

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУРИЦЫНА

Наталья Валерьевна

ПРЕДИКТОРЫ РЕМИССИИ БОЛЕЗНИ КУШИНГА ПОСЛЕ
ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ

14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Гринева Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Болезнь Кушинга. Определение, эпидемиологические аспекты, этиология и патогенез.....	14
1.2. История нейрохирургического лечения болезни Кушинга. Трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия.....	16
1.3. Предоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии.....	19
1.3.1. Пол, возраст, длительность заболевания.....	19
1.3.2. Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием..	19
1.3.3. Адренкортикотропный гормон.....	22
1.3.4. Свободный кортизол в суточной моче.....	23
1.4. Послеоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии.....	23
1.4.1. Кортизол сыворотки.....	23
1.4.2. Адренкортикотропный гормон.....	28
1.4.3. Свободный кортизол в суточной моче.....	30
1.4.4. Малый дексаметазоновый тест.....	31
1.4.5. Тест с кортикотропин-рилизинг гормоном.....	31
1.4.6. Тест с десмопрессином.....	33
1.4.7. Длительность вторичной надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде.....	34
1.4.8. Иммуногистохимическое исследование операционного материала...	35
1.5. Проблема прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии.....	36
1.5.1. Большой дексаметазоновый тест как интегральный показатель биологического поведения кортикотропиномы.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39

2.1.	Общая характеристика обследованных участников и дизайн исследования.....	39
2.2.	Клинические методы обследования.....	44
2.3.	Лабораторные методы обследования.....	46
2.3.1.	Методика забора биологического материала и проведения диагностических проб.....	46
2.4.	Иммуногистохимическое исследование операционного материала.....	48
2.5.	Инструментальные методы исследования.....	48
2.5.1.	Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием.....	48
2.5.2.	Катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов.....	50
2.5.3.	Позитронно-эмиссионная компьютерная томография гипофиза.....	50
2.6.	Статистическая обработка данных.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		52
3.1.	Характеристика включенных в исследование пациентов.....	52
3.2.	Клинические проявления и осложнения болезни Кушинга.....	53
3.2.1.	Жалобы пациентов с болезнью Кушинга.....	53
3.2.2.	Данные объективного исследования.....	55
3.3.	Подтверждение диагноза болезнь Кушинга. Данные предоперационного лабораторного исследования и магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием.....	58
3.4.	Результаты трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга, включенных в исследование.....	60
3.5.	Предоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.....	61
3.5.1.	Прогностическая значимость клинических данных.....	61
3.5.2.	Прогностическая значимость предоперационного лабораторного обследования.....	65
3.5.2.1.	Большой дексаметазоновый тест.....	66

3.5.3. Прогностическая значимость данных предоперационной магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием.....	70
3.6. Послеоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.....	75
3.6.1. Вторичная надпочечниковая недостаточность.....	75
3.6.2. Прогностическая значимость результатов лабораторного обследования на 2-3 сутки после операции.....	76
3.6.3. Прогностическая значимость результатов лабораторного обследования на 12-14 сутки после операции.....	84
3.7. Прогностическое значение иммуногистохимического исследования операционного материала.....	93
3.7.1. Иммуногистохимическое подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленного образования гипофиза.....	93
3.7.2. Индекс пролиферации Ki-67.....	94
3.8. Обоснование выбора объема и сроков раннего послеоперационного обследования для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.....	95
3.9. Перспективность комплексного обследования пациентов с болезнью Кушинга для прогнозирования ее ремиссии после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.....	97
3.10. Клинические примеры результатов трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга при различном сочетании предикторов предлагаемого комплекса.....	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	109
ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Болезнь Кушинга (БК) является тяжелой эндокринной патологией, вызванной хроническим гиперкортицизмом вследствие избыточной секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза [1-3]. Заболеваемость БК составляет в среднем около 1,2-2,4 новых случая на 1 млн населения в год [4, 5, 6]. Болеют в основном молодые люди - средний возраст на момент диагностики составляет около 30-40 лет [7, 8], чаще - женщины [9, 10]. При отсутствии адекватного и своевременного лечения и сохранении гиперкортицизма, 5-летняя смертность пациентов с БК превышает общепопуляционную, достигая 50% [11].

Методом выбора лечения БК в настоящее время является трансфеноидальная аденомэктомия (ТСА), в частности – трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия [1, 3, 12-15]. Но даже у опытных нейрохирургов ТСА не всегда приводит к успеху: частота ремиссии болезни Кушинга после операции варьирует от 58 до 90% [5, 6, 16-19].

В этой связи в настоящее время ведется активный поиск прогностических критериев, которые могли бы предсказывать ремиссию БК после ТСА. Большинство предлагаемых предикторов – это результаты пред- и послеоперационного обследования пациентов с БК.

Из прогностических критериев, основанных на результатах предоперационного обследования, наиболее часто используют данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием, а именно, размеры аденомы. Наряду с сообщениями о более частом развитии ремиссии БК после ТСА у пациентов с микроаденомами гипофиза по сравнению с макроаденомами [18, 20-23], существуют исследования, в которых не выявлено значимой связи размера образования гипофиза с результатами оперативного вмешательства [16, 24]. По данным других исследователей, на прогноз влияет не столько размер, сколько

характер роста аденомы гипофиза: инвазия в кавернозный синус ассоциирована со снижением частоты ремиссии БК после ТСА [25-27].

Из прогностических критериев, основанных на результатах послеоперационного обследования, в настоящее время чаще всего используют лабораторные показатели - оценку уровня кортизола и АКТГ в крови [24, 28-40]. Пороговые значения существенно отличаются у разных авторов [24, 28-40], также варьирует и рекомендуемое время оценки показателей [10, 31, 33-35, 41-43].

Значительно реже авторы предлагают в качестве предикторов ремиссии БК после ТСА использование результатов послеоперационных диагностических тестов: пробы с 1 мг дексаметазона [16, 44], теста с кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ) [28, 45-47], десмопрессином [45, 48-50], комбинированного теста с десмопрессином и дексаметазоном [48]. Пороговые значения кортизола и/или АКТГ при оценке результатов проб отличаются у всех авторов [16, 28, 44-50].

В качестве прогностического критерия ремиссии БК после ТСА в некоторых работах выступает иммуногистохимическое подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленного образования гипофиза [10, 17, 51-53]. По данным других исследований, факт того, что удаленный материал по результатам ИГХИ – это кортикотропинома, не увеличивает вероятность ремиссии [14, 54, 55]. Уровень индекса пролиферации ki-67 также не всегда оказывает влияние на прогноз [56, 57].

Таким образом, несмотря на большое количество прогностических критериев ремиссии БК после ТСА, отсутствует единое мнение относительно выбора наиболее оптимальных параметров, их пороговых значений и времени их оценки.

Представляется актуальным поиск новых предикторов, уточнение пороговых значений и оптимального времени оценки известных, а также разработка алгоритма обследования пациентов в предоперационном и раннем послеоперационном периоде для прогнозирования ремиссии БК после ТСА.

Цель исследования

Изучить данные предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с болезнью Кушинга для выявления среди них предикторов ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты клинического и лабораторного обследования пациентов с болезнью Кушинга, которым была выполнена трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия, для выявления предикторов ремиссии гиперкортицизма после операции.
2. Оценить возможность использования полученных у пациентов с болезнью Кушинга до операции данных магнитно-резонансной томографии гипофиза и большого дексаметазонового теста для прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после хирургического вмешательства.
3. Изучить показатели секреции адренокортикотропного гормона и кортизола в раннем послеоперационном периоде и определить их пороговые значения, которые могут быть использованы в качестве предикторов ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.
4. Сравнить показатели секреции адренокортикотропного гормона и кортизола на 2-3 и 12-14 день после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии и выбрать наиболее оптимальный срок их оценки для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга.
5. Определить оптимальный объем обследования пациентов с болезнью Кушинга для прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Научная новизна

1. Получены данные о том, что размер аденомы гипофиза имеет прогностическое значение в отношении ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии только в случаях отсутствия инвазивного роста образования.
2. Показано, что результаты большого дексаметазонового теста, выполненного до операции, могут быть использованы для прогноза ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга.
3. Определены пороговые значения показателей секреции адренкортикотропного гормона и кортизола, а также сроки их оценки в раннем послеоперационном периоде, позволяющие прогнозировать ремиссию гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга.
4. Выявлено сочетание предоперационных и послеоперационных показателей, оптимальное для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое значение работы состоит в том, что полученные данные дополняют научные знания о возможностях прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Продемонстрирована возможность использования результатов предоперационного обследования, а именно: магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием и большого дексаметазонового теста, в качестве предикторов ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Установлены показатели секреции адренокортикотропного гормона и кортизола, их пороговые значения и сроки оценки в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга.

Определен оптимальный объем пред- и послеоперационного обследования пациентов для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

Методология и методы исследования

В исследование включили 101 пациента с БК, с подтвержденным после ТСА диагнозом. Все пациенты обследовались и лечились в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик Е.В. Шляхто) в период 2010-2018 г. Работа проведена в дизайне ретроспективного и проспективного клинического исследования.

Для реализации поставленной цели использовались клинические, лабораторные, иммуногистохимические, инструментальные методы исследования, а также статистическая обработка полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Такие данные предоперационного обследования, как характер роста и размеры аденомы гипофиза по результатам магнитно-резонансной томографии, а также степень подавления кортизола сыворотки в большом дексаметазоновом тесте, могут быть использованы в качестве предикторов ремиссии/отсутствия ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии
2. Лабораторные параметры (кортизол сыворотки, адренокортикотропный гормон плазмы, свободный кортизол в суточной моче), оцениваемые на 2-3 и 12-14 сутки после операции, обладают сопоставимо высокими

чувствительностью и специфичностью в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.

3. Сочетание предоперационных (результаты магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием, большого дексаметазонового теста) и послеоперационных (кортизол сыворотки утром или наличие вторичной надпочечниковой недостаточности на 2-3 сутки после операции) предикторов значительно увеличивает вероятность ремиссии болезни Кушинга.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов обеспечивается достаточным числом обследованных участников исследования в группах, использованием комплекса современных методов исследований и статистической обработки данных в соответствии с поставленными целью и задачами.

Официальная апробация диссертации состоялась 25.04.2019 г. на заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям и эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: European NeuroEndocrine Association Congress (София, 2014); Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015); Научная сессия «От трансляционных исследований к инновациям» (Санкт-Петербург, 2015); Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2016); Всероссийская конференция с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2016); 5th European NeuroEndocrine Association Workshop (Санкт-Петербург, 2017); European Congress of Endocrinology (Лиссабон, Португалия, 2017), Всероссийская научно-практическая конференция с

международным участием «Актуальные проблемы эндокринологии» (Санкт-Петербург, 2017); 18th European Congress of Endocrinology (Мюнхен, Германия, 2016); конкурс молодых специалистов в рамках «Ежегодной Санкт-Петербургской Школы эндокринологов», награждение дипломом III степени (Санкт-Петербург, 2016), European Congress of Endocrinology (Барселона, 2018); European Congress of Endocrinology (Лион, Франция, 2019), Национальный Конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019), XIV международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2019).

По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 13 тезисов как в отечественных (7), так и в зарубежных (6) сборниках трудов научных конференций. Получен патент на изобретение № 2699218 «Способ диагностики МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза» от 03.09.2019 г.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу эндокринологических и нейрохирургических отделений Клиники, а также в учебный процесс Института постдипломного образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад диссертанта

Личный вклад автора включал планирование исследования, проведение обзора литературы по тематике работы, участие во всех этапах работы с пациентами (набор пациентов в исследование, их ведение в предоперационном и послеоперационном периодах), анализ медицинской документации, обобщение и статистический анализ полученных данных, подготовку статей и докладов на конференциях и конгрессах.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и заключений по ним, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 25 рисунками. Указатель литературы включает 164 источника, из них 24 отечественных и 140 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Болезнь Кушинга. Определение, эпидемиологические аспекты, этиология и патогенез

Болезнь Кушинга (БК) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное избыточной продукцией АКТГ аденомой гипофиза и, как следствие, гиперстимуляцией коры надпочечников и хроническим гиперкортицизмом [1-3]. АКТГ-продуцирующая аденома (БК) является наиболее частой причиной эндогенного гиперкортицизма (синдрома Кушинга) и занимает ведущее место (около 60-70%) в его структуре [2, 3, 58]. На долю АКТГ-секретирующих аденом (кортикотропином) приходится около 10-15% всех образований гипофиза [59].

Впервые предположение о связи базофильной аденомы гипофиза с характерными для гиперкортицизма симптомами было сформулировано в 1932 году американским нейрохирургом Н. Сухинг в трактате «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления» [60].

Ранее, в 1924 году, советский невролог Н.М. Иценко опубликовал исследование, в котором сообщил о пациентках с образованием «промежуточно-гипофизарной области» (по данным патологоанатомического обследования) и клиническими проявлениями гиперкортицизма – повышением артериального давления, перераспределением подкожно-жировой клетчатки, багровыми стриями на передней брюшной стенке и в области бедер, багрово-цианотичным цветом лица и нарушением менструального цикла [61]. К сожалению, работа Николая Михайловича была опубликована в одном из российских журналов, и о ней стало известно широкому кругу ученых и врачей спустя долгое время.

БК является редкой патологией, заболеваемость которой по разным данным составляет от 1,2-1,7 [5, 6] до 2,4 новых случаев на 1 млн населения в год [4].

Болезнь поражает в основном молодых пациентов: средний возраст на момент диагностики составляет около 30-40 лет [7, 8]. Женщины болеют БК чаще: соотношение мужчин и женщин составляет от 5-8:1 [8-10] до 15:1 [4].

При отсутствии адекватного и своевременного лечения и сохранении гиперкортицизма, 5-летняя смертность пациентов с болезнью Кушинга достигает 50% [11] и превышает общепопуляционную примерно в 5 раз [62].

Инвалидизация и смертность пациентов с гиперкортицизмом (в частности, с БК) связаны в основном с развитием неблагоприятных последствий длительного повышения уровня кортизола: сердечно-сосудистых осложнений (венозных тромбозов, инфаркта миокарда, инсульта), малотравматичных переломов крупных костей, язвенных поражений и кровотечений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инфекционных осложнений, вторичного сахарного диабета (СД) и его осложнений [5, 17, 46, 63]. В исследовании от 2011 г. R.N. Clayton и соавторы выявили, что наиболее неблагоприятными осложнениями гиперкортицизма, приводящими к высокой летальности, являются стероидный сахарный диабет и его осложнения в сочетании с артериальной гипертензией и кардиоваскулярными событиями (стандартизованный коэффициент смертности 13,8) [5].

Симптомы гиперкортицизма неспецифичны, развиваются, как правило, постепенно, в связи с этим пациент длительное время может наблюдаться у специалистов различного профиля (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, психотерапевтов, гинекологов, урологов-андрологов, ревматологов, неврологов, эндокринологов и др.) со всевозможными диагнозами и получать лечение, которое не может остановить прогрессирование болезни и ухудшение состояния [64]. В среднем, от появления первых симптомов до постановки диагноза проходит около 6 лет, и в подавляющем большинстве случаев на момент диагностики БК уже имеют место тяжелые и часто необратимые осложнения гиперкортицизма [65].

При адекватном лечении смертность пациентов с ремиссией гиперкортицизма значительно ниже, чем при его сохранении, и не отличается по данным некоторых исследователей от общепопуляционной [5, 6].

Согласно результатам других исследований, смертность пациентов с ремиссией гиперкортицизма, даже несмотря на успешное лечение, превышает общепопуляционную [9, 66]. В систематическом обзоре и мета-анализе F.M. van Naalen и соавторов от 2015 года, включившем 8 исследований и 766 пациентов с

БК, стандартизованный коэффициент смертности пациентов с ремиссией БК после ТСА составил 2,5. Авторы связали это с необратимыми изменениями, которые возникали на фоне гиперкортицизма и сохранялись даже после его устранения, а также с возможными последствиями ТСА – в частности, с развитием гипопитуитаризма (частота которого в исследовании варьировала от 8,7 до 71%), вторичной надпочечниковой недостаточности (в случае отсутствия ее адекватной коррекции), повторных вмешательств у пациентов с сохранением гиперкортицизма (радиотерапия, краниотомия, двусторонняя адреналэктомия). Однако, несмотря на все эти факторы, смертность пациентов с ремиссией болезни Кушинга оставалась значительно ниже, чем при сохранении активности заболевания (стандартизованные коэффициенты смертности 2,5 и 4,6, соответственно) [9].

Таким образом, как можно более ранняя диагностика БК и ее успешное лечение, а также своевременное выявление гиперкортицизма после уже проведенного вмешательства, являются условиями снижения смертности и инвалидизации пациентов, в том числе и вследствие отдаленных последствий гиперкортицизма.

1.2. История нейрохирургического лечения болезни Кушинга.

Трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия

Впервые попытка удаления аденомы гипофиза бифронтальным доступом была осуществлена в 1889 г. британским хирургом и нейрофизиологом V. Horsley [67-69]. В 1905 г. немецкий хирург F. Krause осуществил доступ к гипофизу через переднюю черепную ямку [70]. В России первое удаление аденомы гипофиза было выполнено в 1911 г. хирургом Н.Ф. Богоявленским по методике F. Krause [71].

Современники V. Horsley в последующем при удалении образований хиазмально-селлярной области использовали различные транскраниальные доступы, однако послеоперационная летальность была крайне высока и достигала 80% [72-75]. Самая низкая частота летальности после удаления образований гипофиза в то время была продемонстрирована V. Hosley и составила 20%.

Трансназальный доступ при удалении образований гипофиза был впервые осуществлен в 1906 г. нейрохирургом Н. Cushing. До 1925 г. он выполнил 231 трансфеноидальную трансназальную аденомэктомию с сенсационно низкой на то время летальностью – 5,6%. Однако в последующем Н. Cushing стал противником трансназального доступа, считая, что он не обеспечивает достаточной визуализации опухоли во время операции (особенно в случае образований больших размеров), а также повышает частоту инфекционных осложнений после операции. Являясь несомненным авторитетом в области нейрохирургии, Н. Cushing тем самым повлиял на то, что трансназальный доступ практически перестал применяться его современниками [68].

Возвращение к использованию трансназального доступа осуществили ученики и последователи Н. Cushing - N. Dot, G. Guiot, J. Hardy, которые впервые применили интраоперационный рентгентелевизионный контроль и микроскоп [76].

Эндоскопические методы исследования были известны давно, однако несовершенство оптики и недостаточное освещение не позволяло их широко применять. Еще в 1853 г. французский уролог А.Ж. Desormeaux предложил использовать систему оптических линз и зеркал с источником света в виде спиртовой горелки для диагностики заболеваний уrogenитального тракта [77-78].

В 1963 г. G. Guiot впервые использовал эндоскоп при выполнении трансфеноидального удаления образования хиазмально-селлярной области, но широкого применения этот метод в то время не нашел, т.к. технические характеристики эндоскопа не позволили удовлетворительно визуализировать область турецкого седла [76].

С появлением «холодного света» в 1960-х годах, а также волоконно-оптических эндоскопов, стало возможным широкое использование эндоскопических методов в диагностике и хирургии [77, 78]. А изобретение английским ученым Н. Hopkins во второй половине 1960-х годов системы стержневых линз, встраиваемых в эндоскоп, значительно расширило угол обзора и подвижность прибора [79]. В 1979 г. был создан первый электронный эндоскоп, что позволило вывести изображение от эндоскопа на экран и не только более детально и качественно видеть весь

процесс операции хирургу, ассистенту и всем присутствующим в операционной, но и отказаться от выполнения интраоперационного рентген-контроля [68].

В 1995 г. впервые в России нейрохирург А.Н. Шкарубо применил эндоскоп для контроля радикальности удаления опухоли гипофиза, которое осуществлялось трансназальным доступом с применением микроскопа [80].

От использования микроскопа при выполнении трансфеноидального эндоскопического удаления образований гипофиза впервые отказался французский хирург R. Jankowski в 1992 г. [81], а в России – нейрохирург В.Ю. Черebilло в 1999 г. [82, 83].

В настоящее время ТСА является методом выбора лечения БК [84-91]. Этот метод отвечает всем требованиям лечения болезни Кушинга: позволяет быстро устранить непосредственную причину избыточной секреции АКТГ и приводит к купированию гиперкортицизма, является малотравматичным, позволяет сохранить функцию передней доли гипофиза и возможность восстановления нормального функционирования гипофизарно-надпочечниковой оси в дальнейшем [3], а также сопровождается значительным снижением частоты послеоперационных осложнений и летальности – до 1% и менее [12-15].

Однако, ТСА не всегда приводит к успеху [92]. В различных исследованиях показано, что частота ремиссии БК после выполнения ТСА широко варьирует: от 58% до 90% [5, 6, 16-19]. Среди причин отсутствия стойкой ремиссии БК после операции называют неполную резекцию кортикотропиномы вследствие недостаточной квалификации и опыта нейрохирурга, инвазии опухоли в кавернозный синус и ее большого размера, отсутствия ее визуализации во время операции в связи с малыми размерами [10]. Кроме того, описаны случаи наличия у пациента сразу нескольких кортикотропином. Одна из них может быть не обнаружена по результатам предоперационной МРТ гипофиза и не удалена во время операции, что приводит к сохранению гиперкортицизма [93]. Кроме названных выше причин, различие в частоте ремиссии БК после операции у разных исследователей также может быть связано с продолжительностью наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде [10].

В связи с этим в настоящее время ведется поиск прогностических критериев ремиссии БК после ТСА, основанных на результатах предоперационного и раннего послеоперационного обследования.

1.3. Предоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии

1.3.1. Пол, возраст, длительность заболевания

Возраст, пол, длительность заболевания, характер и тяжесть клинических проявлений, по данным большинства исследований, не влияли на прогноз ремиссии [20, 37, 38, 86, 94, 95]. Наряду с этим, существуют исследования, в которых была получена связь возраста с исходами операции: так, J. Aranda и соавторы сообщили в своей работе о более высокой частоте ремиссии БК у молодых пациентов [36], а в исследовании G.D. Hammer и соавторов женский пол выступал в качестве благоприятного прогностического критерия ремиссии БК после удаления кортикотропиномы [96].

