 64% случаев в течение 10-летнего периода наблюдения. При этом средняя продолжительность достижения гормональной ремиссии БИК составила 14,5 месяцев [Mehta G.U. 2017; Pivonello R., 2015; Mehta GU, 2017; Shepard M.J., 2018].

У пациентов с тяжелым неконтролируемым гиперкортицизмом в некоторых случаях возможно одновременное применение СРХ и адреналэктомии [Hughes J.D., 2019].

В литературе мало данных об использовании СРХ в качестве основного метода лечения. В исследовании G.U. Mehta с соавт. 22 пациентам с БИК

проведена стереотаксическая гипофизэктомия, при этом ремиссия гиперкортицизма наблюдалась у 68% пациентов [Mehta G.U., 2017].

#### Стереотаксическая радиохирургия на основе линейного ускорителя

Данных об использовании линейных ускорителей в лечении БИК немного. В исследовании, проведенном P.J. Wilson, при сравнении результатов лечения на линейном ускорителе было показано, что этот метод обеспечивает лучший контроль роста опухоли (у 83% пациентов) в сравнении с конвенциональным облучением (46% пациентов) и более быстрое наступление эффекта. При анализе в среднем через 66 месяцев (диапазон 0–183,6 мес) биохимическая ремиссия отмечалась у 5,6% пациентов (на основании уровня кортизола в крови) и у 22,2% пациентов (на основании уровня свободного кортизола в суточной моче). Кроме того, у 25 и 36,1% пациентов отмечено биохимическое улучшение на основании уровня кортизола в крови или уровня свободного кортизола в суточной моче, соответственно [Wilson P.J., 2014]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности этого метода СРХ в лечении БИК в сравнении с лечением на установках гамма-ножа и кибер-ножа.

#### Кибер-нож

Кибер-нож – это роботизированная стереотаксическая система, изобретенная Adler J.R. в 1987 году, в которой линейный ускоритель имеет 6 степеней свободы для осуществления безрамного стереотаксического облучения мишеней любой локализации [Adler Jr. J.R., 1997]. В силу большей распространенности гормонально-неактивных аденом гипофиза, кибер-нож широко используется после нерадикального их удаления [Brooke Swearingen B.M.K.V., 2011]. Возможные осложнения аналогичны другим методам СРХ (наиболее часто это развитие гипопитуитаризма) [Sheehan J.M., 2000].

В настоящее время имеется мало данных об использовании Кибер-ножа для лечения БИК. В исследовании JM Moore лечение БИК на аппарате Кибер-нож проводилось в качестве адьювантной терапии у пациентов с отсутствием ремиссии или рецидивом гиперкортицизма. Ремиссия гиперкортицизма была

достигнута у 4 пациентов (57,1%) в среднем через 12,5 месяцев после облучения [Moore J.M., 2018].

### Протонная терапия

Это вид излучения с использованием протонов – частиц с высокой энергией. В результате физического планирования протоны высвобождают высокую энергию излучения непосредственно в мишени. Таким образом, лучевая нагрузка на окружающие здоровые ткани значительно снижается [Brooke Swearingen В.М.К.В., 2011]. Протонная терапия может быть выполнена в режиме радиохирургии или фракционированного облучения. Аппараты для протонной терапии очень дороги и их сложное обслуживание доступно не везде, при этом стоимость лечения протонной терапии на порядок выше, чем на линейном ускорителе и гамма-ноже. Клинические центры протонной терапии в мире немногочисленны, но частота их возрастает [Shih H.A., 2008]. В литературе представлены ограниченные данные о применении протонной терапии при лечении БИК. В исследовании, проведенном Н. Joshua с соавт, с участием 38 пациентов с диагнозом БИК и синдрома Нельсона, у 52% пациентов отмечена гормональная ремиссия заболевания в среднем через 18 месяцев (5-49 месяцев) после лечения. Однако у всех этих пациентов развился гипопитуитаризм. По данным МРТ в среднем через 62 месяца (диапазон 20-136) не было выявлено развития вторичных опухолей [Petit J.H., 2008]. В исследовании, проведенном в России, 98 пациентов с БИК получали протонную терапию в дозе 80-90 Гр. Из них в 90% случаев отмечена ремиссия заболевания. При этом у большинства из них (94% пациентов) через 5 лет после проведенного лечения сохранялась стойкая ремиссия [Marova E.I., 1987]. В исследовании DA. Wattson с соавт. представлены результаты протонной терапии 144 пациентов, в том числе 74 пациентов с БИК, с последующим периодом наблюдения в среднем 52 месяца (от 6 до 247,2). Ремиссия гиперкортицизма была достигнута у 54% пациентов в среднем через 32 месяца. Контроль опухолевого роста достигнут у 98% пациентов. Появление гипопитуитаризма отмечено у 45% и 62% пациентов через 36 и 60 месяцев, соответственно. У одного пациента развился парез III нерва с последующим

регрессом, у 3 пациентов наблюдались эпилептические (височно-лобные) приступы [Wattson D.A., 2014].

#### Фракционная стереотаксическая радиотерапия

Методы фракционной стереотаксической радиохирургии (ФСРХ) используются при невозможности применения радиохирургического лечения у пациентов с крупными аденомами гипофиза, сопровождающихся компрессией зрительных путей [Iwata H., 2016; Katznelson L., 2014].

ФСРХ проводится за 3-33 фракции с суммарной очаговой дозой 21-59,4 Гр. Можно сказать, что ФСРХ, в отличие от конвекционной лучевого лечения, обеспечивает более локальное лучевое воздействие с минимальной нагрузкой на окружающие здоровые ткани, снижая риск развития отдаленных лучевых осложнений [Budyal S., 2014; Kim J.O., 2013; McTyre E., 2017; Minniti G., 2016].

Данные о применении ФСРХ в лечении БИК в литературе крайне малочисленны. В исследовании P. Colin с соавт. (2002), включающем 12 пациентов, которые прошли ФСРХ после нейрохирургического лечения, гормональная ремиссия отмечена у 9/12 пациентов (75%) в среднем через 29 месяцев после лечения, в 56% случаев ремиссия сохранялась в течение последующего периода наблюдения. В этом исследовании не было отмечено развития гипофизарного дефицита или других лучевых осложнений [Colin P., 2002].

В исследовании S. Budyal с соавт. (2014), включающем 20 пациентов с персистирующим гиперкортицизмом после хирургической аденомэктомии, при использовании современной ФСРХ (LINAC) в средней дозе 45 Гр, которая была подведена за 25 фракций, контроль опухолевого роста составил 95% при среднем периоде наблюдения 37,5 месяцев (в диапазоне от 12 до 144 мес), гормональная ремиссия была отмечена у 75% больных через 20 мес наблюдения [Budyal S., 2014].

#### Осложнения лучевого лечения терапии при лечении БИК

Несмотря на появление современных методов лучевого лечения, существует риск постлучевых осложнений, в том числе и при лечении БИК: развитие гипопитуитаризма, повреждение нервов и сосудов, злокачественная

трансформация доброкачественной или появление вторичной (радиоиндуцированной) опухоли [Shih H.A., 2008].

#### Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм является наиболее часто встречающимся осложнением лучевого лечения опухолей гипофиза и коррелирует с продолжительностью периода после лучевого лечения. Эти осложнения встречаются в 29,7% случаев (по данным разных авторов от 0 до 69% случаев) в среднем через 31 месяц (диапазон 4-132 месяца) после проведения СРХ лечения. Эти показатели несколько ниже, чем частота осложнений после применения традиционного лучевого лечения (38,4% случаев, в диапазоне от 0 до 58%) [Ahmed S.R., 1984; Littley M.D., 1990; Minniti G., 2007; Vicente A., 1991]. Частота гипопитуитаризма увеличивается в более длительный период после облучения и через 10 лет может возрасти до 50-54% случаев [Molivoslova N.N., 2011]. При развитии гипопитуитаризма необходима соответствующая гормональная заместительная терапия. Возможность выделения гипофиза из общей структуры опухоли при планировании лучевого лечения позволяет снизить лучевую нагрузку на него и минимизировать риск развития гипопитуитаризма.

#### Лучевые повреждения зрительных путей

Несмотря на уменьшение частоты лучевого повреждения зрительных путей при современных методах лучевого лечения, это осложнение встречается в случаях превышения уровня толерантности зрительных путей к лучевому воздействию. Для снижения частоты возникновения этого осложнения, максимально допустимая разовая доза на зрительные пути не должна превышать диапазон 6-10 Гр в режиме радиохирургии. Лучевое повреждение других черепно-мозговых нервов встречается редко, но может произойти повреждение нервов, расположенных в кавернозных синусах при облучении опухоли с латероселлярным распространением. Пациенты с повторным облучением, исходным повреждением зрительных нервов, с сахарным диабетом, сосудистыми нарушениями, вероятно, имеют более высокий риск лучевого повреждения зрительных нервов [Girkin C.A., 1997; McArdle C.B., 1987; Rahn T., 1980; Stafford S.L., 2003].



### Радиоиндуцированные опухоли

Связанные с облучением вторичные (радиоиндуцированные) опухоли являются редким явлением. Их частота значительно снизилась при внедрении современных стереотаксических методов облучения. Более старые методы облучения приводили к развитию радиоиндуцированных опухолей в 2-3% случаев через 10-20 лет после лучевого лечения. Наиболее распространенными среди них были глиомы и менингиомы. Недавно было проведено большое многоцентровое исследование для анализа частоты вторичных внутричерепных злокачественных новообразований и злокачественной трансформации доброкачественных опухолей после лучевого лечения с использованием современных методов стереотаксической радиохирургии. В это исследование были включены 14168 пациентов, перенесших СРХ лечение по поводу различных доброкачественных новообразований. Было показано, что риск злокачественной трансформации первичной опухоли или появления вторичной (радиоиндуцированной) опухоли остается низким и аналогичен риску развития опухолей ЦНС в популяции [Wolf A., 2019].

### Редкие осложнения лучевого лечения

В литературе описан постлучевой некроз височных долей, преимущественно после использовании обычного конвенционального лучевого лечения. Повреждение головного мозга при применении современных стереотаксических методик описывается менее чем в 1% случаев. Эти случаи могут быть как клинически бессимптомными, так и сопровождаться ухудшением состояния пациента. Риск развития локального лучевого повреждения выше при проведении повторного облучения.

К редким осложнениям лучевого лечения также относится стеноз внутренней сонной артерии.

В анализе 331 случая гормонально-активных и неактивных аденом гипофиза, леченных с использованием традиционного метода лучевого лечения, сообщалось о 5, 10 и 20-летнем риске инсульта в 4, 11 и 21% случаев соответственно. Частота инсульта была выше в 4,1 раза в сравнении с общей

популяцией [Brada M.,1999; Shih H.A., 2008]. В работе M. Sherlock с соавт. при обследовании 501 пациента с акромегалией, прошедших курс стандартного лучевого лечения и развившимся постлучевым гипокортицизмом, было обнаружено значительное увеличение стандартизированного коэффициента смертности по сравнению с популяцион-ным. Увеличение смертности было связано с цереброваскулярными осложне-ниями [Shih H.A., 2008].

Таким образом, несмотря на достижения современной нейрохирургии, лучевого лечения и казалось бы обширной изученности БИК, частота рецидива заболевания остается на достаточно высоком уровне. Это требует продолжения изучения и совершенствования всех известных методов лечения, в первую очередь хирургического, поскольку он является основополагающим в лечении данной категории пациентов. Представленная работа посвящена анализу эффективности современных методов хирургического и лучевого лечения, с целью их оптимизации.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика участников исследования и дизайн исследования

Проанализированы 144 истории болезни пациентов, 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. 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, проводившихся 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 (Рисунок 2).

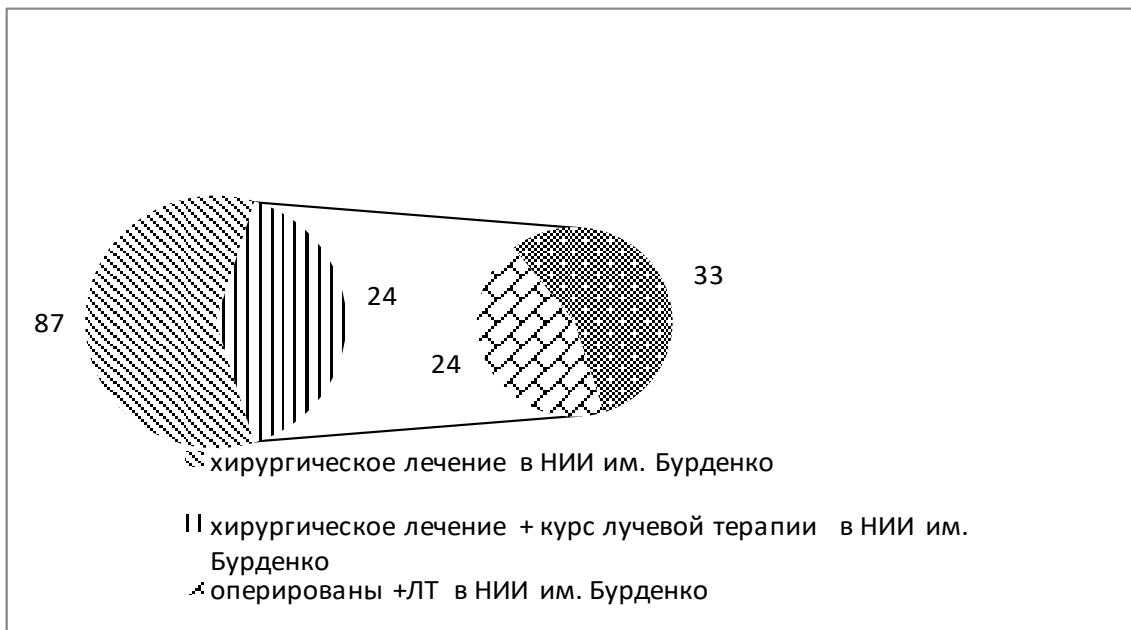


Рисунок 2 – Распределение пациентов по тактике лечения

Критериями включения в исследование стали следующие:

1. Мужчины и женщины с подтвержденным диагнозом болезни Иценко Кушинга, которым выполнено эндоскопическое трансназальное удаление аденомы гипофиза.

Критериями исключения в исследование стали следующие:

1. пациенты с БИК, перенесшие двухстороннюю адреналэктомию;
2. эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга;

Проводилась оценка результатов лечения на основе анализа клинико-лабораторных, рентгенологических данных. Также анализировались объем и особенности оперативного вмешательства и лучевого лечения, а также их осложнения. Помимо этого, оценены длительность анамнеза проявлений гиперкортицизма, предшествующее лечение гиперкортицизма (хирургический анамнез, терапия блокаторами стероидогенеза).

## 2.2. Характеристика пациентов с аденомами гипофиза

Распределение пациентов по полу и возрасту

В исследуемую группу вошли 144 пациентов (30 мужчин и 114 женщин) с аденомами гипофиза в возрасте от 7 до 70 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1/3.86 (Рисунок 3).

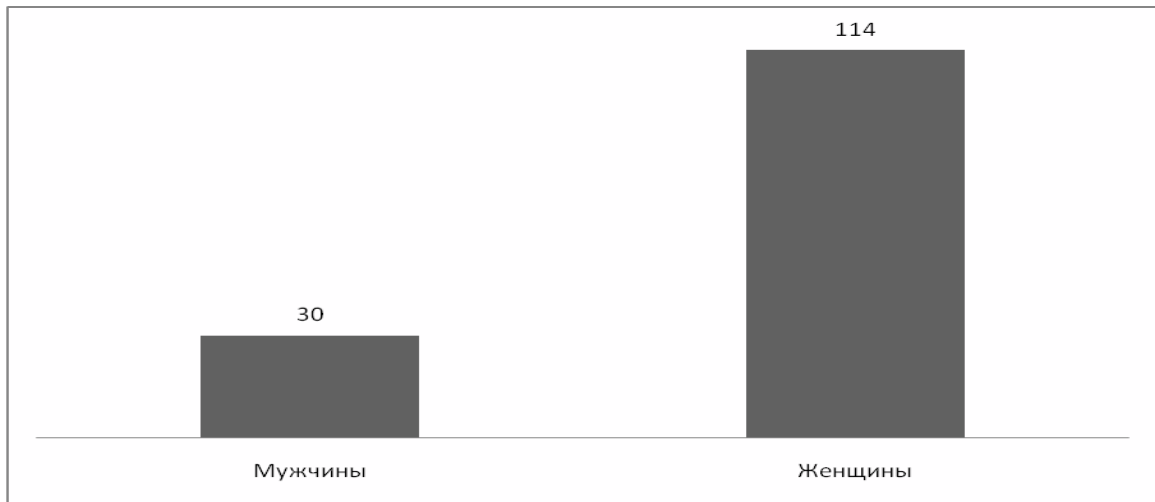


Рисунок 3 – Распределение пациентов по полу

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 (Рисунок 4).

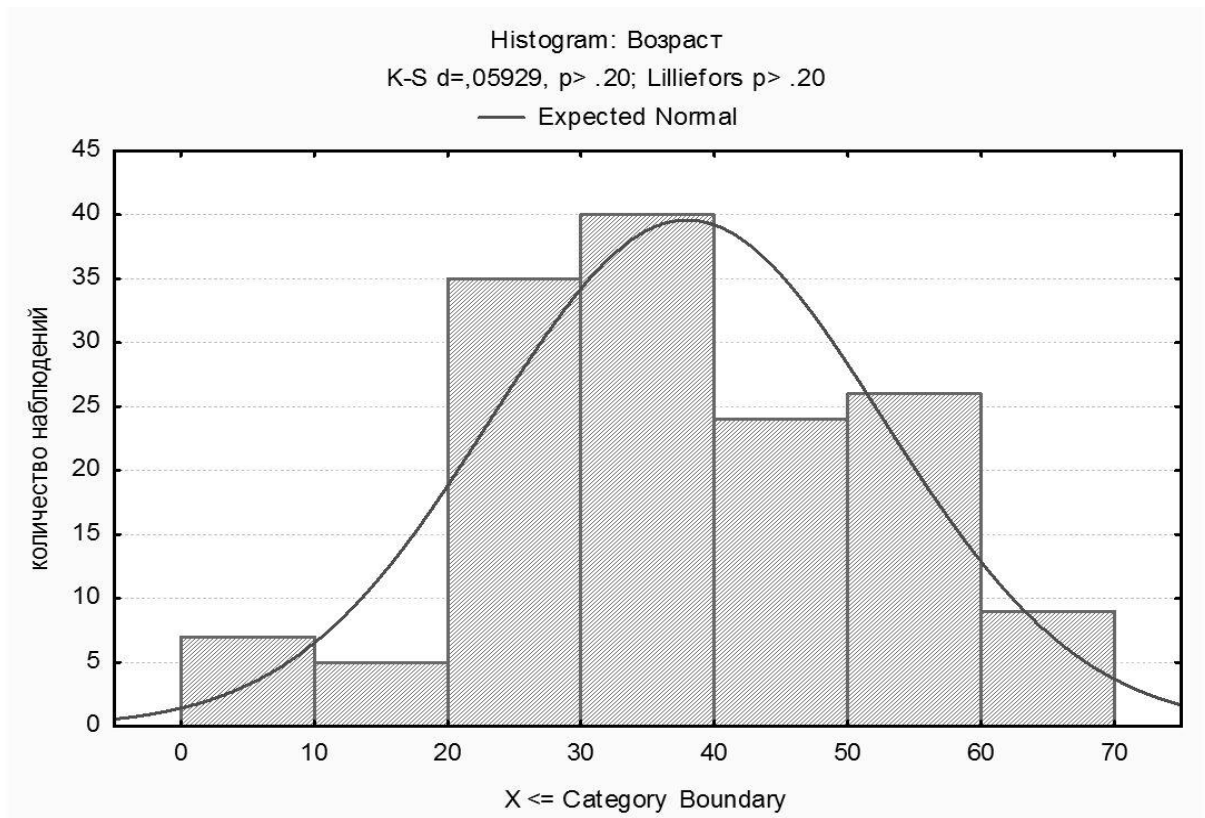


Рисунок 4 – Распределение пациентов по возрастным группам

У большинства пациентов клиническая симптоматика БИК наблюдалась в течение 5 лет до операции (Рисунок 5).

Многие пациенты длительное время находились под наблюдением врачей по месту жительства с различными диагнозами - ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, остеопороз, нарушения менструального цикла и др.

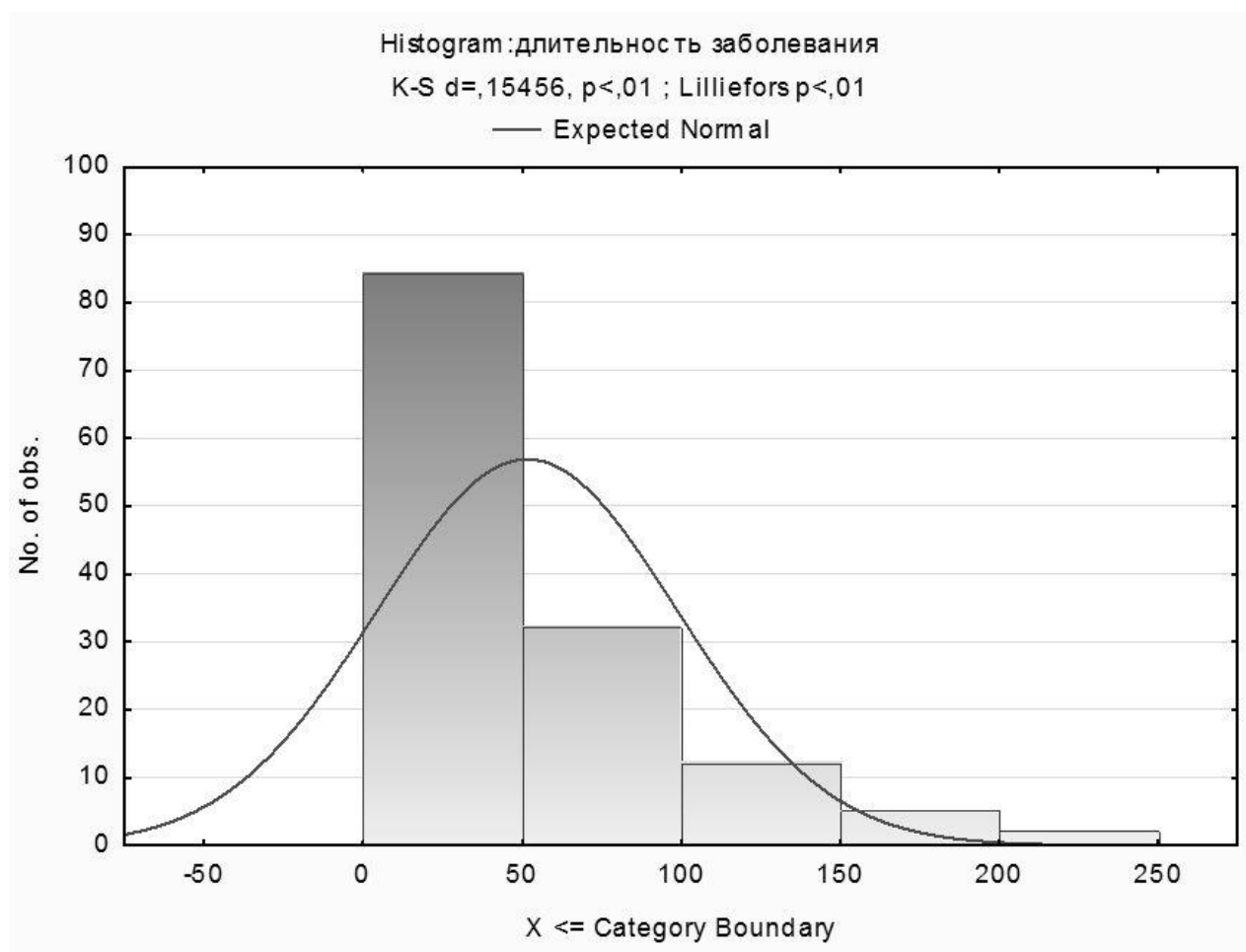


Рисунок 5 – Распределение пациентов по длительности заболевания до операции

### 2.3 Распределение больных по размеру аденом гипофиза

МРТ проводилась всем больным при отсутствии противопоказаний на дооперационном этапе для подтверждения диагноза, а также на послеоперационном этапе при динамическом наблюдении минимум через 6 месяцев после

оперативного лечения с контрастным усилением на основе гадолиния. Размер аденомы гипофиза определялся по данным МРТ и/или КТ головного мозга, а также на основании данных протокола операции.

Распределение пациентов по размерам опухолей представлено на рисунке 5.

Использовалась классификация Б.А. Кадашева [Кадашев Б.А., 2007]:

- микроаденомы - 0-10 мм (116 случаев)
- небольшие - 16-25мм (14 случаев)
- средние - 26-35мм (10 случаев)
- большие - 36-59 (4 случая)
- гигантские - >60 мм (0 случаев)

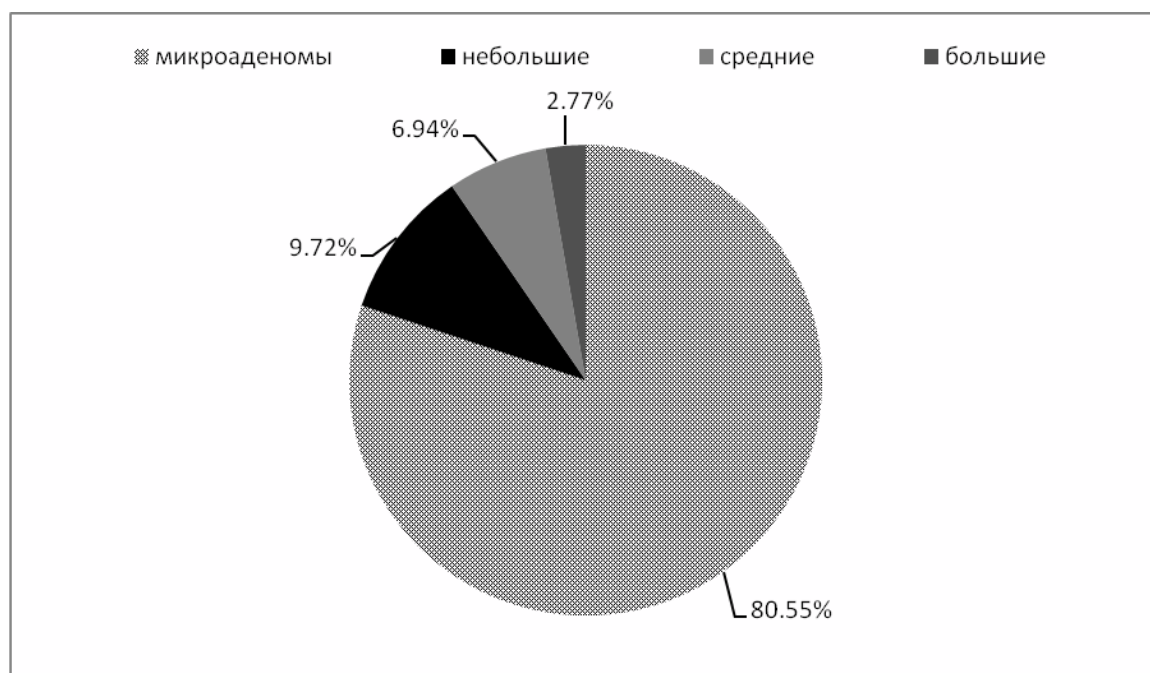


Рисунок 6 – Распределение пациентов по размерам опухоли

Из рисунка 6 видно, что в основном встречались пациенты с микроаденомами.

## 2.4 Распределение пациентов в зависимости от топографо-анатомической конфигурации опухоли

Топографо-анатомические варианты роста аденомы гипофиза определялись согласно классификации Кадашева Б.А., Федорова С.Н., Акшулакова С.К. [Кадашев Б.А.,1989].

Распределение пациентов по вариантам роста опухоли представлено на рисунке 7.