1.3.2. Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием

Согласно данным литературы, из прогностических критериев, основанных на результатах предоперационного обследования, наиболее часто используют результаты МРТ гипофиза с контрастированием, а именно, размеры аденомы [18, 21, 22, 25, 86, 97-99].

Однако данные о возможности использования результатов МРТ в прогнозировании ремиссии БК после ТСА противоречивы.

В ряде работ показано, что частота ремиссии гиперкортицизма у пациентов с микроаденомами гипофиза была выше, чем у пациентов с макроаденомами: ремиссия гиперкортицизма развивалась у 75-89% пациентов с микроаденомами гипофиза и лишь у 43-75% пациентов с макроаденомами [18, 20-22].

В исследовании N. Rollin и соавторов, включившем 108 пациентов с БК, из которых 103 пациента перенесли ТСА, ремиссия в группе пациентов с микроаденомами была выявлена в 94,9%, с макроаденомами – в 73,9%, с отсутствием визуализации образования – в 71,4%. Оценка наличия ремиссии проводилась на 10-12 сутки после операции, характер роста аденом гипофиза в данной работе изучен не был [23].

В 2015 г. S. Petersenn и соавторы опубликовали мета-анализ 44 исследований, включивший 6440 пациентов с БК. Согласно полученным результатам, размер аденомы по данным МРТ гипофиза оказался предиктором ремиссии БК в послеоперационном периоде – так, только у 14% пациентов с ремиссией имела место макроаденома, тогда как в группе пациентов с отсутствием ремиссии макроаденомы встречались в 25% случаев [18].

Наряду с этим, существуют исследования, в которых наличие микроаденомы не было связано с более благоприятным прогнозом после удаления кортикотропиномы. A.G. Ambrogio и соавторы при изучении результатов МРТ гипофиза с контрастированием у 56 пациентов с БК получили, что у всех 4 пациентов с макроаденомами, включенных в исследование, при наблюдении в среднем в течение 130 месяцев после ТСА была стойкая ремиссия гиперкортицизма [16]. В исследовании С. Vrichard и соавторов от 2018 года, включившем 71 пациента с БК, ремиссия была диагностирована в 92% случаях у пациентов с макроаденомами, в 85% - с микроаденомами и в 71% при отсутствии визуализации аденомы гипофиза [24].

По данным других авторов, на результаты хирургического вмешательства влиял не столько размер аденомы гипофиза, сколько наличие или отсутствие ее инвазивного роста, что, вероятно, может выступать в качестве объяснения более высоких показателей ремиссии в группах пациентов с макроаденомами в некоторых исследованиях [25, 26].

Е. Fomekong с соавторами представили результаты послеоперационного обследования 40 пациентов с БК. Ремиссия в группе пациентов с макроаденомами составила 92%, с микроаденомами - 84%. При анализе данных только у 1 пациента

с макроаденомой из 12 был выявлен инвазивный рост, у этого пациента отсутствовала ремиссия БК [25].

В исследовании М.С. Machado и соавторов от 2016 г., включившем 317 пациентов, также не было получено значимой разницы в частоте развития ремиссии у пациентов с микро-и макроаденомами через 6 месяцев после операции (74% и 62% соответственно, $p=0,07$). Однако инвазия аденомы в кавернозный синус по данным МРТ выступала в роли неблагоприятного прогностического критерия. Так, у пациентов, достигших ремиссии БК, она отмечалась в 1,1% случаев, тогда как у пациентов с сохранением гиперкортицизма – в 15,8%. Чаще инвазивным ростом обладали макроаденомы: в 23% случаев по сравнению с 0,4% у пациентов с микроаденомами [26].

В исследовании I. Cirić и соавторов было включено 136 пациентов с БК, перенесших ТСА. Среди пациентов с микроаденомами ремиссия заболевания в раннем послеоперационном была достигнута в 89,9% случаев, тогда как у пациентов с макроаденомами этот показатель был ниже и составил всего 30,7%. При этом было установлено, что в 53% случаев макроаденомы имели инвазивный рост в кавернозный синус и/или сфеноидальную кость [27].

Наряду с этим, существуют исследования, в которых ни размер аденомы, ни наличие либо отсутствие инвазивного роста, не влияли на исходы ТСА [14, 36, 55, 100]. Так D. Vochicchio и соавторы при анализе результатов предоперационной МРТ гипофиза с контрастированием у 668 пациентов с БК выявили, что размер опухоли, а также наличие ее инвазии в окружающие структуры по данным МРТ, не отличались в группах пациентов с ремиссией и отсутствием ремиссии БК после трансфеноидального удаления кортикотропиномы [55]. В исследовании D.A. Vassiliadi и соавторов от 2016 года при изучении данных 39 пациентов с БК было получено, что ни размер аденомы гипофиза, ни отсутствие ее визуализации по данным МРТ гипофиза не влияли на прогноз после ТСА [100]. Аналогичные результаты были получены R.M. Starke и соавторами при анализе данных предоперационной МРТ гипофиза у 50 пациентов с БК, которые находились под

наблюдением в течение 12 месяцев после операции [14], а также G. Aranda и соавторами в исследовании, включившем 41 пациента с БК [36].

Данные о возможности использования такого критерия, как отсутствие визуализации аденомы по результатам предоперационной МРТ гипофиза, в прогнозировании ремиссии заболевания после ТСА также противоречивы. П.М. Хандаева и соавторы при оценке результатов МРТ гипофиза с контрастированием у 105 пациентов с БК не выявили существенной разницы между частотой ремиссии заболевания после ТСА у пациентов с наличием и с отсутствием визуализации аденомы (88% и 71%, соответственно, $p=0,59$) [101]. S. Salenave и соавторы при изучении данных МРТ гипофиза 54 пациентов с БК получили аналогичные результаты: ремиссия после операции имела место у 78% пациентов без визуализации аденомы и у 88% - с ее визуализацией [102]. Полученные S. Salenave и соавторами данные могут быть объяснены объемом оперативного вмешательства в этих двух группах пациентов. Так, в случае интраоперационной визуализации образования (у 50% пациентов с отсутствием аденомы гипофиза по данным МРТ и 84% - с ее наличием) была выполнена селективная аденомэктомия. Остальным пациентам была проведена субтотальная гипофизэктомия [102]. По результатам других авторов, отсутствие визуализации аденомы оказалось неблагоприятным прогностическим фактором [24, 84, 86].

1.3.3. Адrenокортикотропный гормон

В большинстве исследований не было выявлено разницы в предоперационных показателях секреции АКТГ и кортизола у пациентов с ремиссией БК после ТСА и ее отсутствием [31, 37, 39, 45]. Существуют единичные работы, в которых авторы сообщили о перспективности использования предоперационных лабораторных предикторов ремиссии БК (а именно, АКТГ плазмы и свободного кортизола в суточной моче (СКСМ)). Так, С.Н. Куо и соавторы изучили данные 41 пациента с БК, которым была выполнена ТСА, и в качестве предиктора ремиссии БК предложили оценку предоперационного АКТГ. Средний уровень АКТГ в плазме

крови в группе пациентов с ремиссией гиперкортицизма составил 47.5 ± 29.1 пг/мл, и был ниже, чем у пациентов с персистенцией (50.1 ± 23.4 пг/мл) и рецидивом (65.8 ± 22.9 пг/мл) заболевания, однако данные различия были статистически незначимы ($p=0,3$). Оптимальное пороговое значение АКТГ, а также специфичность и чувствительность метода авторами рассчитаны не были [103].

1.3.4. Свободный кортизол в суточной моче

N. Sonino и соавторы в работе, включившей 103 пациентов с БК, изучили возможность использования оценки уровня СКСМ до операции в качестве прогностического критерия ремиссии БК. В группе пациентов с экскрецией кортизола с суточной мочой 698,5 нмоль/сут и менее ремиссия БК отсутствовала в 4,5% случаев, среди больных, у которых этот показатель был в диапазоне 689,5-1379 нмоль/сут - в 20,5%, а при уровне более 1379 нмоль/сут - в 38,9% случаев ($p<0,05$) [37].

1.4. Послеоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии

Из послеоперационных предикторов наиболее часто используют результаты лабораторного обследования пациентов, а именно, оценку уровня кортизола сыворотки и АКТГ [24, 28-31, 35, 36, 39, 40]. Значительно реже встречаются работы, посвященные изучению динамических тестов в прогнозировании исходов ТСА у пациентов с БК [28, 45, 46,48, 49].

1.4.1. Кортизол сыворотки

По результатам различных исследований, пороговые значения кортизола сыворотки утром в послеоперационном периоде, так же, как и время его оценки, значительно отличаются [24, 28, 29, 31, 35, 36, 39-41].

Предположение о том, что неопределяемо низкий уровень кортизола сыворотки утром в раннем послеоперационном периоде позволяет прогнозировать ремиссию БК после удаления кортикотропиномы, одними из первых опубликовали Р. Trainer и соавторы в 1993 г. [41]. Они проанализировали результаты операции у 48 пациентов с БК. Ремиссия заболевания спустя 40 месяцев после операции развилась у всех 20 пациентов, у которых в послеоперационном периоде уровень кортизола сыворотки утром был менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л). Исследование проводили на фоне 12-часовой отмены Гидрокортизона, который вводили всем пациентам в течение 24-72 ч после операции. Необходимо отметить, что в данной работе 24 пациентам выполнили тотальную гипофизэктомию, 9 – гемигипофизэктомию, 15 – микроаденомэктомию [41].

J.R. Lindsay и соавторы в исследовании, включившем 331 пациента с БК, сравнили результаты оценки уровня кортизола сыворотки на 3-5 и 10 сутки после операции и получили сопоставимые данные. При снижении кортизола сыворотки утром до уровня менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л) на 3-5 сутки ремиссия БК впоследствии имела место в 90,5% случаев (267 из 295 пациентов). При использовании данного порогового значения в оценке на 10 сутки – в 90% (223 из 248 пациентов). При уровне кортизола сыворотки 2-4,9 мкг/дл (55-138 нмоль/л) на 3-5 сутки – в 80% (24 из 30 пациентов), на 10 сутки – в 89% (31 из 35 пациентов). У пациентов с кортизолом сыворотки более 5 мкг/дл (138 нмоль/л) на 3-5 сутки ремиссию БК выявляли значительно реже - в 46% (6 из 13 пациентов). Авторы в своем исследовании подчеркнули, что ни одно пороговое значение послеоперационного уровня кортизола не могло полностью исключить вероятность отсутствия ремиссии [28].

По данным N. Ironside и соавторов, снижение уровня кортизола сыворотки до 2 мкг/дл (55 нмоль/л) и менее в первые 24 часа после ТСА со 100% чувствительностью предсказывало ремиссию БК, тогда как повышение до 18,5 мкг/дл (516 нмоль/л) и более с 98,6% специфичностью прогнозировало рецидив гиперкортицизма. В исследование было включено 257 пациентов, медиана наблюдения после операции составила 11 месяцев [29].

В работе N. Nameed et al., включившей 43 пациента с БК, частота ремиссии в группе пациентов с кортизолом в сыворотке крови менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л) составила 100% [31].

A.M. Pereira и соавторы провели оценку информативности наиболее часто встречающихся в литературе пороговых значений уровня кортизола сыворотки в послеоперационном периоде у 80 пациентов с БК, перенесших ТСА. Оценка наличия ремиссии проводилась через 6 месяцев после операции. В качестве прогностических критериев было выбрано определение кортизола сыворотки утром через 2 недели и через 3 месяца после операции. Наибольшей прогностической ценностью обладали показатели, полученные через 3 месяца после операции: точка разделения менее 138 нмоль/л с чувствительностью и специфичностью 94% и 79%. Для порогового значения менее 50 нмоль/л чувствительность и специфичность были ниже и составили 76% и 79%, соответственно [42]. В исследовании G. Aranda и соавторов, из 41 пациента с БК, снижение кортизола сыворотки через 48 ч после удаления кортикотропиномы до уровня менее 3 мкг/дл (82,7 нмоль/л) было выявлено у 12 из 32 пациентов с ремиссией БК и ни у одного из 9 пациентов с отсутствием ремиссии [36]. Е.Ю. Надеждина и соавторы проанализировали данные 219 пациентов с БК, перенесших ТСА. Авторы оценили прогностическую значимость в отношении рецидива БК различных отрезных точек кортизола сыворотки, исследование которого было выполнено на 1 сутки после операции. У пациентов с пороговым значением кортизола сыворотки менее 123 нмоль/л прогноз в течение 3 лет после ТСА был наиболее благоприятный, а специфичность и чувствительность данной отрезной точки в предикции отсутствия ремиссии БК составили 53% и 83%. Также были оценены возможности использования пороговых значений 50 нмоль/л и 75 нмоль/л. Чувствительность и специфичность первого в прогнозировании отсутствия ремиссии БК после ТСА составили 74% и 43%, а второго - 70% и 61% соответственно [39].

В исследовании F. Esposito и соавторов, в которое включили 40 пациентов с БК, снижение кортизола сыворотки через 24 и 48 ч после операции до уровня менее 138

нмоль/л являлось благоприятным предиктором ремиссии БК при наблюдении в течение 2 лет после операции [40].

Некоторые авторы сообщили о более высоких пороговых значениях кортизола крови в раннем послеоперационном периоде в прогнозировании ремиссии БК [24, 30, 35]. С. Vrichard и соавторы изучили данные 71 пациента с БК, перенесших трансфеноидальное удаление кортикотропиномы. Уровень кортизола сыворотки утром в первые 48 ч после операции менее 170 нмоль/л в 100% случаев был ассоциирован с ремиссией гиперкортицизма [24]. F. Costenaro и соавторы в своей работе, включившей 108 пациентов с БК, выявили, что уровень кортизола в сыворотке крови $\leq 157,3$ нмоль/л на 10-12 день после операции был наиболее информативным прогностическим критерием ремиссии БК после ТСА. Применение этого порогового значения позволяло прогнозировать ремиссию с 91,2% чувствительностью и 100 % специфичностью. Показатель кортизола сыворотки более 284,3 нмоль/л с 80% чувствительностью и 100% специфичностью предсказывал отсутствие ремиссии БК [35].

По данным J.J. Acebes и соавторов от 2007 года, при анализе результатов ТСА 44 пациентов с БК, показатель кортизола сыворотки на следующий день после операции менее 579,6 нмоль/л являлся надежным прогностическим критерием ремиссии заболевания и обладал 100% чувствительностью и 90% специфичностью. Период наблюдения составил 4 года [30].

Несмотря на то, что наличие надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде считают надежным критерием развития ремиссии БК, его применение имеет ограничения: даже неопределяемый и низкий уровни кортизола в послеоперационном периоде не позволяют исключить наличие гиперкортицизма при дальнейшем наблюдении [28, 35, 98, 104-106]. Так, около 20% пациентов с неопределяемо низким кортизолом в последующем могут иметь рецидив БК [104]. С другой стороны, развитие надпочечниковой недостаточности может не наблюдаться у пациентов, получавших до операции терапию препаратами, нормализующими уровень кортизола – в частности, блокаторами стероидогенеза [42, 46, 47].

Сохранение гиперкортицизма в раннем послеоперационном периоде не всегда указывает на персистенцию заболевания. Нормализация секреции кортизола в ряде случаев может развиваться не сразу после операции. Это объясняют тем, что вследствие повреждения опухоли во время выполнения ТСА и ее последующего некроза может происходить выход в кровь большого количества АКТГ. При этом признаки гиперкортицизма могут сохраняться в раннем послеоперационном периоде, а ремиссия развивается в более отдаленные сроки [10]. Кроме этого, при БК длительная стимуляция АКТГ может приводить к развитию обратимой гиперплазии надпочечников, поэтому после ТСА признаки автономной продукции кортизола могут сохраняться в течение довольно длительного времени. Этим объясняется возможность развития ремиссии БК через несколько месяцев после нейрохирургического вмешательства [10]. В ретроспективном исследовании E. Valassi и соавторы изучили результаты ТСА у 620 пациентов с БК. Было выявлено, что среди пациентов, у которых сохранялись признаки гиперкортицизма в послеоперационном периоде, в 18% случаев через 45 ± 53 дня развилась ремиссия заболевания. Кроме этого, у пациентов с эукортицизмом в 8% случаев в последствие (в среднем через 25 ± 42 дней после операции) развилась ВНН [10].

Одним из вопросов, широко обсуждаемых в литературе, ответ на который не найден до настоящего времени, является выбор наиболее оптимального срока для оценки кортизола сыворотки в послеоперационном периоде. Часть авторов рекомендовали оценку в первые сутки после операции [31, 34, 41], часть – придерживались выжидательной тактики и рекомендовали контроль в среднем через 2 недели после операции [10, 35]. Существуют исследования, в которых предикторы ремиссии БК оценивали через несколько месяцев после оперативного вмешательства [42, 43].

По данным некоторых других авторов, значимой разницы в показателях кортизола сыворотки утром в раннем послеоперационном периоде в группах пациентов с ремиссией БК и ее отсутствием выявлено не было [16, 100]. В исследовании A.G. Ambrogio и соавторов, в которое было включено 56 пациентов с БК, уровень кортизола сыворотки утром на 5 сутки после ТСА не отличался у

пациентов с ремиссией и отсутствием ремиссии гиперкортицизма при наблюдении в течение 20 лет после операции, и составил 6.55 ± 1.404 мг/дл и 4.72 ± 0.732 мг/дл ($p > 0,05$), соответственно. Наряду с этим, на 5 сутки после операции кортизол сыворотки в 24.00 был значительно ниже у пациентов с сохранявшейся ремиссией гиперкортицизма в течение всего времени наблюдения (1.43 ± 0.228 мг/дл и 3.00 ± 1.104 мг/дл, соответственно ($p < 0,05$) [16]. D.A. Vassiliadi и соавторы при анализе данных 39 пациентов с БК, также не получили значимой разницы в уровне кортизола сыворотки через 1-2 недели после операции у пациентов с ремиссией и отсутствием ремиссии БК спустя 63 ± 50 месяцев после ТСА ($p = 0,06$), однако отмечалась тенденция к более высокой частоте ремиссии БК среди пациентов с уровнем кортизола < 2 мкг/дл (55 нмоль/л) по сравнению с пациентами с уровнем кортизола выше данного порогового значения – 88,5% и 69% соответственно (p-критерий авторами указан не был) [100].

1.4.2. Адrenокортикотропный гормон

По результатам различных исследований, уровень АКТГ плазмы в послеоперационном периоде может быть использован в качестве прогностического критерия ремиссии БК, однако, как и в случае с кортизолом сыворотки утром, у различных авторов широко варьируют пороговые значения АКТГ, а также оптимальное время его оценки [30-33, 37, 38].

В исследовании N. Nameed и соавторов от 2013 г, включившем 43 пациента с болезнью Кушинга, авторы оценивали уровень АКТГ в утренние часы через 24-48 часов после операции. Медиана времени наблюдения в послеоперационном периоде составила 16,5 месяцев. Среди 19 пациентов с АКТГ менее 5 пг/мл ремиссия развилась в 100% случаев, тогда как среди пациентов с АКТГ крови более 15 пг/мл только в 12,5% [31]. В работе N. Sonino и соавторов, среди 162 пациентов с БК, включенных в исследование, 103 была выполнена ТСА. Было показано, что частота ремиссии при наблюдении в течение 2 лет варьировала в зависимости от показателей АКТГ, которые были получены через 1-2 месяца после операции. При

показателях АКТГ более 7,7 пмоль/л ремиссия развилась у 47,1% пациентов, при уровне в пределах 4,4-7,7 пмоль/л - у 84,6%, а при значении менее 4,4 пмоль/л - у 91,7% [37].

В исследовании J.J. Acebes и соавторов, в которое включили 44 пациента с БК, перенесших ТСА, уровень АКТГ $\leq 7,5$ пг/мл через 24 после операции с 80% чувствительностью и 97,4% специфичностью позволял прогнозировать ремиссию БК при наблюдении в среднем в течение 49 месяцев (19-102 месяца) [30].

N. El Asmar и соавторы сопоставили результаты ТСА 66 пациентов, прооперированных по поводу БК, у которых через 36 часов после операции было выявлено снижение уровня кортизола плазмы менее 3 мкг/дл, с уровнем АКТГ, полученным в раннем послеоперационном периоде. Было установлено, что при снижении уровня АКТГ менее 20 пг/мл ремиссия БК при контроле в среднем через 11 лет была в 100% случаев (55 пациентов), тогда как при превышении данного показателя у всех пациентов ремиссия отсутствовала, несмотря на снижение уровня кортизола [32].

В исследовании Е.Ю. Надеждиной и соавторов от 2018 года, снижение АКТГ плазмы ниже нижней границы нормы (7 пг/мл) утром в первые сутки после операции с 87% чувствительностью и 52% специфичностью предсказывало ремиссию БК при наблюдении в течение 3 лет [39].

Таким образом, использование наиболее часто предлагаемых прогностических критериев ремиссии БК после ТСА (а именно, послеоперационного уровня кортизола сыворотки и АКТГ плазмы) имеет ряд ограничений. В настоящее время не существует общепринятых пороговых значений данных предикторов, они широко варьируют у различных авторов: от неопределяемых и низких [28-31, 41] до более высоких [24, 30, 32, 35]. Кроме того, отличается и время их оценки – чаще от первых дней после операции [31, 34, 100] до двух недель [10, 35], а в некоторых исследованиях - и до нескольких месяцев после операции [42,43]. Известно, что даже неопределяемые и низкие показатели не указывают на ремиссию БК в 100% случаев [35, 98, 104-106], с другой стороны, сохранение повышенного уровня кортизола сыворотки и АКТГ плазмы также не всегда означает отсутствие

ремиссии заболевания [10]. Требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение возможностей использования данных показателей в прогнозировании ремиссии БК после ТСА, уточнение их пороговых значений и оптимальных сроков оценки.

1.4.3. Свободный кортизол в суточной моче

Несмотря на то, что оценка экскреции свободного кортизола с суточной мочой широко используется в раннем послеоперационном периоде для уточнения наличия или отсутствия ранней ремиссии БК и начальной эффективности ТСА, данные о ее перспективности в качестве предиктора ремиссии заболевания немногочисленны [37, 107]. В исследовании N. Sonino и соавторов были получены данные о том, что снижение суточной экскреции кортизола с мочой менее 20 мкг/сут (55 нмоль/сут) (при нормальных его значениях 20-160 мкг/сут (55-441 нмоль/сут), может быть использовано в качестве предиктора ремиссии БК после ТСА, однако специфичность и чувствительность метода авторами рассчитаны не были [37]. F.E. Keskin и соавторы провели анализ данных 59 пациентов с БК, достигших «ранней» ремиссии (спустя 3 месяца) после операции. Были выявлены достоверные различия в показателях СКСМ в раннем послеоперационном периоде в группах пациентов с ремиссией БК и ее отсутствием: 110.9 ± 83.3 мкг/сут vs 256.6 ± 311.5 мкг/сут в первые сутки ($p < 0.001$) и 145.3 ± 112.7 мкг/сут vs 231.9 ± 198.9 мкг/сут во вторые сутки ($p < 0.001$). Период наблюдения за пациентами составил 7,5 лет (5-10) [107].

Однако чаще значимой разницы в показателях СКСМ в группах пациентов с ремиссией и ее отсутствием в раннем послеоперационном периоде не прослеживалось [16, 100]. По результатам некоторых исследователей, существенные отличия появлялись только спустя 6 и более недель после операции [94]. Таким образом, требуется дальнейшее изучение возможностей оценки СКСМ в прогнозировании ремиссии БК после ТСА.

1.4.4. Малый дексаметазоновый тест

Проба с 1 мг дексаметазона (малый дексаметазоновый тест, МДТ) используется для уточнения ремиссии БК после ТСА у пациентов с нормальным уровнем кортизола в суточной моче и восстановлением циркадности секреции кортизола [21, 31, 35, 54]. Существуют данные о возможном ее использовании в оценке прогноза течения БК после ТСА. Так, в исследовании J.C.T. Chen и соавторов были изучены результаты пробы с 1 мг дексаметазона, выполненной на 3 сутки после ТСА, у 174 пациентов с БК. Ремиссию через 5 лет после ТСА диагностировали у 93% пациентов с уровнем кортизола сыворотки в пробе менее 3 мкг/дл (83 нмоль/л) в МДТ. Ни у одного пациента с повышением уровня кортизола выше данного порогового значения через 5 лет после операции ремиссии не было [108].

A.G. Ambrogio и соавторы в своей работе изучили данные 56 пациентов с БК, перенесших трансфеноидальное удаление кортикотропиномы. Согласно полученным результатам, кортизол в сыворотке в пробе с 1 мг дексаметазона на 5 сутки после операции был выше у пациентов сохранившим гиперкортицизм, в отличие от пациентов с ремиссией – $1,94 \pm 0,301$ мкг/дл и $1,21 \pm 0,136$ мкг/дл соответственно ($p < 0,05$). Однако пороговое значение для снижения кортизола в сыворотке в МДТ, чувствительность и специфичность метода авторами рассчитаны не были [16].

Таким образом, требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение информативности пробы с 1 мг дексаметазона в оценке прогноза БК после ТСА.

1.4.5. Тест с кортикотропин-рилизинг гормоном

Впервые о возможности использования стимуляционной пробы с кортикотропин-рилизинг гормоном (КРТ), выполненной в послеоперационном периоде, в качестве прогностического критерия ремиссии БК сообщили С. Invitti и соавторы в 1999 г. В многоцентровом исследовании, включившем 288 пациентов с

БК, было показано, что повышение уровня кортизола в пробе с КРГ на 50% и более в послеоперационном периоде было сопряжено с высоким риском отсутствия ремиссии БК. У всех 37 пациентов с отсутствием ответа в виде повышения кортизола и/или АКТГ на введение КРГ в последующем имела место ремиссия БК. Тогда как у 5 пациентов из 22, у которых было выявлено повышение и уровня АКТГ плазмы, и уровня кортизола сыворотки в пробе, отмечалось развитие рецидива. Период наблюдения в среднем составил 27 месяцев [46]. В исследовании R.A. Alwani и соавторов, у 78% пациентов с повышением уровня кортизола сыворотки более 600 нмоль/л в тесте с КРГ, выполненном на 7-10 день после операции, в последующем отсутствовала ремиссия БК. Однако у части пациентов со стойкой ремиссией БК (5 из 32) также отмечалось повышение уровня кортизола в ответ на стимуляцию КРГ [47].

В исследовании M. Varbot и соавторов, включившем 57 пациентов с БК, была изучена возможность использования теста с КРГ, выполненного через 6 месяцев после операции, в предикции результатов ТСА. Медиана наблюдения была 77 месяцев. При значении АКТГ более 36,7 пг/мл чувствительность и специфичность пробы в прогнозировании отсроченного рецидива составили 73% и 76% соответственно [45].

В работе J.R. Lindsay и соавторов были проанализированы результаты теста с КРГ, выполненного на 10 сутки после операции, у 332 пациентов с БК. Самостоятельной роли данный тест в прогнозировании ремиссии БК не имел. Однако при комплексном анализе результатов теста и оценки уровня кортизола сыворотки на 3-5 сутки после операции было установлено, что повышение уровня АКТГ более 18 пг/мл на 90 минуте после введения КРГ у пациентов с уровнем кортизола сыворотки более 2 мкг/дл (50 нмоль/л) являлось неблагоприятным прогностическим признаком. Частота ремиссии БК у таких пациентов была 68%, тогда как у пациентов с кортизолом сыворотки менее 2 мкг/дл значения пика АКТГ в тесте с КРГ не имели значения, ремиссия у них имела место в 90% случаев [28].

1.4.6. Тест с десмопрессином

Стимуляционная проба с десмопрессином также используется в качестве прогностического критерия ремиссии гиперкортицизма в послеоперационном периоде [45, 48-50]. В исследовании М. Varbot и соавторов, повышение уровня АКТГ более 9 пг/мл в пробе с десмопрессином, выполненной через 6 месяцев после операции, с 93% чувствительностью и 82% специфичностью предсказывало развитие рецидива заболевания после операции в группе, изначально достигшей ремиссии [45]. В работе Р. Le Marc'hadour 38 пациентам с БК был выполнен тест с десмопрессином через 3 месяца после операции. У 10 из них в последующем был диагностирован рецидив (в среднем через 29 месяцев (3–100)). Было выявлено, что повышение АКТГ более 21% и повышение уровня кортизола сыворотки (не указаны значения) позволило прогнозировать отсутствие ремиссии БК с 70% чувствительностью и 57% специфичностью [48]. В исследовании D.J.P.S. Romanholi 57 пациентам с БК была выполнена проба с десмопрессином на 15-30 сутки после операции. Было выявлено, что прирост уровня кортизола сыворотки в ответ на пробу более чем на 193 нмоль/л по сравнению с фоновым являлся неблагоприятным прогностическим признаком отсутствия ремиссии БК (с 33% чувствительностью и 100% специфичностью). Период наблюдения составил 20-161 месяцев [109]. Таким образом, повышение уровня кортизола и/или АКТГ в ответ на пробу с десмопрессином не всегда свидетельствует о высоком риске отсутствия ремиссии гиперкортицизма после операции. Так, в работе М. Losa и соавторов, 18 из 37 пациентов, несмотря на значительное повышение уровня АКТГ и кортизола в ответ на стимуляцию десмопрессином, достигли стойкой ремиссии БК после ТСА [49].

Как и в случае с пробой с КРГ, исследования, в которых была изучена роль пробы с десмопрессином в прогнозировании ремиссии БК, единичные. У разных авторов значительно отличаются данные об информативности пробы, о пороговых значениях показателей, имеются расхождения и в сроках выполнения теста – от первых недель до полугода после операции [45, 48-50]. Кроме того, возможности

метода в оценке прогноза послеоперационного течения БК ограничены у пациентов с ложноотрицательным результатом теста с десмопрессином до операции [109-112].

Пробы с КРГ и десмопрессином уступают по информативности послеоперационным показателям базальной секреции кортизола и АКТГ, являются по сравнению с ними более дорогостоящими и энергозатратными. Проведение тестов в России затруднено вследствие отсутствия зарегистрированных форм препаратов. В связи с этим, целесообразность внедрения данных тестов с целью оценки прогноза ремиссии БК после ТСА вызывает сомнения.

1.4.7. Длительность вторичной надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде

Впервые предположение о возможной связи продолжительности ВНН после операции с частотой ремиссии БК высказал А. Pont в 1979 г. в описании клинического случая первого рецидива БК после удаления кортикотропиномы у 18-летней пациентки [113]. В 1995 г D. Vochicchio и соавторы выявили, что при наличии ВНН и потребности в терапии ГКС в течение первого года после операции, ремиссия сохраняется у 97% этих пациентов при наблюдении через 5 лет [55].

P. Vansal и соавторы при изучении результатов обследования 230 пациентов с БК не установили значимой разницы в послеоперационном уровне кортизола у пациентов с ремиссией и ее отсутствием, но выявили, что сохранение ВНН в течение ≥ 13 месяцев после ТСА со специфичностью 100% и чувствительностью 46,4% предсказывало стойкую продолжительную ремиссию [54].

Е.И. Марова и соавторы в своей работе от 2016 г. при проведении анализа данных 84 пациентов, прооперированных по поводу диагноза БК, установили, что у пациентов с длительной ремиссией БК ВНН после операции сохранялась дольше (3 и более лет), тогда как у пациентов с рецидивами БК (в среднем, спустя 2 года после ТСА) длительность ВНН не превышала 10,7 месяцев [20].

Авторы объяснили это возможными различиями биологического поведения аденом: более короткая продолжительность надпочечниковой недостаточности может быть проявлением раннего восстановления автономности остаточных клеток опухоли, в то время как длительный период послеоперационной ВНН свидетельствует о более медленном КРГ-стимулированном восстановлении функционирования нормальных кортикотрофов и, следовательно, является предиктором долгосрочной ремиссии [54].

Однако для использования данного предиктора требуется длительное наблюдение. В качестве критерия, который бы позволил определить вероятность ремиссии БК уже в ранние сроки после операции, он неприменим.

1.4.8. Иммуногистохимическое исследование операционного материала

В некоторых исследованиях иммуногистохимическое подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленной опухоли гипофиза выступало в роли одного из прогностических критериев ремиссии БК после ТСА [10, 17, 51-53]. Так, в работе E. Valassi и соавторов, в которую были включены 620 пациентов, было установлено, что у пациентов с ремиссией БК иммуногистохимическое подтверждение наличия кортикотропиномы встречалось значительно чаще по сравнению с пациентами с отсутствием ремиссии, 85% vs 49% ($p=0,001$) [10]. В исследовании N. Pouratian и соавторов от 2009 г, включившем 490 пациентов, ремиссия в группе пациентов с подтверждением экспрессии АКТГ была в 88%, в группе без подтверждения – в 50% случаев [17].

По данным других исследователей, подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленной опухоли по результатам ИГХИ не увеличивало вероятность ремиссии БК [14, 54, 55, 106].

Некоторые авторы отмечали в своих работах возможную ассоциацию уровня индекса пролиферации Ki-67 с исходами операции. F. Salehi и соавторы при мета-анализе исследований, в которых был оценен этот показатель у пациентов с различными опухолями гипофиза, сообщили о его связи с размерами опухоли и

частотой ремиссии [114]. F.E. Keskin и соавторы в своей работе сообщили о чувствительности 40% и специфичности 60% порогового значения Ki-67 $>1,1\%$ в отношении прогнозирования отсутствия ремиссии БК после ТСА [107]. В работах других исследователей не было получено убедительных данных о возможности использования индекса пролиферации Ki-67 для прогнозирования результатов хирургического лечения БК [56, 57]. В исследовании О.М. Воробьевой и соавторов при оценке операционного материала 142 пациентов с различными аденомами гипофиза было получено, что уровень Ki-67 не влиял на прогноз после ТСА [57]. X. Liu и соавторы в 2018 г. при анализе данных 55 пациентов с БК также не выявили связи индекса пролиферации Ki-67 с результатом операции [56].

1.5. Проблема прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии

В настоящее время существует множество предикторов ремиссии БК после трансфеноидального удаления кортикотропиномы. Несмотря на это, отсутствует единое мнение о том, какие именно показатели и в какие сроки следует оценивать, также существенно различаются пороговые значения изучаемых параметров.

Наиболее часто рекомендуемые в настоящее время предикторы ремиссии БК после ТСА отражают главным образом то, насколько радикально была удалена кортикотропинома (показатели секреции кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде), а также саму возможность ее радикального удаления (размер аденомы по результатам МРТ, инвазия в кавернозные синусы). Однако они имеют ограничения, которые были описаны выше, и не позволяют выявить различия в биологическом поведении кортикотропином, которое также оказывает влияние на прогноз БК после ТСА.

1.5.1. Большой дексаметазоновый тест как интегральный показатель биологического поведения кортикотропиномы

Попытки определения маркеров биологического поведения кортикотропиномы предпринимались различными авторами, однако до сих пор этот вопрос остается открытым.

Размер аденомы (макроаденома) и ее инвазивный рост связывали с более высокой биологической активностью опухоли [115]. В более поздних работах было показано, что биологическое поведение кортикотропином не всегда имеет корреляцию с их размерами [22, 26, 116]. Индекс пролиферации ki-67, который может быть использован для оценки потенциала продолженного роста опухолей, в случае с кортикотропиномами в некоторых работах также не показал своей убедительной информативности [56, 57].

В настоящее время активно изучаются молекулярные механизмы, определяющие биологическое поведение аденом [117-127]. Существует предположение о том, что возможной причиной развития кортикотропином является изменение экспрессии кортикотрофами рецепторов к факторам, контролирующим их рост, пролиферацию и секреторную активность, а именно к КРГ, соматостатину, дофамину, вазопрессину [65, 127]. Также существуют данные о том, что АКТГ-секретирующие опухоли экспрессируют рецепторы к кортизолу [26]. Несмотря на то, что кортикотропиномы автономно секретируют АКТГ, известно об их способности в той или иной степени отвечать на воздействие кортизола, то есть о сохранении механизмов отрицательной обратной связи. Доказательством этой теории является тот факт, что после двусторонней адреналэктомии у ряда пациентов отмечается рост аденомы гипофиза – синдром Нельсона [1]. Таким образом, биологическое поведение кортикотропиномы может зависеть от экспрессии рецепторов к кортизолу. Чем она меньше, тем меньшее влияние на активность опухоли могут оказывать глюкокортикоидные гормоны и тем более агрессивным может быть ее поведение.

Различиями в экспрессии рецепторов кортизола кортикотропиномой у разных пациентов может быть объяснена разница в степени снижения кортизола в ответ на экзогенное введение глюкокортикостероидов (ГКС), в частности, при проведении большого дексаметазонового теста (БДТ). На основании этого нами была выдвинута гипотеза о том, что БДТ может быть использован в качестве интегрального показателя, отражающего биологическое поведение кортикотропиномы, что может быть перспективно с позиций прогнозирования исходов ТСА.

Большой дексаметазоновый тест (БДТ, проба с 8 мг дексаметазона) является одним из тестов, используемых в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма [1, 3, 24, 128]. С появлением метода катетеризации нижних пещеристых синусов, который на сегодняшний день является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма, использование БДТ потеряло свою актуальность [3, 128].

Применение пробы основано на представлении о том, что в большинстве случаев кортикотропиномы отвечают снижением секреции АКТГ по механизму обратной связи на введение больших доз дексаметазона, чего не должно происходить при наличии эктопических АКТГ-секретирующих опухолей [129]. Однако было выявлено, что степень снижения кортизола в БДТ значительно отличается у разных пациентов с БК, в некоторых случаях общепринято достаточной его супрессии (более 50% от фонового уровня) не происходит [111, 129-136]. Мы предположили, что чем выше биологическая активность кортикотропиномы, и, как следствие, ее автономность, тем ниже степень подавления кортизола в БДТ в связи с более выраженным нарушением регуляции секреции АКТГ по механизму обратной связи, что может быть использовано в оценке прогноза ремиссии БК после ТСА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика обследованных участников и дизайн исследования

В исследование включили пациентов с БК, с подтвержденным после ТСА диагнозом. Все пациенты обследовались и лечились в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2010-2018 годах.

Критерии включения в исследование были следующие:

1. мужчины и женщины с БК, которым была показана и выполнена ТСА;
2. подтверждение диагноза БК в послеоперационном периоде;
3. возможность обследования через год после ТСА;
4. подписанное информированное согласие.

Критериями невключения являлись:

1. пациенты с БК, перенесшие двустороннюю адреналэктомию;
2. эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга;
3. беременность;
4. противопоказания к выполнению МРТ гипофиза с контрастированием;
5. предшествующая лучевая терапия болезни Кушинга.

В предоперационном периоде у всех пациентов была диагностирована БК согласно общепринятым рекомендациям. Обследование пациентов проводилось в эндокринологических отделениях №1 и №2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (заведующие отделениями – к.м.н. Далматова А.Б., Белоусова Л.В.).

На первом этапе подтверждали наличие эндогенного гиперкортицизма на основании наличия как минимум двух из трех критериев [1, 3, 137, 138]:

1. нарушение циркадности секреции кортизола (повышение уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23-24.00, либо кортизола сыворотки в 23-24.00);

2. отсутствия адекватного подавления секреции кортизола сыворотки менее 50 нмоль/л в малом дексаметазоновом тесте (МДТ) с 1 или 2 мг дексаметазона (в клинике проводили исследование с 2 мг дексаметазона);
3. повышение уровня свободного кортизола в суточной моче (СКСМ).

На втором этапе проводилось подтверждение наличия АКТГ-зависимого гиперкортицизма на основании повышения уровня АКТГ плазмы утром до 10 пг/мл и более [1, 3].

На третьем этапе проводилась топическая диагностика АКТГ зависимого гиперкортицизма. Всем пациентам была выполнена МРТ гипофиза с контрастированием.

При размере аденомы гипофиза менее 6 мм либо при отсутствии ее визуализации выполняли катетеризацию нижних петрозных и кавернозных синусов (КНПКС) с селективным забором крови на АКТГ и пролактин. Данный метод исследования был внедрен в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» с 2013 г. (исследование выполнял нейрохирург, профессор, д.м.н. Савелло А.В.). У всех пациентов были получены данные в пользу эутопической гиперпродукции АКТГ на основании повышения градиента АКТГ в синусах (пещеристых и/или нижних каменистых) к периферии более 2 [3, 139].

Кроме того, части пациентов с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по данным МРТ гипофиза и подтверждении эутопической гиперпродукции АКТГ по результатам КНПКС проводили ПЭТ-КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ).

Также пациентам выполняли большой дексаметазоновый тест (пробу с 8 мг дексаметазона) в предоперационном периоде для оценки возможности ее использования в качестве прогностического критерия ремиссии БК после ТСА согласно протоколу [1, 3].

Оперативное вмешательство (транссфеноидальную эндоскопическую аденомэктомию) у всех пациентов выполнял один нейрохирург, профессор д.м.н. Черebilло В.Ю., в нейрохирургическом отделении №6 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (заведующий отделением к.м.н. Пальцев А.А.)

В послеоперационном периоде пациенты находились под наблюдением эндокринолога.

На 2-3 и 12-14 сутки проводилось гормональное обследование пациентов (на 12-14 сутки – на фоне 24-часовой отмены ГКС при ее назначении ранее).

Диагноз БК после операции был верифицирован на основании иммуногистохимического исследования (ИГХИ) операционного материала (экспрессия АКТГ клетками удаленного образования), либо клинико-лабораторных данных (продолжительность ремиссии заболевания в течение как минимум 6 месяцев после операции).

Через год после операции пациенты были госпитализированы в эндокринологические отделения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова для контрольного обследования.

Критериями ремиссии БК через год после ТСА считали сочетание следующих биохимических признаков: нормальный уровень свободного кортизола в суточной моче (СКСМ), восстановление циркадности секреции кортизола (нормальный уровень кортизола сыворотки и/или слюны в 23-24.00), адекватное подавление кортизола сыворотки менее 50 нмоль/л в пробе с 1 мг дексаметазона, или развитие ВНН (клинико-лабораторные признаки), потребность в терапии ГКС [28, 47, 140].

Критериями ВНН в раннем послеоперационном периоде являлись: клинические признаки (общая слабость и выраженная утомляемость, тошнота, боли в животе, рвота, диарея, снижение АД, ортостатическая гипотензия) и/или лабораторные данные: низкий и низконормальный уровня кортизола сыворотки в 8-9.00 (на 12-14 сутки исследование на фоне 24-часовой отмены ГКС в случае назначения ЗГТ) менее 140 нмоль/л [32, 141-143].

Согласно результатам обследования, выполненного через год после операции, пациентов разделили на 2 группы:

- 1 группа – пациенты с ремиссией БК после ТСА,
- 2 группа – пациенты с отсутствием ремиссии БК после ТСА.

Результаты предоперационного и раннего послеоперационного обследования сравнили в 1 и 2 группах пациентов.

В предоперационном периоде в качестве возможных предикторов ремиссии БК после ТСА оценили, согласно дизайну исследования (Рисунок 1):

- 1) клинические данные – пол и возраст пациентов, проявления и осложнения гиперкортицизма (избыточная масса тела и ожирение, перераспределение подкожно-жировой клетчатки (с увеличением жира на животе и лице, появлением «бычьего горба», уменьшением мышечной массы на бедрах), наличие типичных для гиперкортицизма стрий, плеторы, гирсутизма, артериальная гипертензия, ОНМК, нарушения углеводного обмена, остеопороз и низкотравматичные переломы, гипокалиемия, дислипидемия); длительность анамнеза проявлений гиперкортицизма; лечение, проводимое по поводу гиперкортицизма ранее (ТСА, односторонняя адреналэктомия, терапия блокаторами стероидогенеза); результаты компьютерной томографии (КТ) надпочечников с контрастированием при наличии (диффузное увеличение надпочечников, образования надпочечников);
- 2) лабораторные данные – кортизол сыворотки утром и вечером, АКТГ плазмы утром и вечером, свободный кортизол в суточной моче (СКСМ), свободный кортизол в слюне, собранной в 23-24.00, результаты малого дексаметазонового теста с 2 мг дексаметазона (МДТ), результаты большого дексаметазонового теста с 8 мг дексаметазона (БДТ);
- 3) данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием (размер аденомы гипофиза, инвазия в кавернозный синус).