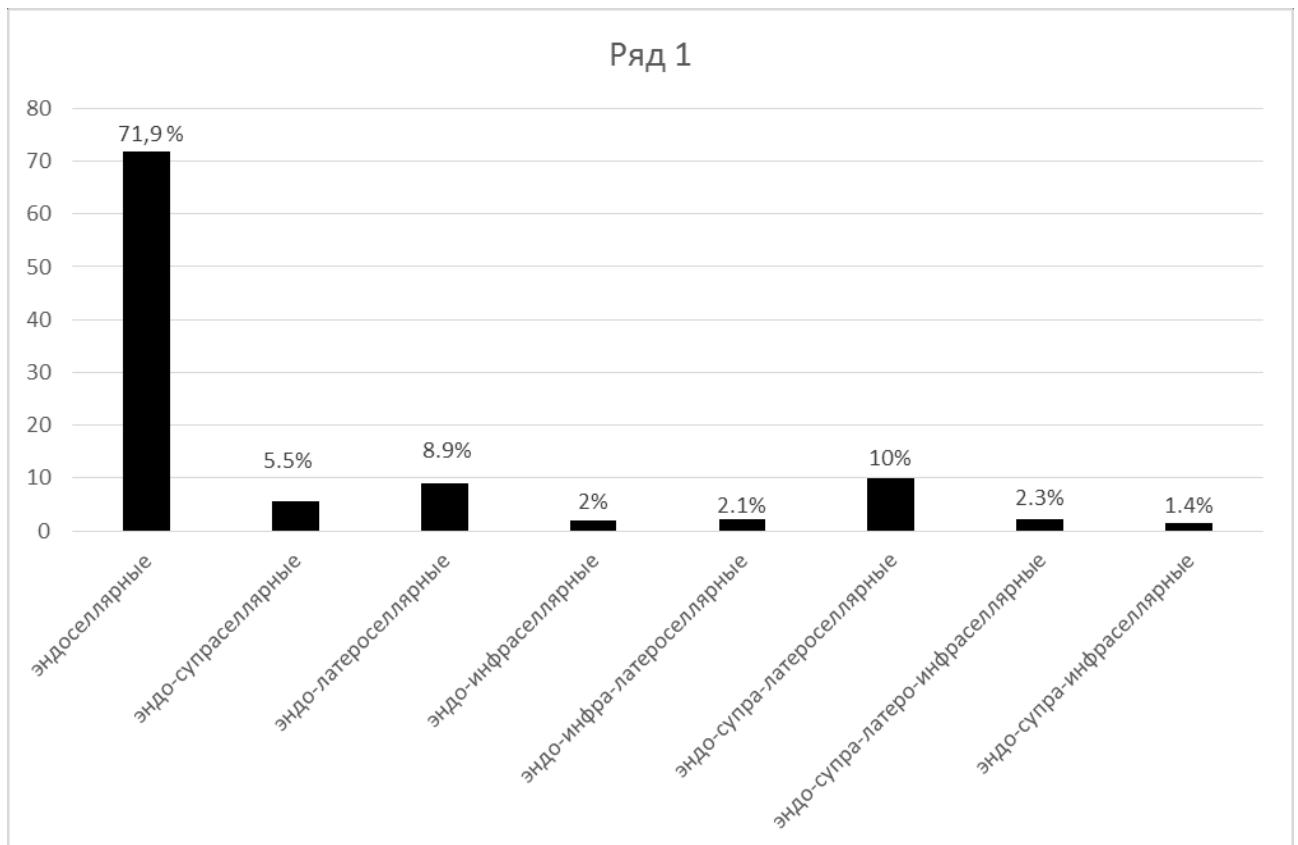


Рисунок 7 – Распределение пациентов по вариантам роста опухоли в процентах

## 2.5 Клиническая картина

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 типичных для стрий, гирсутизм, артериальная гипертония, нарушение углеводного обмена, остеопороз и малотравматические переломы.

Частота встречаемости различных симптомов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические проявления БИК у пациентов исследуемой группы

Клиническая картина	Частота встречаемости в %
Центральное ожирение	131(89.71%)
Гипертония	100(68.49%)
Стрии	90(61.64%)
Головные боли	62(42.46%)
Повышенная толерантность к глюкозе	60(41.09%)
гипертрихоз	49(33.56%)
Аменорея	40(27.39%)
Патологические переломы костей	37(25.34%)
Олигоменорея	25(17.12%)
Зрительные нарушения	17(11.64%)

## 2.6 Методы диагностики (клинико-лабораторные, инструментальные)

Для подтверждения диагноза «болезнь Иценко-Кушинга» (МКБ E24.0) на дооперационном этапе выполнялись следующие анализы и диагностические пробы: суточный ритм АКТГ и кортизола, свободный кортизол в слюне, свободный кортизол в суточной моче, малая дексаметазоновая проба или ночной подавляющий тест, большая дексаметазоновая проба.

Диагностика у всех пациентов была основана на общепринятых рекомендациях с помощью скрининговых тестов, выявляющих избыточную секрецию кортизола, потерю суточной вариации секреции АКТГ и кортизола, нарушение механизма отрицательной обратной связи гипофизарно-надпочечнико-

вой оси, а также с помощью рентгенологических методов обследования (МРТ головного мозга, МСКТ головного мозга и надпочечников).

#### Лабораторные методы обследования

Оценивались:

- АКТГ и кортизол утром и вечером в плазме и сыворотке крови.
- свободный кортизол в слюне
- свободный кортизол в суточной моче,

Референсные интервалы, используемые в клиничко-диагностической лаборатории ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»:

- кортизол сыворотки крови (утро) - 123 – 626 нмоль/л,
- кортизол сыворотки крови (вечер) - 46 – 270 нмоль/л,
- АКТГ плазмы крови - 7 – 66 пг/мл,
- свободный кортизол в слюне (утро) – 6,8 - 25,4 нмоль/л,
- свободный кортизол в суточной моче - 11,8 – 485,6 нмоль/сутки.

#### Инструментальные методы обследования

Для топической диагностики выполнялись МРТ и КТ головного мозга и надпочечников с контрастным усилением. В случае отсутствия МР-признаков аденомы в трех случаях гипофиза выполнялся селективный забор крови из нижних каменистых синусов, где повышенный АКТГ по сравнению с периферической кровью подтверждал диагноз БИК [Мельниченко Г.А., 2015].

#### Постановка диагноза болезни Иценко-Кушинга

Согласно рекомендациям ассоциации эндокринологов/нейрохирургов России [Мельниченко Г.А., 2015; Barrou Z., 1997; Gennes J.L. de1995; Kanchustambham V., 2017; Biller В.М.К., 2008; Budyal S., 2014; Nieman L.К., 2008; Suda T., 2009; Zada G., 2013] 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) [Белая Ж.Е.2013, Belaya Z.Е.2012].

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 Ж.Е.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 Ж.Е., 2013, 2012; Мельниченко Г.А., 2015].

После подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма пациентам проводилась топическая диагностика с помощью рентгенологических методов - МРТ и МСКТ с контрастным усилением [Ezzat S., 2004; Findling J.W., 2005; Lad S.P., 2007].

При анализе зависимости продолжительности болезни и уровня кортизола крови значимого уровня корреляции не выявлено ( $r = -0.049$ , критерий Пирсона) (Рисунок 8).

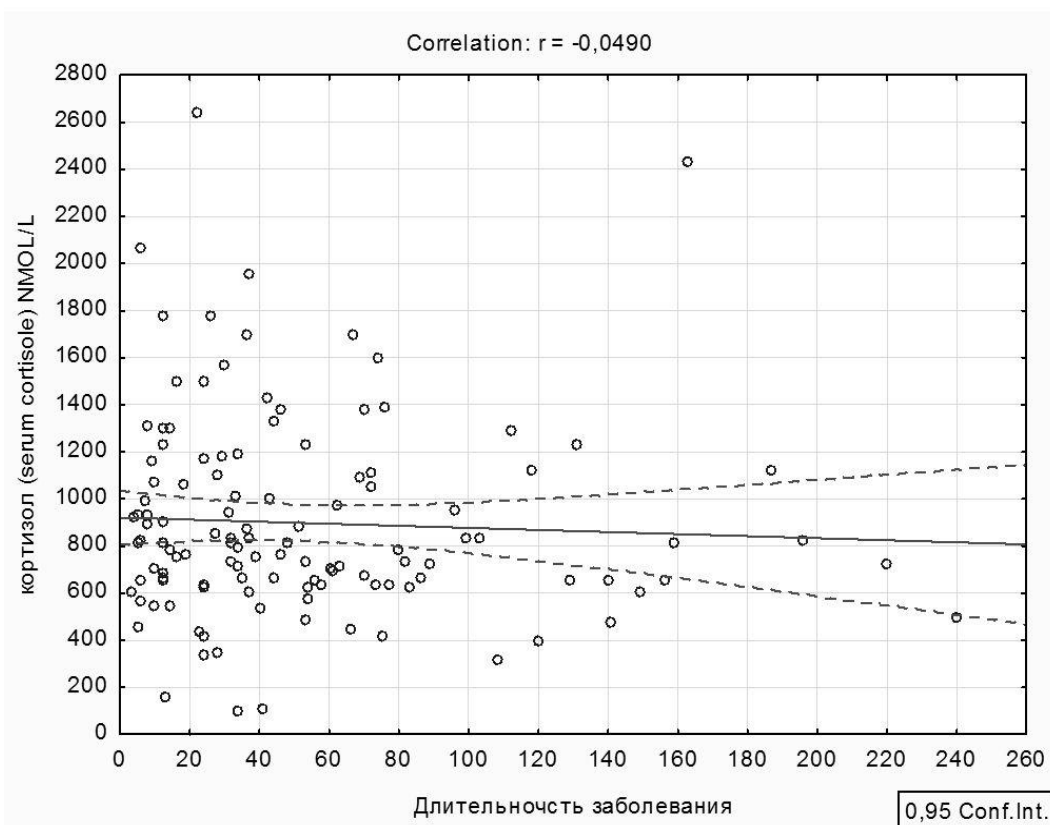


Рисунок 8 – Зависимость уровня гормонов от продолжительности болезни

При анализе зависимости продолжительности болезни и уровня АКТГ в крови значимого уровня корреляции не выявлено ( $r = 0.13$ , критерий Пирсона) (Рисунок 9).

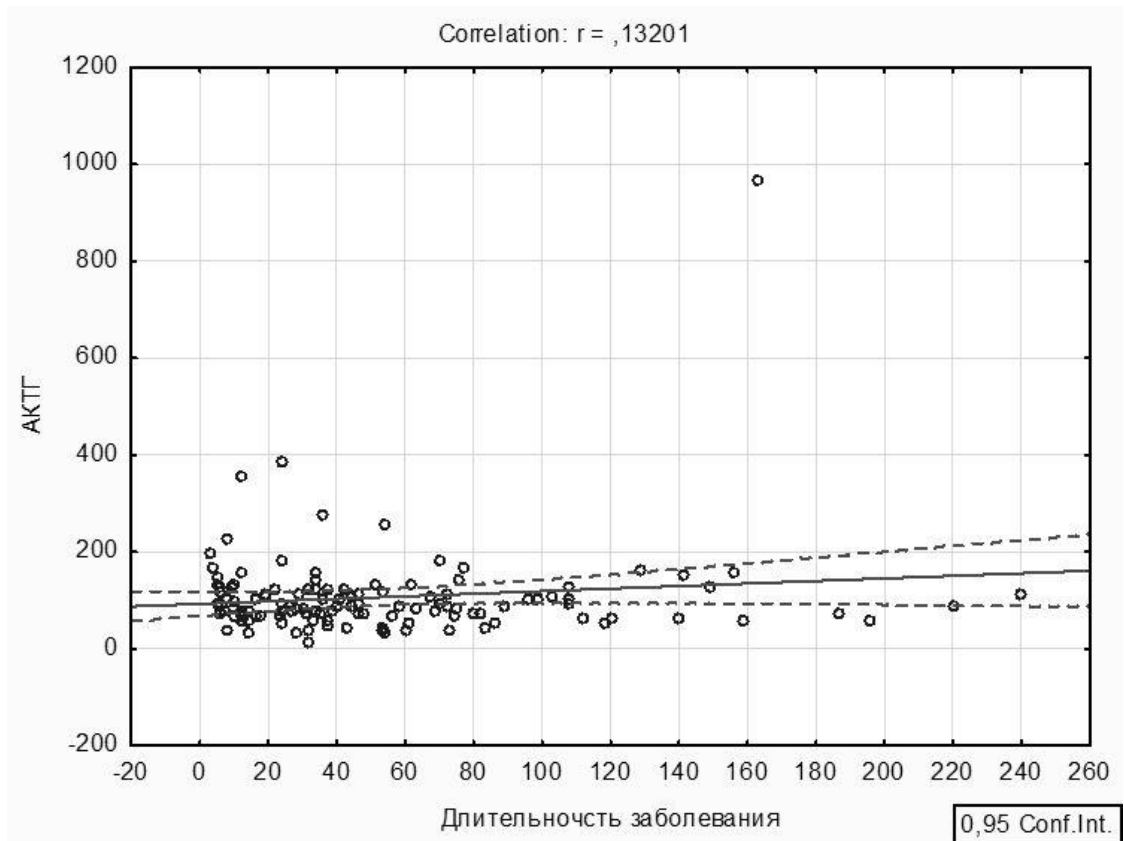


Рисунок 9 – Зависимость уровня гормона АКТГ от продолжительности болезни

## 2.7 Иммуногистохимическое и гистологическое исследование операционного материала

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

## 2.8 Протокол ведения пациентов

При подтвержденном диагнозе БИК пациенту выполнялось эндоскопическое трансфеноидальное удаление опухоли. На 2, 3 и 4 сутки после операции проводилось гормональное обследование. В катамнезе, в сроки от 3 до 6 месяцев, всем пациентам выполнялось контрольное исследование гормонов и МРТ гипофиза с контрастным усилением. Критериями ремиссии, в соответствии

рекомендациями Российского эндокринологического общества по болезни Иценко-Кушинга, считали снижение уровня кортизола в первый день после операции  $<50$  нмоль/л, нормализацию циркадности секреции кортизола / АКТГ в сыворотке, нормализацию уровня кортизола в суточной моче или в слюне [Alwani R.A., 2010; Chen J.C., 2003; Lindsay J.R., 2011; Sonino N., 1996; Biller В.М.К., 2008; Trementino L., 2010]. При снижении показателей ниже нормы пациенту назначалась заместительная терапия глюкокортикоидами.

## 2.9 Анализ эффективности различных вариантов хирургического лечения

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 инфильтрированного 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:

- 1 – пациенты, которым выполнена селективная аденомэктомия
- 2 – пациенты, у которых выполнена коагуляция инфильтрированного опухолью ложа
- 3 – пациенты, которым выполнена частичная гипофизэктомия

4 – пациенты, которым выполнено иссечение медиальной стенки кавернозного синуса (Таблица 2).

Проанализированы результаты лечения 111 пациентов (26 мужчин и 85 женщин) с аденомами гипофиза в возрасте от 7 до 70 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1/3, 269.

Таблица 2 – 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%)

Распределение пациентов по возрастным группам выглядело следующим образом: 7 - 14 лет – 11 пациентов (9.9%); 15-20 лет – 1 пациент (0.9%); 21-40 лет – 58 пациентов (52.25%); 41-60 лет – 36 пациентов (32.43%); 61 - 69 год – 5 пациентов (4.5%) (Рисунок 10).

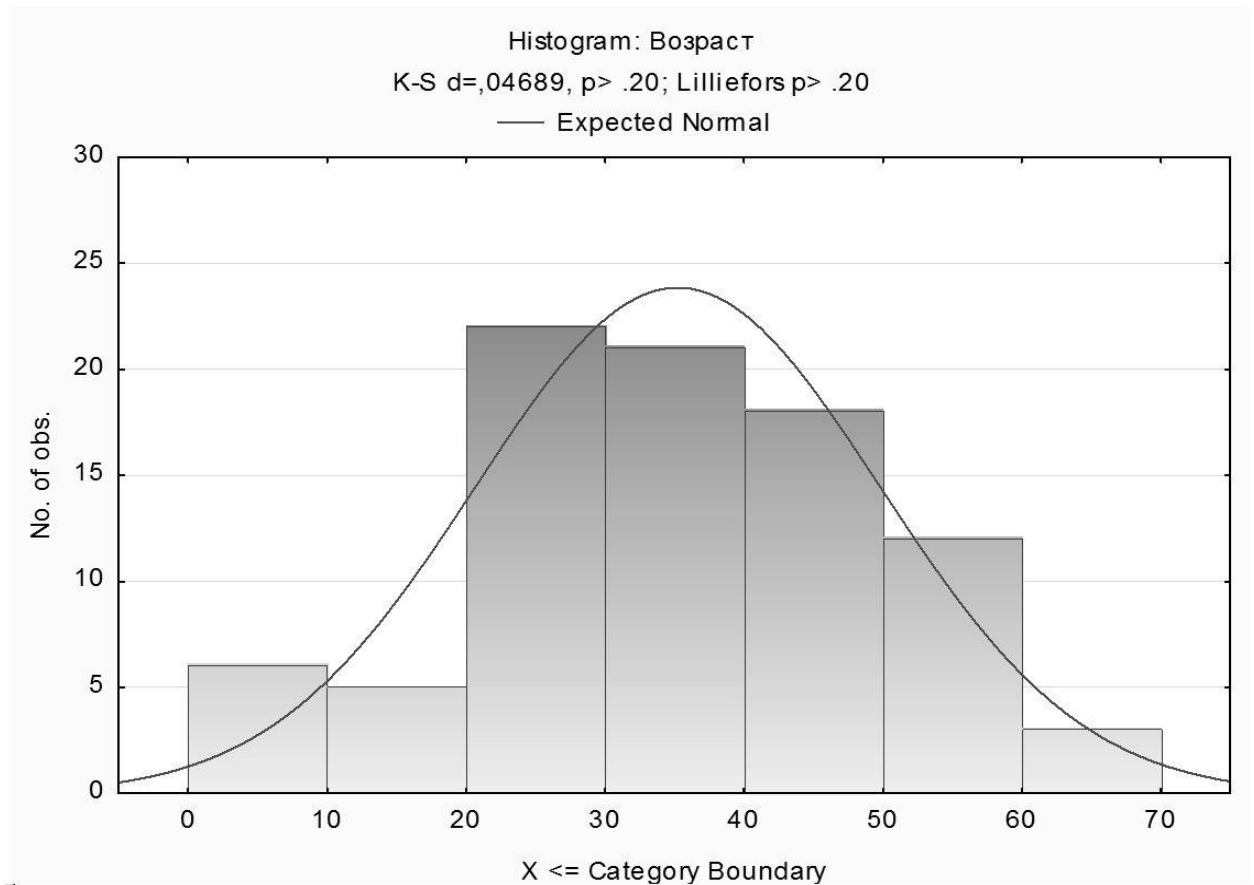


Рисунок 10 – Распределение пациентов по возрастным группам

Распределение пациентов по размерам опухоли представлено на рисунке 11.

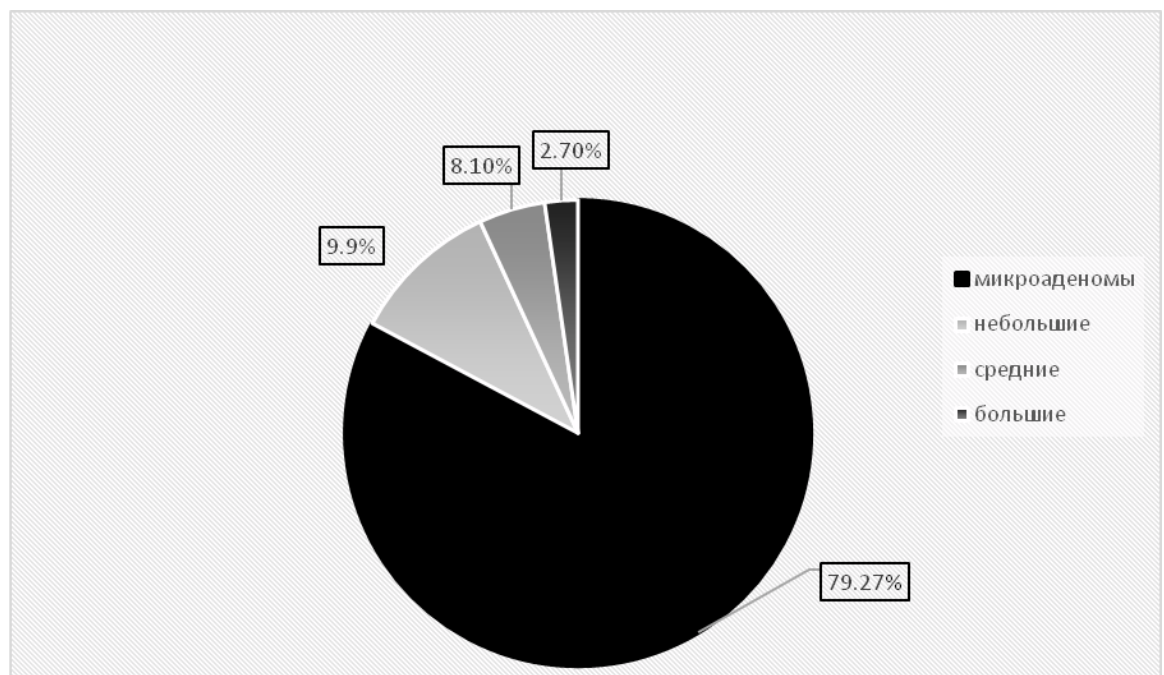


Рисунок 11 – Распределение пациентов по размерам опухоли



Распределение пациентов по топографо-анатомическим вариантам роста опухоли представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по топографо-анатомическим вариантам роста опухоли

Локализация	Группа 1	группа 2	Группа 3	Группа 4	Всего
эндоселлярная	41	6	32	4	83
эндо- супраселлярная	4	1	1	0	6
эндо- латероселлярная	4	0	0	3	7
эндо- инфраселлярная	2	0	0	1	3
эндо-супра- латероселлярная	3	0	0	4	7
эндо-супра- летро- инфраселлярная	1	0	0	2	3
эндо-инфра- летроселлярная	0	0	0	2	2
Эндо-супра- инфраселлярная	0	0	0	0	0
Всего	55	7	33	16	111

## 2.10 Лучевая терапия кортикотропином

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 [Gunderson L. L. et al., 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.

- Стандартный режим фракционирования применялся на аппарате Novalis при наличии одного и более вышеперечисленных 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 59 пациентов (7 мужчин и 52 женщины) с аденомами гипофиза в возрасте от 7 до 70 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1/ 7, 42 (Таблица 3).

Таблица 4 – Распределение пациентов по группам в зависимости от типа лучевого лечения

Параметры	1 группа (стереотаксическая радиохирургия)	2 группа (гипо-фракционирование)	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 небольшие средние/ Большие гигантские (%)	38(88.37%) 4(9.3%) 1(2.32%) 0 0	5(55.55%) 1(11.11%) 2(22.22%) 1(11.11%) 0	2(28.57%) 1(14.2%) 3(42.85%) 1(14.2%) 0
Распространение в кавернозный синус	5(11.62%)	2(22.22%)	5(71.42%)

Распределение пациентов по возрастным группам выглядело следующим образом: 7 - 14 лет – 1 пациент (1.69%); 15-20 лет – 0 пациентов (0%); 21-40 лет – 32 пациента (54.23 %); 41-60 лет – 20 пациентов (33.89%); 61-70 год – 6 пациентов (10.16%).

Распределение пациентов по размерам опухоли представлено на рисунке 12.

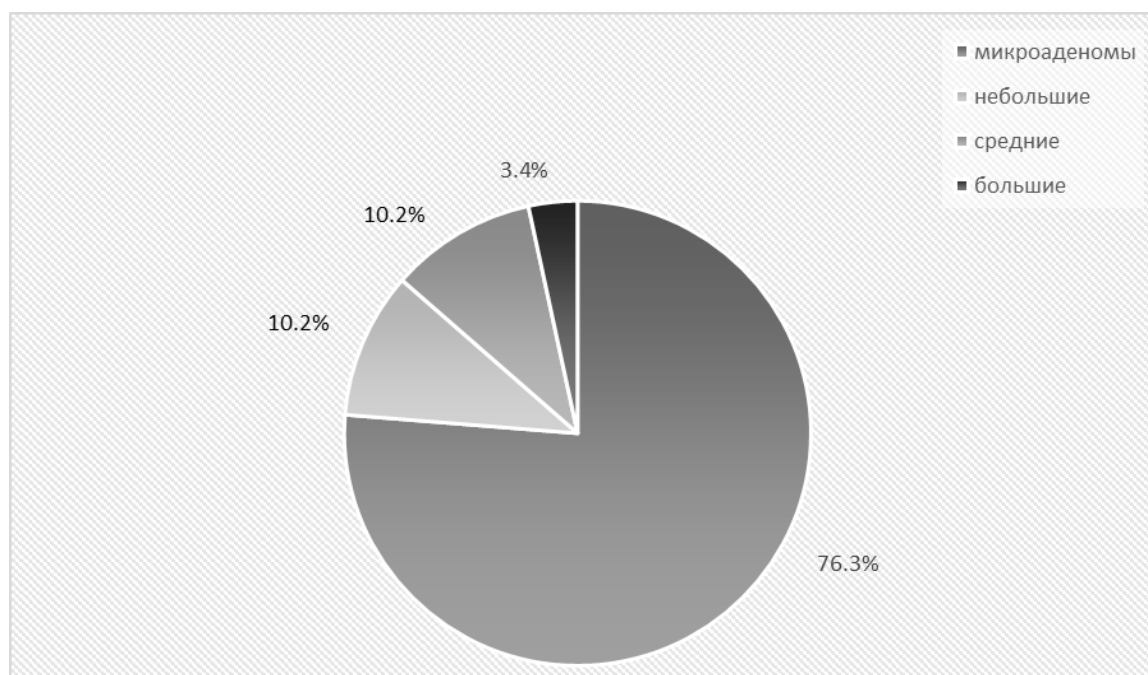


Рисунок 12 – Распределение пациентов по размерам опухоли

Для оценки безопасности различных вариантов лучевого лечения проводился анализ состояния пациентов после лучевого лечения. Оценивалась 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.

### 2.11 Анализ катamnестических данных

Сбор катamnестической 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.

## 2.12 Методы статистического анализа

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 Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки и сравнения безрецидивной выживаемости применялись графики Каплан-Майера.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Анализ результатов лечения общей совокупности пациентов

В исследование включены 144 пациента с подтвержденным диагнозом БИК. Все пациенты прошли хирургическое лечение: эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление опухоли – 111 в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и 33 в других медицинских учреждениях.

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 (Рисунок 13).

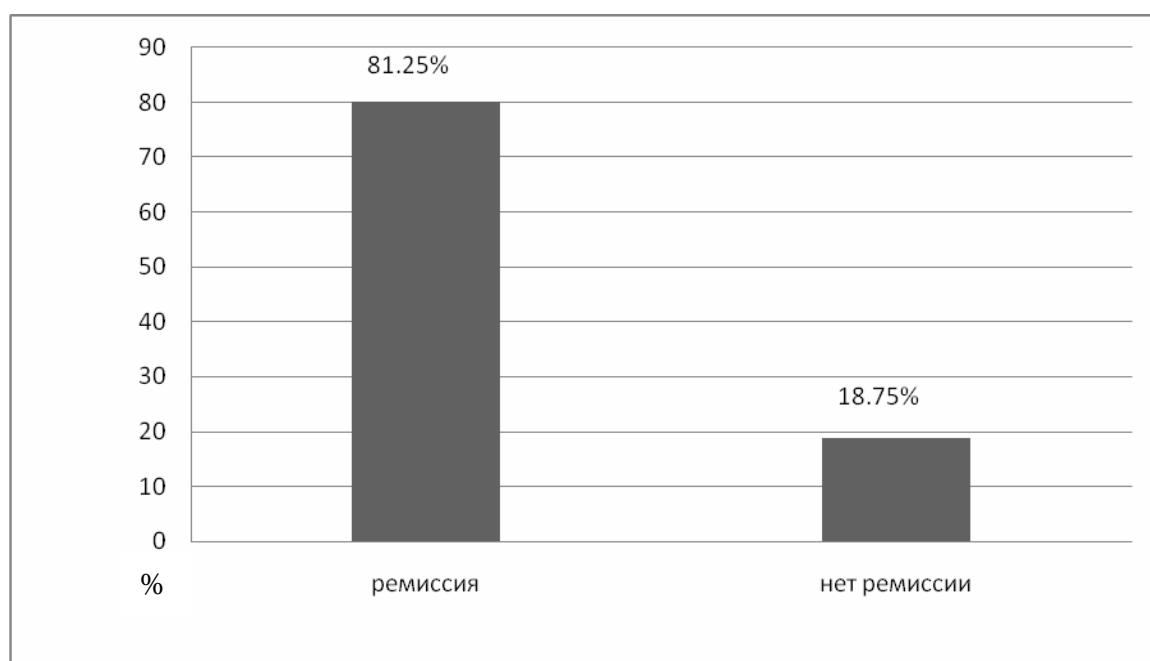


Рисунок 13 – Распределение пациентов по результатам лечения после первой операции

Зависимости наступления ремиссии от возраста пациента не обнаружено ( $p > 0,05$ , критерий Хи-квадрат) (Рисунок 14).