В послеоперационном периоде на 2-3 сутки после ТСА в качестве возможных предикторов ремиссии БК оценили:

- 1) клинические данные - наличие ВНН и потребность в заместительной терапии ГКС;
- 2) лабораторные данные – кортизол сыворотки и АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ, свободный кортизол в слюне, собранной в 23-24.00;

В качестве послеоперационных прогностических критериев на 12-14 сутки после операции проанализировали:

- 1) клинические данные – наличие ВНН, потребность в терапии ГКС;

2) лабораторные данные (в случае получения терапии ГКС исследование проводилось на фоне ее 24-часовой отмены) – кортизол сыворотки и АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ, свободный кортизол в слюне, собранной в 23-24.00; МДТ с 1 мг дексаметазона у пациентов с нормальными уровнями СКСМ и кортизола сыворотки вечером.

3) Результаты ИГХИ операционного материала – подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленного образования, индекс пролиферации Ki-67.

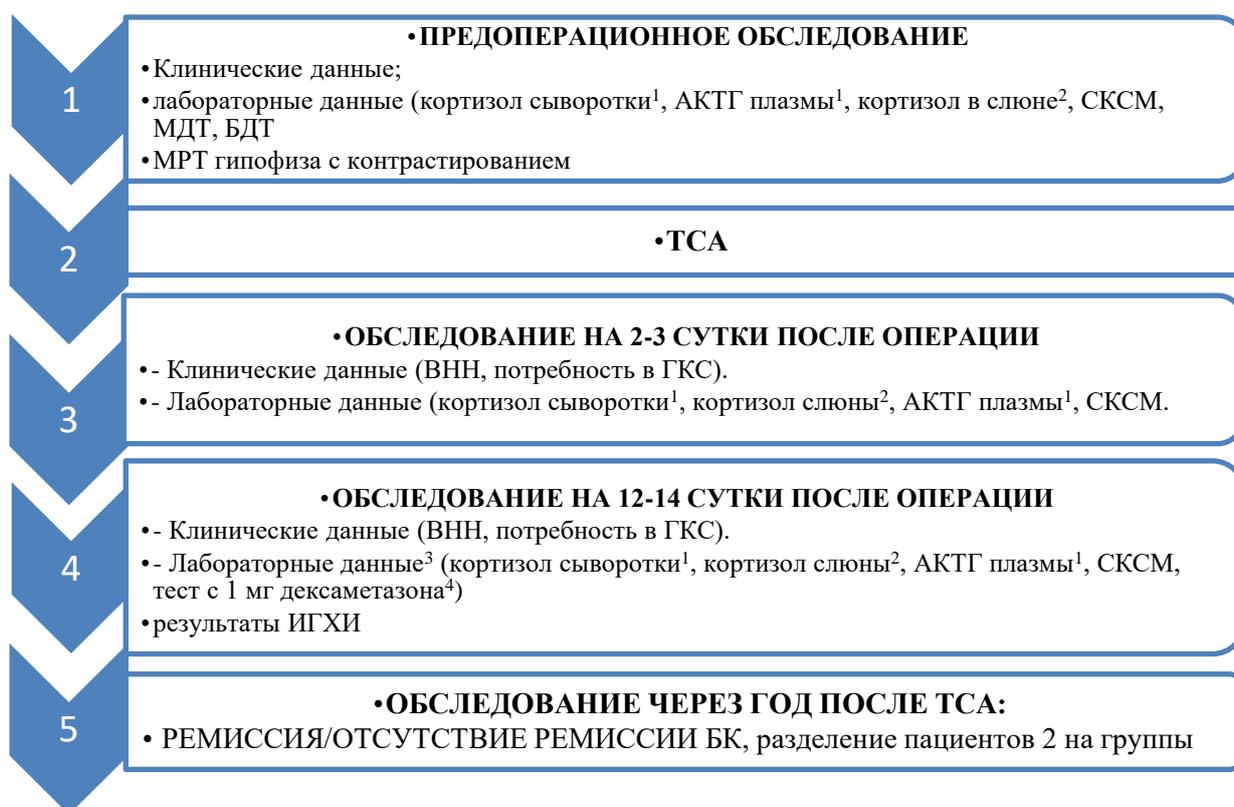


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечания к Рисунку 1:

1 - исследование в 8-9.00, 23-24.00;

2 - исследование в 23-24.00;

3 - исследование на фоне 24-ч отмены ГКС (при получении терапии);

4 - проба с 1 мг дексаметазона на 12-14 сутки у пациентов с нормальным уровнем СКСМ, кортизола сыворотки в 23-24.00.

2.2. Клинические методы обследования

Клиническое обследование пациентов в предоперационном периоде включало анализ жалоб, сбор анамнеза - история заболевания и его осложнения, терапия, проводимая по поводу гиперкортицизма ранее (медикаментозная либо хирургическая), объективный осмотр.

Всем пациентам проводилось обследование на предмет проявлений и осложнений гиперкортицизма (на амбулаторном этапе либо в клинике).

При объективном осмотре оценивали изменения кожных покровов, характерные для гиперкортицизма. Стрии считали патогномоничными для гиперкортицизма при наличии полос растяжения от красно-розового до багрового 0,5 и более см толщиной, ниже уровня окружающей кожи (в отличие от бледно-розовых стрий, которые возникают в случае быстрого набора веса либо во время беременности).

Степень гирсутизма у женщин оценивали с использованием шкалы Ферримана-Голлвея: в случае повышения гирсутного числа до 8 и более диагностировали гирсутизм. Учитывали наличие истончения кожных покровов, кровоизлияний, появление плеторы на лице.

Ожирение диагностировали на основании повышения индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; избыточную массу тела при ИМТ ≥ 25 кг/м² и менее 30 кг/м² (ВОЗ, 16.02.2018, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>). Также оценивали характер распределения подкожно-жировой клетчатки: отложение жировой ткани на животе, боках, верхней половине туловища и на лице («бычий горбик», лунообразное лицо), с истончением рук и ног за счет уменьшения их мышечной массы.

Диагноз остеопороза устанавливали на основании подтвержденного рентгенологически низкотравматичного перелома костей скелета в анамнезе и/или снижения минеральной плотности кости (МПК) $\geq -2,5$ SD по Т-критерию в поясничных позвонках (L1-L4) или бедре (Neck, Total Hip) по результатам двухэнергетической рентгеновской денситометрии у женщин в пери- и постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Диагноз снижения МПК (остеопении)

устанавливали на основании снижения минеральной плотности кости в поясничных позвонках и бедре по T-критерию от -1 до -2,5 SD. У женщин до 45 и мужчин моложе 50 лет за снижение МПК принимали показатель менее -2,0 SD по Z-критерию [144].

Диагноз сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе либо гипергликемии натощак устанавливали на основании общепринятых критериев [145].

Диагноз артериальная гипертензия (АГ) у пациентов устанавливали согласно общепринятым рекомендациям на основании стойкого повышения систолического артериального давления более 140 мм рт.ст., диастолического артериального давления более 90 мм рт.ст. [146], проводилась оценка гипотензивной терапии и ее эффективности, поражения органов-мишеней, ОНМК в анамнезе.

Гипокалиемию подтверждали при стойком снижении уровня калия ниже нижней границы нормы по крайней мере при 2-х последовательных исследованиях, не связанное с иными причинами (приемом петлевых диуретиков, гастроинтестинальными потерями и др.), в клинике либо анамнестически (в случае приема препаратов калия, спиронолактона на момент поступления в эндокринологическое отделение).

Дислипидемию диагностировали по результатам липидограммы (в клинике либо анамнестически у пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию).

Учитывали предшествующее хирургическое лечение: ТСА (результаты операции, время до диагностики персистенции или рецидива гиперкортицизма), одностороннюю адреналэктомию, а также медикаментозную терапию гиперкортицизма блокаторами стероидогенеза, проводимую до выполнения изучаемого вмешательства (ТСА) с отменой не более чем за 1 месяц до операции.

2.3. Лабораторные методы обследования

Лабораторные исследования проводили в клиничко-диагностических лабораториях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (заведующая ЦКДЛ - Васильева Е.Ю., заведующая КДЛ - Литвиненко Е.В.).

Кортизол в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминисцентного анализа (ЭХЛА) (Roshe Diagnostic, Германия к аппарату Cobas E11, Швейцария). Референсные значения: утро – 101,2 – 535,7 нмоль/л, вечер в 23-24.00 – 64-327 нмоль/л. Исследование свободного кортизола в суточной моче проводилось методом ЭХЛА (Roshe Diagnostic, Германия к аппарату Cobas E11, Швейцария), референсные значения – 11,8 – 485,6 нмоль/сутки. Свободный кортизол в слюне измеряли на автоматическом анализаторе Cobas E411 фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd, методом ЭХЛА. Референсным значением считали уровень менее 6,85 нмоль/л [147]. Исследование уровня АКТГ в плазме крови выполняли ЭХЛА методом (Roshe Diagnostic, Германия к аппарату Cobas E11, Швейцария), референсные значения 7,2-63,3 пг/мл.

2.3.1. Методика забора биологического материала и проведения диагностических проб

Для оценки показателей (АКТГ плазмы, кортизол сыворотки) в утренние часы заборы крови из периферической вены проводили натощак в 8-9.00. Образцы крови направляли в лабораторию. Для оценки показателей в вечерние часы (кортизол сыворотки, АКТГ плазмы) забор крови вечером осуществляли в 23-24.00, пациент был в состоянии бодрствования. Пробирку с АКТГ центрифугировали, плазму замораживали. Образцы крови, собранной для определения кортизола в сыворотке, помещали в холодильник. На следующий день утром образцы крови направляли в лабораторию для исследования.

Забор слюны самостоятельно осуществлялся пациентом в 23-24.00 с использованием контейнера для сбора слюны Salivette. Предварительно пациенты

были ознакомлены с правилами сбора слюны: в течение суток до исследования не употреблять спиртные напитки, в течение часа до исследования не есть, не пить и не курить, не чистить вечером зубы, за час до исследования прополоскать рот чистой водой, пробирку после сбора слюны поместить в холодильник, не замораживать. Образцы слюны на следующее утро направляли для проведения ЭХЛА в лабораторию.

Сбор суточной мочи для определения свободного кортизола начинали утром после пробуждения пациента. Пациент опорожнял мочевой пузырь, фиксировал время мочеиспускания, затем все порции, начиная со второй, собирал в специальную емкость для сбора мочи объемом 2 литра; сбор суточной мочи заканчивали на следующий день через 24 часа после начала – пациент собирал последнюю порцию мочи в это время в емкость. Фиксировали точный объем мочи в миллилитрах с точностью до 50 мл, затем мочу тщательно перемешивали и отливали около 50 мл в контейнер для транспортировки в лабораторию с указанием суточного объема мочи.

МДТ с 2 мг дексаметазона проводили по протоколу: тест начинали в 8.00, пациент получал перорально по 0,5 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение 2 дней, на 3 день утром в 8.00 выполняли забор крови для определения уровня кортизола сыворотки.

МДТ с 1 мг дексаметазона проводили по следующему протоколу: в 24.00 пациент принимал 2 таблетки дексаметазона по 0,5 мг, на следующее утро в 8.00 выполняли забор крови для определения уровня кортизола сыворотки.

Пробу с 8 мг дексаметазона (БДТ) проводили по протоколу: исходно определяли уровень кортизола в сыворотке крови в 8-9.00, пациент получал перорально по 2 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение 2 дней (тест начинали в 8-9.00), на 2 день пациент собирал суточную мочу, на 3 день утром в 8.00 выполняли забор крови для определения кортизола в сыворотке крови.

2.4. Иммуногистохимическое исследование операционного материала

ИГХИ операционного материала проводили с использованием моноклональных мышинных антител к человеческому АКТГ (clone AN26, Нидерланды). Определение индекса пролиферации Ki-67 проводили с использованием моноклональных мышинных антител clone MIB-1 (ДАКО, Дания). Исследование проводилось в НИО Патоморфологии центра (заведующая отделением д.м.н. Митрофанова Л.Б.)

2.5. Инструментальные методы исследования

2.5.1. Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием

Всем пациентам перед операцией выполняли МРТ гипофиза с введением контрастного вещества на основе гадолиния на аппарате Magnetom Trio A Tim 3.0 Тесла (SIEMENS, Германия) (заведующий отделением МРТ - Рыжков А.В.).

В зависимости от размера аденомы гипофиза, под которым понимали наибольший ее диаметр, пациентов делили на 3 группы - пациенты с микроаденомами (образование гипофиза размерами менее 10 мм), с макроаденомами (10 мм и более) [148], а также пациенты с отсутствием визуализации аденомы гипофиза. Инвазивный рост оценивали по классификации степени инвазии аденом гипофиза в полость кавернозного синуса согласно Knosp Scale: за отсутствие инвазивного роста принимали степени 0-2, степени 3-4 считали инвазивным ростом [149] (Рисунок 2).

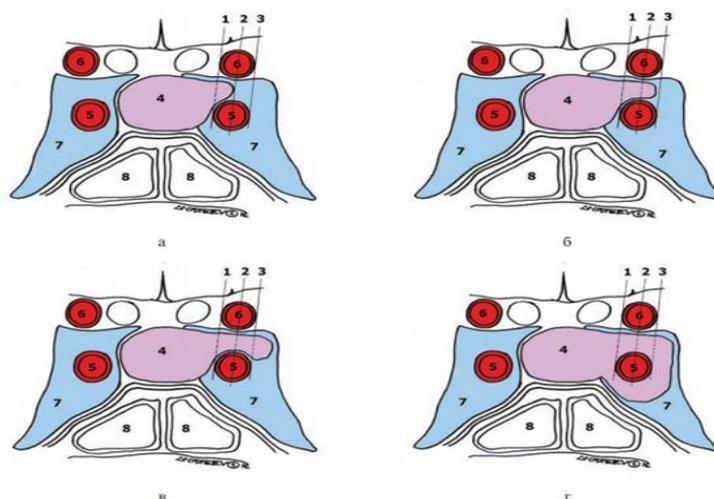


Рисунок 2 – Классификация степени инвазии аденомы гипофиза в кавернозный синус (Knosp Scale) (Калинин Е. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2016; 80(4): 63-74)

Примечания к Рисунку 2:

1 — медиальная касательная линия;

2 — интеркаротидная линия;

3 — латеральная касательная линия;

4 — опухоль;

5 — кавернозный сегмент ВСА;

6 — супраклиноидный сегмент ВСА;

7 — полость кавернозного синуса;

8 — клиновидная пазуха;

а — распространение опухоли до интракаротидной линии соответствует степени инвазии Grade I;

б — распространение опухоли до латеральной линии - инвазия Grade II;

в — распространение опухоли за латеральную линию - инвазия Grade III;

г — полное окружение кавернозного сегмента ВСА опухолью - инвазия Grade IV.

Оценка результатов МРТ проводилась специалистом МРТ (врач-рентгенолог, заведующий отделением МРТ Рыжков А.В.), а также оперирующим нейрохирургом, д.м.н., профессором Черebilло В.Ю.

2.5.2. Катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов

Катетеризацию пещеристых и нижних каменистых синусов (КПНКС) выполнили 45 пациентам. Исследование выполнял нейрохирург, д.м.н., профессор Савелло А.В. Методика проведения КПНКС описана нами ранее [150].

Под местной анестезией выполняли пункцию и катетеризацию правой общей бедренной вены. Направляющий катетер проводили в левую внутреннюю яремную вену, микрокатетер с помощью микропроводника проводили в левый пещеристый синус. Выполняли синусографию, забор крови. Кончик микрокатетера низводили в левый нижний каменистый синус, откуда также выполняли забор крови. Аналогичным способом осуществляли забор крови из одноименных структур правой стороны, а затем из нижней полой вены ниже устья почечных вен. Полученные образцы крови транспортировали в лабораторию охлажденными для исследования концентрации АКТГ и пролактина.

Соотношение уровней АКТГ из центральных образцов крови (пещеристый синус (ПС) или нижний каменистый синус (НКС) к периферии (П) (АКТГ ПС/П, АКТГ НКС/П) более 2 свидетельствовало в пользу болезни Кушинга [151]. Соотношение уровней пролактина в образцах крови из пещеристых синусов и нижних каменистых синусов к периферии (Пролактин ПС/П, Пролактин НКС/П) было рассчитано для стороны, соответствующей доминантному соотношению АКТГ. Значения более 1,8, согласно данным литературы, свидетельствовали о технически правильном выполнении катетеризации [152, 153].

2.5.3. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография гипофиза

Позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) проводили на совмещенном позитронно-эмиссионном компьютерном ПЭТ-КТ томографе «Биограф» фирмы «Siemens» (Германия), состоящего из компьютерного томографа со спиральным типом сканирования «Somatom Emotion Duo» и позитронно-эмиссионного томографа «Ecat Exact HR+», с введением радиофармпрепарата ^{18}F -

фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) (заведующая отделением изотопной диагностики и позитронной эмиссионной томографии д.м.н., профессор РАН, Рыжкова Д.В.). ПЭТ-КТ выполнили трем из пяти пациентов с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ гипофиза с контрастированием. Во всех случаях было визуализировано образование гипофиза, что в последующем было подтверждено на основании данных ГСА.

2.6 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц общего назначения Excel-2016, входящих в пакет Microsoft Office-2016 и с использованием пакета Statistica 10. Распределения количественных признаков представлены с использованием медиан (Me) и интерквартильных интервалов [Q1; Q3], при условии нормального распределения - в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (СО). Для сравнения независимых количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных пропорций использовали точный критерий Фишера и хи-квадрат с поправкой на Йейтиса. Поиск точки разделения и расчёт чувствительности и специфичности прогностических критериев проводили на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ) с помощью программы MEDCALC. В качестве оптимальной точки разделения использовали такой уровень показателя, которому соответствовала максимальная сумма чувствительности и специфичности метода, полученные в ходе ROC-анализа. Площади под кривыми операционных характеристик (AUC) были измерены для демонстрации возможностей диагностических тестов верно оценивать истинно положительные и истинно отрицательные результаты. В работе использовали графические методы представления информации. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика включенных в исследование пациентов

В исследование включили 101 пациента с подтвержденным после ТСА диагнозом БК.

В 79 случаях это была первая операция, у 22 пациентов (21,8%) аденомэктомия была выполнена повторно, в среднем за $18,7 \pm 13,2$ месяца (7-54 месяца), в связи с отсутствием ремиссии БК. Шести пациентам (5,9%) до операции на гипофизе была выполнена односторонняя адреналэктомия в других медицинских учреждениях.

Среди включенных в исследование было 12 мужчин и 89 женщин в возрасте от 15 до 72 лет (средний возраст - $41,2 \pm 13$ лет). Все пациенты находились на обследовании и лечении в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2010 по 2018 год.

Диагноз БК был подтвержден иммуногистохимическим исследованием (ИГХИ) операционного материала (наличием экспрессии АКТГ клетками удаленной опухоли) у 82 пациентов. У остальных 19 пациентов диагноз БК был установлен на основании развития после операции стойкой ремиссии заболевания, которая сохранялась, по крайней мере, в течение последующих 6 месяцев (критерии ремиссии представлены в разделе «Материалы и методы»). Из них, ИГХИ не выполнили 10 больным в связи отсутствием достаточного для исследования количества материала, 9 пациентов были оперированы до 2012 года, когда ИГХИ в Центре еще не выполнялось (Рисунок 3).

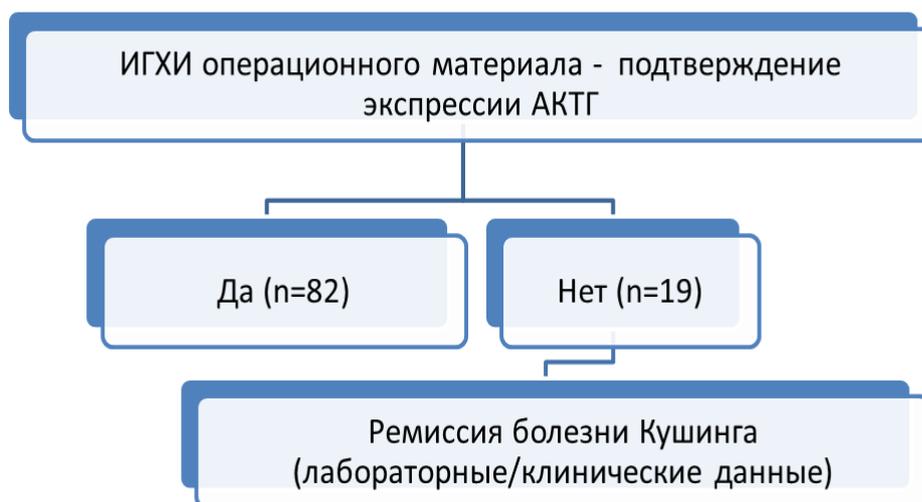


Рисунок 3 - Подтверждение диагноза болезнь Кушинга после операции (n=101)

Большая часть включенных в исследование больных, 89 из 101 (88,1%), была представлена женщинами, возраст которых варьировал от 15 до 72 лет, из них 55 женщин (61,8%) были молодого возраста - до 45 лет. Возраст 12 мужчин (11,9%), включенных в исследование, значимо не отличался от такового у женщин и варьировал от 18 до 62 лет. Как и женщины, большинство мужчин (8 из 12, 66,7%) были в возрасте до 45 лет.