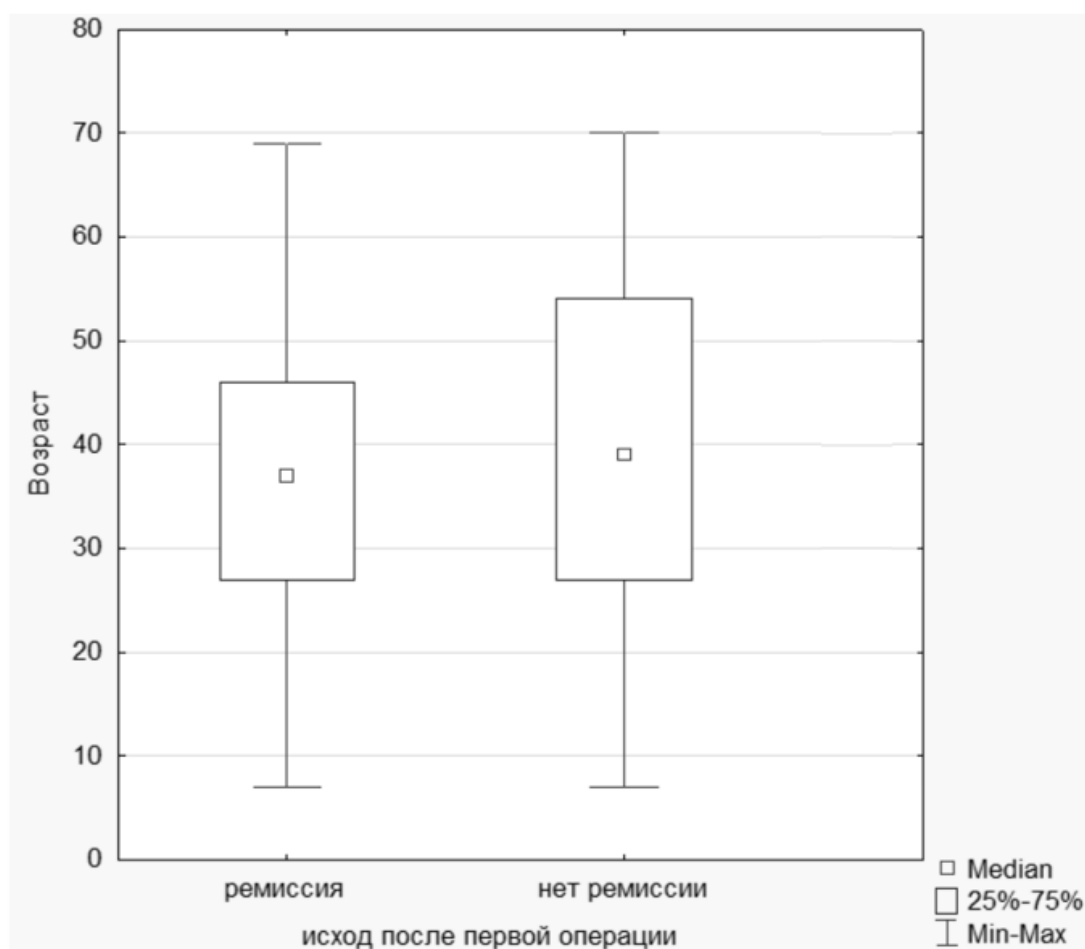


Рисунок 14 – Распределение пациентов с различными исходами по возрасту

Зависимости наступления ремиссии от пола также не обнаружено ( $p > 0,05$ , критерий Хи-квадрат).

При анализе зависимости наступления ремиссии от топографо-анатомического варианта роста опухоли достоверной разницы не обнаружено ни для одной из подгрупп ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера) (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости ремиссии и варианта топографо-анатомического роста опухоли

Расположение ремиссия	Э*	ЭЛ	ЭСЛ	ЭИС	ЭС	ЭСИЛ	ЭИ	ЭИЛ	Всего
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ремиссия (абс.)	86	10	7	1	5	4	3	1	117

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ремиссия (%)	81	76	77	50	62	100	100	50	
нет ремиссии (абс.)	19	3	2	0	2	0	0	1	27
нет ремиссии (%)	18	23	22	0	25	0	0	50	
Всего	105	13	9	1	7	4	3	2	144

Примечание: \*Э-эндоселлярная, ЭЛ – эндо-латероселлярная, ЭСЛ – эндо-супра-латероселлярная, ЭИС – эндо-инфра-супраселлярная, ЭС – эндосупраселлярная, ЭСИЛ – эндо-супра-инфра-латероселлярная, ЭИ – эндо-инфраселлярная, ЭИЛ – эндо-инфра-латероселлярная

При анализе зависимости ремиссии от размеров опухоли достоверной разницы в наступлении ремиссии между подгруппами пациентов, распределенных по этому параметру (микро, небольшая, средняя, большая) не выявлено ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера) (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов с ремиссией в зависимости от размеров опухоли

Размер опухоли \ исход	микроаденома	небольшая	средняя	большая
Ремиссия (абс.)	92	13	8	4
Ремиссия (%)	79,31%	92,85%	80,00%	100,00%
нет ремиссии (абс.)	24	1	2	0
нет ремиссии (%)	20,68%	7,14%	20,00%	0,00%
Всего	116	14	10	4

При анализе зависимости наступления ремиссии от исходного уровня АКТГ пороговых значений АКТГ (46 и 100 пг/мл), при которых увеличивается шанс на ремиссию не выявлено – достоверной разницы между подгруппами, распределен-



ными в зависимости от уровня АКТГ до операции не выявлено ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера).

При анализе зависимости наступления ремиссии от продолжительности заболевания (анализированы сроки 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 и 48 месяцев до операции) и приема препаратов (бромкриптин, достинекс, кетоконазол, мемантин, октреотид) статистически достоверной закономерности не выявлено ( $p > 0,05$ , критерий Хи-квадрат для обоих параметров) (рисунок 15).

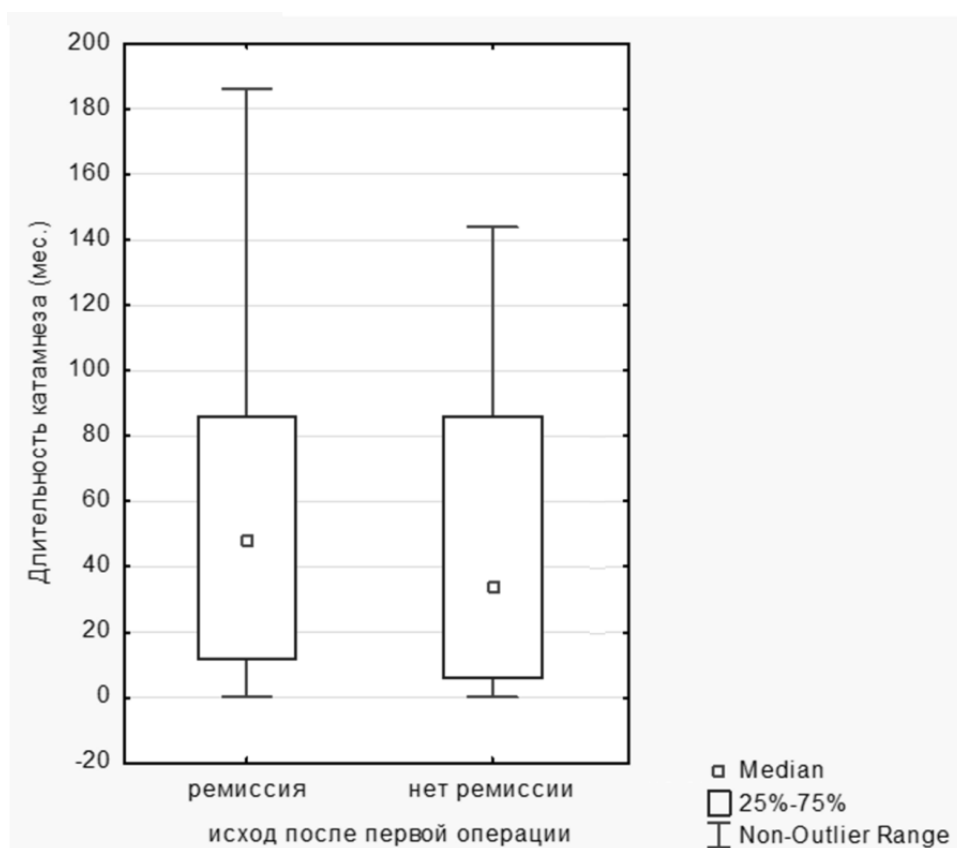


Рисунок 15 – Распределение пациентов по длительности катамнеза до операции

Также не выявлено статистически достоверной связи между наступлением ремиссии после операции и исходной степенью тяжести (легкая, средняя, тяжелая) заболевания ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера). Легкая степень характеризуется умеренной выраженностью симптомов заболевания, а некоторые симптомы (остеопороз, нарушение менструальной функции) могут отсутствовать.

Средняя степень тяжести характеризуется выраженностью всех симптомов заболевания при отсутствии таких осложнений как сердечно-легочная недостаточность, гипертоническая почка, патологические переломы костей, стероидный диабет, прогрессирующая миопатия, связанная с атрофией мышц и гипокалиемией, тяжелые психические расстройства. Тяжелая форма характеризуется развитием всех симптомов заболевания и наличием выше перечисленных осложнений.

У 47 пациентов из 117 (41%), вошедших после операции в стадию ремиссии выявлен рецидив заболевания в сроки от 4 до 98 месяцев (в среднем через  $38,1 \pm 29,9$  месяцев). У большей части пациентов с рецидивом (27) опухоли были эндоселлярными. У остальных пациентов опухоли были различной конфигурации, включая распространение в кавернозный синус у 16 пациентов.

При анализе влияния продолжительности болезни до операции на рецидив выявлена пороговая продолжительность заболевания, составившая 12 месяцев ( $p < 0,05$ , критерий Хи-квадрат), из чего следует, что у пациентов болевших менее 12 месяцев до операции рецидив заболевания статистически достоверно встречался реже. Статистически достоверного влияния уровня АКТГ до операции на развитие рецидива заболевания не выявлено ( $p > 0,05$ , Критерий Хи-квадрат для пороговых значений АКТГ 46 и 100 пг/мл). Однако выявлено, что АКТГ у пациентов с окончательной ремиссией после операции был существенно ниже, чем у пациентов, у которых в дальнейшем произошел рецидив ( $28,8 \pm 30,1$  по сравнению с  $66,5 \pm 39,4$  критерий Манна-Уитни  $p < 0,001$ ) (Рисунок 16).

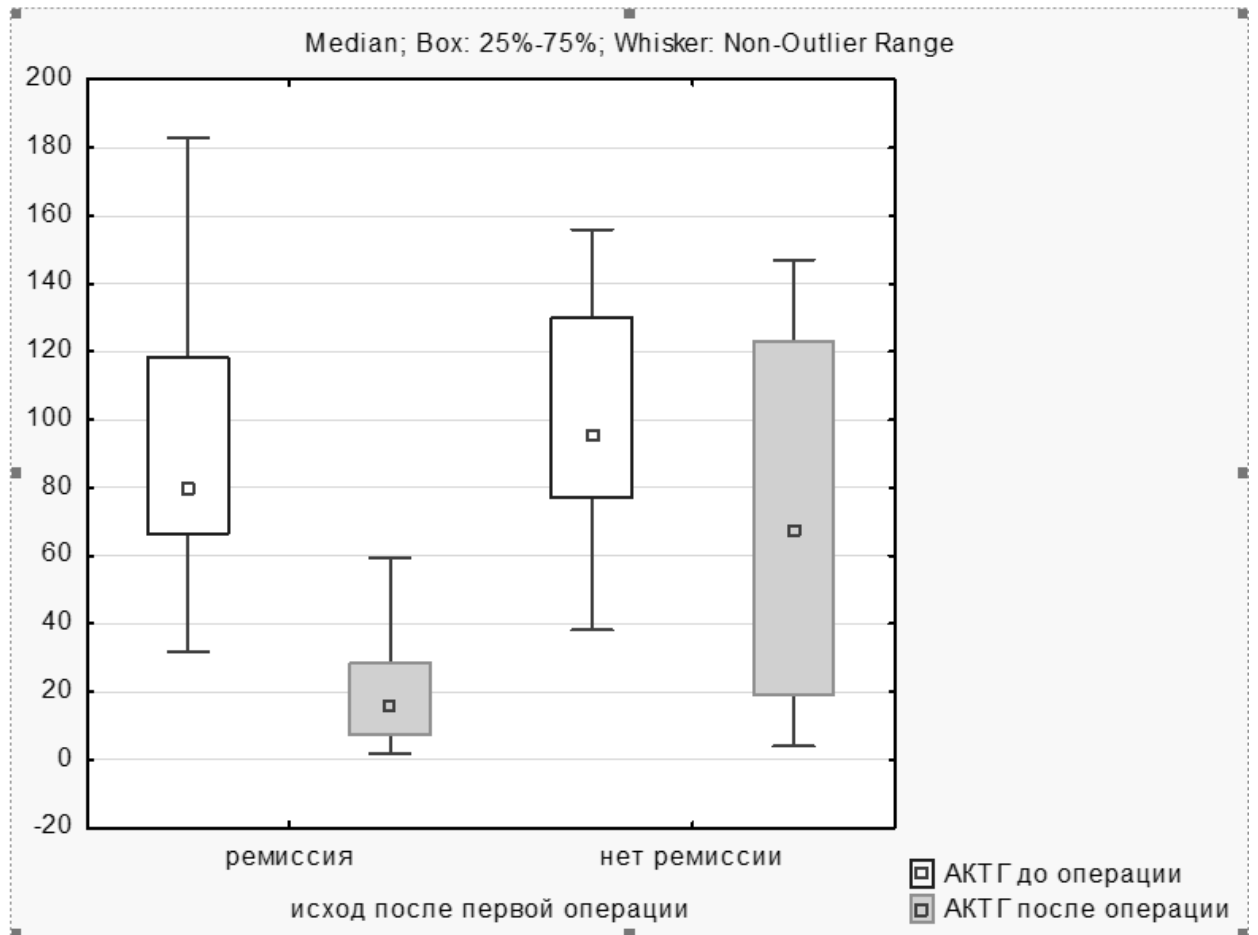


Рисунок 16 – Распределение пациентов в зависимости от наступления ремиссии и послеоперационным уровнем АКТГ

Выявлено влияние размеров опухоли на развитие рецидива, а именно при микроаденомах рецидив встречается статистически достоверно реже, чем при опухолях, превышающих 1 см в размере ( $p < 0,05$ , критерий Хи-квадрат). Также выявлено влияние и варианта топографо-анатомического роста опухоли. При эндоселлярных опухолях рецидив встречался статистически достоверно реже, чем при других вариантах роста опухоли ( $p < 0,05$ , критерий Хи-квадрат), что вероятнее всего связано с отсутствием или невыраженным характером инфильтративного роста. При анализе влияния пола пациента на развитие рецидива заболевания, выявлено, что у мужчин рецидив встречается статистически достоверно чаще, чем у женщин -  $p < 0,05$ , точный критерий Фишера (Таблица 7).

Таблица 7 – 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 ( $p < 0,05$ )
Уровень АКТГ выше 59 пг/мл после операции	Рецидив чаще (критерий Манна-Уитни $p < 0,001$ )

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% (Рисунок 5). При этом обнаружена статистически достоверная разница в безрецидивной выживаемости пациентов с рецидивом и без рецидива заболевания ( $p=0.008$ , F критерий Кокса) (Рисунок 17).

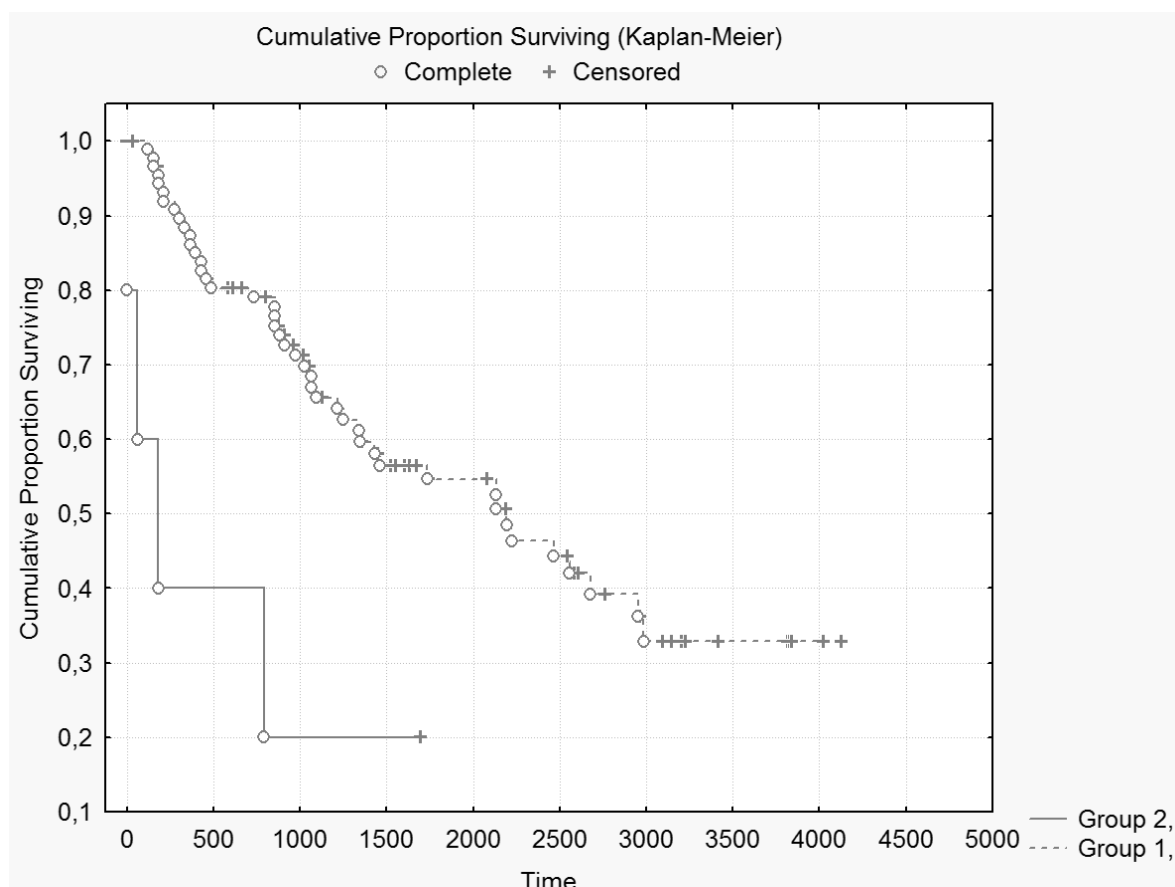


Рисунок 17 – График Каплан-Мейера – безрецидивная выживаемость пациентов (117), вошедших в стадию ремиссии после первой операции – group 1 на рисунке и безрецидивная выживаемость пациентов (5), вошедших в стадию ремиссии после второй операции - group 2 на рисунке

#### Дальнейшее лечение

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.

Из 27 пациентов, у которых не отмечено ремиссии после первой операции 4 перенесли повторное хирургическое вмешательство в сроки от 6 до 33 месяцев (в среднем через 9 месяцев). При этом ни у одного из них не отмечена ремиссия, что потребовало проведения лучевого лечения. Всем четырем пациентам выполнена СРХ в среднем через 19.5 месяцев и при этом у троих из них в сроке от 12 до 36

месяцев возникла ремиссия, а у одного из ремиссии не отмечено, в связи с чем он продолжает терапию кетоконазолом (Рисунок 18).

Из оставшихся 23 пациентов с отсутствием ремиссии после первой операции 12 больных прошли курс лучевого лечения (8 – СРХ на аппарате Кибер-нож, 2 – СРХ на аппарате Новалис, 2 ФСРХ на аппарате Кибер-нож) в сроки от 1 до 47 месяцев (в среднем через 12 месяцев после первой операции). Из них ремиссия отмечена у 7 пациентов в сроки от 6 до 62 месяцев (в среднем через 36 месяцев) после окончания курса лучевого лечения, и у одного из них после наступления ремиссии (через 11 месяцев после окончания лучевого лечения) наблюдалось 12 месяцев лабораторной ремиссии, после чего возник рецидив. У двух пациентов зафиксирована частичная ремиссия (снижение кортизола и АКТГ) в сроки от 12 до 31 месяцев в виду им была отменена медикаментозная терапия и они находятся под наблюдением. У оставшихся 3х пациентов ремиссии за период наблюдения (6-17 месяцев) не зафиксировано.

У оставшихся 11 пациентов из 27, у которых не наблюдалось послеоперационной ремиссии, никто не прошел повторное хирургическое вмешательство или лучевую терапию (по инициативе пациента). Из них ни у кого не отмечено ремиссии заболевания (Рисунок 18)

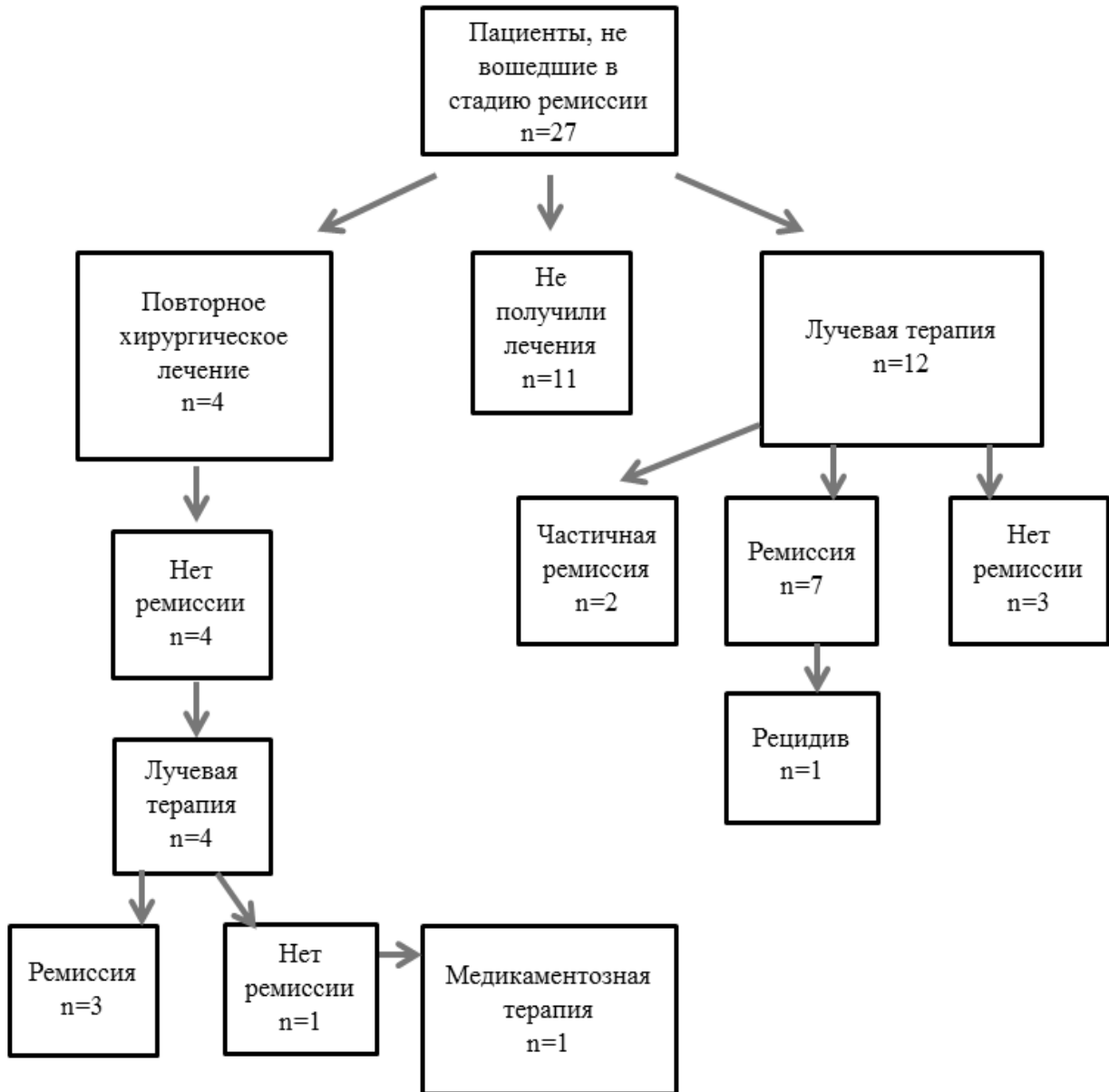


Рисунок 18 – Этапы лечения пациентов, не вошедших в стадию ремиссии после первой операции

У 47 (41%) пациентов из 117, вошедших после операции в стадию ремиссии, выявлен рецидив заболевания в сроки от 4 до 98 месяцев (в среднем через 28.5 месяцев ( $38,1 \pm 29,9$ )). Из них 21 пациент прошел повторное хирургическое лечение, 22 прошли лучевую терапию и 4 пациента лечение не получили по собственной инициативе.

Из 21 повторно оперированного пациента ремиссия отмечена у 6 (при этом опухоли у всех были эндоселлярными с латероселлярным распространением в 1

случае) и у 5 из них в среднем через 12 месяцев (2-35 месяцев) вновь возник рецидив, в связи с чем им была проведена лучевая терапия в режиме СРХ на аппарате Кибер-нож (4 пациента) и ФСРХ на аппарате Кибер-нож (1 пациент). Из них у 3 пациентов наблюдалась ремиссия в течение в среднем 7 месяцев и у 2 пациентов ремиссии за средний период наблюдения 64 месяцев не отмечено.

У оставшихся 15 пациентов, прошедших повторное хирургическое вмешательство ввиду рецидива после первой операции, ремиссии не отмечено ни у одного пациента. 14 из них проведена лучевая терапия: в 6 случаях выполнена СРХ на аппарате Кибер-нож (6) и Новалис (1), в 4 случаях выполнена ФСРХ на аппарате Кибер-нож (3) и Новалис (1) и в 3 случаях выполнена конвенционная фракционная лучевая терапия на аппарате Новалис. Из 14 пациентов, прошедших лучевую терапию у 8 отмечена ремиссия в сроки от 4 до 29 месяцев (в среднем через 16 месяцев). У оставшихся 6 пациентов ремиссии за период наблюдения не отмечено, ввиду чего троим из них, в среднем через 45 месяцев, выполнен повторный курс лучевого лечения и в среднем через 18 месяцев у них зафиксирована ремиссия заболевания.

У 1 пациента из 15, прошедших повторное хирургическое лечение и не вошедших в стадию ремиссии, продолжается медикаментозная терапия без видимого эффекта.

Лучевую терапию прошли 22 пациента из 47 с рецидивом после первой операции. У 17 из них выполнена СРХ на аппарате Кибер-нож (13) и Новалисам (4), 1 пациенту была выполнена ФСРХ на аппарате Кибер-нож и 4 пациентам выполнена конвенционная фракционная лучевая терапия на аппарате Новалис. У 14 из 22 пациентов, прошедших лучевую терапию в среднем через 14 месяцев (6-42 месяца) произошла ремиссия. В 5 случаях отмечено снижение уровня кортизола и АКТГ, однако полноценной ремиссии не наблюдалось за катамнестический период. У 3 пациентов за период наблюдения (в среднем 12 месяцев) не отмечена положительная динамика к ремиссии (Рисунок 19).



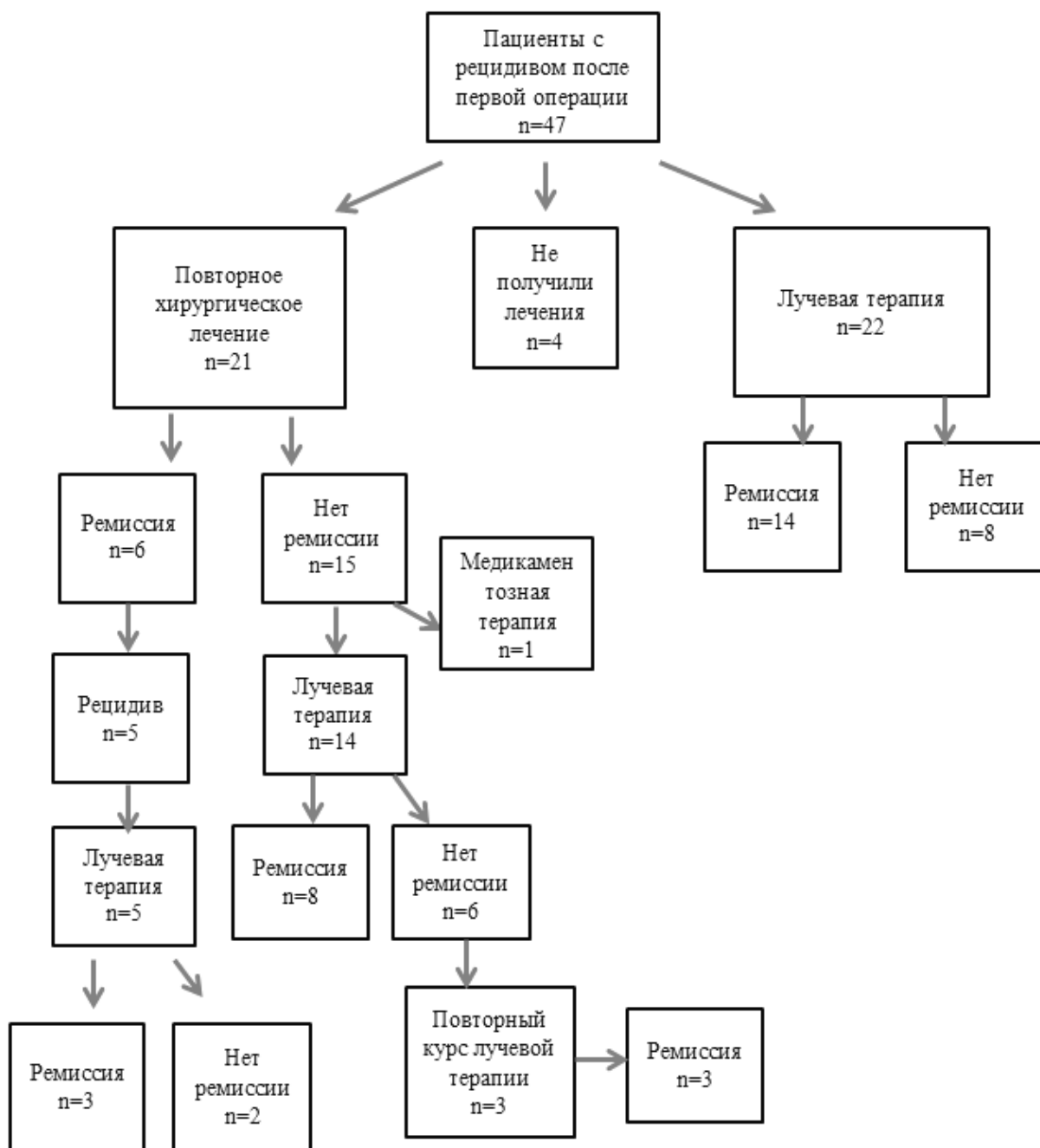


Рисунок 19 – Этапы и результаты лечения пациентов с рецидивом после первой операции

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 либо недоступны контакту.