3.2. Клинические проявления и осложнения болезни Кушинга

3.2.1. Жалобы пациентов с болезнью Кушинга

Подавляющее большинство жалоб пациентов, включенных в исследование, было связано с длительной избыточной секрецией кортизола. Наиболее частыми жалобами больных БК были прибавка веса (82,0%) и изменение внешности (81,2%). Девяносто один пациент (90,1%) обратил внимание на округление лица («лунообразное» лицо). На покраснение лица (плетору) жаловался 41 пациент (40,6%). Перераспределение подкожно-жировой клетчатки с увеличением жира на животе, появлением «бычьего горба» и уменьшением мышечной массы на бедрах

заметили 37 больных (36,6%). Наличие стрий, от телесно-розового до багрового цвета, разной степени выраженности и разной локализации (на животе, боках, бедрах, в некоторых случаях на груди и руках), обнаружили у себя 86 пациентов (85,1%). На истончение и сухость кожи, появление синяков при незначительной травме, длительное заживление ран указывали 37 больных (36,6%). Большинство больных предъявляли жалобы на общую слабость – 75 пациентов (74,3%), повышенную утомляемость и уменьшение работоспособности – 72 пациента (71,3%). Психоэмоциональные нарушения – снижение и лабильность настроения – отмечали 64 пациента (63,4%), нарушения сна – 34 пациента (33,7%), снижение памяти – 38 пациентов (37,6%). Мышечную слабость отмечали 64 пациента (63,4%).

Девять из 12 мужчин (75,0%) предъявляли жалобы на снижение потенции: на импотенцию – 4 пациента, ослабление потенции – 5 пациентов. Избыточное оволосение отмечали 27 женщин (30,3%). Нарушения менструального цикла (чаще по типу опсоменореи) имели 28 женщин (31,5%), в том числе, 8 – аменорею (Таблица 1).

Таблица 1 - Жалобы пациентов с болезнью Кушинга (n=101)

Жалобы	n (%)
Повышение массы тела	82 (81,2%)
«Лунообразное» лицо	91 (90,1%)
Перераспределение подкожно-жировой клетчатки	37 (36,6%)
Стрии	86 (85,1%)
Плелора	41 (40,6%)
Истончение и сухость кожи, кровоподтеки	37 (36,6%)
Мышечная слабость	64 (63,4%).
Общая слабость	75 (74,3%)
Повышенная утомляемость и снижение работоспособности	72 (71,3%)
Снижение и лабильность настроения	64 (63,4%)
Нарушения сна	34 (33,7%)
Снижение памяти	38 (37,6%)
Избыточное оволосение (женщины)	27/89 (30,3%)
Нарушения менструального цикла (женщины):	28/89 (31,5%)
опсоменорея	20/89 (22,5%)
аменорея	8/89 (8,99%)
Нарушения потенции (мужчины):	9/12 (75%)
ослабление потенции	5/12 (41,7%)
импотенция	4/12 (33,3%)

3.2.2. Данные объективного исследования

При объективном осмотре повышенная масса тела, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу были выявлены у 62 пациентов (61,4%) (избыточную массу тела диагностировали у 21 пациента (20,8%), ожирение - у 41 пациента (40,6%). Наличие стрий, характерных для гиперкортицизма (от красно-розового до багрового цвета, шириной 0,5 и более см,

ниже уровня окружающей кожи), при объективном осмотре было подтверждено у 81 пациента (80,2%), у остальных 5 пациентов, предъявляющих жалобы на появление стрий, они были светлые — от не отличающегося от цвета остальной кожи до бледно-розового цвета, шириной до 4-5 мм максимально.

Наличие гирсутизма с гирсутным числом более 8 было подтверждено у 21 из 89 женщин (23,6%), у остальных 6 пациенток, предъявляющих жалобы на избыточный рост волос на лице и теле, гирсутное число было менее 8.

Из осложнений гиперкортицизма у 62 (61,4%) пациентов диагностировали нарушения углеводного обмена разной степени тяжести — от нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у 24 пациентов (23,8%) до сахарного диабета (СД) у 42 пациентов (41,6%).

Рентгеновская денситометрия выявила снижение минеральной плотности костной ткани у 55 пациентов (54,5%), из них у 24 пациентов (23,8%) имела место остеопения, у 31 пациента (30,7%) — остеопороз. Низкотравматичные переломы в анамнезе были у 13 пациентов с остеопорозом (12,9% среди всех пациентов, 42% — среди пациентов с остеопорозом). Чаще других обнаруживали бессимптомные компрессионные переломы позвоночника (12 пациентов). Кроме того, у 2 пациентов были выявлены переломы костей таза (подвздошная, лобковая), у 1 пациента — перелом ключицы. Два пациента, из перечисленных, имели сочетание периферических переломов с переломами позвоночника. Все пациенты с остеопорозом получали терапию бисфосфонатами, витамином D и препаратами кальция (назначенную в Центре либо ранее по месту жительства).

Артериальная гипертензия была выявлена у 87 пациентов (86,1%). Из них 11 пациентов не получали регулярной гипотензивной терапии, повышение артериального давления было эпизодическим. Из 76 пациентов, получающих гипотензивную терапию, у 68 удалось получить целевой уровень артериального давления, у остальных 8 пациентов, несмотря на многокомпонентную антигипертензивную терапию в максимальных дозах, достичь целевого уровня артериального давления не удалось.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 10 пациентов (9,9%). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе было у 5 пациентов (5%).

По результатам лабораторного обследования гипокалиемию (снижение уровня калия в крови ниже нижней границы нормы — 3,5 ммоль/л) выявили у 11 пациентов (10,9%). Пациенты получали терапию препаратами калия, спиронолактоном. Дислипидемия была выявлена у 52 пациентов (51,5%).

Результаты объективного исследования пациентов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Клинические признаки и данные лабораторного и инструментального обследования пациентов с болезнью Кушинга (n=101)

Проявления гиперкортицизма	n (%)
Избыточная масса тела	21 (20,8%)
Ожирение	41 (40,6%)
Стрии, характерные для гиперкортицизма	81 (80,2%)
Гирсутизм (гирсутное число более 8)	21/89 (23,6%)
Артериальная гипертензия	87 (86,1%)
ОНМК в анамнезе	5 (5%)
ИБС	10 (9,9%)
Нарушения углеводного обмена	66 (65,3%)
Нарушение толерантности к глюкозе	24 (23,8%)
Сахарный диабет	42 (41,6%)
Снижение минеральной плотности костной ткани	55 (54,5%)
Остеопения	24 (23,8%)
Остеопороз	31 (30,7%)
Низкотравматичные переломы	13 (12,9%)
Дислипидемия	52 (51,5%).
Гипокалиемия	11 (10,9%)

Длительность клинических проявлений гиперкортицизма до момента диагностики болезни Кушинга составила в среднем $4,98 \pm 2,98$ года (1-15 лет), у одной пациентки отсутствовали какие-либо проявления гиперкортицизма, заболевание было выявлено при обследовании на предмет уточнения гормональной активности случайно обнаруженного образования гипофиза по результатам МРТ гипофиза с контрастированием.

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.

Компьютерная томограмма (КТ) надпочечников (по разным причинам) была выполнена 82 пациентам, из них у 17 пациентов (20,7%) были выявлены образования надпочечников, у 9 пациентов (11%) – диффузное увеличение надпочечников.

Терапия блокаторами стероидогенеза проводилась непосредственно до выполнения ТСА с отменой не более чем за 1 месяц 15 пациентам (14,9%), из них нормализация уровня СКСМ на фоне проводимой терапии до операции была у 9 пациентов, у 6 пациентов сохранялся гиперкортицизм.

3.3. Подтверждение диагноза болезнь Кушинга. Данные предоперационного лабораторного исследования и магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием

По результатам лабораторного предоперационного обследования, представленного в Таблице 3, у всех пациентов были получены данные об АКТГ-зависимом гиперкортицизме.

Циркадность секреции кортизола оценили всем пациентам. У всех пациентов кортизол сыворотки в 23-24.00 был выше нормы. Кортизол слюны оценили 32 пациентам, у 26 из них он оказался выше референсного значения. Уровень СКСМ оценили также у всех пациентов. Значения СКСМ выше референса были выявлены у 88 из 101 (87,1%) пациентов. У 13 пациентов (12,9%) СКСМ оказался в пределах

нормальных значений. У всех пациентов уровень кортизола сыворотки в МДТ с 2 мг дексаметазона оказался выше 50 нмоль/л, за исключением одной пациентки, у которой наблюдалось подавление кортизола сыворотки до значения 13,24 нмоль/л.

Уровень АКТГ плазмы в 8-9.00 равный или выше 10 пг/мл был выявлен у всех пациентов.

Также проводили оценку следующих показателей в целях уточнения их прогностической значимости в отношении ремиссии БК после ТСА: АКТГ плазмы вечером в 23-24.00, кортизола сыворотки утром (который был выполнен пациентам перед выполнением БДТ), БДТ (с оценкой уровня кортизола сыворотки, у части пациентов - свободного кортизола в суточной моче).

Таблица 3 - Результаты предоперационного лабораторного обследования

Показатель	Me [25%;75%] (min-max)
Кортизол сыворотки, 8-9.00, нмоль/л (n=98)	624 [545,3; 877,5] (224,4-2000)
Кортизол сыворотки, 23-24.00, нмоль/л (n=101)	533 [405; 754] (274,5-1453)
Кортизол в слюне, 23-24.00, нмоль/л (n=32)	13,2 [8,6; 21,4] (3,8-44,3)
СКСМ, нмоль/сут (n=101)	621,2 [423; 1225] (66-8740)
МДТ, 2 мг, нмоль/л (n=101)	419 [205,35; 569,5] (13,24-883)
АКТГ плазмы, 8-9.00, пг/мл (n=101)	67 [47,1; 89,1] (12,5-241,9)
АКТГ плазмы, 23-24.00, пг/мл (n=63)	45,62 [34,285; 71,74] (8,73-143,6)
БДТ кортизол сыворотки, нмоль/л (n=78)	101,3 [51,3; 262,25] (22,01-1900)
БДТ, степень подавления кортизола сыворотки, % (n=78)	84,5 [62,4; 90,3] (“-67” - 96,7)
БДТ, СКСМ, нмоль/сут (n= 36)	88 [28,07; 175,75] (0-3130,5)
БДТ, степень подавления СКСМ, % (n=36)	82,9 [57,6; 93,2] (22,4-100)

Всем пациентам была выполнена МРТ гипофиза с контрастированием. Аденому гипофиза выявили у 96 пациентов: из них, у 75 – микроаденому, у 19 пациентов – макроаденому, у 2 пациентов, которым была выполнена операция до 2012 года, отсутствовали сведения о размере образования гипофиза в медицинской документации (не было описания МРТ, исследование было выполнено по месту жительства до госпитализации в Центр, в диагнозе - указания на аденому гипофиза). У 5 пациентов данных за аденому гипофиза не было получено.

Сорока пациентам с размерами образования гипофиза по данным МРТ менее 6 мм, а также 5 пациентам с отсутствием визуализации аденомы была выполнена КПНКС с забором крови на АКТГ и пролактин с целью топической диагностики очага гиперпродукции АКТГ. На основании повышения градиента АКТГ в синусах (пещеристых и/или нижних каменистых) к периферии более 2, у всех пациентов была подтверждена БК.

Трем из 5 пациентов с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по данным МРТ дополнительно была выполнена ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, по результатам которой у всех пациентов были получены данные, подтверждающие наличие образования гипофиза.

Всем включенным в исследование пациентам с представлением о БК была выполнена ТСА.

3.4. Результаты трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга, включенных в исследование

В послеоперационном периоде пациенты находились под наблюдением эндокринологов и нейрохирургов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а также эндокринологов по месту жительства.

Через год после операции всем пациентам было выполнено контрольное обследование в эндокринологических отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». На основании полученных результатов пациентов разделили на 2 группы (Рисунок 4).

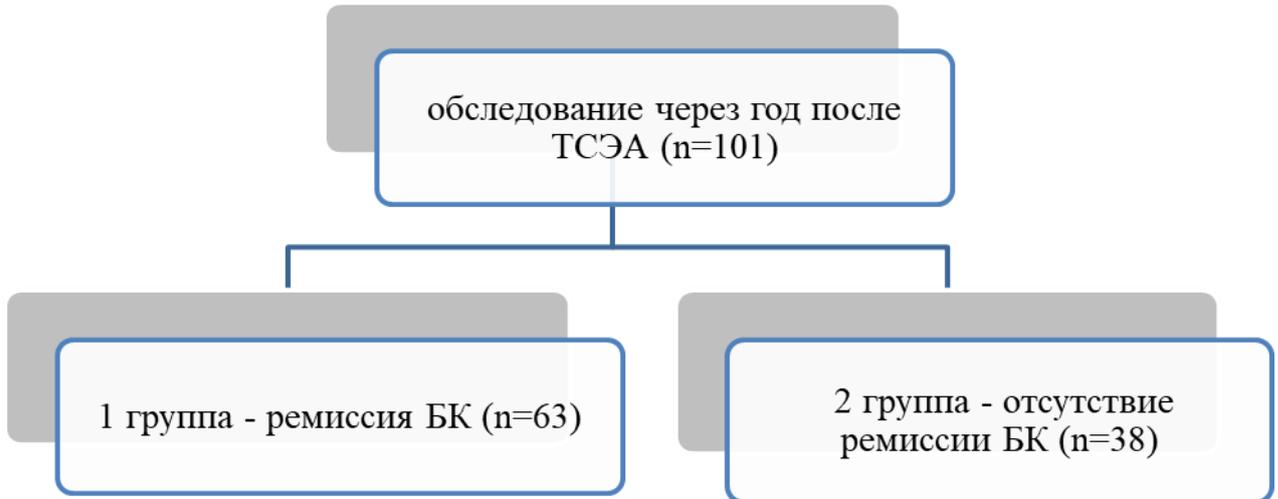


Рисунок 4 - Результаты обследования включенных в исследование больных через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

В 1 группу включили 63 пациента с ремиссией БК через год после ТСА, во 2 группу - 38 пациентов с отсутствием ремиссии БК (критерии ремиссии БК описаны в разделе «Материалы и методы»).

Результаты предоперационного и послеоперационного обследования сопоставили в двух группах пациентов с целью выявления среди них предикторов ремиссии гиперкортицизма после ТСА у пациентов с БК.

3.5. Предоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

3.5.1. Прогностическая значимость клинических данных

Как следует из Таблицы 4, больные анализируемых групп существенно не различались по возрасту, половой принадлежности, длительности анамнеза гиперкортицизма и проводимой по поводу него ранее терапии, а также характеру выявленных КТ-изменений надпочечников (во всех случаях $p > 0,05$).

Таблица 4 – Характеристика пациентов сопоставляемых групп

Показатель	1 группа (n=63)	2 группа (n=38)	p-критерий
Возраст, годы Среднее±СО (min-max)	42,19±12,09 (21-68)	39,61±14,43 (15-72)	0,336
Пол, мужчины/женщины, n	5/58	7/31	0,208 ($\chi^2=1,588$)
Длительность анамнеза гиперкортицизма, годы Me [25%,75%] (min-max)	4 [3; 6] (1-15)	5 [3;6] (1-10)	0,72
Терапия блокаторами стероидогенеза, n (%)	10 (15,9%)	5 (13,2%)	0,934($\chi^2=0,007$)
ТСА, n (%)	13 (20,6%)	9 (23,7%)	0,912 ($\chi^2=0,012$)
Односторонняя адреналэктомия, n (%)	3 (4,8%)	3 (7,9%)	0,834 ($\chi^2=0,044$)
Результаты КТ надпочечников с контрастированием: Диффузное увеличение, n (%)	4/50 (8%)	5/32 (15,6%)	0,475 ($\chi^2=0,512$)
Образования, n (%)	12/50 (24%)	5/32 (15,6%)	0,527 ($\chi^2=0,401$)

Жалобы

Как следует из данных, представленных в Таблице 5, статистически значимой разницы в частоте встречаемости таких жалоб, как повышение массы тела, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, «лунообразное» лицо, появление плеторы, истончение и сухость кожных покровов, длительное заживление ран и легкое травмирование кожи при незначительных воздействиях, общей и мышечной слабости, психоэмоциональных расстройств и расстройств памяти и сна, нарушения менструального цикла и гирсутизма у женщин, нарушениях потенции у мужчин, в двух исследуемых группах выявлено не было (во всех случаях $p>0,05$).

Таблица 5 - Сравнительная характеристика жалоб пациентов 1 группы (с ремиссией болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии) и 2 группы (с отсутствием ремиссии)

Жалобы	1 группа (n=63)	2 группа (n=38)	p (X²)
Повышение массы тела, n (%)	51 (80,1%)	31 (81,6%)	0,854 (0,034)
«Лунообразное» лицо, n (%)	56 (88,9%)	35 (92,1%)	0,857 (0,033)
Перераспределение подкожно-жировой клетчатки, n (%)	25 (39,7%)	12 (31,6%)	0,545 (0,367)
Стрии, n (%)	49 (77,8%)	37 (97,4%)	0,017 (5,728)
Гирсутизм (женщины), n (%)	15/58 (25,9%)	12/31 (38,7%)	0,311 (1,028)
Плетора, n (%)	25 (39,7%)	16 (42,1%)	0,976 (0,001)
Истончение и сухость кожи, кровоподтеки, n (%)	25 (39,7%)	12 (31,6%)	0,545 (0,367)
Нарушения менструального цикла (женщины), n (%):	16/58 (27,6%)	12/31 (38,7%)	0,403 (0,701)
Опсоменорея, n (%)	12/58 (20,7%)	8/31 (25,8%)	0,777 (0,081)
Аменорея, n (%)	4/58 (6,9%)	4/31 (12,9%)	0,579 (0,308)
Нарушения потенции (мужчины), n (%)	4/5 (80,0%)	5/7 (71,4%)	0,736 (0,114)
ослабление потенции, n (%)	2/5 (40,0%)	3/7 (42,8%)	0,621 (0,245)
импотенция, n (%)	2/5 (40,0%)	2/7 (28,6%)	0,836 (0,043)
Мышечная слабость, n (%)	40 (63,5%)	24 (63,2%)	0,858 (0,032)
Общая слабость, n (%)	47 (74,6%)	28 (73,7%)	0,895 (0,018)
Повышенная утомляемость, n (%)	45 (71,4%)	27 (71,1%)	0,853 (0,035)
Снижение и лабильность настроения, n (%)	42 (66,7%)	22 (57,9%)	0,501 (0,453)
Нарушения сна, n (%)	22 (34,9%)	12 (31,6%)	0,899 (0,016)
Снижение памяти, n (%)	25 (39,7%)	13 (34,2%)	0,736 (0,114)

Жалобы на появление стрий чаще предъявляли пациенты с отсутствием ремиссии БК через год после ТСА – так, из 38 пациентов 2 группы, наличие стрий отмечали 37 пациентов (97,4%), тогда как из 63 пациентов 1 группы появление стрий беспокоило 49 пациентов (77,8%) ($p=0,017$) (Таблица 5).

Клинические проявления и осложнения гиперкортицизма

При анализе клинических проявлений и осложнений гиперкортицизма у включенных в исследование пациентов было установлено, что у больных 2 группы существенно чаще имело место наличие типичных стрий и гипокалиемии.

Из 11 пациентов с гипокалиемией ремиссия БК после ТСА была отмечена в 3 случаях (27,3%), тогда как из 90 пациентов с нормакалиемией – в 60 (66,7%). Отсутствие гипокалиемии позволяло прогнозировать ремиссию БК с чувствительностью и специфичностью 95,2% и 21,1% соответственно, диагностической точностью - 67,3%, ПЦПР – 66,7% ($p=0,027$, $\chi^2=4,912$). Ремиссию БК диагностировали у 17 из 20 (85%) пациентов с отсутствием типичных стрий и у 46 из 81 (56,8%) пациента со стриями. Таким образом, отсутствие стрий являлось предиктором ремиссии БК с 27% чувствительностью, 91,2% специфичностью, диагностической точностью 51,2% ($p=0,039$, $\chi^2=4,303$). Разницы во встречаемости таких осложнений и проявлений гиперкортицизма, как избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, ИБС, ОНМК, остеопороз, низкотравматичные переломы, дислипидемия в сопоставляемых группах не было (Таблица 6).

Таблица 6 - Проявления и осложнения гиперкортицизма в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Кушинга

Проявления гиперкортицизма	1 группа, n (%)	2 группа, n (%)	p (χ^2)
Избыточная масса тела, n (%)	13 (20,6%)	8 (21,2%)	0,840 (0,041)
Ожирение, n (%)	25 (39,7%)	16 (42,1%)	0,976 (0,001)
Типичные для гиперкортицизма стрии, n (%)	46 (73%)	35 (92%)	0,039 (4,303)
Гирсутизм (гирсутное число более 8), n (%)	13/58 (22,4%)	8/31 (25,8%)	0,923 (0,009)
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (80,9%)	36 (94,74%)	0,1 (2,706)
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (4,8%)	2 (5,3%)	0,719 (0,13)
ИБС, n (%)	6 (9,5%)	4 (10,5%)	0,857 (0,033)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	40 (63,5%)	26 (68,4%)	0,773 (0,083)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	14 (22,2%)	10 (26,3%)	0,821 (0,052)
Сахарный диабет, n (%)	26 (41,3%)	16 (42,1%)	0,9 (0,016)
Остеопороз, n (%)	18 (28,6%)	13 (34,2%)	0,71 (0,139)
Низкотравматичные переломы, n (%)	7 (11,1%)	5 (13,2%)	0,993(0,001)
Дислипидемия, n (%)	34 (54%)	18 (47,4%)	0,662 (0,191)
Гипокалиемия, n (%)	3 (4,8%)	8 (21,05%)	0,027 (4,912)

3.5.2. Прогностическая значимость предоперационного лабораторного обследования

Как следует из материалов, суммированных в Таблице 7, больные сопоставляемых групп существенно не различались по результатам выполненного перед операцией лабораторного обследования: уровням кортизола сыворотки

(утром и вечером), АКТГ плазмы (утром и вечером), свободного кортизола в слюне, собранной в 23-24.00, СКСМ, результатам МДТ с 2 мг дексаметазона.