### 3.2 Анализ результатов эффективности различных вариантов хирургического лечения

Для анализа эффективности различных вариантов хирургического лечения из общей совокупности выделены 111 пациентов. Все пациенты прошли трансназальное удаление опухоли гипофиза в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с использованием одной из четырех методик выполнения операции: у 55 пациентов (группа 1) выполнена селективная аденомэктомия ввиду наличия у опухоли псевдокапсулы; у 7 пациентов (группа 2) выполнена коагуляция инфильтрированного опухолью ложа; у 33 пациентов (группа 3) выполнена частичная гипофизэктомия ввиду инфильтрации опухолью гипофиза и в 16 случаях (группа 4) выполнено иссечение медиальной стенки кавернозного синуса и удаление доступной части опухоли из него. Частота клинической ремиссии по указанным группам пациентов представлена на рисунке 6. Из 111 пациентов прошедших хирургическое лечение в НМИЦ нейрохирургии у 93 отмечена ремиссия. Ремиссия наблюдалась:

- у 45 из 55 пациентов (81,8%), которым выполнена селективная аденомэктомия,
- у 6 из 7 пациентов (85,7%), которым выполнена коагуляция инфильтрированного опухолью ложа,
- у 29 из 33 пациентов (87,9%), которым выполнена частичная гипофизэктомия,
- у 13 из 16 пациентов (81,3%), которым выполнено иссечение медиальной стенки кавернозного синуса и удаление доступной части опухоли из него.

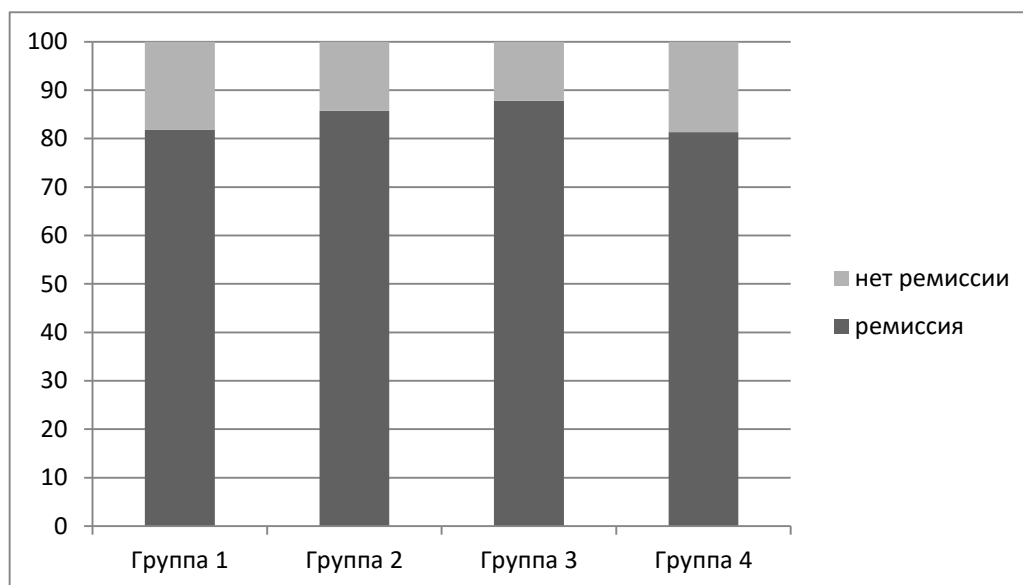


Рисунок 20 – Распределение пациентов по результатам лечения после первой операции при различных вариантах хирургического лечения ( $p > 0,05$ )

Зависимости наступления ремиссии от варианта хирургического лечения не обнаружено ( $p > 0,05$ , критерий Хи-квадрат при сравнении всех групп между собой).

В первой группе у 15 из 45 больных (33,3%) с ремиссией наблюдался рецидив в среднем в течение 19 месяцев.

Во второй группе рецидива заболевания среди пациентов, вступивших в стадию ремиссии не отмечалось.

В третьей группе у 1 из 29 больных (3,4%) с ремиссией наблюдался рецидив в течение 12 месяцев (клинический пример на Рисунке 7).

В четвертой группе у 7 из 13 больных (53,9%) с ремиссией наблюдался рецидив в среднем в течение 19 месяцев.

## Клиническое наблюдение 1.

Пациентка В-на, 50 лет, (И/б № 4944/15-2015) поступила в НМИЦ нейрохирургии с клинической картиной гиперкортицизма. Лабораторно, путем селективного забора крови из нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ (ввиду отрицательных дексаметазоновых проб) подтверждена БИК, которая подтверждена наличием эндоселлярной опухоли, определяемой по данным МРТ (Рисунок 21).

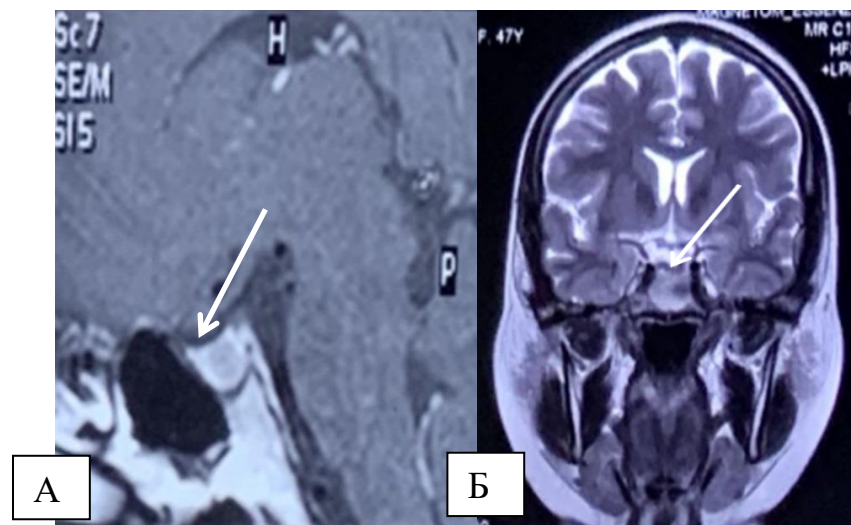


Рисунок 21 – МРТ пациентки В-ой (И/б № 4944/15-2015) до операции. А – МРТ в сагиттальной проекции в Т1 режиме с контрастное усиление определяется эндоселлярная опухоль (белая стрелка). Б – МРТ в фронтальной проекции в Т2 режиме Определяется эндоселлярная опухоль (белая стрелка)

Выполнена эндоскопическая трансназальная частичная гипофизэктомия.

Ход операции: Осуществлен эндоскопический эндоназальный правосторонний доступ к дну турецкого седла. Трепанировано дно незначительно расширенного турецкого седла. Размер трепанационного окна 1,0 x 1,0 см. ТМО вскрыта Х-образным разрезом. Обнаружена опухоль кремового цвета, умеренной плотности. Учитывая инфильтрацию опухолью гипофиза выполнена частичная гипофизэктомия. В полость седла уложен Тахокомб. Вход в седло герметизирован фибрин-тромбиновым клеем. Признаков интраоперационной ликвореи нет. Кровотечение по ходу операции умеренное. Полость носа не тампонировалась.

В раннем послеоперационном периоде отмечены явления гипопитуитаризма, в связи с чем пациентка получала заместительную гормональную терапию. Зафиксирована ремиссия заболевания. При контрольной МРТ через 4 года после операции остатков опухоли нет. Пациентка находится в ремиссии заболевания на постоянной заместительной гормональной терапии.

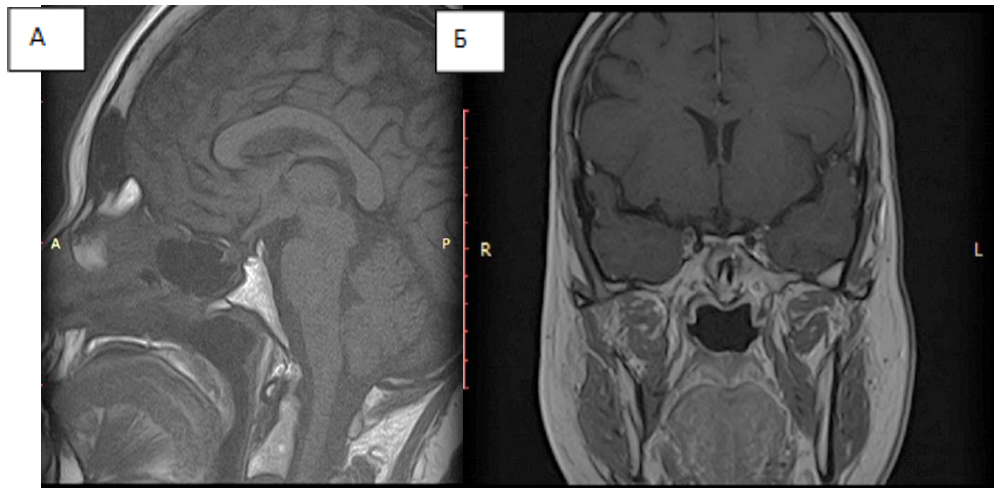


Рисунок 22 – МРТ пациентки В-ой (И/б № 4944/15-2015) через 4 года после операции. А – МРТ в сагиттальной проекции в Т1 режиме с контрастное усиление нет признаков рецидива опухоли (белая стрелка). Б – МРТ в фронтальной проекции в Т1 режиме нет признаков рецидива опухоли

Выявлена статистически достоверная разница в безрецидивной выживаемости между первой и третьей группами пациентов ( $p=0,00032$ , F критерий Кокса) и между третьей и четвертой группами пациентов ( $p=0,00025$ , F критерий Кокса), что указывает на то, что наиболее лучшие результаты безрецидивной выживаемости у пациентов после частичной гипофизэктомии. Разница безрецидивной выживаемости между первой и четвертой группами статистически не достоверна -  $p>0,05$ , F критерий Кокса (Рисунок 23).

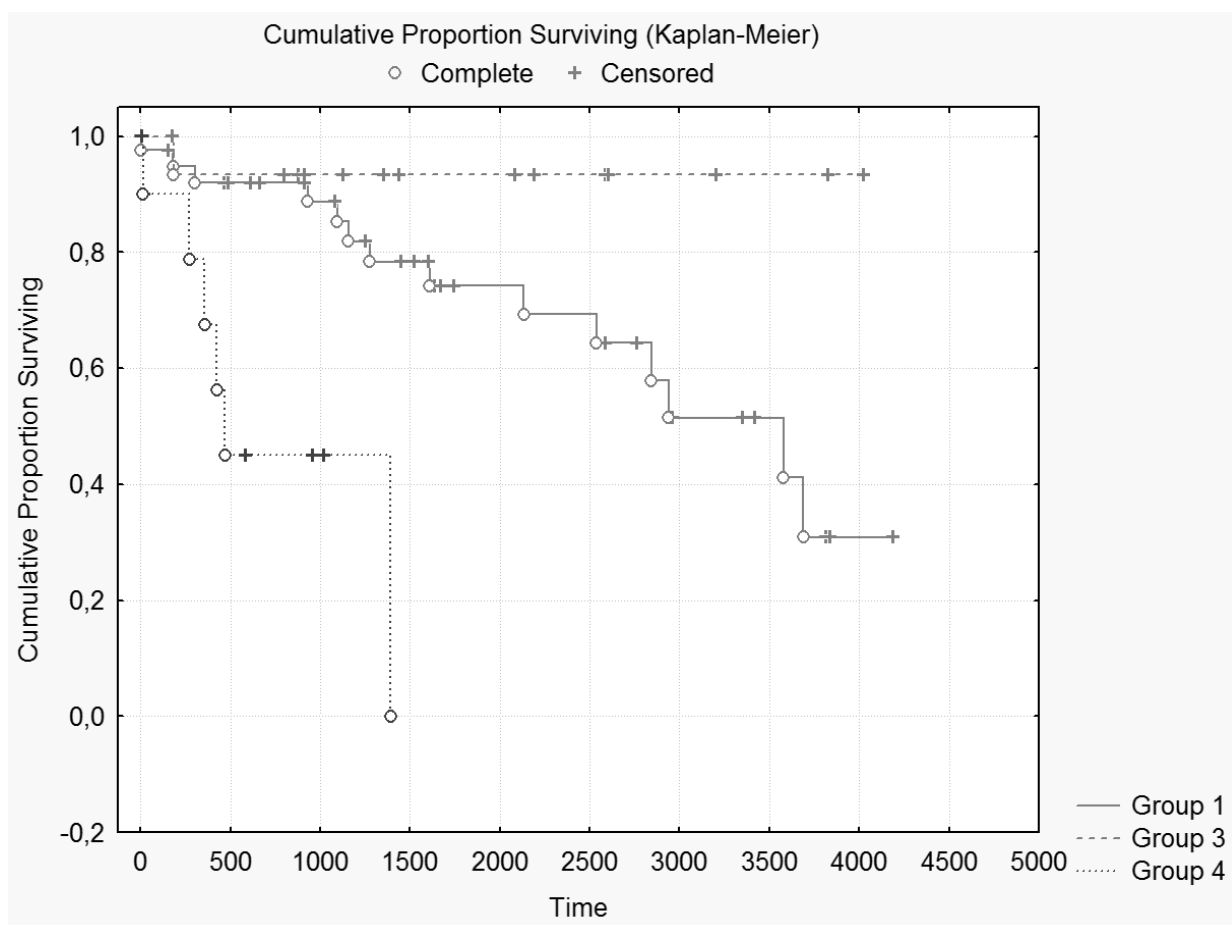


Рисунок 23 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость по группам пациентов, где: Group 1 – пациенты, которым выполнена селективная аденомэктомия, Group 3 – пациенты, которым выполнена частичная гипофизэктомия, Group 4 – пациенты, которым выполнено иссечение медиальной стенки кавернозного синуса. 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

При анализе зависимости наступления рецидива от группы пациентов выявлена статистически достоверная разница между 1 и 3 группой ( $p=0,00289$ , критерий Хи-квадрат), что указывает на то, что в 3 группе (пациенты, которым выполнена частичная гипофизэктомия) рецидивы встречались достоверно реже. Также статистически достоверная разница выявлена между 2 и 4 группами ( $p=0,0043$ , точный критерий Фишера), что указывает на то, что в группе 2 (пациенты, которым коагуляция ложа удаленной опухоли) рецидивы возникали достоверно реже. Также статистически достоверная разница выявлена между

группами 3 и 4 ( $p=0,0000043$ , точный критерий Фишера), что указывает на то, что в группе 3 (пациенты, которым выполнена частичная гипофизэктомия) рецидивы возникали достоверно реже.

Статистически достоверной разницы в возникновении рецидива между группами 1 и 2, 1 и 4, 2 и 3 не выявлено ( $p>0,05$ , критерий Хи-квадрат).

Частота осложнений в первой группе составила 3,6% (2 пациента из 55). Хирургическими осложнениями стали послеоперационная назальная ликворея и абсцесс ХСО.

Частота осложнений во второй группе составила 57,1% (4 пациента из 7). Хирургическими осложнениями стали послеоперационная назальная ликворея (3) и носовое кровотечение (1). Столь частое развитие послеоперационной назальной ликвореи связано непосредственно с коагуляцией перитуморальных тканей, что привело к формированию дефекта в диафрагме турецкого седла, который не был интраоперационно выявлен ни у одного пациента.

Частота осложнений в третьей группе составила 9% (3 пациента из 33). Хирургическим осложнением являлась послеоперационная назальная ликворея, при этом интраоперационно ликворея была выявлена у 8 пациентов.

Частота осложнений в четвертой группе составила 6,3% (1 пациент из 16). Хирургическим осложнением стало ухудшение зрения (Рисунок 24).

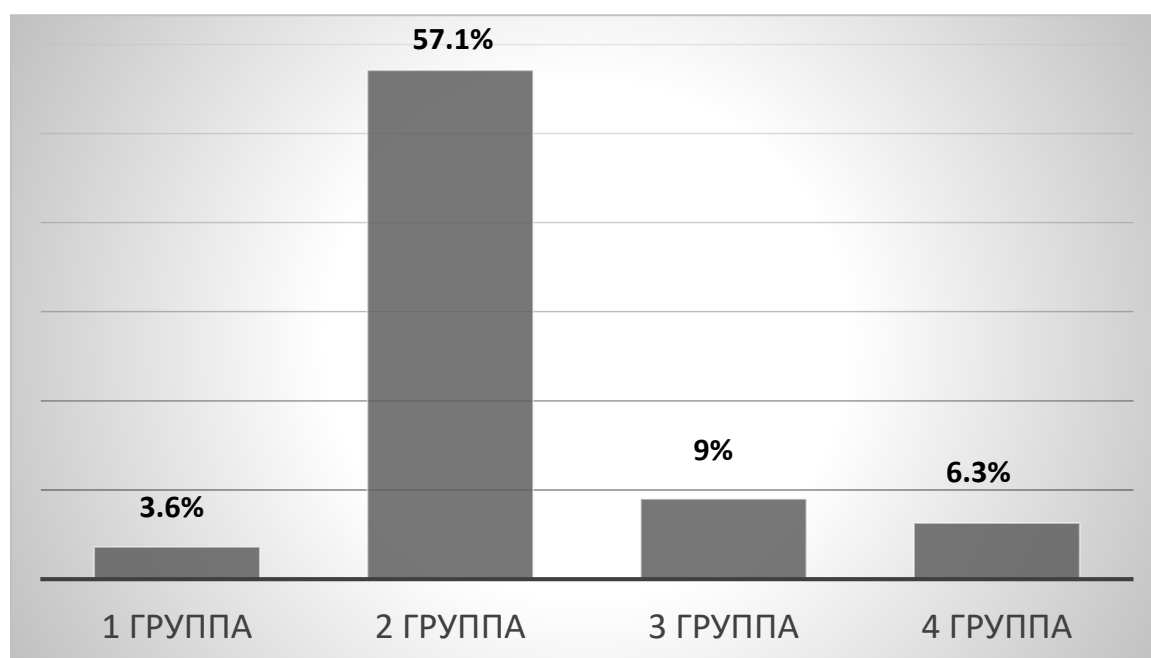


Рисунок 24 – Частота развития хирургических осложнений в группах пациентов

Статистически достоверная разница в частоте развития осложнений выявлена между 1 и 2 ( $p=0,00086$ , точный критерий Фишера), 2 и 3 ( $p=0,01$ , точный критерий Фишера), 2 и 4 ( $p=0,01$ , точный критерий Фишера) группами. Выявленные статистические связи, очевидно, связаны с крайне высокой частотой осложнений во второй группе.

Общая частота развития назальной ликвореи среди 111 пациентов составила 6,3%. При сравнении групп пациентов по частоте интраоперационной ликвореи и последующей ее послеоперационным характером выявлено следующее: в первой группе пациентов у 1 из 3 пациентов с интраоперационной ликвореей развилась послеоперационная ликворея (33,3%). Во второй группе интраоперационная ликворея не выявлена ни в одном случае, при этом у 3 пациентов развилась послеоперационная ликворея. В третьей группе из 8 пациентов с интраоперационной ликвореей у 3 выявлена послеоперационная ликворея (37,5%). В четвертой группе ни интраоперационной, ни послеоперационной ликвореи не отмечалось (0%).



Частота развития гипопитуитаризма в той или иной форме (пангипопитуитаризм или вторичный гипотиреоз/вторичный гипогонадизм/ дефицит гормона роста) в группах пациентов представлена на рисунке 25.

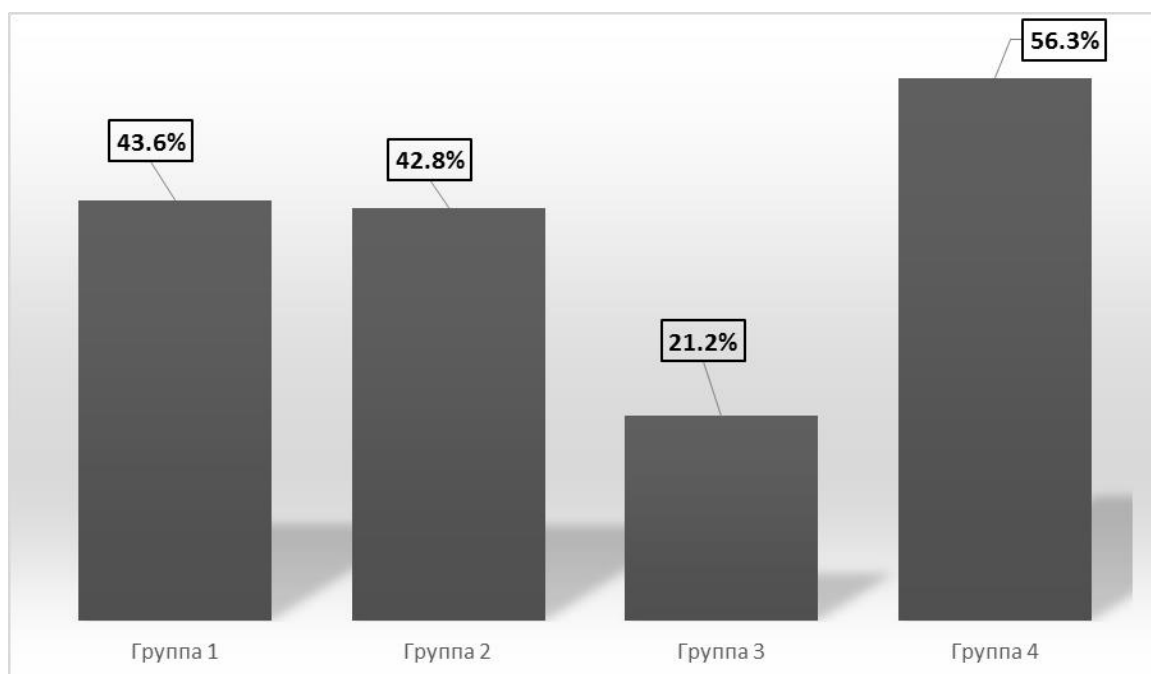


Рисунок 25 – Частота развития гипопитуитаризма в группах пациентов после операции в процентах

Из рисунка 8 видно, что, несмотря на удаление части гипофиза у пациентов 3 группы, частота развития питуитарной недостаточности не превышает и даже ниже, чем в остальных группах пациентов. Причем между первой и третьей группами есть статистически достоверная разница в частоте развития послеоперационного гипопитуитаризма – в третьей группе он встречается достоверно реже ( $p=0.0397$ , точный критерий Фишера).

Статистически достоверной разницы в частоте развития несахарного диабета (18%, 14,3%, 21,2%, 12,5% у первой, второй, третьей и четвертой группы соответственно) между группами не обнаружено ( $p>0,05$  при сравнении всех групп между собой, точный критерий Фишера).

Средняя продолжительность койко-дней после операции по группам представлена на рисунке 26

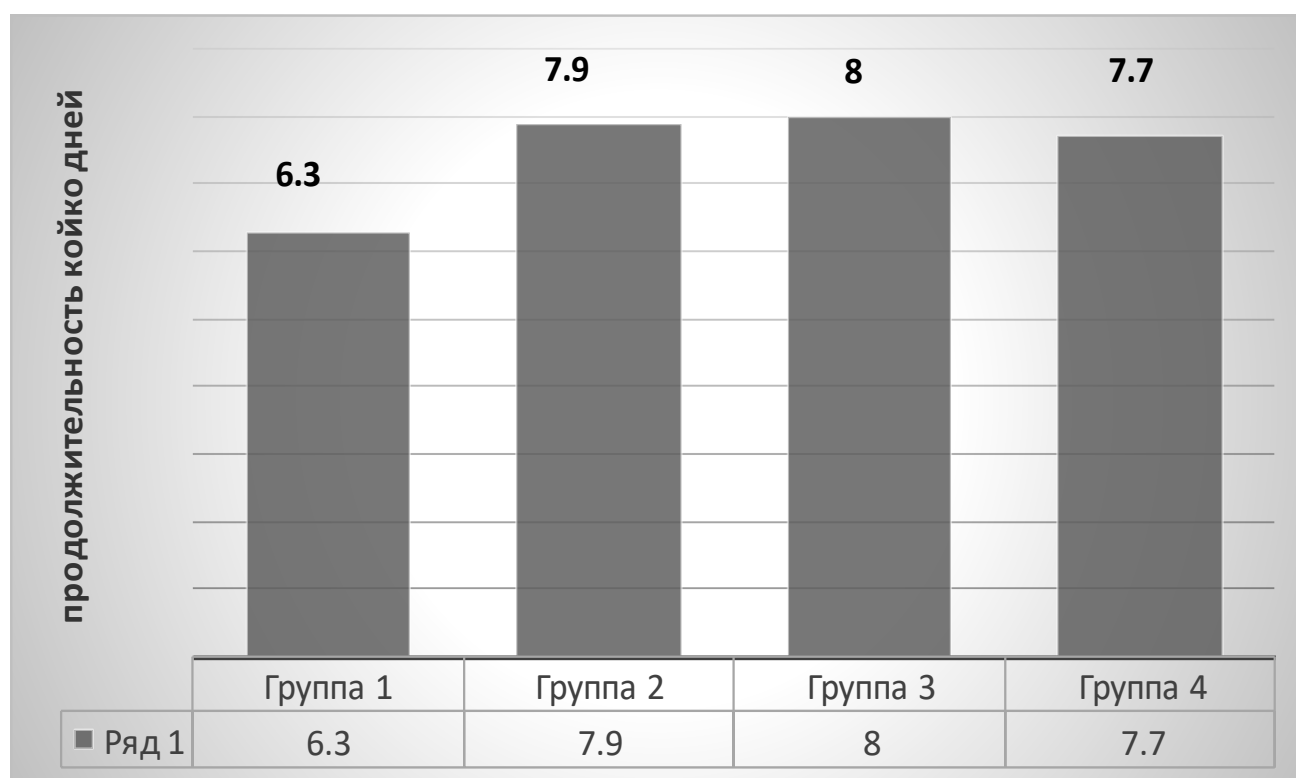


Рисунок 26 – Продолжительность койко-дней после операции по группам

Быстрее всего выписывались пациенты с эндоселлярными опухолями, которым выполнялась селективная аденомэктомия ( $p=0,04$ , критерий Стьюдента между первой и второй группами) (Рисунок 27).

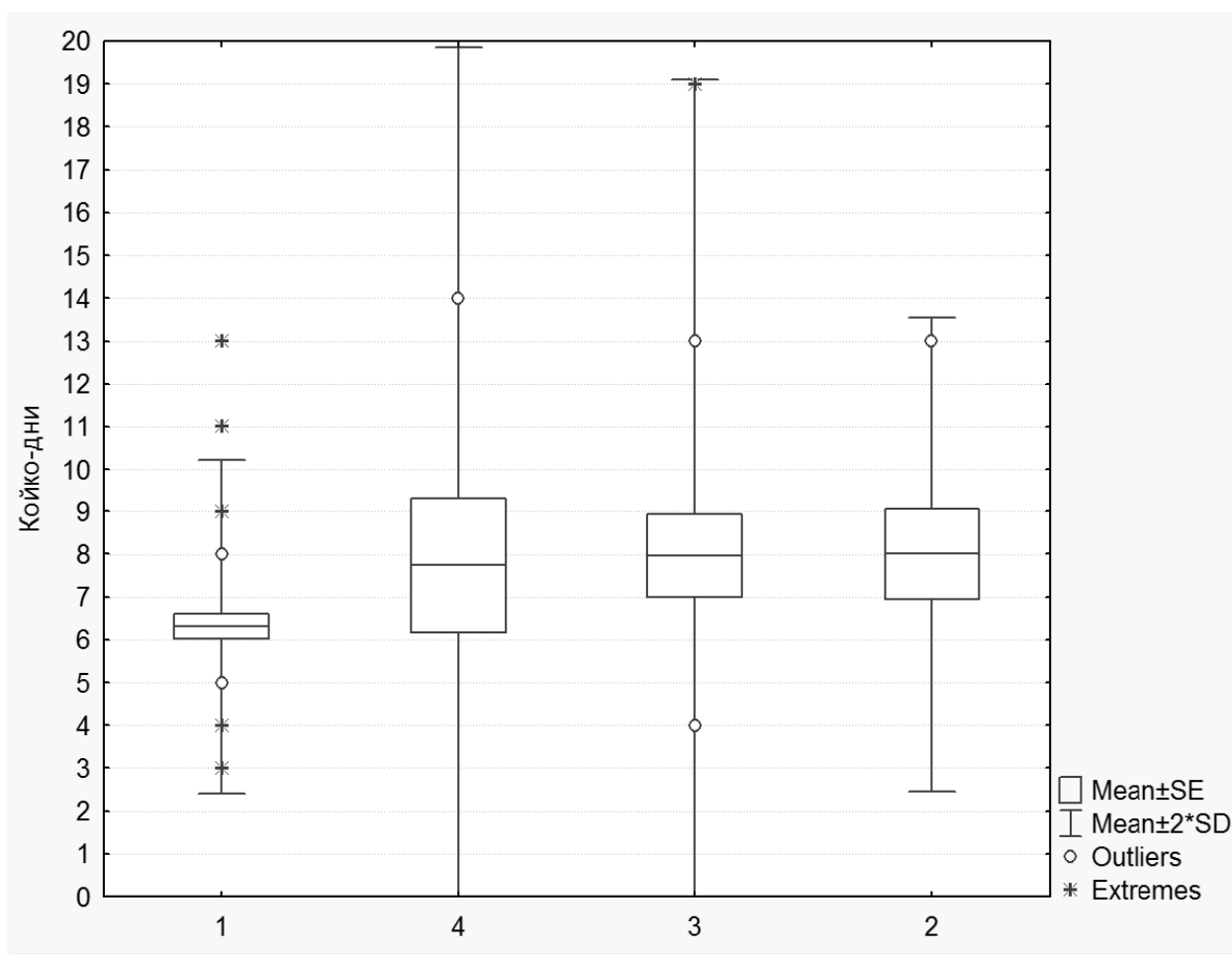


Рисунок 27 – Распределение групп по продолжительности койко-дней после операции

При анализе влияния продолжительности заболевания до операции на характер роста опухоли (инфильтративный на момент операции или нет) статистически достоверной закономерности не выявлено ( $p > 0,05$ , критерий Стьюдента) (Рисунок 28).

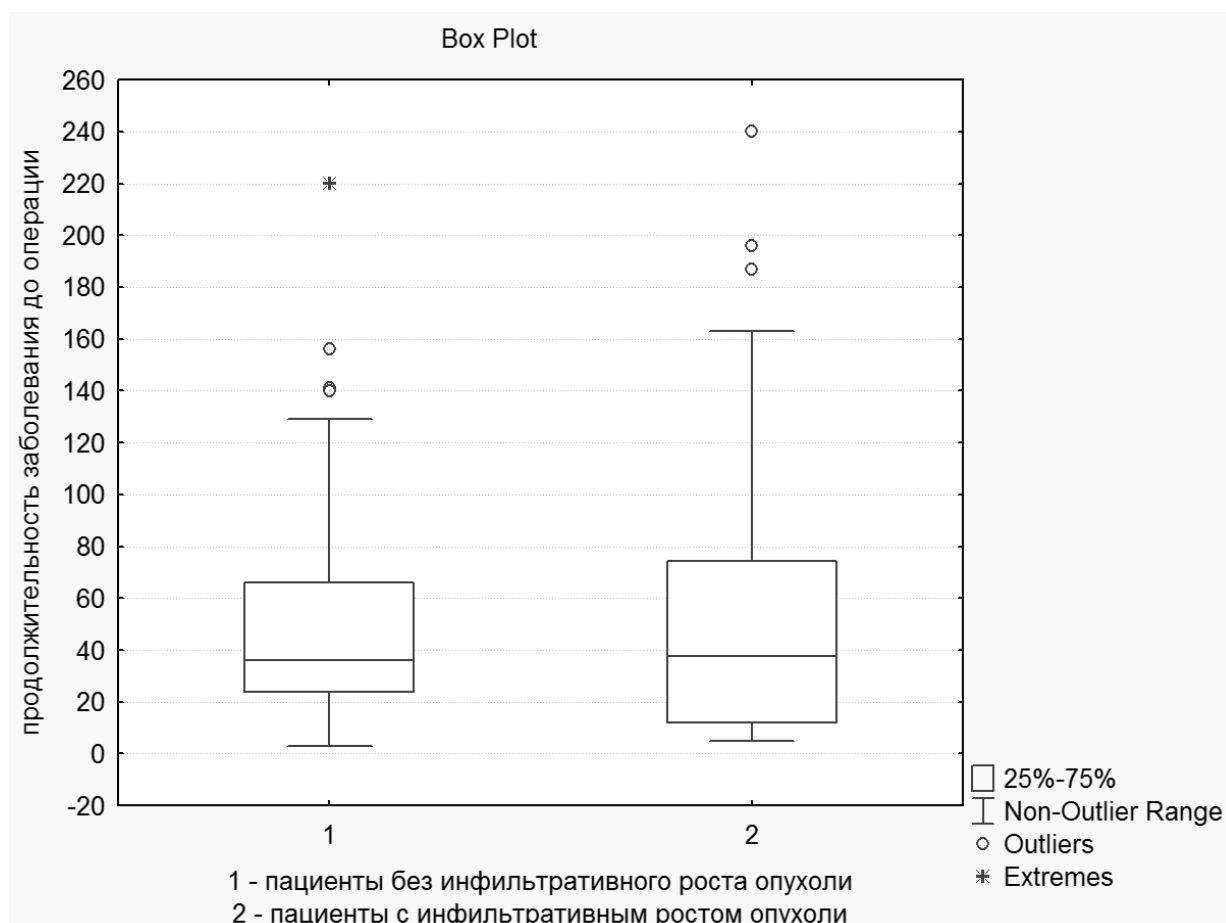


Рисунок 28 – Распределение пациентов с инфильтративным и не инфильтративным ростом опухоли зависимости от продолжительности заболевания до операции

Для оценки влияния инфильтративного роста опухоли на результаты хирургического лечения (наступление ремиссии и рецидива) пациенты разделены на две группы – 1) пациенты (n=55) с четко отграниченной опухолью от гипофиза и окружающих тканей, 2) пациенты (n=56) с инфильтративно растущей опухолью гипофиза.

Выявлено, что инфильтрация опухолью окружающих тканей не влияет на наступление ремиссии, равно как и на развитие рецидива ( $p > 0,05$ , точный критерий Фишера для обоих параметров).

### 3.3 Анализ результатов эффективности различных вариантов лучевого лечения

У 57 пациентов на различных этапах лечения проведена лучевая терапия. Из них у 12 пациентов лучевая терапия проведена ввиду отсутствия ремиссии после первой операции. У 4 пациентов лучевая терапия проведена ввиду отсутствия ремиссии после второй операции. У 22 пациентов выполнена лучевая терапия ввиду наступления рецидива после первой операции. У 5 пациентов проведена лучевая терапия ввиду рецидива заболевания после повторной операции и у 14 пациентов лучевая терапия проведена ввиду отсутствия ремиссии после второй операции, у 3 из них лучевая терапия выполнена дважды ввиду отсутствия полной ремиссии после первого курса (Рисунки 18, 19).

Клиническая ремиссия после одного курса лучевого лечения отмечена у 37 (64,9%) из 57 пациентов в сроки от 4 до 62 месяцев (в среднем через 14 месяцев) – (рисунок 29) и клинические наблюдения 2, 3.

У 10 (17,5%) пациентов после одного курса лучевого лечения за период наблюдения (в среднем через 12 месяцев) началось снижение уровня кортизола (неполная ремиссия).

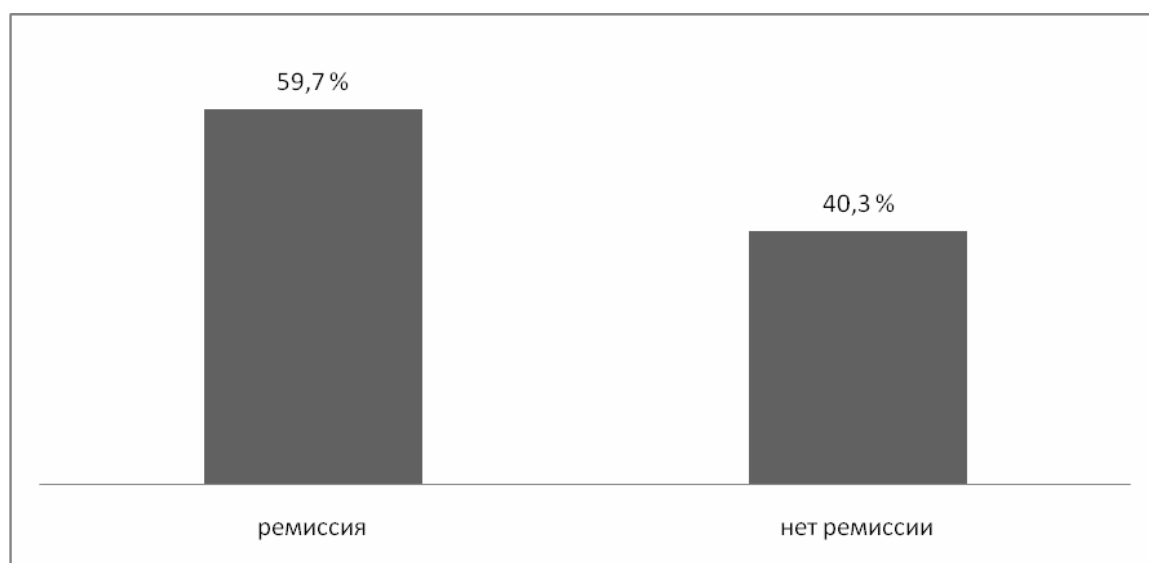


Рисунок 29 – Распределение пациентов по результатам лечения после первого курса лучевого лечения

## Клиническое наблюдение 2.

Пациентка С-на 68 лет, (И/б 930/08-2008) поступила в НМИЦ нейрохирургии с клинической картиной гиперкортицизма: округление лица, ожирение, потемнение кожных покровов, повышение АД свыше 200 мм.рт.ст. Из анамнеза известно, что указанные симптомы развились в течение 11 месяцев до обращения в клинику. При лабораторном исследовании выявлена гиперкортизолемиа (Кортизол - 2142 нмоль/л при норме 171-356), положительная большая дексаметазоновая проба. При МРТ выявлена эндо-инфра-ретроселлярная опухоль гипофиза (Рисунок 30). Констатирована болезнь Иценко-Кушинга.

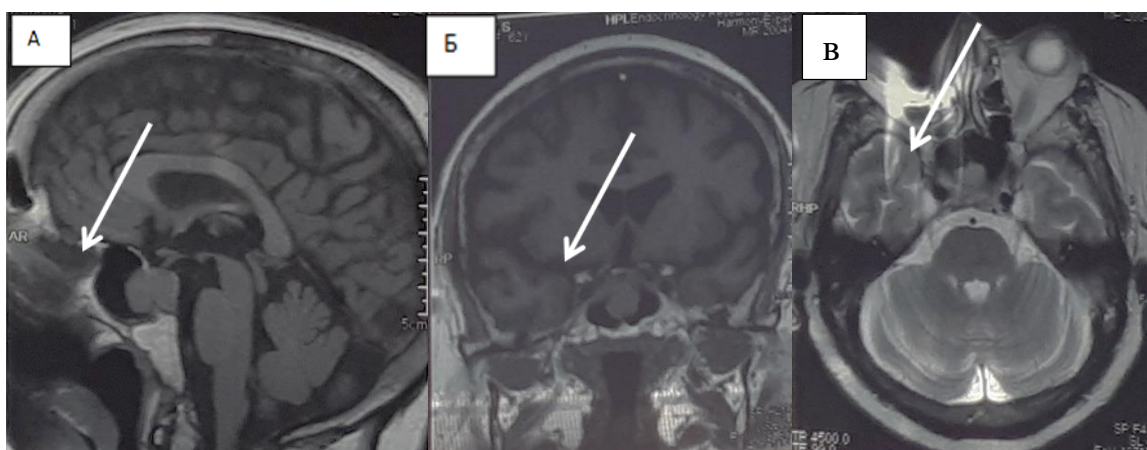


Рисунок 30 – МРТ пациентки С-ой (И/б 930/08-2008) перед первой операцией. А – МРТ в сагиттальной проекции в T1 режиме без контрастного усиления. Б – МРТ в фронтальной проекции в T1 режиме с контрастным усилением. В – МРТ в аксильной проекции в T2 режиме без контрастного усиления. Определяется эндо-инфра-ретроселлярная опухоль – белая стрелка

Выполнена операция: «Эндоскопическое трансназальное удаление опухоли гипофиза с иссечением медиальной стенки кавернозного синуса». Ход операции: осуществлен эндоскопический эндоназальный доступ к дну турецкого седла. Трепанировано дно нерасширенного турецкого седла. Размер трепанационного окна 0,5 x 1,0 см. После коагуляции ТМО вскрыта линейным разрезом. В полости турецкого седла располагалась опухоль мягкой консистенции, кремового цвета. При удалении опухоли отмечена инвазия опухоли в медиальную стенку кавернозного синуса, ввиду чего последняя была иссечена. Явных остатков

опухоли не обнаружено. Вход в седло герметизирован Тахокомбом.

В раннем послеоперационном периоде отмечены явления надпочечниковой недостаточности, в связи с чем пациентка получала заместительную гормональную терапию. Была зафиксирована ремиссия заболевания, продлившаяся 24 месяца, после чего отмечен рецидив заболевания. При МРТ выявлен рецидив опухоли в левом кавернозном синусе. Проведена повторная трансназальная аденомэктомия. Ввиду отсутствия ремиссии заболевания через 18 месяцев после второй операции и наличия опухоли в кавернозном синусе (Рисунок 31) выполнено радиохирургическое лечение на аппарате "Cyberknife" СОД 28Гр, которое пациентка перенесла удовлетворительно. Через 15 месяцев зафиксирована ремиссия заболевания, при отсутствии динамики размеров опухоли.

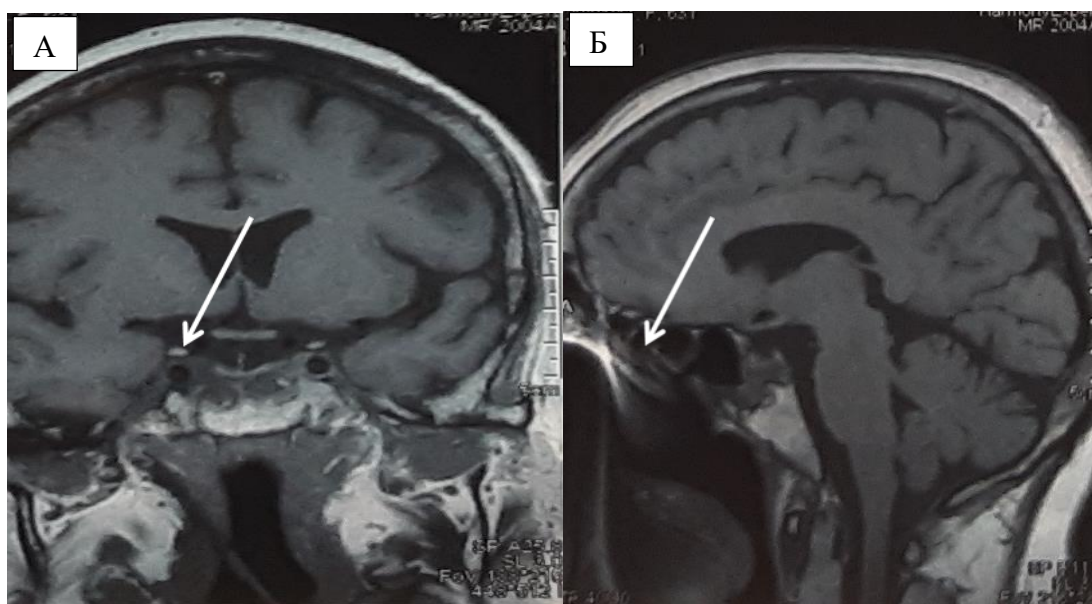


Рисунок 31 – МРТ пациентки С-ой (И/б 930/08-2008) перед лучевым лечением, через 18 месяцев после второй операции. А – МРТ в фронтальной проекции в T1 режиме с контрастным усилением. Б – МРТ в сагиттальной проекции в T1 режиме без контрастного усиления. Определяется опухоль в левом кавернозном синусе – белая стрелка

По методу лучевого лечения пациенты с ремиссией после одного курса ЛТ распределены следующим образом: среди пациентов, прошедших СРХ (n=42) ремиссия достигнута у 27 (64,28%) пациентов, а у 6 пациентов в среднем через 12 месяцев отмечена неполная ремиссия. Среди пациентов, прошедших ФСРХ (n=8)

ремиссия достигнута у 5 (62,5%) пациентов и у 2 в среднем через 12 месяцев зафиксирована неполная ремиссия. У 5 (71,42%) пациентов достигнута ремиссия среди тех, кто прошел стандартную фракционную ЛТ и у 2 зафиксирована неполная ремиссия (n=7) (Рисунок 32).

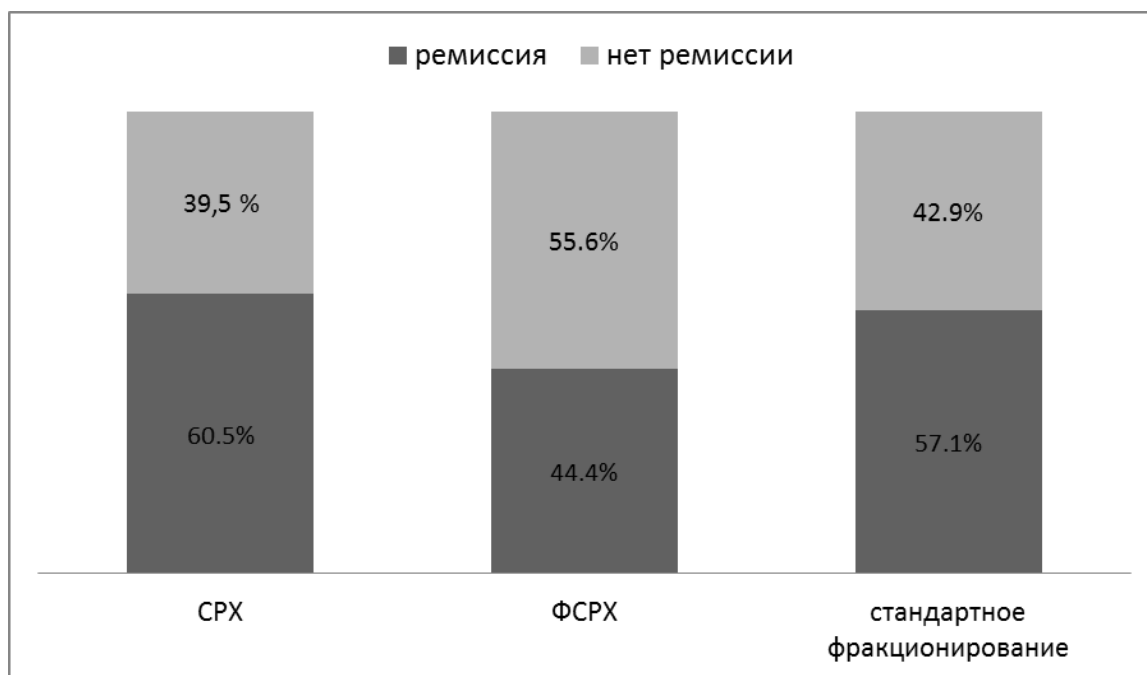


Рисунок 32 – Количество пациентов с ремиссией в зависимости от типа лучевого лечения

### Клиническое наблюдение 3.

Пациентка М-на, 39 лет, (И/б № 308/15-2015) поступила в НМИЦ нейрохирургии с клинической картиной гиперкортицизма: округление лица, стрии на животе, ожирение, потемнение кожных покровов. Лабораторно и рентгенологически подтверждена БИК. При МРТ выявлена эндоселлярная опухоль гипофиза (Рисунок 33).





Рисунок 33 – МРТ пациентки М-ны (И/б № 308/15-2015). Определяется эндоселлярная опухоль гипофиза. МРТ пациентки М-ой перед первой операцией. А – МРТ в аксильной проекции в T2 режиме без контрастного усиления. Б – МРТ в сагиттальной проекции в T1 режиме с контрастным усилением. В – МРТ в фронтальной проекции в T2 режиме без контрастного усиления, Определяется эндо-инфра-ретроселлярная опухоль – белая стрелка

Выполнена эндоскопическая трансназальная селективная аденомэктомия. После операции ремиссии заболевания не отмечено, ввиду чего выполнена МРТ, на которой выявлены остатки опухоли эндолатероселлярной локализации. Через 2 года после операции ввиду отсутствия эффекта от консервативной терапии пациенту проведено лучевое лечение на аппарате «Гамма-нож» СОД 30 Гр, которое пациент перенес удовлетворительно. Через 31 месяц после лучевого лечения зафиксировано снижение уровня кортизола. При контрольной МРТ через 15 месяцев после облучения признаков опухоли нет (Рисунок 34)

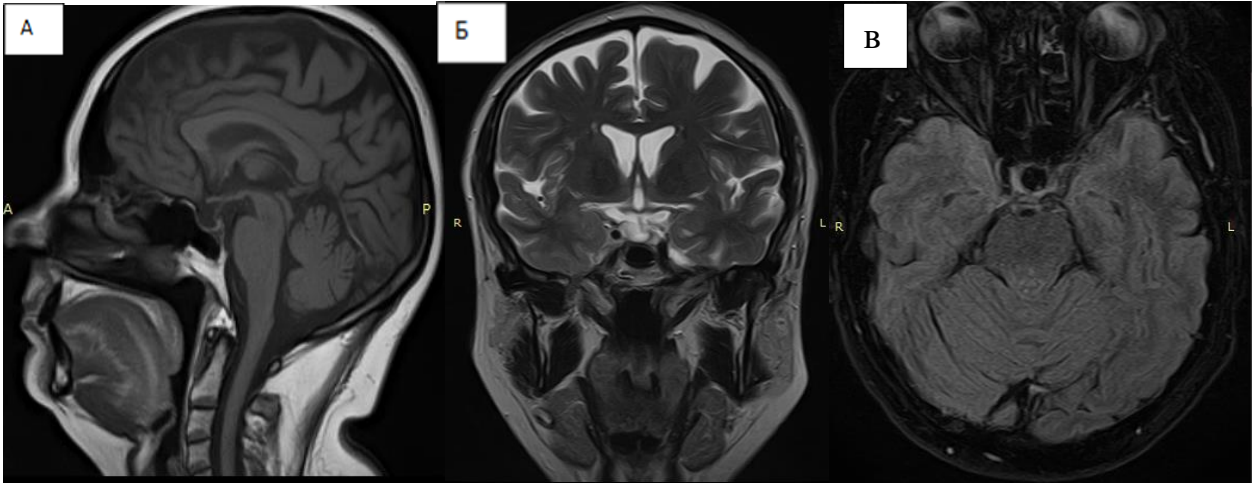


Рисунок 34 – МРТ пациентки М-ны (И/б № 308/15-2015) через 15 месяцев после лучевого лечения. А – МРТ в сагиттальной проекции в T1 режиме без контрастного усиления. Б–МРТ в фронтальной проекции в T2 режиме без контрастного усиления. В– МРТ в аксильной проекции в T1 режиме с контрастным усилением. Нет признаков продолженного роста опухоли

Средний срок достижения ремиссии составил 14 месяцев для пациентов, прошедших РХ, 14 месяцев для прошедших ФСРХ и 18,5 месяцев для прошедших фракционированную ЛТ. Разница при этом недостоверная -  $p > 0,05$ , тест Манна-Уитни при сравнении всех групп между собой (Рисунок 35).

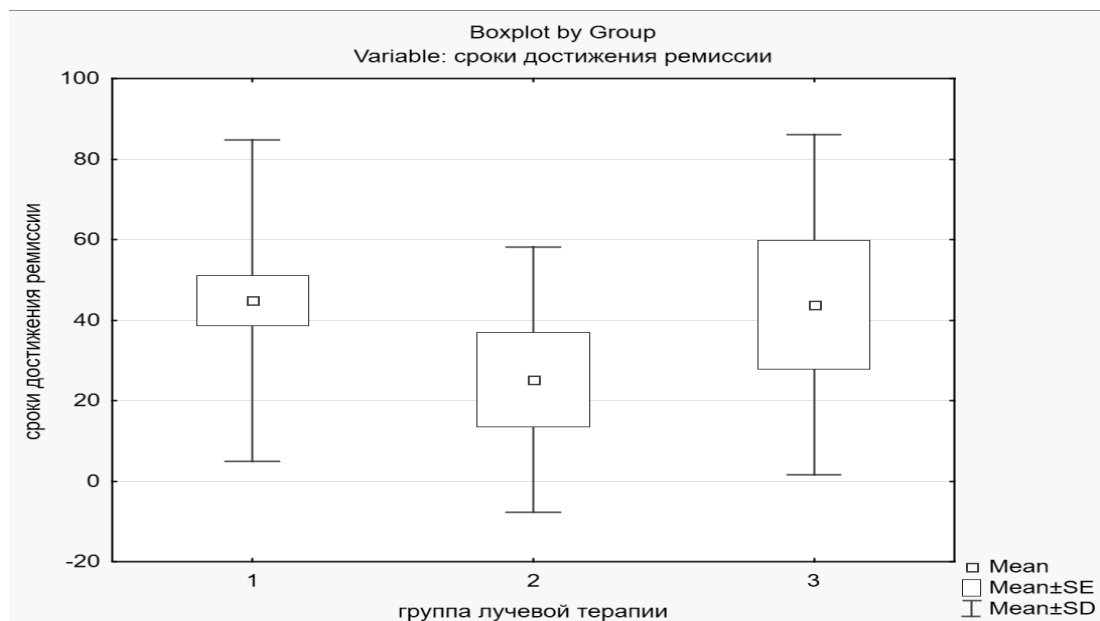


Рисунок 35 – Распределение пациентов с ремиссией в зависимости от типа лучевого лечения по срокам достижения ремиссии, где 1 – группа СРХ, 2 – группа ФСРХ, 3 – группа фракционированной ЛТ

При анализе зависимости наступления ремиссии от возраста пациента корреляции не выявлено ( $r=0,0580$ ;  $p=0,6682$ ; критерий Спирмена) (Рисунок 36).

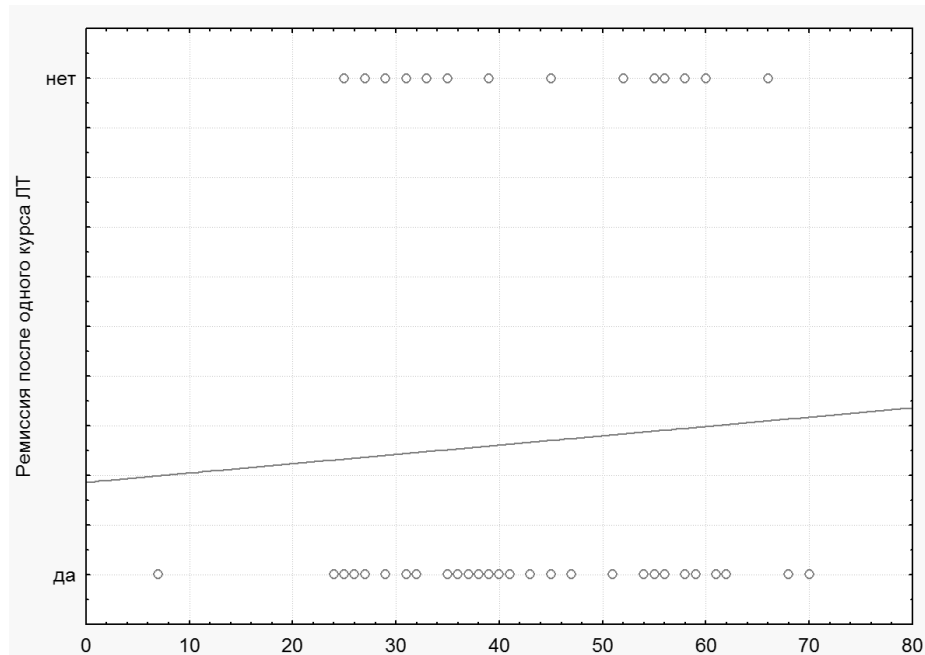


Рисунок 36 – Зависимость наступления ремиссии от возраста пациента. Корреляции не выявлено

Зависимости наступления ремиссии от пола не выявлено ( $p>0,05$ , критерий Хи-квадрат). Также не выявлено зависимости наступления ремиссии от того, вступал ли пациент в стадию ремиссии после первой операции или нет ( $p>0,05$ , критерий Хи-квадрат).

Влияния уровня АКТГ до облучения на наступление ремиссии не выявлено для пороговых значений 46 пг/мл и 100 пг/мл ( $p>0,05$ , точный критерий Фишера).