Таблица 7 – Результаты предоперационного лабораторного обследования в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Кушинга

Показатель	1 группа	2 группа	p
	Me [25%;75%] (min-max)	Me [25%;75%] (min-max)	
Кортизол сыворотки в 8-9.00, нмоль/л	693,2 [533,5; 822,1] (224,4-2000) (n=60)	705,5 [574,3; 914,9] (361-1750)(n=38)	0,459
Кортизол сыворотки в 23-24.00, нмоль/л	496,6 [381,7; 750,2] (274,5-1453) (n=63)	605 [436; 754] (316-1006) (n=38)	0,156
СКСМ, нмоль/сут	588,96 [419,1; 921,1] (66-6406) (n=63)	762,4 [432; 2096,5] (156,6-8740) (n=38)	0,325
АКТГ плазмы в 8-9.00, пг/мл	75,7 [46,2; 91,4] (12,5-241,9) (n=63)	56,99 [47,1;78] (19,64-213) (n=38)	0,201
АКТГ плазмы в 23.24.00, пг/мл	51,7 [33,4; 75] (8,73-112,5) (n=35)	44,6 [35,2;66,8] (10-143,6) (n=28)	0,201
Кортизол в слюне в 23-24.00	14,5 [8,6; 22,3] (5,42-42,11) (n=19)	11,76 [8,75; 16,5] (3,8-44,3) (n=13)	0,443
МДТ с 2 мг дексаметазона, кортизол сыворотки, нмоль/л	306,9 [163,5; 537,2] (13,24-883) (n=63)	477 [368,8; 584,2] (63,97-770,3) (n=38)	0,085

3.5.2.1. Большой дексаметазоновый тест

Существенные различия в лабораторных предоперационных показателях у пациентов сопоставляемых групп оказались только для результатов БДТ (Таблица 8). Это позволяет рассматривать их с позиции прогностической перспективности в отношении ремиссии БК после ТСА.

Таблица 8 – Результаты большого дексаметазонового теста в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Кушинга

Показатель	1 группа	2 группа	p
	Me [25%;75%] (min-max)	Me [25%;75%] (min-max)	
БДТ, кортизол сыворотки, нмоль/л	73,4 [49,32; 123,15] (22,01-1371) (n=53)	397,85 [211,95; 581,1] (3-1137,96) (n=25)	<0,001
БДТ, % подавления уровня кортизола сыворотки	87,8 [81,8; 90,7] (21,6-96,7) (n=53)	55,4 [27,1; 69,7] («-67» - 95,6) (n=25)	<0,001
БДТ, свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	68,04 [20,5;160,4] (3-1137,96) (n=26)	134,65 [110,5;185,25] (0-3130,5) (n=10)	0,187
БДТ, % подавления уровня кортизола в суточной моче	86,8 [65,3; 94,5] (22,4-99,8%) (n=26)	71,2 [53,2; 81,7] (39,9-100) (n=10)	0,472

На фоне проведения БДТ у пациентов 1 группы медиана степени подавления кортизола сыворотки по сравнению с его фоновым уровнем составила 87,8% [81,8; 90,7]. Степень подавления кортизола сыворотки в пробе только у одной пациентки была менее 50% (21,6%). Это была женщина 37 лет с высокой активностью заболевания - множественными осложнениями и проявления БК (ожирение, неконтролируемая АГ, СД, стрии), выраженным гиперкортицизмом – повышением уровня кортизола сыворотки до 1750 нмоль/л в утренние часы и 1453 нмоль/л в вечерние, выраженным повышением уровня АКТГ плазмы до 241,9 пг/мл в 8.00 и 109,3пг/мл в 24.00, повышением уровня кортизола слюны в 24.00 до 15,05 нмоль/л, СКСМ – 1371 нмоль/сутки. По результатам МРТ гипофиза с контрастированием у пациентки выявили макроаденому гипофиза 12 мм, без инвазивного роста, по данным интраоперационного протокола пациентке была выполнена тотальная

ТСА, с развитием клинико-лабораторных данных в пользу стойкой ВНН в послеоперационном периоде.

Медиана степени подавления СКСМ в БДТ по сравнению с фоновыми значениями у пациентов 1 группы составила 86,8%, у 5 пациентов степень подавления СКСМ была менее, чем 50%. Необходимо отметить, что у всех этих пациентов степень подавления кортизола сыворотки в БДТ была более 50% (61-95%).

У пациентов 2 группы степень подавления кортизола сыворотки по сравнению с фоновым его уровнем составила 55,5% (медиана), и у 13 из 25 пациентов была менее 50%, у 3 из них отмечалось повышение уровня кортизола сыворотки в БДТ по сравнению с фоновым уровнем.

Степень подавления СКСМ в пробе с 8 мг дексаметазона по сравнению с фоновыми значениями у пациентов 2 группы составила 71,2% (медиана) и была у 2 из 10 пациентов была менее 50%. Существенных различий уровня и степени подавления СКСМ в сопоставляемых группах не было ($p=0,187$ и $0,472$ соответственно).

С помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения уровня кортизола сыворотки и степени его подавления в БДТ в прогнозировании ремиссии БК.

Оптимальный пороговый уровень кортизола сыворотки в БДТ в прогнозировании ремиссии БК по данным ROC-анализа составил $\leq 225,15$ нмоль/л с чувствительностью и специфичностью 86,8% и 76% соответственно, прогностической ценностью положительного результата 88,5%, диагностической точностью 83,3%, стандартной ошибкой 0,0574 ($p < 0,001$): из 52 пациентов с кортизолом сыворотки $\leq 225,15$ нмоль/л у 46 была ремиссия, у 6 – сохранение гиперкортицизма, из 26 пациентов с уровнем кортизола сыворотки в пробе более 225,15 нмоль/л – у 7 пациентов была ремиссия БК, у 19 – ее отсутствие (Рисунок 5).

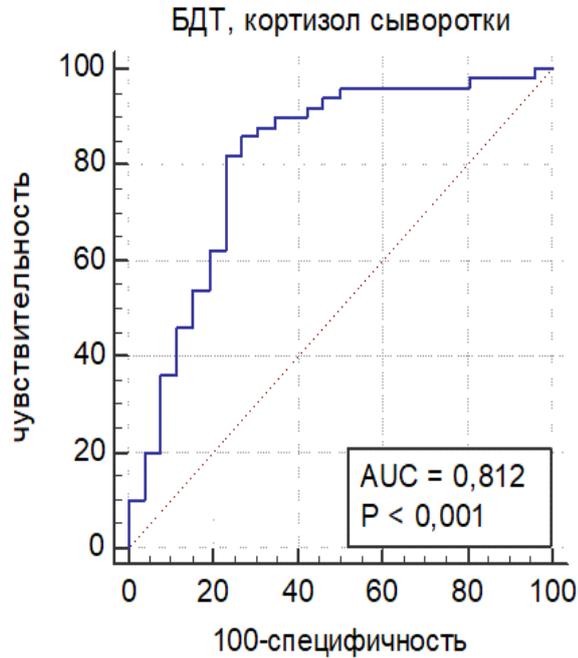


Рисунок 5 – ROC-кривая для уровня кортизола сыворотки по результатам предоперационного большого дексаметазонового теста в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

Оптимальный пороговый уровень степени подавления кортизола сыворотки на фоне БДТ в прогнозировании ремиссии БК составил $\geq 74\%$ с чувствительностью и специфичностью 86,8% и 84% соответственно, с ПЦПР 92%, диагностической точностью 85,8%, стандартной ошибкой 0,0388 ($p < 0,001$) (Рисунок 6). Спустя год после операции, из 50 пациентов с супрессией кортизола сыворотки в БДТ $\geq 74\%$ ремиссия БК имела место у 46, гиперкортицизм – у 4, тогда как из 28 пациентов с отсутствием подавления кортизола сыворотки ремиссию констатировали у 7 пациентов.

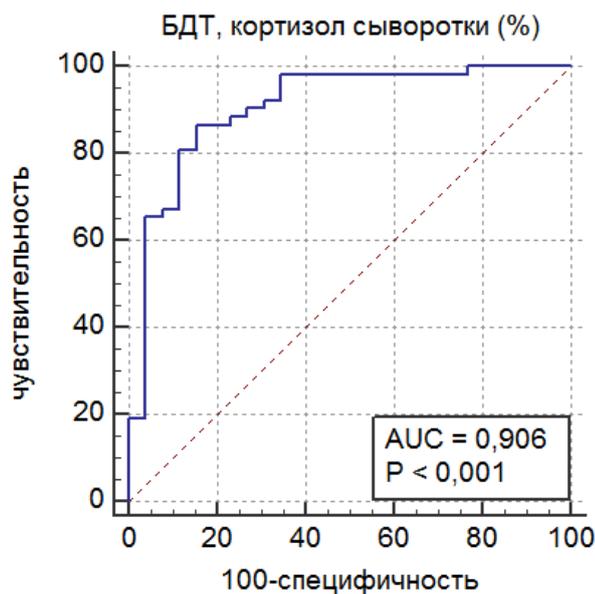


Рисунок 6 – ROC-кривая для результатов оценки степени подавления кортизола сыворотки в предоперационном большом дексаметазоновом тесте в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

3.5.3. Прогностическая значимость данных предоперационной магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием

Результаты МРТ гипофиза оценили у 99 пациентов. У 2 пациентов отсутствовали данные МРТ, в истории болезни были указания на наличие аденомы гипофиза без уточнения ее размеров и характера роста.

В 1 группе пациентов отсутствие визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ было у 2 пациентов, микроаденому выявили у 48, макроаденому – у 11 пациентов (максимальный размер 22 мм). Во 2 группе пациентов аденома не была визуализирована у 3, микроаденому выявили у 27, а макроаденома имела место у 8 пациентов (Рисунок 7).

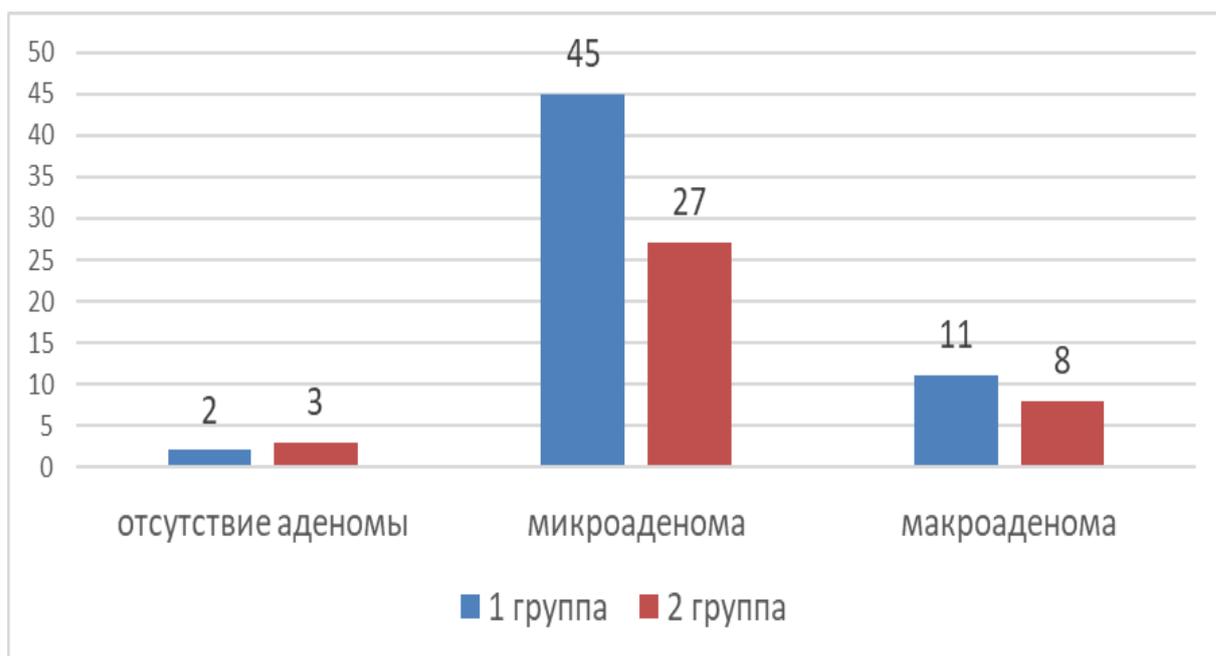


Рисунок 7 – Результаты МРТ гипофиза с контрастированием (визуализация аденомы и ее размер) у пациентов сопоставляемых групп

Таким образом, из 75 пациентов, у которых по данным МРТ гипофиза с контрастированием была выявлена микроаденома гипофиза (пациентов с отсутствием визуализации аденомы в подсчет не включили), у 48 пациентов (64%) установили ремиссию БК после ТСА, у 27 пациентов (36%) сохранялся гиперкортицизм. Из 19 пациентов с выявленной по данным МРТ гипофиза макроаденомой ремиссию БК диагностировали в 11 случаях (57,9%), гиперкортицизм – в 8 случаях (42,1%). Не было установлено существенного различия между частотой развития ремиссии БК после ТСА у больных с микро- и макроаденомами гипофиза ($\chi^2=0,051$, $p=0,822$).

Размер аденомы гипофиза у больных сопоставляемых групп значимо не отличался ($p=0,31$) (Рисунок 8).

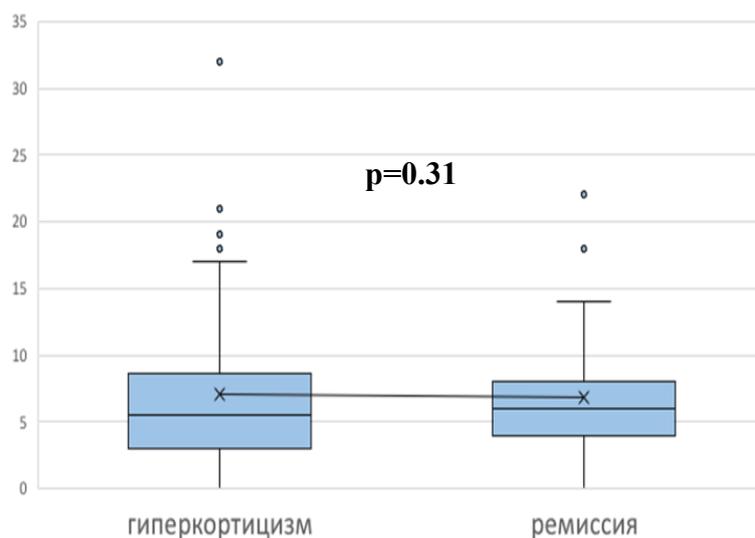


Рисунок 8 - Размеры аденомы гипофиза в сопоставляемых группах пациентов (группа 1 – ремиссия болезни Кушинга, группа 2 – гиперкортицизм)

Отсутствие визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ также не отражалось на прогнозе ($\chi^2=0,3$, $p=0,584$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристики аденом гипофиза по результатам предоперационной МРТ в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Кушинга

Признаки	1 группа (n=61)	2 группа (n=38)	P
Микроаденома/макроаденома, n	48/11	27/8	0,822 ($\chi^2=0,051$)
Отсутствие визуализации аденомы, n	2	3	0,584 ($\chi^2=0,3$)
Инвазия в кавернозные синусы, n	3	21	<0,001 ($\chi^2=29,6$)
Размер аденомы гипофиза, мм Me [25%;75%]	6 [4;8] (2,2-22)	5,5 [3;8,5] (2-32)	0,31

Инвазивный рост аденомы гипофиза был выявлен у 24 пациентов, из них через год после ТСА ремиссию БК диагностировали у 3 (12,5%), сохранение гиперкортицизма – у 21 пациента (87,5%). Из 75 пациентов без инвазивного роста образования гипофиза ремиссию БК выявили у 58 (77,3%), гиперкортицизм – у 17

пациентов (22,7%). Таким образом, наличие инвазии аденомы в кавернозный синус с 55,3% чувствительностью и 95% специфичностью может рассматриваться в качестве предиктора неблагоприятного исхода - отсутствия ремиссии БК после ТСА ($\chi^2=29,6$, $p < 0,001$) (Рисунок 9).

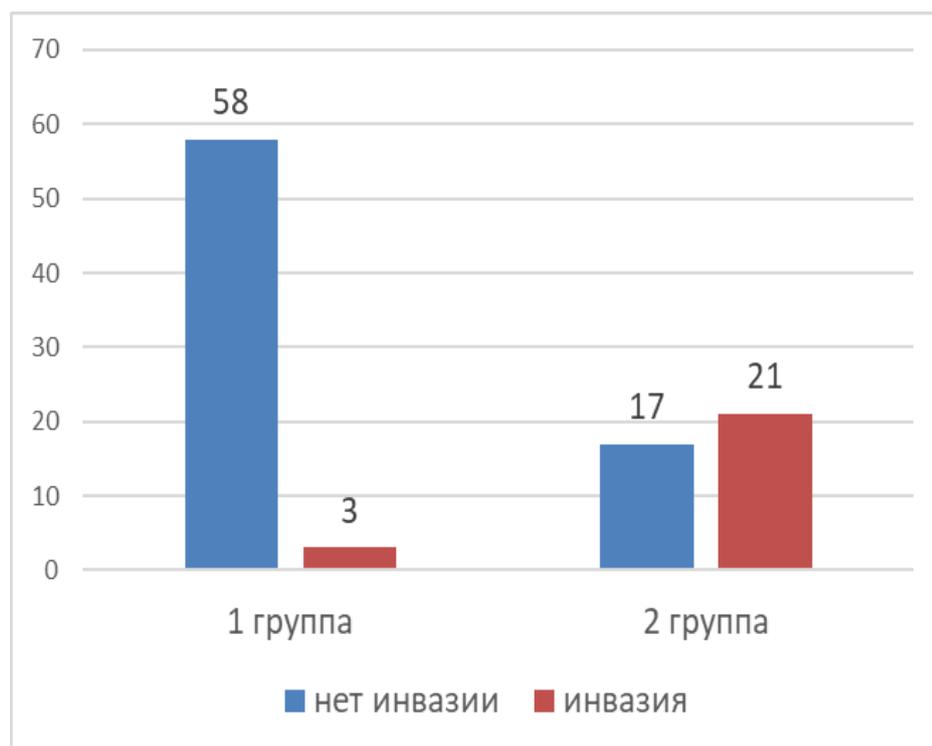


Рисунок 9 - Частота инвазивного роста аденомы гипофиза в кавернозный синус у пациентов сопоставляемых групп

При анализе данных МРТ больных с отсутствием инвазивного роста аденомы ($n=75$) установлено, что оптимальная «отрезная точка» размера аденомы гипофиза по результатам ROC-анализа в прогнозировании ремиссии БК после ТСА составила ≥ 3 мм, при чувствительности 82,76%, специфичности 81,25%, ПЦПР 94%, диагностической точности 81,3% и стандартной ошибке 0,477 ($p < 0,001$) (Рисунок 10).

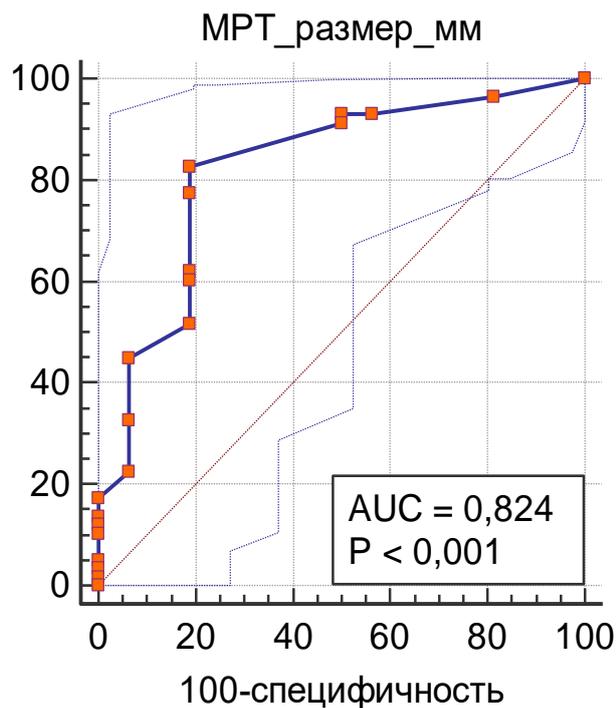


Рисунок 10 – Результаты ROC- анализа при поиске оптимального порога отсечения размеров аденомы гипофиза при отсутствии ее инвазивного роста в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

Из 50 пациентов с размерами аденомы гипофиза 3 мм и более через год после ТСА ремиссия БК имела место у 47 (94,0%). Необходимо отметить, что ремиссия БК отмечена у всех 10 пациентов с неинвазивными макроаденомами (при максимальном размере аденомы в этой группе 22 мм). Из 25 пациентов с размером образования менее 3 мм ремиссию БК диагностировали у 11 (44,0%), включая 2-х из 5 пациентов с отсутствием визуализации аденомы гипофиза (Рисунок 11).

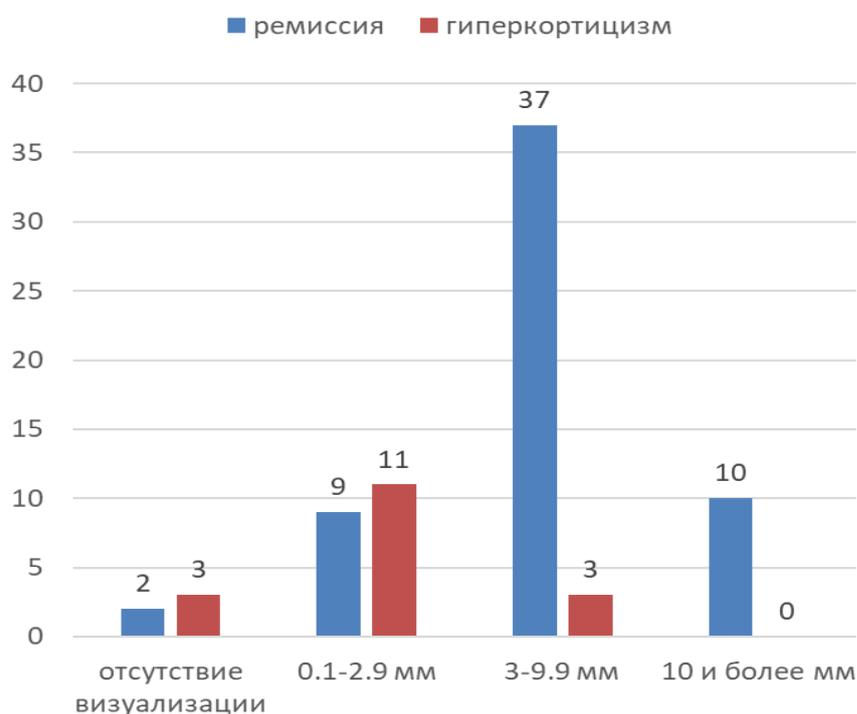


Рисунок 11 - Исходы трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии (число больных с ремиссией болезни Кушинга и ее отсутствием) через год после операции у пациентов с неинвазивным ростом аденомы гипофиза в зависимости от ее размера

3.6. Послеоперационные предикторы ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

3.6.1. Вторичная надпочечниковая недостаточность

Как видно из Рисунка 12 на 2-3 сутки после операции клинико-лабораторные данные о развитии ВНН были получены у 58 пациентов. Из них ремиссия БК через год после ТСА была подтверждена у 54 пациентов (93,1%), у 4 пациентов ремиссия отсутствовала, соответственно, чувствительность и специфичность показателя в прогнозировании ремиссии заболевания после операции составили 85,7% и 89,5%.

Из 56 пациентов с ВНН, выявленной на 12-14 сутки после операции, ремиссию БК после ТСА диагностировали у 54 (96,4%). Чувствительность и специфичность

данного теста в прогнозировании ремиссии БК составили 85,7% и 94,7%, соответственно. Таким образом, наличие ВНН на 2-3 сутки после операции является безусловным предиктором ремиссии БК в дальнейшем ($p < 0,001$).

Наличие эуортицизма в раннем послеоперационном периоде не имело прогностического значения в отношении ремиссии гиперортицизма: через год после ТСА ремиссию заболевания подтвердили у 6 (54,5%) из 11 пациентов с эуортицизмом, выявленным по результатам обследования на 2-3 сутки и у 7 из 10 (70%) пациентов с эуортицизмом на 12-14 сутки.

Из 32 пациентов с выявленным на 2-3 сутки гиперортицизмом только трое (9,4%) через год после ТСА достигли ремиссии БК. Из 35 пациентов с гиперортицизмом на 12-14 сутки ремиссию БК выявили в 2 случаях (57,1%).

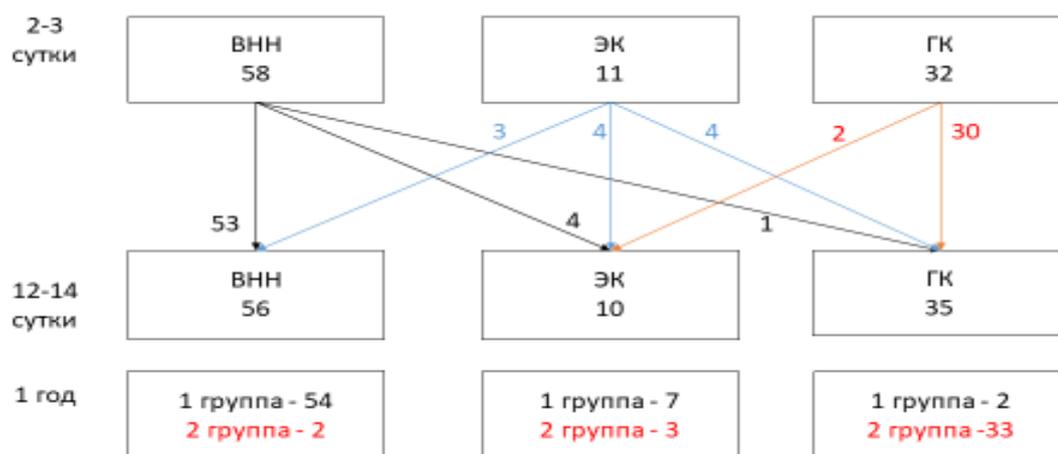


Рисунок 12 - Результаты обследования включенных в исследование пациентов после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

Примечания к рисунку: ВНН – вторичная надпочечниковая недостаточность, ЭК – эуортицизм, ГК – гиперортицизм

3.6.2. Прогностическая значимость результатов лабораторного обследования на 2-3 сутки после операции

В связи с развитием клиники острой ВНН в послеоперационном периоде, потребовавшей введения ГКС до определения уровня кортизола сыворотки, 24

пациентам из 1 группы, а также 1 пациенту из второй группы не проводилось гормональное обследование на 2-3 сутки после операции.

Кроме того, сбор суточной мочи был затруднен у пациентов, у которых в послеоперационном периоде отмечалось развитие транзиторного несахарного диабета (21 пациент).

При сравнении результатов лабораторного обследования больных на 2-3 сутки после ТСА были выявлены различия показателей кортизола сыворотки (утром и вечером), СКСМ, АКТГ плазмы (утром и вечером) в сопоставляемых группах (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты лабораторного обследования на 2-3 сутки после операции в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Кушинга

Показатель	1 группа Me [25%;75%] (min-max)	2 группа Me [25%;75%] (min-max)	P
Кортизол сыворотки в 8-9.00, нмоль/л	44,1 [23,35; 98,85] (2,5-1397) (n=39)	466,3 [399,2; 619,5] (51,29-1649 (n=29)	<0,001
Кортизол сыворотки в 23-24.00, нмоль/л	41,19 [21,8; 89] (8,8-696,2) (n=21)	460,2 [329,2; 567,35] (52,65-1649) (n=23)	<0,001
СКСМ, нмоль/сут	23,33 [0,005; 160,9] (n=22)	445,7 [214; 1078,95] (n=20)	<0,001
АКТГ плазмы в 8-9.00, пг/мл	6,8 [3,01; 11,49] (1-83,5) (n=30)	53,69 [46,95; 65] (5,48-105,7) (n=24)	<0,001
АКТГ плазмы в 23-24.00, пг/мл	4,95 [3,1; 6,4] (1-52,4) (n=22)	48,11 [33,75; 58,07] (1,27-130) (n=24)	<0,001
Кортизол в слюне, 23-24.00	8,66 [4,02; 18,05] (1,2-102) (n=12)	18,35 [9,6; 22,8] (0-402) (n=13)	0,097

С использованием ROC-анализа для всех вышеуказанных тестов были определены пороговые значения для прогнозирования ремиссии через год после ТСА, рассчитаны их специфичность и чувствительность.

Кортизол сыворотки в 8-9.00

Оптимальный пороговый уровень кортизола сыворотки в 8-9.00 на 2 сутки после операции в прогнозировании ремиссии БК через год после ТСА, согласно ROC-анализу, составил 388 нмоль/л. Из 44 пациентов с уровнем кортизола сыворотки менее 388 нмоль/л ремиссию БК после ТСА подтвердили у 37 (84,1%), ее отсутствие – у 7. Из 24 пациентов с кортизолом сыворотки более 388 нмоль/л – ремиссию подтвердили у 2 (8,3%), отсутствие ремиссии – у 22 пациентов. Уровень кортизола сыворотки 388 нмоль/л и менее на 2-3 сутки после операции с 94,9% чувствительностью и 75,9% специфичностью предсказывал ремиссию БК, ПЦПР составила 84,1%, диагностическая точность – 86,7%, стандартная ошибка – 0,0405 ($p < 0,001$) (Рисунок 13).

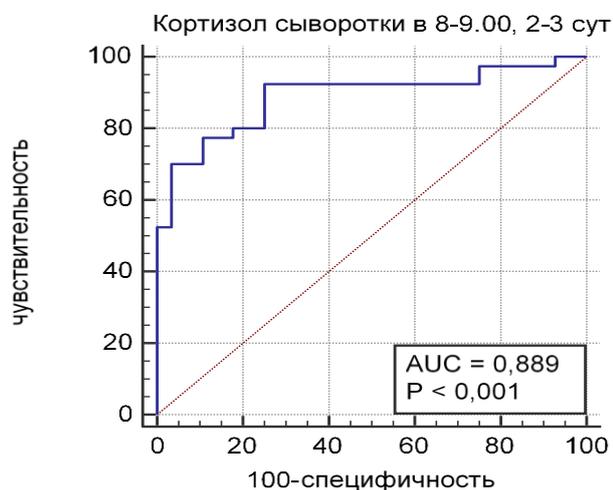


Рисунок 13 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня кортизола сыворотки в 8-9.00 на 2-3 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Также были рассчитаны специфичность и чувствительность наиболее часто встречающихся по данным литературы пороговых значений кортизола сыворотки утром в раннем послеоперационном периоде в прогнозировании ремиссии БК – 2 мкг/дл и 5 мкг/дл (50 и 140 нмоль/л).

Кортизол сыворотки менее 50 нмоль/л. У 21 пациента с данными результатами в 100% случаев выявили ремиссию БК, тогда как из 47 пациентов со значениями кортизола сыворотки более 50 нмоль/л – ремиссию БК подтвердили у 18 пациентов, гиперкортицизм - у 29 пациентов, таким образом, в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга чувствительность и специфичность метода составили 53,8% и 100%, соответственно, диагностическая точность – 73,5% ($p < 0,001$).

Кортизол сыворотки менее 140 нмоль/л. Из 33 пациентов с данным результатом через год после операции у 3 выявили рецидив – таким образом, ремиссия через год отмечалась у 30 пациентов, у 3 – отсутствие ремиссии. Уровень кортизола более 140 нмоль/л был у 35 пациентов, из них ремиссию подтвердили у 9 пациентов, сохранение гиперкортицизма - у 26 пациентов. Чувствительность и специфичность метода составили 76,6% и 89,7% соответственно, диагностическая точность 86,7% ($p < 0,001$).

Кортизол сыворотки в 23-24.00

По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение кортизола сыворотки в 23-24.00 на 2-3 сутки после операции в прогнозировании ремиссии БК составило 133,9 нмоль/л. Из 19 пациентов с уровнем кортизола сыворотки $\leq 133,9$ нмоль/л – ремиссию подтвердили у 18 (94,7%), у 1 сохранялся гиперкортицизм, тогда как из 25 пациентов с уровнем кортизола более 133,9 нмоль/л ремиссию выявили лишь у 3 пациентов (15,8%), гиперкортицизм сохранялся у 22. Значения кортизола сыворотки менее данного уровня с 85,7% чувствительностью и 91,3 % специфичностью предсказывало ремиссию БК (ПЦПР – 94,7%, диагностическая точность 93,0%), стандартная ошибка 0,047 ($p < 0,001$) (Рисунок 14).

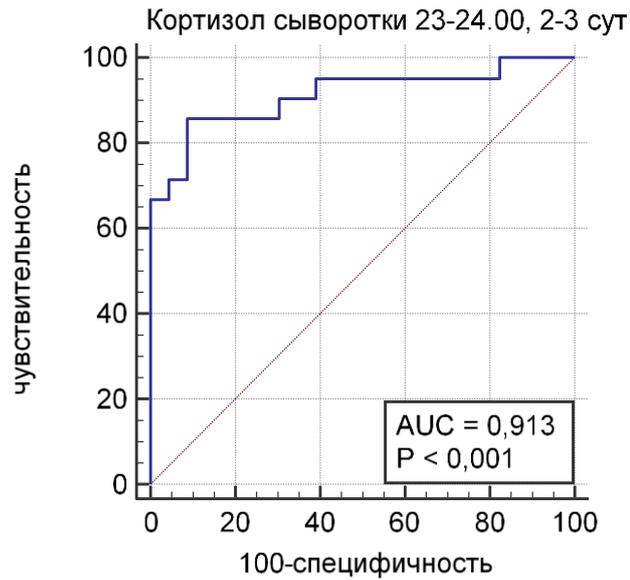


Рисунок 14 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня кортизола сыворотки в 23-24.00 на 2-3 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Свободный кортизол в суточной моче

Оптимальное пороговое значение СКСМ в прогнозировании ремиссии БК составило $\leq 187,6$ нмоль/сут. Из 20 пациентов со значениями СКСМ $\leq 187,6$ нмоль/сут ремиссия БК через год после ТСА была выявлена у 18 (90%), у двух сохранялся гиперкортицизм. Из 22 пациентов с уровнем СКСМ $> 187,6$ нмоль/сутки – ремиссия БК имела место у 4, у 18 – выявили отсутствие ремиссии гиперкортицизма. Таким образом, показатели СКСМ $\leq 187,6$ нмоль/сутки являлись благоприятными предикторами ремиссии БК после ТСА с 82,0% чувствительностью и 90,0% специфичностью, ПЦПР – 90,0%, диагностической точностью 85,7%, стандартная ошибка 0,0472 ($p < 0,001$) (Рисунок 15).

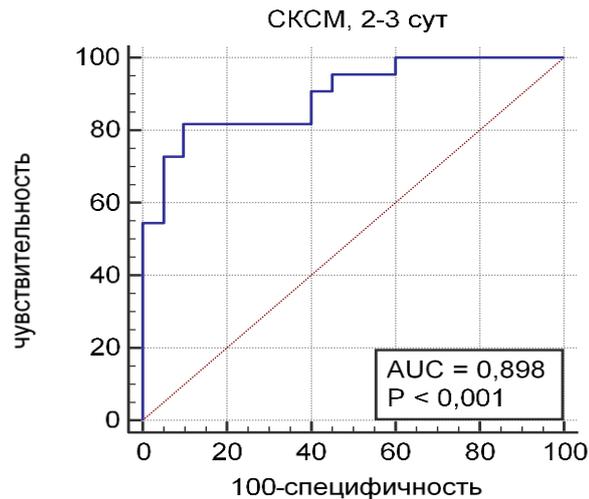


Рисунок 15 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня свободного кортизола суточной мочи на 2-3 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Адренкортикотропный гормон плазмы в 8-9.00

Уровень АКТГ плазмы в 8-9.00 у пациентов 1 группы был значительно ниже, чем у пациентов 2 группы (Таблица 10).

По результатам ROC-анализа оптимальный пороговый уровень АКТГ плазмы в 8-9.00 на 2-3 сутки после ТСА в прогнозировании ремиссии БК составил ≤ 20 пг/мл. Из 26 пациентов с уровнем АКТГ плазмы ≤ 20 пг/мл ремиссию БК выявили у 25 (96,2%), гиперкортицизм - у 1 (3,8%). Из 28 пациентов с уровнем АКТГ плазмы > 20 пг/мл ремиссия БК была выявлена у 5 пациентов (17,9%), гиперкортицизм - у 23 пациентов (82,1%). Таким образом, чувствительность метода в прогнозировании ремиссии БК составила 83,3%, специфичность – 95,8%, ПЦПР – 96,1%, диагностическая точность 88,9% ($p < 0,001$) (Рисунок 16).

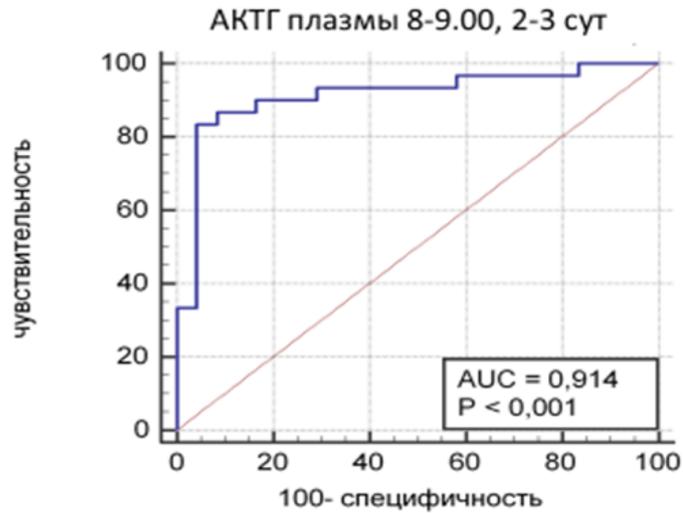


Рисунок 16 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня АКТГ плазмы в 8-9.00 на 2-3 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Адренкортикотропный гормон плазмы в 23-24.00

Пороговое значение АКТГ плазмы в вечернее время в прогнозировании ремиссии БК по результатам ROC-анализа составило 7 пг/мл ($p < 0,001$).

У 18 пациентов уровень АКТГ плазмы был ≤ 7 пг/мл, из них в последствие ремиссию подтвердили у 17 (94,4%), неэффективность оперативного лечения выявили у 1 пациента (5,6%). Из 28 пациентов с уровнем АКТГ более 7 пг/мл у 5 (17,9%) была диагностирована ремиссия, у 23 (82,1%) – ее отсутствие. Чувствительность и специфичность метода в прогнозировании ремиссии БК при взятии за пороговое значения показателя уровня АКТГ плазмы ≤ 7 пг/мл составили 77,3% и 96,0% соответственно, прогностическая ценность положительного результата – 94,0%, диагностическая точность – 87,0%, стандартная ошибка – 0,518, 95% ДИ – 0,793-0,996 ($p < 0,001$) (Рисунок 17).

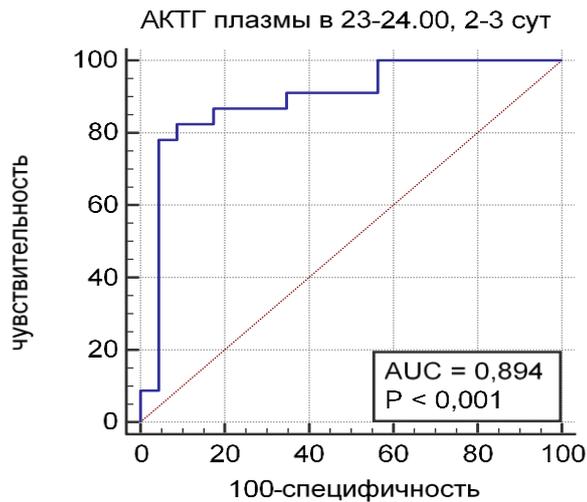


Рисунок 17 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня АКТГ плазмы в 8-9.00 на 2-3 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Свободный кортизол в слюне, собранной в 23-24.00

Уровень свободного кортизола в слюне, собранной в 23-24.00 на 2-3 сутки после операции значимо не отличался в сопоставляемых группах пациентов (Рисунок 18, Таблица 10).

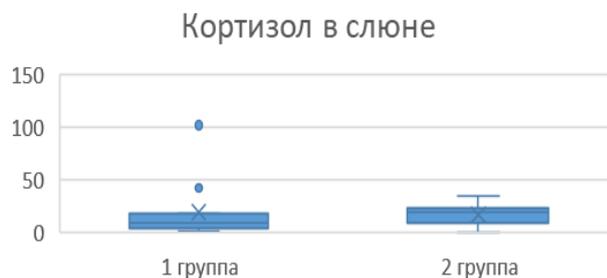


Рисунок 18 - уровень кортизола в слюне, собранной в 23-24.00, на 2-3 сутки после операции у пациентов сопоставляемых групп (1 группа – ремиссия болезни Кушинга, 2 группа – отсутствие ремиссии болезни Кушинга)

Обращало на себя внимание значимое количество высоких значений данного показателя, которые оказывали большое влияние на анализ. В 1 группе у 3 пациентов кортизол в слюне вечером был 102 нмоль/л, 42,11 нмоль/л и 18,4 нмоль/л. Во 2 группе – было выявлено повышение показателя до 402 нмоль/л.

Вероятнее всего, это было связано с контаминацией слюны кровью в связи с особенностями операционного доступа.

В 11 случаях определение кортизола слюны было невозможно в связи с крайне малым количеством материала, что мы объяснили свойственной больным в раннем послеоперационном периоде сухостью во рту в связи с затруднением носового дыхания либо с развитием несахарного диабета.

3.6.3. Прогностическая значимость результатов лабораторного обследования на 12-14 сутки после операции

При сравнении данных лабораторного обследования больных 1 и 2 групп на 12-14 сутки после операции установлена значимая разница в показателях кортизола сыворотки (утром и вечером), АКТГ плазмы (утром и вечером), СКСМ, а также свободного кортизола в слюне, собранной в 23-24.00.

С использованием ROC-анализа были определены оптимальные пороговые значения показателей для прогнозирования ремиссии БК после ТСА, а также их специфичность и чувствительность.

В связи с недостаточным количеством данных, анализ результатов пробы с 1 мг дексаметазона (МДТ) в отношении ассоциации с прогнозом ремиссии БК не проводился.

Результаты лабораторного обследования на 12-14 сутки после операции в 1 и 2 группах пациентов представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты лабораторного обследования на 12-14 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Кушинга

Показатель	1 группа Me [25%;75%] (min-max)	2 группа Me [25%;75%] (min-max)	p
Кортизол сыворотки в 8-9.00, нмоль/л	37,98 [23,8; 112,6] (4,26-886,2) (n=28)	570,3 [467,25; 696,55] (158-1667) (n=23)	<0,001
Кортизол сыворотки в 23-24.00, нмоль/л	26,37 [8,02; 80,74] (1-386,2-1104) (n=22)	450,6 [388,1; 636] (104,7-1624) (n=21)	<0,001
СКСМ, нмоль/сут	1,63 [0; 36] (0-356,4) (n=18)	400,37 [218,37; 654,59] (29,64-1814,89) (n=17)	<0,001
АКТГ плазмы в 8-9.00, пг/мл	9,52 [5,18; 21,3] (1-62,59) (n=18)	56,95 [46,18; 67,28] (10,54-100,8) (n=18)	<0,001
АКТГ плазмы в 23- 24.00, пг/мл	6,55 [1,78; 9,85] (1-40,86) (n=16)	46,43 [38,03; 56,84] (10,02-67,01) (n=11)	<0,001
Кортизол в слюне в 23-24.00, нмоль/л	2,88 [2,18; 7,48] (0,5-9,8) (n=10)	12,3 [8,62; 22,7] (3,6-25,84) (n=8)	<0,001
МДТ, кортизол сыворотки, нмоль/л	36; 52,76 (n=2)	185 [58,39; 551,2] (30,66-1006) (n=7)	0,4

Кортизол сыворотки в 8-9.00

По результатам анализа уровней кортизола сыворотки утром на 12-14 сутки после операции в группах пациентов с ремиссией БК и с ее отсутствием, было выявлено, что данный показатель может быть использован в качестве прогностического в оценке вероятности ремиссии БК.