При анализе влияния латероселлярного распространения опухоли на наступление ремиссии также не выявлено ( $p>0,05$ , точный критерий Фишера). При анализе корреляции изменения МРТ картины опухоли в ответ на лучевую терапию и наступления ремиссии, корреляции не выявлено ни для одной из категорий (уменьшение опухоли, увеличение, без динамики) изменения картины по данным МРТ ( $p>0,05$ , точный критерий Фишера) – ремиссия наступала вне зависимости от изменения МР картины заболевания.

Выявлено увеличение частоты ремиссии с ходом времени от конца курса лучевого лечения (Рисунок 37).

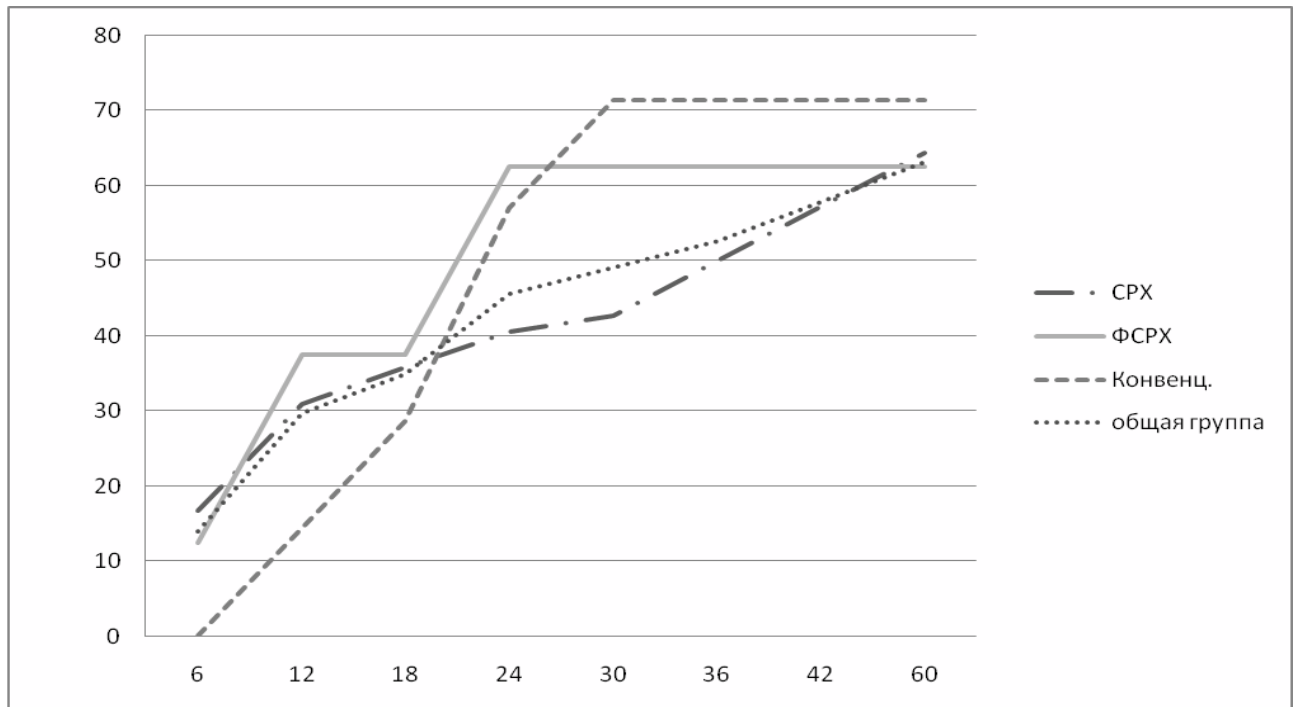


Рисунок 37 – Зависимость наступления ремиссии от срока и типа лучевого лечения

При сравнении групп пациентов, которые прошли СРХ выявлена схожая тенденция – пациенты, которые получили СОД менее 25 Гр вступили в ремиссию быстрее (Рисунок 38).

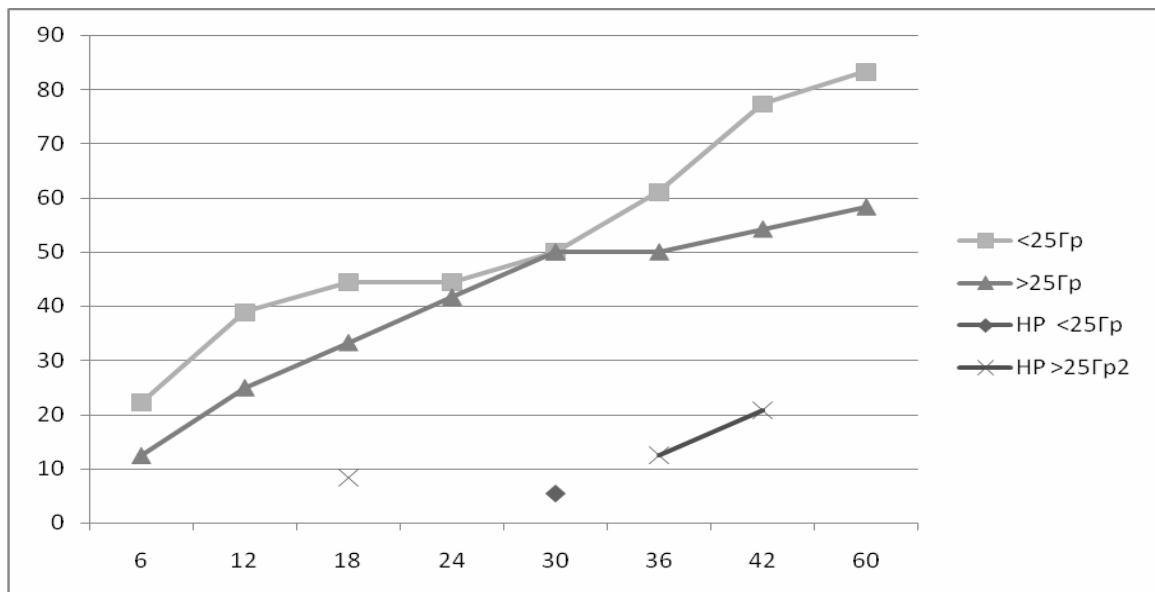


Рисунок 38 – Зависимость наступления ремиссии от срока от окончания курса радиохирургии. НР - неполная ремиссия

Из рисунка 24 видно, что быстрее вступили в ремиссию пациенты, которые получили СОД <25 Гр. При этом в сроки до 5 лет ремиссии достоверно чаще достигают пациенты, получившие СОД <25 Гр ( $p < 0.05$ , точный критерий Фишера).

При этом выявлена статически достоверная разница в достижении ремиссии в сроки 42 месяца после курса лучевого лечения – пациенты, получившие СОД меньше 25 Гр достоверно чаще вступали в ремиссию в этот срок ( $p = 0.04153$ , точный критерий Фишера).

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.

Для оценки безрецидивной выживаемости в отдельную группу выделены пациенты ( $n = 46$ ), у которых в различные сроки после лучевого лечения отмечено снижение уровня гормонов (рисунок 39). Однолетняя безрецидивная выживаемость составила 96,7%, трехлетняя - 92,6%, пятилетняя – 87,6%.

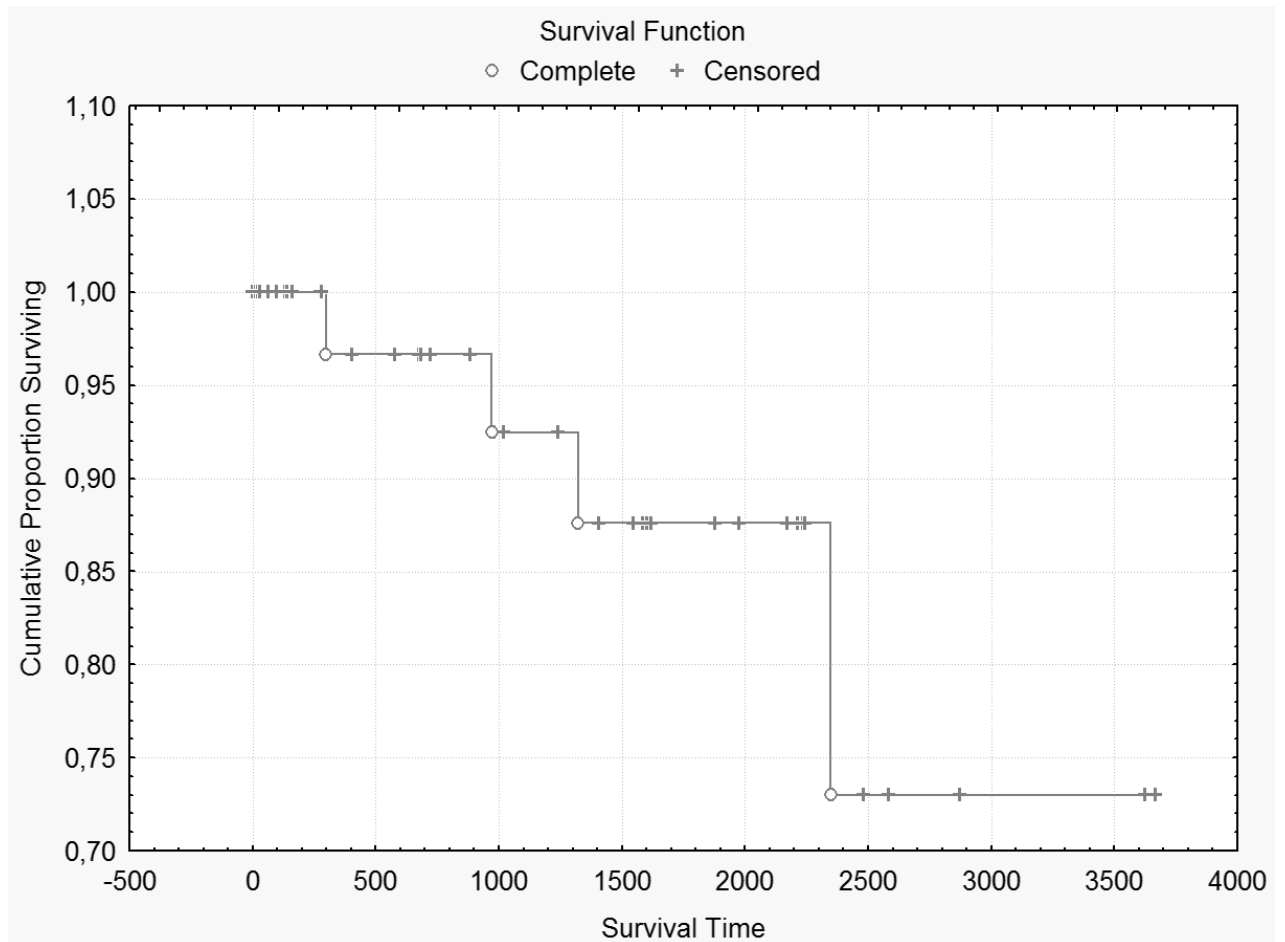


Рисунок 39 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость пациентов, у которых отмечено снижение уровня гормонов после лучевого лечения

Также отдельно проанализирована БРВ групп пациентов прошедших радиохи-рургическое лечение и фракционированное облучение (фракционная радиохи-рургия 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 40).

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

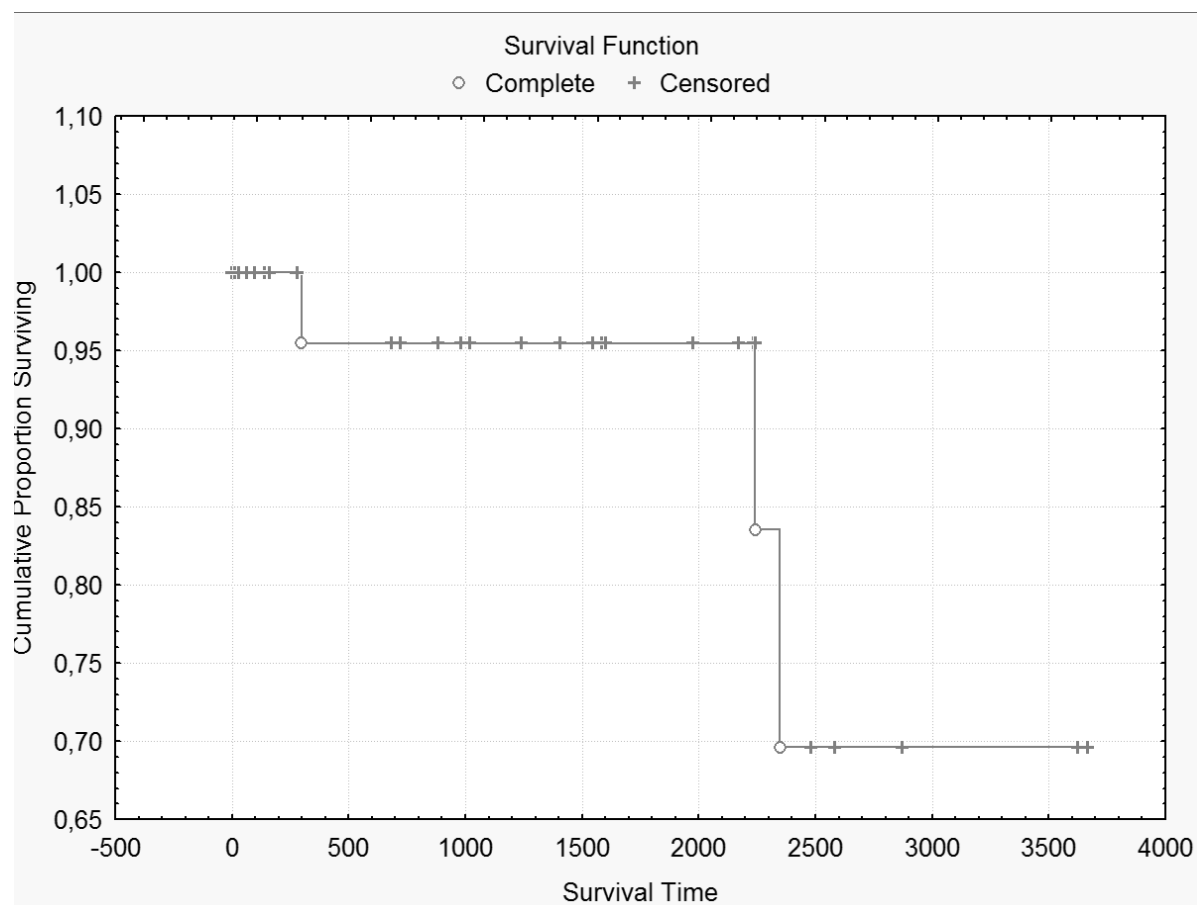


Рисунок 40 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость пациентов, прошедших стеротаксическую радиохимию

В группе пациентов, прошедших гипофракционную радиохимию и стандартную лучевую терапию однолетняя безрецидивная выживаемость составила 100%, трехлетняя – 80% (Рисунок 41). При этом частота наступления полной ремиссии составила 66,7%, частота неполной ремиссии – 26,7%.

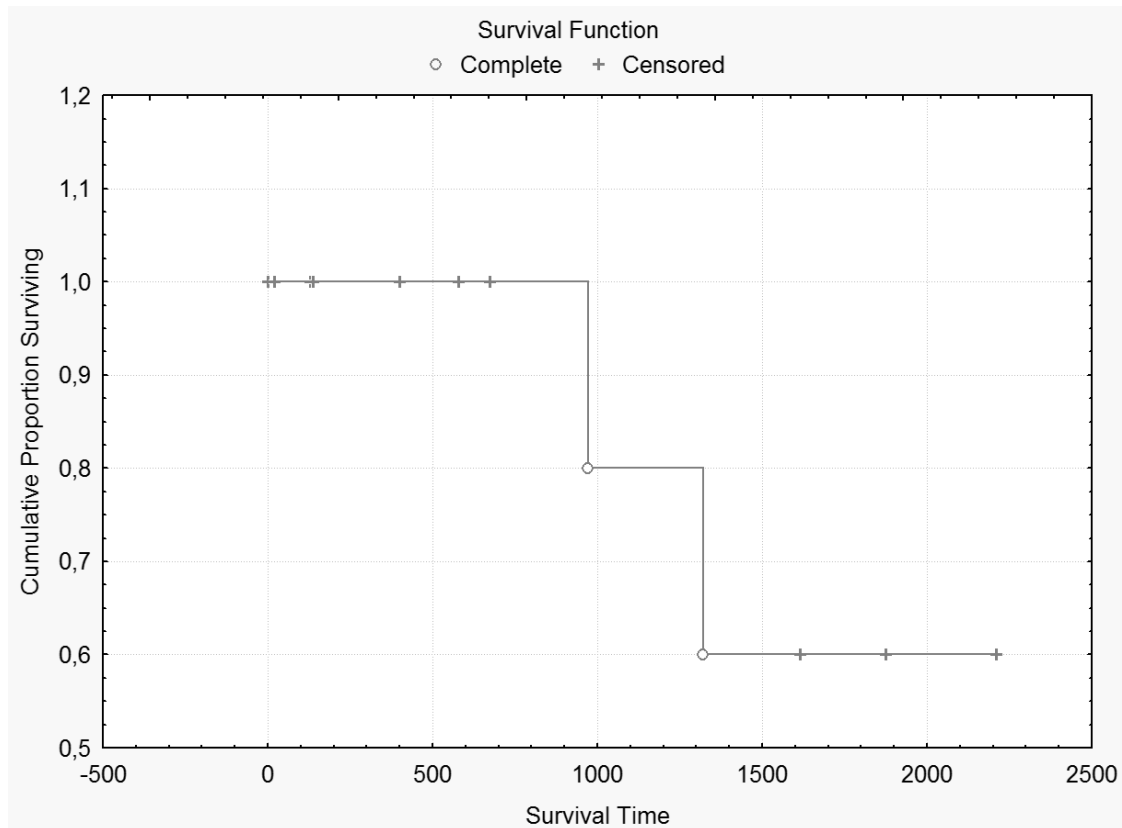


Рисунок 41 – График Каплан-Майера: безрецидивная выживаемость пациентов, прошедших фракционную радиохирургию и стандартное облучение

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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Работа посвящена оценке эффективности и безопасности различных методов эндоскопического трансфеноидального удаления кортикотропином и различных режимов и протоколов лучевого лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга на основе сравнительного анализа групп пациентов, прошедших соответствующие курсы комбинированного лечения.

Предпосылкой к выполнению представленной работы стало то, что даже в специализированных нейрохирургических центрах частота достижения ремиссии составляет 70-90% в случаях микроаденом и всего около 50-65% у пациентов с макроаденомами, а частота рецидива заболевания составляет 25-35% случаев, что, безусловно, требует дальнейшего совершенствования протоколов лечения пациентов с БИК.

Основным методом лечения в настоящее время признан хирургический, а именно трансназальное трансфеноидальное удаление опухоли гипофиза. Трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза может быть выполнено двумя различными методами: микроскопическим и эндоскопическим [Powell M., 2009; Swearingen B., 2012]. Учитывая технические достижения последних двух десятилетий эндоскопические методики полностью вытеснили микроскопические и к настоящему времени 90% аденом гипофиза любой гормональной активности удаляются именно эндоскопически. Остальные 10% (в основном гигантские опухоли) удаляются либо комбинированно с транскраниальными доступами (двухэтапно или одномоментно), либо только транскраниальными доступами. Эндоскопические технологии в настоящее время обеспечивают высококачественным изображением операционной раны, что позволяет дифференцировать ткани практически на микроскопическом уровне. Угловая оптика позволяет удалять опухоли из параселлярных пространств без ущерба безопасности и качеству изображения. Все это позволило производить удаление опухолей максимально радикально и безопасно, что должно было обеспечить высокую частоту достижения ремиссии и низкую частоту рецидивов при болезни Иценко-Кушинга,

чего однако не произошло. Оптимальный метод эндоскопического удаления кортикотропином с позиции агрессивности удаления опухоли также не выделен к настоящему времени.

Облучение в качестве адъювантной терапии остатков опухоли или рецидива заболевания является наиболее оптимальным методом лечения «второй линии» [Мельниченко Г.А., 2015]. Лучевое лечение может быть применено при отсутствии ремиссии после хирургического лечения, особенно при МР-негативных снимках пациента и подтвержденным центральным генезом гиперкортизолемии. Также, к сожалению, к настоящему времени невозможным является тотальное удаление инвазивно растущих опухолей гипофиза, что обуславливает необходимость проведения лучевого лечения этой категории пациентов. Еще одним вариантом применения лучевого лечения является первичное облучение пациентов, которым по различным причинам не может быть выполнена операция. Однако даже после лучевого лечения частота ремиссии достигает 75%, а частота рецидива 25% [Abdali A.]. Это обуславливает необходимость совершенствования протоколов лучевого лечения с целью повышения частоты достижения ремиссии и снижения частоты рецидива заболевания без снижения качества жизни пациентов.

Целью данной работы явилась оценка эффективности и безопасности различных методов эндоскопического трансназального удаления опухолей и различных режимов и протоколов лучевого лечения с выявлением факторов, влияющих на возникновение ремиссии и рецидивы заболевания.

Предпринятое исследование посвящено:

- проведению анализа эффективности различных вариантов хирургического лечения при БИК с точки зрения развития клинико-лабораторной ремиссии,
- оценке эффективности различных режимов и протоколов лучевого лечения с точки зрения контроля роста опухоли и скорости развития клинико-лабораторной ремиссии,
- оценке безопасности различных режимов лучевого лечения (РХ, гипо СРТ, корвенционная ЛТ), а также различных протоколов облучения у пациентов с БИК:

- оценке общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с первичной и рецидивирующей БИК после хирургического и лучевого лечения,
- оценке частоты развития рецидивов заболевания и выявлению факторов, влияющих на это процесс.

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 наблюдалась у 117 (81,25%) пациентов, что соответствует данным литературы [Chandler W.F., 2016; Fomekong E., 2009; Valassi E., 2010]. 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. При анализе полученных в ходе исследования данных на развитие ремиссии не обнаружено влияния пола, возраста, варианта роста опухоли и ее размеров, исходного уровня АКТГ, а также длительности и тяжести заболевания до хирургического лечения. Полученные данные соответствуют литературным, где также обнаружено отсутствие влияния указанных факторов на ремиссию. Единственным предиктором ремиссии, по данным M.J. Rutkowski, является опыт хирурга [Fomekong E., 2009; Rutkowski M.J., 2015; Valassi E., 2010].

При анализе влияния различных факторов на развитие рецидива выявлено, что у пациентов, болевших менее 12 месяцев до операции, рецидивы встречались достоверно реже ( $p < 0,05$ , критерий Хи-квадрат). Также выявлено влияние размеров опухоли на развитие рецидива, а именно при микроаденомах рецидив обнаружен статистически достоверно реже, чем при опухолях, превышающих 1 см в размере ( $p < 0,05$ , критерий Хи-квадрат). Выявлено влияние и варианта топографо-анатомического роста опухоли. При эндоселлярных опухолях рецидив

встречался статистически достоверно реже, чем при других вариантах роста опухоли ( $p < 0,05$ , критерий Хи-квадрат). При анализе влияния пола пациента на развитие рецидива заболевания, выявлено, что у мужчин рецидив обнаружен статистически достоверно чаще, чем у женщин ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера). Влияния исходного уровня АКТГ до операции на рецидив не обнаружено ( $p > 0,05$ , критерий Хи-квадрат), однако выявлено, что АКТГ у пациентов с ремиссией после операции был существенно ниже, чем у пациентов, у которых в дальнейшем произошел рецидив ( $28,8 \pm 30,1$  по сравнению с  $66,5 \pm 39,4$  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 экстракселлярно, 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.

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). 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. Во вторую группу ( $n=7$ ) вошли пациенты также с отграниченными опухолями, однако с патологически измененным ложем опухоли ввиду чего им была выполнена коагуляция ложа удаленной опухоли. В третью группу ( $n=33$ ) вошли пациенты с инфильтративно растущими опухолями, поражающими гипофиз, ввиду чего им была выполнена частичная гипофизэктомия. В четвертую группу ( $n=16$ ) вошли пациенты с опухолями, обладающими латероселлярным ростом, ввиду 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 радикальность операции, частоте рецидива, продолжительности безрецидивной выживаемости, хирургическим осложнениям. Анализируя группы пациентов, оценивали влияние на радикальность операции таких факторов как размеры и распространение опухоли.

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). 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 удастся 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%, что согласуется с данными литературы [Jang J.H., 2016; Koutourousiou M., 2013]. 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. Причем интраоперационно он не выявляется и дает о себе знать лишь в послеоперацион-

ном 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.

Для оценки эффективности различных типов лучевого лечения, проводившихся 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). С целью оценки эффективности различных типов облучения пациенты этой группы были разделены на три подгруппы в зависимости от типа проведенного лучевого лечения: стереотаксическая радиохирургия (n=42), гипофракционирование (n=8), стандартное фракционирование (n=7).

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 значительно 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%, с достаточно высокими показателями безрецидивной выживаемости (однолетняя БРВ 96,7%, пятилетняя – 87,6%), что соответствует данным литературы, где представлена частота ремиссии в течение 2, 5 и 10 лет 35-83% [Mehta G.U., 2017; Castinetti F., 2019, 2009]. 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.



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). В литературе также не обнаружено данных о предикторах ремиссии после лучевого лечения [Shirvani M., 2016; Starke R.M., 2013].

При анализе результатов лучевого лечения со стороны осложнений общая их частота составила 28%, при этом чаще всего (26,5%) возникали эндокринные нарушения в виде вторичного гипотиреоза и гипогонадизма. В единичных случаях после лучевого лечения развивались глазодвигательные нарушения (3,6%), а также в одном случае (1,8%) стеноз ВСА. Однако ни от типа лучевого лечения, ни от суммарной очаговой дозы развитие осложнений не зависело, что позволяет говорить о безопасности лучевого лечения. По данным литературы частота осложнений составляет 35-60% [Abdali A., Loeffler J.S., 2011; Yordanova G., 2016]. При этом чаще всего наблюдаются осложнения со стороны эндокринной системы в виде гипотиреоза, гипогонадизма и дефицита СТГ. Частота развития глазодвигательных осложнений и снижения зрения крайне низка и составляет около 2% [Girkin S.A., 1997; McArdle S.B., 1987; Rahn T., 1980; Stafford S.L., 2003].

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).

Полученные данные противоречат литературным: по данным Trifiletti D. и соавт. [Trifiletti D.M., 2018] применение более высоких доз лучевого лечения способствует более быстрому достижению ремиссии и более частому ее появлению.

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

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, к сожалению, не возможен ввиду отсутствия дальнейшего катамнеза. Эти результаты подтверждаются данными литературы: в обзоре J. Hughes и соавт. медиана достижения ремиссии заболевания после радиохирургии у пациентов с БИК составляет 14 месяцев [Hughes J.D., 2019].

Таким образом, сопоставление данных групп в настоящее время проведено быть не может.

Полученные данные указывают на то, что все современные методы лучевого лечения примерно одинаково эффективны и отдавать предпочтение тому или иному стоит в зависимости от технических возможностей клиники и временных возможностей пациента, поскольку явным преимуществом стереотаксической радиохирургии, например, является проведение курса ЛТ в один сеанс, что значительно облегчает прохождение лечения для пациентов, особенно

ослабленных болезнью. Однако, учитывая, что ремиссии после лучевого лечения удастся достичь лишь у 35-83% пациентов, следует продолжить поиск наиболее оптимального протокола лучевого лечения.

## 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, экстракселлярное 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 гипофракционирование 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 гипofизэктомию 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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белая, Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.02 / Белая Жанна Евгеньевна. - М., 2013. - 293 с.
2. Белая, Ж.Е. Современный взгляд на скрининг и диагностику эндогенного гиперкортицизма / Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко, Л.Я. Рожинская // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58 – С. 35-41.
3. Григорьев, А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.02, 14.01.18/ Григорьев Андрей Юрьевич. – М., 2011. - 257с.
4. Кадашева, Б.А. Топографоанатомическая классификация аденом гипофиза / Б.А. Кадашева // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 1989. – № 5. – С. 7-10.
5. Кадашева, Б.А. Классификации аденом гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Б.А. Кадашева. - Триада: Москва, 2007. – С. 47–79.
6. Корниенко, В.Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – Москва, 2009. – 463с.
7. Мельниченко, Г.А. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Г.А. Мельниченко, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская и соавт. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 55–77.
8. Abdali, A. Modern Methods of Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy for the Treatment of Cushing Disease / A. Abdali, L. Astaf Eva, Y. Trunin et al. // Neurol. India. – Vol. 68. – № Supplement. – S. 129–133.
9. Acebes, J.J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease / J.J. Acebes, J. Martino, C. Masuet et al. // Acta Neurochir. (Wien). – 2007. – Vol. 149. – № 5. – P. 471–479.
10. Adler, Jr. J.R. The Cyberknife: A Frameless Robotic System for Radiosurgery / J.

- R. Adler Jr., S. D. Chang, M. J. Murphy et al. // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1997. – Vol. 69. – № 1–4. – P. 124–128.
- Ahmed, S.R. Treatment of Cushing's disease with low dose radiation therapy / S. R. Ahmed, S. M. Shalet, C. G. Beardwell, M. L. Sutton // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1984. – Vol. 289. – № 6446. – P. 643–646.
11. Alwani, R.A. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease / R.A. Alwani, W.W. de Herder, M.O. van Aken et al. // *Neuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 91. – № 2. – P. 169–178.
12. Aranda, G. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up / G. Aranda, J. Ensenat, M. Mora et al. // *Pituitary.* – 2015. – Vol. 18. – № 1. – P. 142–149.
13. Arnaldi, G. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement / G. Arnaldi, A. Angeli, A. B. Atkinson et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – № 12. – P. 5593–5602.
14. Arnaldi, G. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome / G. Arnaldi, V. M. Scandali, L. Trementino et al. // *Neuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 92. – Sup. 1. – № 1. – P. 86–90.
15. Asa, S.L. Pituitary and suprasellar tumours / S.L. Asa, S. Love, D.W. Ellison et al. // *Greenfield's neuropathology.* London: Hodder Arnold. – 2008. – Vol. 8th ed. – P. 2088–2107.
16. Astaf'eva, L.I. The efficacy of desmopressin in the treatment of central diabetes insipidus after resection of chiasmo-sellar region tumors / L. I. Astaf'eva // *Vopr. neurokhirurgii Im. N.N. Burdenko.* – 2017. – Vol. 81. – № 4. – P. 61.
17. Astaf'eva, L.I. The rate of hyponatremia in neurosurgical patients (comparison between the data from the Burdenko Neurosurgical Institute and the literature) and recommendations for the diagnosis and treatment / L.I. Astaf'eva, M. A. Kutin, N.A. Mazerkina et al. // *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* – 2016. – Vol. 80. – № 1. – P. 57–70.
18. Auriemma, R.S. Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders / R. S. Auriemma, R. Pivonello, L. Ferreri et al. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* –



2015. – Vol. 44. – № 1. – P. 89–97.

19. Barahona, M.-J. Coronary Artery Disease Detected by Multislice Computed Tomography in Patients After Long-Term Cure of Cushing's Syndrome / M.-J. Barahona, E. Resmini, D. Viladés et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – № 3. – P. 1093–1099.

20. Barrou, Z. Magnetic resonance imaging in Cushing disease. Prediction of surgical results / Z. Barrou, J. P. Abecassis, B. Guilhaume et al. // *Press. Med.* – 1997. – Vol. 26. – № 1. – P. 7–11.

21. Bashari, W.A. Modern imaging of pituitary adenomas / W.A. Bashari, R. Senanayake, A. Fernández-Pombo et al. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 33. – № 2. – 101278p.

22. Batista, D.L. The Effects of SOM230 on Cell Proliferation and Adrenocorticotropin Secretion in Human Corticotroph Pituitary Adenomas / D. L. Batista, X. Zhang, R. Gejman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – № 11. – P. 4482–4488.

23. Baykan, M. Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with Cushing's Syndrome / M. Baykan, C. Erem, Ö. Gedikli et al. // *Endocrine.* – 2007. – Vol. 31. – № 3. – P. 300–304.

24. Beauregard, C. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy / C. Beauregard, G. Dickstein, A. Lacroix // *Treat Endocrinol.* – 2002. – Vol. 1. – № 2. – P. 79–94.

25. Belaya, Z.E. Practical evaluation of late-night salivary cortisol: a real-life approach / Z.E. Belaya, G.A. Melnichenko // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 42. – № 1. – P. 222–225.

26. Bertagna, X. Management of endocrine disease: Can we cure Cushing's disease? A personal view / X. Bertagna // *Eur. J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 178. – № 5. – P. 183–200.

27. Bertagna, X. The New Steroid Analog RU 486 Inhibits Glucocorticoid Action in Man / X. Bertagna, C. Bertagna, J.-P. Luton et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1984. – Vol. 59. – № 1. – P. 25–28.

28. Biller, B.M.K. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement / B. M. K. Biller, A. B. Grossman, P. M. Stewart et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – № 7. – P. 2454–2462.
29. Blevins, L.S. An approach to the management of patients with residual Cushing's disease / L. S. Blevins, N. Sanai, S. Kunwar, J. K. Devin // *J. Neurooncol.* – 2009. – Vol. 94. – № 3. – 313 p.
30. Bora, S.K. Management of Cushing's Disease: Changing Trend from Microscopic to Endoscopic Surgery / S. K. Bora, A. Suri, R. Khadgawat et al. // *World Neurosurg.* – 2020. – Vol. 134. – P. 46–54.
31. Boscaro, M. Anticoagulant Prophylaxis Markedly Reduces Thromboembolic Complications in Cushing's Syndrome / M. Boscaro, N. Sonino, A. Scarda et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – № 8. – P. 3662–3666.
32. Boschetti, M. Partial visual recovery from radiation-induced optic neuropathy after hyperbaric oxygen therapy in a patient with Cushing disease / M. Boschetti, M. De Lucchi, M. Giusti et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 154. – № 6. – P. 813–818.
33. Brada, M. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma / M. Brada, L. Burchell, S. Ashley, D. Traish // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 45. – № 3. – P. 693–698.
34. Broersen, L.H.A. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis / L. H. A. Broersen, M. Jha, N. R. Biermasz et al. // *Pituitary.* – 2018. – Vol. 21. – № 6. – P. 631–641.
35. Broersen, L.H.A. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis / L. H. A. Broersen, N. R. Biermasz, W. R. van Furth et al. // *Pituitary.* – 2018. – Vol. 21. – № 5. – P. 524–534.
36. Brooke Swearingen, B.M.K.B. Cushing's Disease / B. M. K. B. Brooke Swearingen / B. Swearingen, B.M.K. Biller. – Boston, MA: Springer US, 2011.
37. Bruin, C. de Coexpression of dopamine and somatostatin receptor subtypes in corticotroph adenomas / C. de Bruin, A. M. Pereira, R. A. Feelders et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – № 4. – P. 1118–1124.

38. Budyal, S. Encouraging efficacy of modern conformal fractionated radiotherapy in patients with uncured Cushing's disease / S. Budyal, A. R. Lila, R. Jalali et al. // *Pituitary*. – 2014. – Vol. 17. – № 1. – P. 60–67.
39. Bunevicius, A. Surgical and radiosurgical treatment strategies for Cushing's disease / A. Bunevicius, E. R. Laws, M. L. Vance et al. // *J. Neurooncol.* – 2019. – Vol. 145. – № 3. – P. 403–413.
40. Burger, PC. Region of the sellar/turcica / PC. Burger, FS. Vogel // *Surg. Pathol. Nerv. Syst. its Cover.* - Philadelphia, PA Churchill Livingstone. – Vol. 4th ed. – P. 437–497.
41. Burman, P. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients / P. Burman, B. Eden-Engstrom, B. Ekman et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2016. – Vol. 174. – № 1. – P. 17–24.
42. Buttrick, S. Extradural clinoidectomy for resection of clinoidal meningioma / S. Buttrick, J. J. Morcos, M. S. Elhammady, A. C. Wang // *Neurosurg Focus.* – 2017. – Vol. 43. – № VideoSuppl2. – V. 10.
43. Cappabianca, P. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas / P. Cappabianca, L.M. Cavallo, A. Colao, E. de Divitiis // *J Neurosurg.* – 2002. – Vol. 97. – № 2. – P. 293–298.
44. Carr, S.B. Negative surgical exploration in patients with Cushing's disease: benefit of two-thirds gland resection on remission rate and a review of the literature / S.B. Carr, B.K. Kleinschmidt-DeMasters, J.M. Kerr et al. // *J Neurosurg.* – 2018. – Vol. 129. – № 5. – P. 1260–1267.
45. Castinetti, F. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? / F. Castinetti, L. Guignat, P. Giraud et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99. – № 5. – P. 1623–1630.
46. Castinetti, F. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease / F. Castinetti, I. Morange, P. Jaquet et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158. – № 1. – P. 91–99.
47. Castinetti, F. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly / F. Castinetti, I. Morange, H. Dufour et al. // *Pituitary.* – 2009. – Vol. 12. – № 1. – P. 3–10.

- 48.Castinetti, F. Radiotherapy as a tool for the treatment of Cushing's disease / F. Castinetti, T. Brue, O. Ragnarsson // *Eur J Endocrinol.* – 2019. – Vol. 180. – № 5. – D9–D18.
- 49.Chandler, W.F. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience Over 32 Years / W. F. Chandler, A. L. Barkan, T. Hollon et al. // *Neurosurgery.* – 2016. – Vol. 78. – № 2. – P. 216–223.
- 50.Chanson, P. Acromegaly / P. Chanson, S. Salenave, P. Kamenicky // *Handb Clin Neurol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 197–219.
- 51.Chanson, P. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome / P. Chanson, S. Salenave // *Neuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 92. - Sup. 1. – P. 96–101.
- 52.Chaudhry, H.S.Cushing Syndrome / H.S. Chaudhry, G. Singh. – Treasure Island (FL), 2021.
- 53.Chen, J.C. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test / J.C. Chen, A.P. Amar, S. Choi et al. // *J Neurosurg.* – 2003. – Vol. 98. – № 5. – P. 967–973.
- 54.Chen, S. Endoscopic surgical treatment of Cushing's disease: A single-center experience of cauterization of peritumoral tissues / S. Chen, S. Xu, F. Lin et al. // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 18. – № 6. – P. 4420–4426.
- 55.Chrousos, G.P. The corticotropin-releasing factor stimulation test. An aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome / G. P. Chrousos, H. M. Schulte, E. H. Oldfield et al. // *N Engl J Med.* – 1984. – Vol. 310. – № 10. – P. 622–626.
- 56.Ciric, I. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience / I. Ciric, A. Ragin, C. Baumgartner, D. Pierce // *Neurosurgery.* – 1997. – Vol. 40. – № 2. – P. 225–227.
- 57.Ciric, I. Pituitary tumors / I. Ciric // *Neurol Clin.* – 1985. – Vol. 3. – № 4. – P. 751–768.
- 58.Clayton, R.N. Mortality in Cushing's Disease / R.N. Clayton // *Neuroendocrinology* – 2010. – Vol. 92. – № 1. – P. 71–76.
- 59.Clayton, R.N. Mortality in Cushing's disease / R.N. Clayton //

- Neuroendocrinology. – 2010. – Vol. 92. - Sup. 1. – P. 71–76.
60. Cohen, A.B. Angiogenesis and pituitary tumors / A. B. Cohen, S. Lessell // *Semin Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 24. – № 3. – P. 185–189.
61. Colao, A. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease / A. Colao, S. Petersenn, J. Newell-Price et al. // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – № 10. – P. 914–924.
62. Colao, A. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly / A. Colao, R. Attanasio, R. Pivonello et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – № 1. – P. 85–92.
63. Colao, A. Persistence of Increased Cardiovascular Risk in Patients with Cushing's Disease after Five Years of Successful Cure / A. Colao, R. Pivonello, S. Spiezia et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – № 8. – P. 2664–2672.
64. Colin, P. Unsuccessful surgery of Cushing's disease. Role and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy / P. Colin, B. Delemer, I. Nakib et al. // *Neurochirurgie.* – 2002. – Vol. 48. – № 2. – P. 285–293.
65. Costello, R.T. Subclinical Adenoma of the Pituitary Gland / R. T. Costello // *Am J Pathol.* – Vol. 12. – № 2. – P. 205-216.
66. Cote, D.J. Predictors and Rates of Delayed Symptomatic Hyponatremia after Transsphenoidal Surgery: A Systematic Review / D. J. Cote, A. Alzarea, M. A. Acosta et al. // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 88. – P. 1–6.
67. Dang, C.N. Pharmacological management of Cushing's syndrome: an update / C. N. Dang, P. Trainer // *Arq Bras Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 51. – № 8. – P. 1339–1348.
68. Daniel Moncet, D. J. M. An Efficacious Alternative to Achieve Eucortisolism in Patients With Cushing's Syndrome / D. J. M. Daniel Moncet, F. Pitoia, S. B. Katz et al. // *Med. (B Aires).* – 2007. – Vol. (67). – № (1). – P. 26-31.
69. Dekkers, O.M. Multisystem Morbidity and Mortality in Cushing's Syndrome: A Cohort Study / O. M. Dekkers, E. Horvath-Puho, J. O. L. Jorgensen et al. // *J. Clin.*

Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – № 6. – P. 2277–2284.

70. Devin, J.K. The efficacy of linear accelerator radiosurgery in the management of patients with Cushing's disease / J.K. Devin, G.S. Allen, A.J. Cmelak et al. // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2004. – Vol. 82. – № 5–6. – P. 254–262.

71. Duan, E.H. Management of Acute Respiratory Distress Syndrome and Refractory Hypoxemia. A Multicenter Observational Study / E.H. Duan, N.K.J. Adhikari, F.D'Aragon et al. // *Ann Am Thorac Soc.* – 2017. – Vol. 14. – № 12. – P. 1818–1826.

72. Elamin, M.B. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses / M. B. Elamin, M. H. Murad, R. Mullan et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – № 5. – P. 1553–1562.

73. Espinosa-de-Los-Monteros, A.L. Long-Term Outcome of the Different Treatment Alternatives for Recurrent and Persistent Cushing Disease / A.L. Espinosa-de-Los-Monteros, E. Sosa-Eroza, E. Espinosa et al. // *Endocr Pr.* – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 759–767.

74. Ezzat, S. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review / S. Ezzat, S. L. Asa, W. T. Couldwell et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101. – № 3. – P. 613–619.

75. Faggiano, A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission / A. Faggiano, R. Pivonello, S. Spiezia et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – № 6. – P. 2527–2533.

76. Fallo, F. Cardiovascular autonomic function in Cushing's syndrome / F. Fallo, P. Maffei, A. Dalla Pozza et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2009. – Vol. 32. – № 1. – P. 41–45.

77. Feelders, R.A. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects / R.A. Feelders, S.J. Pulgar, A. Kempel, A.M. Pereira // *Eur J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167. – № 3. – P. 311–326.

78. Findling, J.W. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent / J. W. Findling, M. E. Kehoe,

- H. Raff // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – № 12. – P. 6005–6009.
79. Findling, J.W. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome / J. W. Findling, M. E. Kehoe, J. L. Shaker, H. Raff // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1991. – Vol. 73. – № 2. – P. 408–413.
80. Findling, J.W. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome / J. W. Findling, H. Raff // *Endocrinol Metab Clin North Am* – 2005. – Vol. 34. – № 2. – P. 385–402.
81. Fleseriu, M. Medical management of persistent and recurrent Cushing disease / M. Fleseriu // *Neurosurg Clin N Am.* – 2012. – Vol. 23. – № 4. – P. 653–668.
82. Fleseriu, M. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome / M. Fleseriu, B. M. Biller, J. W. Findling et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 6. – P. 2039–2049.
83. Fomekong, E. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas / E. Fomekong, D. Maiter, C. Grandin, C. Raftopoulos // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111. – № 5. – P. 442–449c
84. Fomekong, E. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas / E. Fomekong, D. Maiter, C. Grandin, C. Raftopoulos // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111. – № 5. – P. 442–449.
85. Gadelha, M.R. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review / M. R. Gadelha, L. Vieira Neto // *Clin Endocrinol.* – 2014. – Vol. 80. – № 1. – P. 1–12.
86. Gennes, J.L. Metastatic pulmonary carcinoma, revealed by Cushing syndrome, initially considered to have a pituitary origin. Course over 25 years / J.L. de Gennes, D.N. Kiortsis, F. Dairou et al. // *Press. Med.* – 1995. – Vol. 24. – № 34. – P. 1605–1607.
87. George, D.H. Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of

- corticotroph adenoma / D. H. George, B. W. Scheithauer, K. Kovacs et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – № 10. – P. 1330–1336.
88. Girkin, C.A. Radiation optic neuropathy after stereotactic radiosurgery / C. A. Girkin, C. H. Comey, L. D. Lunsford et al. // *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104. – № 10. – P. 1634–1643.
89. Gondim, J.A. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: surgical complications in 301 patients / J. A. Gondim, J. P. Almeida, L. A. Albuquerque et al. // *Pituitary.* – 2011. – Vol. 14. – № 2. – P. 174–183.
90. Greenblatt, H.K. Liver injury associated with ketoconazole: review of the published evidence / H. K. Greenblatt, D. J. Greenblatt // *J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 54. – № 12. – P. 1321–1329.
91. Grober, Y. Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease / Y. Grober, H. Grober, M. Wintermark et al. // *J Neurosurg.* – 2018. – Vol. 128. – № 4. – P. 1051–1057.
92. Gunderson, L. L. Bogart J. A. T.J.E. Clinical radiation oncology 3rd ed / L. L. Gunderson, J. A. Bogart // Philadelphia: Saunders/Elsevier. – 2012.
93. Hamrahian, A.H. AACE/ACE Disease State Clinical Review: Medical Management of Cushing Disease / A. H. Hamrahian, K. C. Yuen, A. R. Hoffman et al. // *Endocr Pr.* – 2014. – Vol. 20. – № 7. – P. 746–757.
94. Hardy, J. Transsphenoidal hypophysectomy / J. Hardy // *J Neurosurg.* – 1971. – Vol. 34. – № 4. – P. 582–594.
95. Hardy, J. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm / J. Hardy, J. L. Vezina // *Adv Neurol.* – 1976. – Vol. 15. – P. 261–273.
96. Hassan, H.A. Diagnostic value of early postoperative MRI and diffusion-weighted imaging following trans-sphenoidal resection of non-functioning pituitary macroadenomas / H. A. Hassan, M. A. Bessar, I. R. Herzallah et al. // *Clin Radiol.* – 2018. – Vol. 73. – № 6. – P. 535–541.
97. Hermus, A.R. The corticotropin-releasing-hormone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome / A. R. Hermus, G. F. Pieters, G. J. Pesman et al. // *Lancet.* – 1986. – Vol. 2. – № 8506. –



- P. 540–544.
98. Hofland, L.J. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5 / L. J. Hofland, J. van der Hoek, R. Feelders et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2005. – Vol. 152. – № 4. – P. 645–654.
99. Hofmann, B.M. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years / B. M. Hofmann, M. Hlavac, R. Martinez et al. // *J Neurosurg.* – 2008. – Vol. 108. – № 1. – P. 9–18.
100. Hou, L. Suprasellar adrenocorticotrophic hormone-secreting ectopic pituitary adenoma: case report and literature Review / L. Hou, T. Harshbarger, M. K. Herrick et al. // *Neurosurgery.* – 2002. – Vol. 50. – № 3. – P. 618–625.
101. Hughes, J.D. Radiosurgical Management of Patients With Persistent or Recurrent Cushing Disease After Prior Transsphenoidal Surgery: A Management Algorithm Based on a 25-Year Experience / J. D. Hughes, W. F. Young, A. Y. Chang et al. // *Neurosurgery.* – 2019.
102. Hur, K.Y. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea / K. Y. Hur, J. H. Kim, B. J. Kim et al. // *Endocrinol Metab (Seoul).* – 2015. – Vol. 30. – № 1. – P. 7–18.
103. Iglesias, P. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches / P. Iglesias, V. Rodriguez Berrocal, J. J. Diez // *Endocrine.* – 2018. – Vol. 61. – № 3. – P. 407–421.
104. Isidori, A.M. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications / A. M. Isidori, C. Graziadio, R. M. Paragliola et al. // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – № 1. – P. 44–60.
105. Iwata, H. Long-term results of hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for growth hormone-secreting pituitary adenoma: evaluation by the Cortina consensus / H. Iwata, K. Sato, R. Nomura et al. // *J Neurooncol.* – 2016. – Vol. 128. – № 2. – P. 267–275.
106. Iwona, J. Does central obesity reflect “Cushing's disease of the omentum”?

- / Ms. Iwona, M. Sudhesh Kumar, F. Prof Paul M Stewart // *Lancet*. – Vol. 349. – № 9060. – P. 1210-1213.
107. Jagannathan, J. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease / J. Jagannathan, R. Smith, H.L. DeVroom et al. // *J Neurosurg* – 2009. – T. 111 – № 3 – 531–539c.
108. Jain, KC. Pituitary abscess: a series of six cases. / V. A. Jain, KC Mahapatra // *Br. J Neurosurg.* – 1997. – Vol. 11. – № (2). – P. 139-143.
109. Jang, J.H. Surgical Results of Pure Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for 331 Pituitary Adenomas: A 15-Year Experience from a Single Institution / J. H. Jang, K. H. Kim, Y. M. Lee et al. // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 96. – P. 545–555.
110. Jefferson, G. The Invasive Adenomas of the Anterior Pituitary / G. Jefferson // *Sherringt. Lect. ; Liverpool Univ. Press Liverpool.* – 1954. – P. 61-63.
111. Jenkins, P.J. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly / P. J. Jenkins, P. Bates, M. N. Carson et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – № 4. – P. 1239–1245.
112. Kakade, H.R. Clinical, biochemical and imaging characteristics of Cushing's macroadenomas and their long-term treatment outcome / H. R. Kakade, R. Kasaliwal, K. S. Khadilkar et al. // *Clin Endocrinol.* – 2014. – Vol. 81. – № 3. – P. 336–342.
113. Kaltsas, G.A. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome / G. A. Kaltsas, M. G. Giannulis, J. D. Newell-Price et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1999. – Vol. 84. – № 2. – P. 487–492.
114. Kanchustambham, V. Vascular Air Embolism During Bronchoscopy Procedures- Incidence, Pathophysiology, Diagnosis, Management and Outcomes / V. Kanchustambham, S. Saladi, K. Mehta et al. // *Cureus.* – 2017. – Vol. 9. – № 3. – e1087.

115. Kanter, A.S. Single-center experience with pediatric Cushing's disease / A. S. Kanter, A. O. Diallo, J. A. Jane et al. // *J Neurosurg.* – 2005. – Vol. 103. – № 5. – P. 413–420.
116. Katznelson, L. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline / L. Katznelson, E. R. Laws, S. Melmed et al.// *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99. – № 11. – P. 3933–3951.
117. Katznelson, L. Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated with mifepristone / L. Katznelson, D. L. Loriaux, D. Feldman et al.// *Clin Endocrinol.* – 2014. – Vol. 80. – № 4. – P. 562–569.
118. Kelly, W.F. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome / W. F. Kelly // *QJM.* – 1996. – Vol. 89. – № 7. – P. 543–551.
119. Kevin, S. Radiation Therapy in the Management of Cushing's Disease / S. Kevin, J.S. Loeffler // Springer Sci. Media, LLC. – 2011.
120. Kim, J.O. Long-term outcomes of fractionated stereotactic radiation therapy for pituitary adenomas at the BC Cancer Agency / J. O. Kim, R. Ma, R. Akagami et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 87. – № 3. – P. 528–533.
121. Klaauw, A.A. van der Malignant pituitary corticotroph adenomas: report of two cases and a comprehensive review of the literature / A. A. van der Klaauw, T. Kienitz, C. J. Strasburger et al. // *Pituitary.* – 2009. – Vol. 12. – № 1. – P. 57–69.
122. Koizumi, M. Successful treatment of Cushing's disease caused by ectopic intracavernous microadenoma / M. Koizumi, T. Usui, S. Yamada et al. // *Pituitary* – 2011. – T. 14 – № 3 – 295–298c.
123. Komotar, R.J. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas / R. J. Komotar, R. M. Starke, D. M. Raper et al. // *Pituitary.* – 2012. – Vol. 15. – № 2. – P. 150–159.
124. Koutourousiou, M. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations / M. Koutourousiou, P. A. Gardner, J. C. Fernandez-Miranda et al. // *J Neurosurg.* – 2013. – Vol. 118. – № 3. – P. 621–631.

125. Koutourousiou, M. Endoscopic Endonasal Surgery for Remission of Cushing Disease Caused by Ectopic Intracavernous Macroadenoma: Case Report and Literature Review / M. Koutourousiou, W. I. Winstead // *World Neurosurg.* – 2017. – Vol. 98. – 870 p.
126. Kunii, N. Rathke's cleft cysts: differentiation from other cystic lesions in the pituitary fossa by use of single-shot fast spin-echo diffusion-weighted MR imaging / N. Kunii, T. Abe, M. Kawamo et al. // *Acta Neurochir.* – 2007. – Vol. 149. – № 8. – P. 759–769.
127. Lad, S.P. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease / S. P. Lad, C. G. Patil, E. R. Laws Jr., L. Katznelson // *Neurosurg Focus.* – 2007. – Vol. 23. – № 3. – E2.
128. Langlois, F. Recent Progress in the Medical Therapy of Pituitary Tumors / F. Langlois, S. McCartney, M. Fleseriu // *Endocrinol Metab (Seoul).* – 2017. – Vol. 32. – № 2. – P. 162–170.
129. Laws, E.R. Pituitary tumors--long-term outcomes and expectations / E. R. Laws, J. A. Jane Jr. // *Clin Neurosurg.* – 2001. – Vol. 48. – P. 306–319.
130. Leo, M. De Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature / M. De Leo, R. Pivonello, R. S. Auriemma et al. // *Neuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 92. - Sup. 1. – P. 50–54.
131. Liddle, G.W. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome / G. W. Liddle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1960. – Vol. 20. – № 12. – P. 1539–1560.
132. Lindsay, J.R. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery / J. R. Lindsay, E. H. Oldfield, C. A. Stratakis, L. K. Nieman // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – № 7. – P. 2057–2064.
133. Littley, M.D. Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease / M. D. Littley, S. M. Shalet, C. G. Beardwell et al. // *Clin Endocrinol.* – 1990. – Vol. 33. – № 4. – P. 445–455.
134. Lloyd, R. V Angiogenesis in normal and neoplastic pituitary tissues / R. V

- Lloyd, S. Vidal, E. Horvath et al. // *Microsc Res Tech.* – 2003. – Vol. 60. – № 2. – P. 244–250.
135. Loeffler, J.S. Radiation Therapy in the Management of Pituitary Adenomas / J. S. Loeffler, H. A. Shih // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – № 7. – P. 1992–2003.
136. Loh, J.A. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery / J. A. Loh, J. G. Verbalis // *Nat Clin Pr. Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 3. – № 6. – P. 489–494.
137. Lonser, R.R. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease / R. R. Lonser, J. J. Wind, L. K. Nieman et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – № 3. – P. 892–901.
138. Magiakou, M.A. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy / M. A. Magiakou, G. Mastorakos, E. H. Oldfield et al. // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 331. – № 10. – P. 629–636.
139. Magiakou, M.A. Hypertension in Cushing's syndrome / M.A. Magiakou, P. Smyrnaki, G. P. Chrousos // *Best Pr. Res Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 20. – № 3. – P. 467–482.
140. Magro, E. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients / E. Magro, T. Graillon, J. Lassave et al. // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 89. – P. 442–453.
141. Mampalam, T.J. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases / T. J. Mampalam, J. B. Tyrrell, C. B. Wilson // *Ann Intern Med.* – 1988. – Vol. 109. – № 6. – P. 487–493.
142. Mancini, T. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines / T. Mancini, B. Kola, F. Mantero et al. // *Clin Endocrinol.* – 2004. – Vol. 61. – № 6. – P. 768–777.
143. Marova, E.I. Results of treatment of Itsenko-Cushing disease using proton irradiation of the hypophysis / E. I. Marova, N. T. Starkova, L. E. Kirpatovskaia et al. // *Med. Radiol. (Mosk).* – 1987. – Vol. 32. – № 8. – P. 42–49.

144. Martínez Ortega, A.J. Surgical Outcomes and Comorbidities in Cushing Disease: 30 Years of Experience in a Referral Center / A. J. Martínez Ortega, E. Venegas-Moreno, E. Dios et al. // *World Neurosurg.* – 2019. – Vol. 122. – e436–e442.
145. Mason, R.B. Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function / R. B. Mason, L. K. Nieman, J. L. Doppman, E. H. Oldfield // *J Neurosurg.* – 1997. – Vol. 87. – № 3. – P. 343–351.
146. Masopust, V. Magnetic resonance imaging and histology correlation in Cushing's disease / V. Masopust, D. Netuka, V. Benes et al. // *Neurol Neurochir Pol.* – 2017. – Vol. 51. – № 1. – P. 45–52.
147. McArdle, C.B. Abnormalities of the neonatal brain: MR imaging. Part I. Intracranial hemorrhage / C. B. McArdle, C. J. Richardson, C. K. Hayden et al. // *Radiology.* – 1987. – Vol. 163. – № 2. – P. 387–394.
148. McTyre, E. Emerging Indications for Fractionated Gamma Knife Radiosurgery / E. McTyre, C. A. Helis, M. Farris et al. // *Neurosurgery.* – 2017. – Vol. 80. – № 2. – P. 210–216.
149. Mehta, G.U. Management of hormone-secreting pituitary adenomas / G. U. Mehta, R. R. Lonser // *Neuro Oncol.* – 2017. – Vol. 19. – № 6. – P. 762–773.
150. Mehta, G.U. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study / G. U. Mehta, D. Ding, M. R. Patibandla et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 102. – № 11. – P. 4284–4291.
151. Mehta, G.U. The history of pituitary surgery for Cushing disease / G. U. Mehta, R. R. Lonser, E. H. Oldfield // *J Neurosurg.* – 2012. – Vol. 116. – № 2. – P. 261–268.
152. Mehta, GU. Management of hormone-secreting pituitary adenomas / GU. Mehta // *Neuro Oncol.* – 2017. – Vol. 19. – № (6). – P. 762–73.
153. Mete, O. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas / O. Mete, S. Ezzat, S. L. Asa // *J Mol Endocrinol.* – 2012. – Vol. 49. – № 2. – P. 69-78.
154. Milji, P. Pathogenesis of vascular complications in Cushing's syndrome / P.

- Miljic, D. Miljic, J. William Cain et al. // *Hormones*. – 2012. – Vol. 1. – № 11. – P. 21–30.
155. Miller, J.W. The medical treatment of Cushing's syndrome / J. W. Miller, L. Crapo // *Endocr Rev*. – 1993. – Vol. 14. – № 4. – P. 443–458.
156. Mindermann, T. Age-Related and Gender-Related Occurrence of Pituitary-Adenomas / T. Mindermann, C. B. Wilson // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1994. – Vol. 41. – № 5. – 700p.
157. Minniti, G. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease / G. Minniti, M. Osti, M. L. Jaffrain-Rea et al. // *J Neurooncol*. – 2007. – Vol. 84. – № 1. – P. 79–84.
158. Minniti, G. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas / G. Minniti, E. Clarke, C. Scaringi, R. M. Enrici // *Rep Pr. Oncol Radiother*. – 2016. – Vol. 21. – № 4. – P. 370–378.
159. Molitvoslovova, N.N. Acromegaly: recent progress in diagnostics and treatment / N.N. Molitvoslovova // *Probl. Endocrinol*. – 2011. – Vol 57. – P. 46–59.
160. Monteith, S.J. Use of the histological pseudocapsule in surgery for Cushing disease: rapid postoperative cortisol decline predicting complete tumor resection / S. J. Monteith, R. M. Starke, J. A. Jane, E. H. Oldfield // *J Neurosurg*. – 2012. – Vol. 116. – № 4. – P. 721–727.
161. Moore, J.M. CyberKnife Radiosurgery in the Multimodal Management of Patients with Cushing Disease / J. M. Moore, E. Sala, A. Amorin et al. // *World Neurosurg*. – 2018. – Vol. 112. – e425–e430.
162. Muiesan, M.L. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome / M. L. Muiesan, M. Lupia, M. Salvetti et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2003. – Vol. 41. – № 12. – P. 2275–2279.
163. Munir, A. Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome / A. Munir, J. Newell-Price // *Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 92. - Sup. 1. – P. 82–85.
164. Nagata, Y. Removal of the Medial Wall of the Cavernous Sinus for

- Functional Pituitary Adenomas: A Technical Report and Pathologic Significance / Y. Nagata, K. Takeuchi, T. Yamamoto et al. // *World Neurosurg.* – 2019. – Vol. 126. – P. 53–58.
165. Newell-Price, J. 2 Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice / J. Newell-Price // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23. – № 23. – S5–S14.
166. Newell-Price, J. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome / J. Newell-Price, P. Trainer, L. Perry et al. // *Clin Endocrinol.* – 1995. – Vol. 43. – № 5. – P. 545–550.
167. Newell-Price, J. Cushing's syndrome / J. Newell-Price, AB Grossman, LK. Nieman // *Lancet.* – № 367(9522). – P. 1605–1617.
168. Newell-Price, J. Cushing's syndrome / J. Newell-Price, X. Bertagna, A. B. Grossman, L. K. Nieman // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – № 9522 – P. 1605–1617.
169. Newell-Price, J. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states / T. P. Newell-Price, J. Besser, A. Grossman // *Endocr Rev.* – 1998. – Vol. 19. – P. 647–672.
170. Nielsen, S. Expression of somatostatin receptors on human pituitary adenomas in vivo and ex vivo / S. Nielsen, S. Mellekjaer, L. M. Rasmussen et al. // *J Endocrinol Invest.* – 2001. – Vol. 24. – № 6. – P. 430–437.
171. Nieman, L.K. Medical therapy of Cushing's disease / L.K. Nieman // *Pituitary.* – 2002. – Vol. 5. – № 2. – P. 77–82.
172. Nieman, L.K. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L. K. Nieman, B. M. Biller, J. W. Findling et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – № 5. – P. 1526–1540.
173. Nieman, L.K. The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease / L. K. Nieman, G. B. Cutler, E. H. Oldfield et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1989. – Vol. 69. – № 1. – P. 165–169.
174. Nieman, L.K. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society



Clinical Practice Guideline / L. K. Nieman, B. M. Biller, J. W. Findling et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100. – № 8. – P. 2807–2831.

175. Nieman, LK. The sensitivity of the urine free cortisol measurement as a screening test for Cushing's syndrome ) / LK. Nieman // *Progr. 72nd Annu. Meet. Endocr. Soc. Atlanta, GA. Atlanta Endocr. Soc.* - 1990. – № 20–23. – 111p.

176. Nishioka, H. Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly: predictive factors, strategies, and outcomes / H. Nishioka, N. Fukuhara, K. Horiguchi, S. Yamada // *J Neurosurg.* – 2014. – V. 121. – № 3. – P. 505–510.

177. Ohnishi, T. Intracavernous sinus ectopic adrenocorticotropin-secreting tumours causing therapeutic failure in transsphenoidal surgery for Cushing's disease / T. Ohnishi, N. Arita, T. Yoshimine, S. Mori // *Acta Neurochir.* – 2000. – Vol. 142. – № 8. – P. 855–864.

178. Oldfield, E.H. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors / E.H. Oldfield, A.O. Vortmeyer // *J Neurosurg.* – 2006. – Vol. 104. – № 1. – P. 17–19.

179. Oldfield, E.H. Editorial: management of invasion by pituitary adenomas / E.H. Oldfield // *J Neurosurg.* – 2014. – Vol. 121. – № 3. – P. 501–503.

180. Oldfield, E.H. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome / E. H. Oldfield, J. L. Doppman, L. K. Nieman et al. // *N Engl J Med.* – 1991. – Vol. 325. – № 13. – P. 897–905.

181. Oldfield, E.H. Surgical management of Cushing's disease: a personal perspective / E. H. Oldfield // *Clin Neurosurg.* – 2011. – Vol. 58. – P. 13–26.

182. Pan, L. Pituitary adenomas: the effect of gamma knife radiosurgery on tumor growth and endocrinopathies / L. Pan, N. Zhang, E. Wang et al. // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 1998. – Vol. 70. - Sup. 1. – P. 119–126.

183. Patel, V. Ultra-high field magnetic resonance imaging for localization of corticotropin-secreting pituitary adenomas / V. Patel, C.-S. J. Liu, M. S. Shiroishi et al. // *Neuroradiology.* – 2020. – Vol. 62. – № 8. – P. 1051–1054.

184. Patil, C.G. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery / C. G. Patil, D. M. Prevedello, S. P. Lad et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93 – № 2 – 358–362c.
185. Pecori Giraldi, F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease / M. M. Pecori, F. Giraldi, F. Cavagnini. – 2003. – № 88. – P. 1554–1558.
186. Pecori Giraldi, I. C. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. I.C. The corticotropin-releasing hormone test in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a reappraisal / I. C. Pecori Giraldi, F. Cavagnini // *Clin Endocrinol* – 2001. – Vol. 54. – P. 601–607.
187. Pereira, A.M. Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome / A. M. Pereira, V. Delgado, J. A. Romijn et al. // *Eur J Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162. – № 2. – P. 331–340.
188. Pereira, A.M. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome / A. M. Pereira, J. Tiemensma, J. A. Romijn // *Neuroendocrinology.* – 2010. – Vol. 92. – Sup. 1. – P. 65–70.
189. Petersenn, S. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a Phase III trial / S. Petersenn, L. R. Salgado, J. Schopohl et al. // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 57. – № 1. – P. 156–165.
190. Petit, J.H. Proton stereotactic radiotherapy for persistent adrenocorticotropin-producing adenomas / J. H. Petit, B. M. Biller, T. I. Yock et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 93. – № 2. – P. 393–399.
191. Pivonello, D. M. M. C. Cushing's syndrome / D. M. M. C. Pivonello, R. De M Leo, G. Lombardi, A. Colao // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – Vol. 37. – P. 135–149.
192. Pivonello, R. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors / R. Pivonello, D. Ferone, W. W. de Herder et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – № 5. – P. 2452–2462.
193. Pivonello, R. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome /

- R. Pivonello, M. De Leo, P. Vitale et al. // *Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 92. - Sup 1. – P. 77–81.
194. Pivonello, R. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery / R. Pivonello, M. C. De Martino, P. Cappabianca et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2009. – Vol. 94. – № 1. – P. 223–230.
195. Pivonello, R. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome / R. Pivonello, A. Faggiano, G. Lombardi, A. Colao // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2005. – Vol. 34. – № 2. – P. 327–339.
196. Pivonello, R. The Treatment of Cushing's Disease / R. Pivonello, M. De Leo, A. Cozzolino, A. Colao // *Endocr Rev*. – 2015. – Vol. 36. – № 4. – P. 385–486.
197. Plotz, CM. The natural history of Cushing's syndrome / CM. Plotz // *Am. J. Med*. – 1952. – Vol. 13. – P. 597–614.
198. Pluta, R.M. Extrapituitary Parasellar Microadenoma in Cushing's Disease / R. M. Pluta, L. Nieman, J. L. Doppman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1999. – Vol. 84. – № 8. – P. 2912–2923.
199. Powell, M. Microscope and endoscopic pituitary surgery / M. Powell // *Acta Neurochir*. – 2009. – Vol. 151. – № 7. – P. 723–728.
200. Pratheesh, R. The current role of transcranial surgery in the management of pituitary adenomas / R. Pratheesh, S. Rajaratnam, K. Prabhu et al. // *Pituitary*. – 2013. – Vol. 16. – № 4. – P. 419–434.
201. Prete, A. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery / A. Prete, S. M. Corsello, R. Salvatori // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2017. – Vol. 8. – № 3. – P. 33–48.
202. Raappana, A. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007 / A. Raappana, J. Koivukangas, T. Ebeling, T. Pirila // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. – № 9. – P. 4268–4275.
203. Ragel, B.T. Pituitary carcinoma: a review of the literature / B.T. Ragel, W.T. Couldwell // *Neurosurg Focus*. – 2004. – Vol. 16. – № 4. – E7.
204. Rahn, T. Stereotactic radiosurgery in Cushing's syndrome: acute radiation

- effects / T. Rahn, M. Thoren, K. Hall, E. O. Backlund // *Surg Neurol.* – 1980. – Vol. 14. – № 2. – P. 85–92.
205. Rähn, T. Stereotactic radiosurgery in Cushing's syndrome: acute radiation effects / T. Rähn, M. Thorén, K. Hall, E. O. Backlund // *Surg. Neurol.* – 1980. – Vol. 14. – № 2. – P. 85–92.
206. Ram, Z. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease / Z. Ram, L. K. Nieman, G. B. Cutler et al. // *J. Neurosurg.* – 1994. – Vol. 80. – № 1. – P. 37–45.
207. Reimondo, G. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome / G. Reimondo, P. Paccotti, M. Minetto et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2003. – Vol. 58. – № 6. – P. 718–724.
208. Reppucci. M.L. Endoscopic endonasal resection of ACTH secreting pituitary microadenoma; how I do it / M.L. Reppucci, A.R. Dehdashti // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2016. – Vol. 158. – № 8. – P. 1617–1620.
209. Reschini, A. The history of Cushing's disease / A. Reschini, A. Catania // *J. R. Soc. Med.* – 1991. – Vol. 84. – № 12. – P. 757–758.
210. Rhoton, J. A. L. The middle cranial base and cavernous sinus / J. A. L. Rhoton // *Springer-Verlag/Wien.* – 2009. – P. 23-25.
211. Roelfsema, F. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis / F. Roelfsema, N. R. Biermasz, A. M. Pereira // *Pituitary.* – 2012. – Vol. 15. – № 1. – P. 71–83.
212. Rutkowski, M.J. Update on the management of recurrent Cushing's disease / M. J. Rutkowski, P. M. Flanigan, M. K. Aghi // *Neurosurg. Focus.* – 2015. – Vol. 38. – № 2. – E16.
213. Schito, L. Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression / L. Schito, G. L. Semenza // *Trends in Cancer.* – 2016. – Vol. 2. – № 12. – P. 758–770.
214. Sharma, S.T. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome / S.T. Sharma, H. Raff,

- L.K. Nieman // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – № 12. – P. 3687–3694.
215. Sheehan, J.M. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery / J. M. Sheehan, M. L. Vance, J. P. Sheehan et al. // *J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 93. – № 5. – P. 738–742.
216. Shepard, M.J. Technique of Whole-Sellar Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results from a Multicenter, International Cohort Study / M. J. Shepard, G. U. Mehta, Z. Xu et al. // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 116. – e 670–e679.
217. Sheth, S.A. Neurosurgical Treatment of Cushing Disease / S.A. Sheth, S. K. Bourne, N. A. Tritos, B. Swearingen // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2012. – Vol. 23. – № 4. – P. 639–651.
218. Shih, H.A. Radiation therapy in acromegaly / H. A. Shih, J. S. Loeffler // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2008. – Vol. 9. – P. 59–65.
219. Shirvani, M. Outcome of Microscopic Transsphenoidal Surgery in Cushing Disease: A Case Series of 96 Patients / M. Shirvani, R. Motiei-Langroudi, H. Sadeghian // *World Neurosurg.* – 2016. – Vol. 87. – P. 170–175.
220. Silverman, M.N. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction / M.N. Silverman, E. M. Sternberg // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1261. – № 1. – P. 55–63.
221. Simeoli, C. The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center / C. Simeoli, R. S. Auriemma, F. Tortora et al. // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 50. – № 3. – P. 725–740.
222. Sonino, N. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease / N. Sonino, M. Zielesny, G. A. Fava et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1996. – Vol. 81. – № 7. – P. 2647–2652.
223. Stafford, S.L. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery / S. L. Stafford, B. E. Pollock, J. A. Leavitt et

- al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – Vol. 55. – № 5. – P. 1177–1181.
224. Starke, R.M. Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease / R.M. Starke, D.L. Reames, C.-J. Chen et al. // *Neurosurgery.* – 2013. – Vol. 72. – № 2. – P. 240–247.
225. Starke, R.M. Radiation therapy and stereotactic radiosurgery for the treatment of Cushing's disease: an evidence-based review / R.M. Starke, B.J. Williams, M.L. Vance, J.P. Sheehan // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* – 2010. – Vol. 17. – № 4. – P. 356–364.
226. Stefaneanu, L. Dopamine D2 Receptor Gene Expression in Human Adenohypophysial Adenomas / L. Stefaneanu, K. Kovacs, E. Horvath et al. // *Endocrine.* – 2001. – Vol. 14. – № 3. – P. 329–336.
227. Styne, D.M. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenectomy / D.M. Styne, M.M. Grumbach, S. L. Kaplan et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310. – № 14. – P. 889–893.
228. Suda, T. Evaluation of diagnostic tests for ACTH-dependent Cushing's syndrome / T. Suda, K. Kageyama, T. Nigawara, S. Sakihara // *Endocr J.* – 2009. – Vol. 56. – № 3. – P. 469–476.
229. Swearingen, B. Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease / B. Swearingen // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – № 10. – 821p.
230. Swearingen, B. Update on Pituitary Surgery / B. Swearingen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 4. – P. 1073–1081.
231. Thomas, T. Hypercortisolaemia due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion by a nasal paraganglioma: a case report and review of the literature / T. Thomas, S. Zender, C. Terkamp et al. // *BMC Res. Notes.* – 2013. – Vol. 6. – № 1. – 331p.
232. Tjörnstrand, A. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011 / A. Tjörnstrand, K. Gunnarsson, M. Evert et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 171. – № 4. – P. 519–526.
233. Toja, P.M. Clinical relevance of cardiac structure and function

- abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure / P. M. Toja, G. Branzi, F. Ciambellotti et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2012. – Vol. 76. – № 3. – P. 332–338.
234. Trementino, L. Coagulopathy in Cushing's Syndrome / L. Trementino, G. Arnaldi, G. Appolloni et al. // *Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 92. – № 1. – P. 55–59.
235. Trifiletti, D.M. Endocrine Remission After Pituitary Stereotactic Radiosurgery: Differences in Rates of Response for Matched Cohorts of Cushing Disease and Acromegaly Patients / D.M. Trifiletti, Z. Xu, S.W. Dutta et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2018. – Vol. 101. – № 3. – P. 610–617.
236. Tritos, N.A. Current management of Cushing's disease / N.A. Tritos, B.M.K. Biller // *J. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 286. – № 5. – P. 526–541.
237. Tritos, N.A. Management of Cushing disease / N.A. Tritos, B.M.K. Biller, B. Swearingen // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 7. – № 5. – P. 279–289.
238. Tsitsopoulos, F.D. Handbook of Neurosurgery (ebook), 7th Edition, by Mark S. Greenberg / F.D. Tsitsopoulos, P.P. Tsitsopoulos // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2014. – Vol. 156. – № 10. – P. 2019–2019.
239. Valassi, E. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease / E. Valassi, B.M.K. Biller, B. Swearingen et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – № 2. – P. 601–610.
240. Vicente, A. Results of external pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease / A. Vicente, J. Estrada, C. de la Cuerda et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. – 1991. – Vol. 125. – № 4. – P. 470–474.
241. Vilar, L. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease / L. Vilar, L. A. Naves, M. F. Azevedo et al. // *Pituitary*. – 2010. – Vol. 13. – № 2. – P. 123–129.
242. Wang, F. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas / F. Wang, T. Zhou, S. Wei et al. // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29. – № 6. – P. 1270–1280.
243. Watson, J.C. Localization of pituitary adenomas by using intraoperative

ultrasound pituitary in patients with Cushing's disease and no demonstrable tumor on magnetic resonance imaging / J. C. Watson, T. H. Shawker, L. K. Nieman et al. // *J. Neurosurg.* – 1998. – Vol. 89. – № 6. – P. 927–932.

244. Wattson, D.A. Outcomes of Proton Therapy for Patients With Functional Pituitary Adenomas / D. A. Wattson, S. K. Tanguturi, D. Y. Spiegel et al. // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 2014. – Vol. 90. – № 3. – P. 532–539.

245. Wilson, P.J. Cushing's disease: a single centre's experience using the linear accelerator (LINAC) for stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy / P. J. Wilson, J. R. Williams, R. I. Smee // *J Clin Neurosci.* – 2014. – Vol. 21. – № 1. – P. 100–106.

246. Winn, H. Youmas and Winn neurological surgery / H. Winn // *elsevier, Inc.* – 2017. – Vol. 7th editio. – P. 1175–1179.

247. Wolf, A. Risk of radiation-associated intracranial malignancy after stereotactic radiosurgery: a retrospective, multicentre, cohort study / A. Wolf, K. Naylor, M. Tam et al. // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – № 1. – P. 159–164.

248. Woo, Y.S. Clinical and Biochemical Characteristics of Adrenocorticotropin-Secreting Macroadenomas / Y. S. Woo, A. M. Isidori, W. Z. Wat et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – V. 90. – № 8. – P. 4963–4969.

249. Woodmansee, W.W. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: postoperative management following pituitary surgery / W. W. Woodmansee, J. Carmichael, D. Kelly et al. // *Endocr. Pract.* – 2015. – Vol. 21. – № 7. – P. 832–8.

250. Wurzbarger, M.I. Cushing's syndrome--transitory immune deficiency state? / M. I. Wurzbarger, G. M. Prelevic, S. D. Brkic et al. // *Postgrad. Med. J.* – 1986. – Vol. 62. – № 729. – P. 657–659.

251. Yamada, S. Surgical Management and Outcomes in Patients with Cushing Disease with Negative Pituitary Magnetic Resonance Imaging / S. Yamada, N. Fukuhara, H. Nishioka et al. // *World Neurosurg.* – 2012. – Vol. 77. – № 3–4. – P. 525–532.

252. Yang, B.T. Sphenoid sinus ectopic pituitary adenomas: CT and MRI



findings / B.T. Yang, V.F. Chong, Z.C. Wang et al. // *Br J Radiol.* – 2010. – Vol. 83. – № 987. – P. 218–224.

253. Yordanova, G. Long-term outcomes of children treated for Cushing's disease: a single center experience. / G. Yordanova, L. Martin, F. Afshar et al. // *Pituitary.* – 2016. – Vol. 19. – № 6. – P. 612–624.

254. Youssef, A.S. Transcranial Surgery for Pituitary Adenomas / A. S. Youssef, S. Agazzi, H. R. van Loveren // *Oper. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 57. – № suppl 1. – P. 168–175.

255. Zada, G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review / G. Zada // *Int. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–7.

256. Zhang K. Clinical Parameters of Silent Corticotroph Adenomas With Positive and Negative Adrenocorticotrophic Hormone Immunostaining: A Large Retrospective Single-Center Study of 105 Cases / K. Zhang, X. Shou, H. Chen et al. // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 11.

257. Zheng, G. Clinical, Laboratory, and Treatment Profiles of Silent Corticotroph Adenomas That Have Transformed to the Functional Type: A Case Series With a Literature Review / G. Zheng, L. Lu, H. Zhu et al. // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## Список пациентов, анализируемых в материале диссертации

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	Г-ва А.З.	4848/07	43	М-ка Т.А.	608/17
2	К-ва О.А.	45100/14	44	И-ва Е.М.	830-39/14
3	Г-ва.Н.П.	2938/14	45	Ж-на М.А.	3041/04
4	Б-ец И.А.	706/13	46	Т-уш С.В.	1889/06
5	Б-ва Е.М.	308/15	47	Г-ин Е.А.	3665/07
6	Г-на В.В.	412/13	48	К-ва С.В.	4588/05
7	Д-ко В.В.	4914/13	49	К-ов В.А.	5418/17
8	Ж-ва С.Н.	994/14	50	П-ва О.Н.	303/16
9	К-ва В.В.	50/09	51	М-ва Т.В.	5602/10
10	К-ва В.С.	930/08	52	П-ва Л.В.	4486/12
11	Н-ва.В.П.	1112/12	53	С-ва К.И.	2961/06
12	О-ва.Л.Б.	1201/11	54	Т-ва Н.Ю.	6517/15
13	С-ко А.В.	909/14	55	К-ва Е.Д.	531/10
14	Ч-ва Л.П.	674/14	56	С-ва О.А.	2786/08
15	Ш-ва.Т.А.	1055/15	57	Р-дь Г.В.	5298/10
16	Ш-на Н.В.	23/13	58	Б-ая Т.А.	769/17
17	Ш-ва Н.А.	398/16	59	А-ва Л.П.	229/15
18	А-ва Л.В.	1041/17	60	К-ва О.В.	5412/15
19	Б-ва Н.А.	548/09	61	М-ва Т.В.	5688/15
20	Б-ая Е.В.	283/14	62	К-ва А.А.	670/13
21	Б-ва О.В.	799/12	63	Т-ва Л.П.	4694/14
22	Г-ва Н.В.	1473/16	64	В-ло Л.Я.	241/16
23	И-ва О.А.	55/16	65	К-ва Е.Ш.	4426/08
24	И-ов Ф.Н.	415/15	66	К-ва Е.С.	4289/08
25	К-ва М.М.	1269/12	67	П-ва Л.В.	4237/08
26	П-на М.Г.	1628/17	68	Л-ва Т.В.	36051/16

27	Т-ва В.И.	201/16	69	К-ва Н.Н.	2316/16
28	Баукова Л.С.	1331/18	70	С-ва А.А.	4219/10
29	Б-рщ М.А.	2305/09	71	С-ин Д.А.	2719/11
30	Г-ва С.А.	473/13	72	К-ва В.В.	3186/09
31	Ф-ин Р.Р.	4294/13-1	73	И-ва Л.Б.	3443/09
32	Г-ва В.М	949/13	74	Д-их Л.А.	3051/09
33	Ф-ва А. И.	5326/13	75	К-ов С.О.	4359/10
34	В-ва М. А.	1172/03	76	И-ва И.А.	3113/15
35	Ч-ва Н.Н	3806/03	77	В-ко Л.Н.	3912/13
36	Ш-ва Н. Г	5898/17	78	П-ов А.А.	2923/17
37	Т-ва Н.Ю.	6517/15	79	М-на И.А.	3604/12
38	А-ва Г.А.	2015/04	80	Е-ов С.Н.	6580/17
39	Г-ва Ю.Н.	512/15	81	Ш-ко Н.Ф.	79/16
40	З-на Н.А.	1881/15	82	Д-кий В.В.	8477/17
41	С-ва С.А	6357/13	83	К-ва А.Р.	4459/08
42	А-ин Е.Н.	916/15	84	Т-на О.В.	2804/13
85	С-ли Л.Е.	743/14	128	У-на Е.Ю.	3809/11
86	К-ая Н.В.	2748/08	129	Ч-ян Л.М.	2975/08
87	С-ко А.А.	2691/07	130	Б-ус В.П.	4041/15
88	У-ев Р.Н.	1172/08	131	Л-ая А.А.	1949/11
89	Н-ва Н.В.	4590/13	132	К-ов А.А.	2415/12
90	Н-ва Л.Н.	4706/14	133	К-зе Т.Л.	368/13
91	Б-ов Н.Л.	3268/14	134	Н-ук А.В.	4471/12
92	П-ва Н.В	2815/09	135	Р-ва С.Н.	484/11
93	П-ва Н.Н.	838/08	136	В-ва Е.В.	1631/09
94	С-ых Д.Е	2405/11	137	С-ва Т.А.	3018/08
95	М-ая О.Н.	1968/11	138	К-ва Ю.В.	1625/16
96	Ж-ов Е.В.	4144/17	139	Е-ян Г.М.	4958/13
97	П-ва И.Н.	611/14	140	Б-ва В.И.	8209/17
98	К-ва Н.В.	96/14	141	В-ша Н.И.	5986/12
99	К-на В.П.	4161/08	142	Т-ва У.А.	5069/10
100	Д-ко М.В.	4944/15	143	М-на Т.И.	136/12

101	Ф-ов А.А.	6712/16	144	Г-зе Л.А.	3922/10
102	П-на Е.А.	1979/09			
103	К-ва Л.В.	2438/17			
104	К-ва А.А.	5613/10			
105	К-ва А.Л.	813/11			
106	О-ин А.С.	3881/17			
107	Д-юк Н.Б	1167/10			
108	К-ец С.Н	3496/12			
109	Ф-ва А.А.	2104/12			
110	Л-кий А.А.	902/16			
111	Г-аш Т.А.	4980/17			
112	П-ва А.Ю.	1927/08			
113	Л-ец И.А.	4244/08			
114	Х-ов В.Н.	1002/08			
115	Ж-ов В.А.	638/07			
116	Ж-ва О.Н.	5197/08			
117	П-ва П.А.	1861/14			
118	П-да Е.В.	5344/12			
119	С-ов Д.В.	4615/15			
120	К-ва Е.Г.	2294/10			
121	М-ва Р.Ф.	727/09			
122	П-ой Д.С.	5048/10			
123	К-ва В.В.	2952/11			
124	К-ов М.К.	5156/11			
125	А-ва Г.Я.	4035/13			
126	Г-на П.Б.	4778/10			
127	З-ая Л.А.	5442/11			

Утверждаю

Директор ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак.  
Н.Н.Бурденко» Минздрава России,  
Член-корреспондент РАН,  
профессор Усачев Д.Ю.  
«\_20\_» января 2020 г.

А К Т



внедрения в практику результатов диссертационной работы

Комиссия в составе: председателя – д.м.н. Шкарубо А.Н., членов комиссии – к.м.н. Шарипова О.И., к.м.н. Андреева Д.Н. подтверждает, что результаты диссертационной работы Абдали А. «Хирургическое и лучевое лечение болезни Иценко-Кушинга» внедрены в практику работы 8-го клинического отделения Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2007 года.

Результаты работы используются в практической деятельности отделения в виде:

- практического применения описанных вариантов эндоскопического трансназального удаления различных кортикотропином с учетом их топографо-анатомического расположения;
- предложений по изменению подходов, представлений к сложившейся практике;
- использования результатов диссертационного исследования, показывающих, что наиболее оптимальным вариантом эндоскопического трансназального удаления кортикотропином с точки зрения рецидивирования заболевания и осложнений является аденомэктомия, дополненная частичной гипопизэктомией;
- использования результатов диссертационного исследования, показывающих, что все применяемые протоколы лучевого лечения одинаково эффективны в достижении ремиссии.

Предложение реализовано в сфере здравоохранения. Уровень внедрения-местный.

Председатель комиссии:

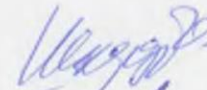
док. мед. наук

Члены комиссии:

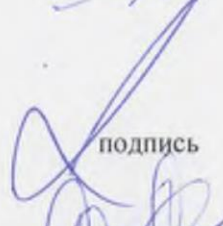
Научный сотрудник,

к.м.н. Андреев Д.Н.

к.м.н. Шарипов О.И.



подпись



подпись

Шкарубо А.Н.



расшифровка

расшифровка  
Шарипов О.И.