Оптимальное пороговое значение показателя в прогнозировании ремиссии БК согласно результатам ROC-анализа, составило $\leq 417,7$ нмоль/л, с

чувствительностью и специфичностью 96,4% и 87,0%, соответственно, ПЦПР - 90%, диагностической точностью – 92,2%, стандартной ошибкой – 0,0238 ($p < 0,001$) (Рисунок 19).

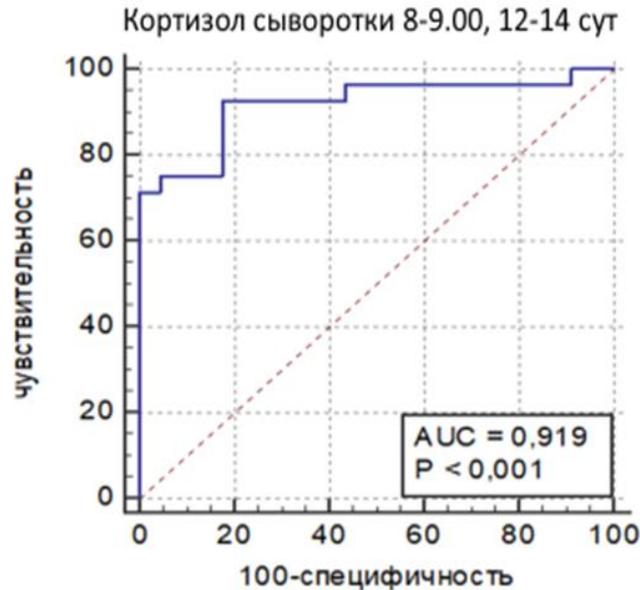


Рисунок 19 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня кортизола сыворотки в 8-9.00 на 12-14 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Так, из 30 пациентов с уровнем кортизола 417,7 нмоль/л и менее ремиссию БК через год после ТСА подтвердили у 27 (90,0%), гиперкортицизм сохранялся у 3 (10,0%). Из 21 пациентов с кортизолом сыворотки более 417,4 нмоль/л ремиссия БК была выявлена у 1 (4,8%), у остальных 20 (95,2%) достигнуто ремиссии гиперкортицизма не было.

Были рассчитаны чувствительность и специфичность пороговых значений кортизола сыворотки в раннем послеоперационном периоде, наиболее часто встречающихся в литературе.

Кортизол сыворотки в 8-9.00 менее 50 нмоль/л был обнаружен у 16 пациентов, у всех них (100%) подтвердили ремиссию БК через год после операции. Уровень кортизола сыворотки 50 нмоль/л и выше был у 35 пациентов, из них через

год после ТСА ремиссию диагностировали у 12 (34,2%), сохранение гиперкортицизма - у 23 (65,7%). Специфичность метода составила 100%, тогда как чувствительность была 57%, диагностическая точность – 76,5% ($p < 0,001$).

Кортизол сыворотки менее 140 нмоль/л был определен у 21 пациента, ремиссию БК через год после операции подтвердили во всех случаях (100%). Из 30 пациентов с уровнем кортизола сыворотки ≥ 140 нмоль/л у 7 имела место ремиссия БК, соответственно у 23 выявили гиперкортицизм. Чувствительность и специфичность метода в прогнозировании ремиссии БК составили 75% и 100% соответственно, диагностическая точность 86,3% ($p < 0,001$).

Кортизол сыворотки в 23-24.00

Оптимальное пороговое значение показателя в прогнозировании ремиссии БК через 1 год после ТСА составило $\leq 195,5$ нмоль/л (с 95,5% чувствительностью и 90,5% специфичностью, ПЦПР – 91,3%, диагностической точностью – 93,0%, ($p < 0,001$) (Рисунок 20).

Так, из 23 пациентов с уровнем кортизола сыворотки $\leq 195,5$ нмоль/л – ремиссию подтвердили у 21 (91,3%), у двух (8,7%) сохранялся гиперкортицизм, из 20 пациентов с уровнем кортизола сыворотки $\geq 195,5$ нмоль/л гиперкортицизм сохранялся у 19 (95,0%), ремиссию выявили лишь у 1 пациента (5%).

В общий анализ не были включены результаты оценки кортизола сыворотки одного пациента (1104 нмоль/л) в связи с выраженным влиянием на общий анализ (описание клинического случая приведено в клинических примерах).

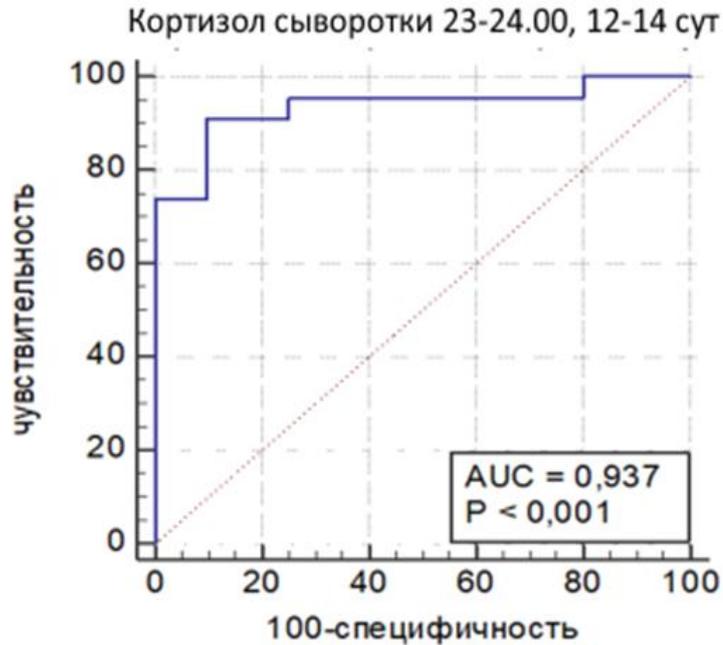


Рисунок 20 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня кортизола сыворотки в 23-24.00 на 12-14 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Свободный кортизол в суточной моче

По результатам ROC-анализа оптимальное пороговое значение экскреции кортизола с суточной мочой в прогнозировании ремиссии БК после ТСА составило ≤ 118 нмоль/сутки ($p < 0,001$).

Из 18 пациентов с уровнем СКСМ ≤ 118 нмоль/сут у 17 (94,4%) имела место ремиссия через год после операции. Из 17 пациентов с показателями СКСМ > 118 нмоль/сутки – у 1 (5,9%) выявили ремиссию, у остальных 16 (94,1%) – гиперкортицизм. Чувствительность и специфичность метода в прогнозировании ремиссии БК составили 94,4% и 94,1% соответственно, ПЦПР – 94,4%, диагностическая точность - 94,3%, стандартная ошибка – 0,0214 ($p < 0,001$) (Рисунок 21).

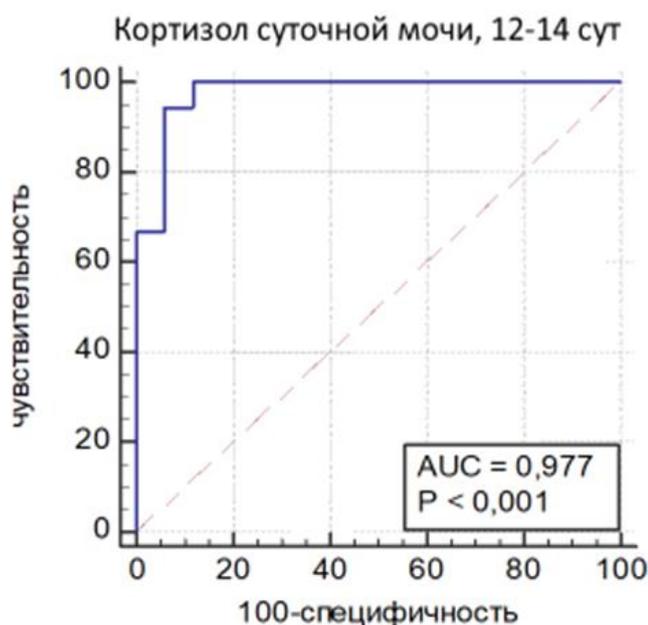


Рисунок 21 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня суточной экскреции свободного кортизола с мочой на 12-14 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Адренокортикотропный гормон плазмы в 8-9.00

Уровень АКТГ плазмы в 8-9.00 в 1 группе пациентов был существенно ниже по сравнению с пациентами 2 группы ($p < 0,001$) (Таблица 11).

По результатам ROC анализа оптимальный пороговый уровень АКТГ плазмы в 8-9.00 на 12-14 сутки после операции в прогнозировании ремиссии БК составил $\leq 41,71$ пг/мл. Из 19 пациентов с уровнем АКТГ плазмы $\leq 41,71$ пг/мл ремиссию подтвердили у 17 (89,5%), гиперкортицизм - у 2 пациентов (10,5%). Повышение уровня АКТГ плазмы более 41,71 пг/мл было неблагоприятным прогностическим признаком: из 17 пациентов ремиссия была выявлена лишь в одном случае (5,9%), гиперкортицизм - у 16 пациентов (94,1%). Таким образом, чувствительность метода в прогнозировании ремиссии БК составила 94,4%, специфичность - 88,9%, прогностическая ценность положительного результата - 89,5%, диагностическая точность - 91,7%, стандартная ошибка 0,0357 ($p < 0,001$) (Рисунок 22).

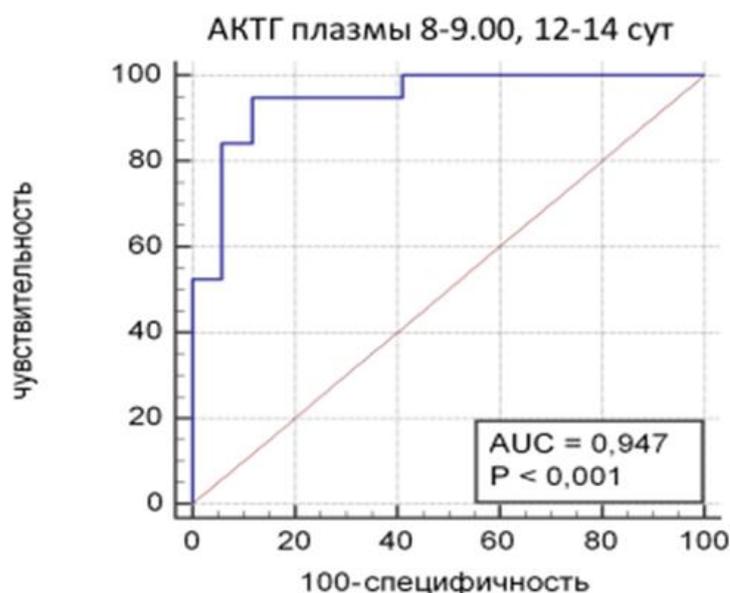


Рисунок 22 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня АКТГ плазмы в 8-9.00 на 12-14 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Адренкортикотропный гормон плазмы в 23-24.00

При анализе данного показателя были выявлены существенные его отличия в сопоставляемых группах (Таблица 11).

Пороговое значение АКТГ плазмы крови в 23-24.00 на 12-14 сутки после операции в прогнозировании ремиссии БК составило $\leq 22,2$ пг/мл ($p < 0,001$)

У 15 пациентов уровень АКТГ плазмы в 24.00 на 12-14 сутки после операции был $\leq 22,2$ пг/мл, ремиссию диагностировали у 14 из них (93,3%), гиперкортицизм – у одного пациента (6,7%). Из 12 пациентов с уровнем АКТГ $> 22,2$ пг/мл ремиссию через год после трансфеноидального удаления кортикотропиномы подтвердили у двух (16,7%), сохранение гиперкортицизма - у 10 (83,3%). Чувствительность и специфичность метода составили 87,5% и 91% соответственно, прогностическая ценность положительного результата (ремиссии БК) – 93,3%,

диагностическая точность 88,9%, стандартная ошибка – 0,0638 ($p < 0,001$) (Рисунок 23).

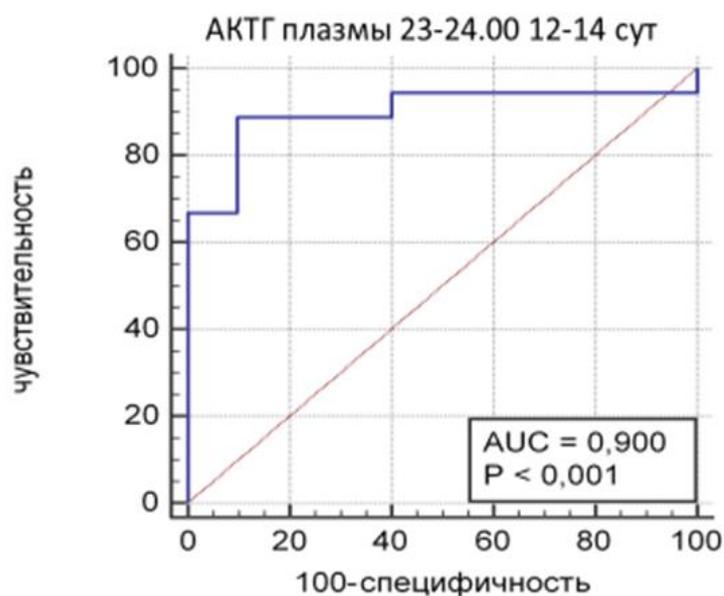


Рисунок 23 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня АКТГ плазмы в 23-24.00 на 12-14 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Свободный кортизол в слюне, собранной в 23-24.00

В ROC-анализ в связи с большим разбросом не были включены результаты анализа двух пациентов 1 группы - 19,8 нмоль/л и 105 нмоль/л.

У первой пациентки кортизол слюны на 2-3 сутки также был высоким – 18,4 нмоль/л, и не соответствовал стойкой надпочечниковой недостаточности при обследовании на 2-3 и 12-14 сутки (клинические и лабораторные данные).

У второго пациента на 12-14 сутки при обследовании был выявлен гиперкортицизм, однако через 3 месяца после операции развилась стойкая надпочечниковая недостаточность, что потребовало отмены кетоконазола и назначения заместительной терапии ГКС.

Оптимальный пороговый уровень кортизола слюны в прогнозировании ремиссии БК по результатам ROC-анализа составил $\leq 8,16$ нмоль/л. Из 10 пациентов с уровнем кортизола слюны 8,16 нмоль/л и менее у 9 выявили ремиссию, у одного пациента ремиссия БК через год после операции отсутствовала. Из 8 пациентов с кортизолом слюны более 8,16 нмоль/л – у одного пациента выявили ремиссию, у 7 пациентов сохранялся гиперкортицизм.

Чувствительность и специфичность метода в прогнозировании ремиссии БК составили 90,1% и 87,5% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата (ремиссии БК) составила 90%, диагностическая точность - 88,9%, стандартная ошибка 0,0622 ($p < 0,001$) (рисунок 24).

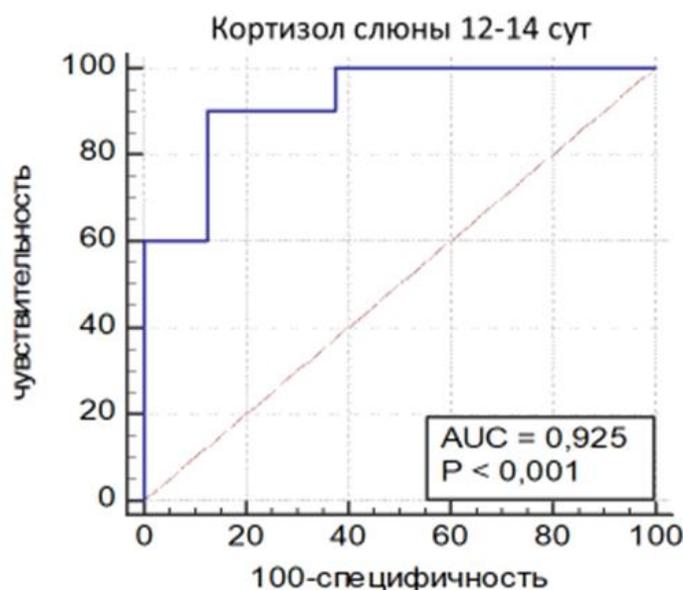


Рисунок 24 - Результаты анализа с применением ROC-кривой для поиска оптимального порога отсечения для уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23-24.00 на 12-14 сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга

Малый дексаметазоновый тест

По результатам пробы с 1 мг дексаметазона (МДТ) у пациентов с эукортицизмом на 10-14 сутки получили следующие данные: у 2 пациентов 1 группы уровень

кортизола сыворотки в МДТ был 36 нмоль/л и 52,76 нмоль/л, у 7 пациентов 2 группы – медиана составила 185 нмоль/сут [58,39; 551,2] (30,66-1006 нмоль/сут), статистически значимой разницы с учетом недостаточного количества данных получено не было ($p=0,4$) (Таблица 11). Только у одной пациентки 2 группы кортизол сыворотки в МДТ был менее 50 нмоль/л и составил 30,66 нмоль/л.

3.7. Прогностическое значение иммуногистохимического исследования операционного материала

ИГХИ было выполнено 92 пациентам, включенным в исследование. 10 пациентов были прооперированы до 2012 года, когда ИГХИ в Центре не проводили.

3.7.1. Иммуногистохимическое подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленного образования гипофиза

Данные в пользу БК по результатам ИГХИ были получены у 82 пациентов, из них ремиссия заболевания через год была у 45 пациентов, у 37 сохранялся гиперкортицизм. Из 10 пациентов с отсутствием верификации аденомы гипофиза по результатам ИГХИ (что было во всех случаях связано с недостаточным количеством операционного материала) у всех была подтверждена ремиссия БК (у 9 пациентов – спустя год, у 1 пациентки – через 6 месяцев выявили ремиссию, через 1 год – рецидив БК). Таким образом, подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленного образования гипофиза оказалось неинформативно в отношении прогнозирования ремиссии БК (Таблица 12). Стоит отметить, что анализ влияния иммуногистохимического подтверждения кортикотропиномы на прогноз ТСА является неполным: мы не включали в исследование пациентов с сохраняющимся после операции гиперкортицизмом и отрицательным результатом ИГХИ (в связи с отсутствием подтверждения диагноза БК, что являлось критерием включения в исследование).

Таблица 12 – Результаты иммуногистохимического исследования операционного материала в сопоставляемых группах пациентов

Признак	1 группа	2 группа	P
АКТГ+*, n	45	37	0,074
АКТГ-**, n	9	1	($\chi^2=3,202$)
Ki-67, % (Me [25%;75%] (min-max))	1,15 [0,4; 3,13] (0-9,11) (n=44)	1,67 [0,6; 4,145] (0-19,8) (n=19)	0,496

Примечания:

* - наличие экспрессии АКТГ клетками удаленного образования;

** - отсутствие экспрессии АКТГ клетками удаленного образования.

3.7.2. Индекс пролиферации Ki-67

Во 2 группе пациентов отмечалась тенденция к более высокому уровню индекса пролиферации по сравнению с 1 группой: медианы составили 1,15% и 1,67%, соответственно, однако значимой разницы получено не было ($p=0,498$) (Таблица 12).

С учетом более высокой частоты повторного либо продолженного роста образований различной локализации после их хирургического удаления у пациентов с уровнем Ki-67 3% и более по данным литературы [116], нами было проанализировано данное пороговое значение показателя в качестве возможного предиктора исходов ТСА.

В группе пациентов с уровнем $ki-67 < 3$ (44) ремиссию выявили у 31 (70,5%), сохранение гиперкортицизма у 13 пациентов соответственно (29,5%), из 19 пациентов с уровнем $ki-67 \geq 3$ – ремиссию обнаружили у 13 (68%), сохранение гиперкортицизма – у 6 (32%), таким образом, результаты были сходные в сопоставляемых группах.

3.8. Обоснование выбора объема и сроков раннего послеоперационного обследования для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

Параметры секреции АКТГ и кортизола, оцениваемые в раннем послеоперационном периоде, а именно: наличие ВНН, а также снижение уровней кортизола сыворотки и АКТГ плазмы (утром и вечером), СКСМ менее установленных пороговых значений, являлись предикторами ремиссии БК через год после ТСА и обладали сопоставимо высокими специфичностью и чувствительностью при определении на 2-3 и 12-14 сутки (Таблица 13).

Таблица 13 - Сопоставление пороговых значений показателей секреции АКТГ и кортизола для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга в зависимости от срока послеоперационного обследования

Показатель	2-3 сутки после ТСА			12-14 сутки после ТСА		
	ПЗ	Ч, %	С, %	ПЗ	Ч, %	С, %
Кортизол сыворотки, 8-9.00, нмоль/л	388	94,9	75,9	417,7	96,4	87
Кортизол сыворотки, 23-24.00, нмоль/л	133,9	85,7	91,3	195,5	95,5	90,5
АКТГ плазмы, 8-9.00, пг/мл	20	83,3	95,8	41,71	94,4	88,9
АКТГ плазмы, 23-24.00, пг/мл	7	77,3	96	22,2	87,5	91
СКСМ, нмоль/сутки	187,6	82	90	118	94,4	94,1
Кортизол в слюне, 23-24.00, нмоль/л	-	-	-	8,16	90,1	87,5

Примечания к Таблице 13: ПЗ – пороговое значение показателя, Ч – чувствительность, С – специфичность.

Для выбора наиболее оптимального предиктора ремиссии БК через год после ТСА нами были проанализированы преимущества и недостатки использования данных послеоперационных лабораторных тестов.

Проведение исследования СКСМ, свободного кортизола в слюне, АКТГ плазмы и кортизола сыворотки в вечернее время в раннем послеоперационном периоде имело ряд ограничений. У пациентов с развитием клиники ВНН сбор суточной мочи прекращали в связи с началом терапии ГКС, кроме того, исследование было затруднено у пациентов с полиурией вследствие развития несахарного диабета после операции. Исследование кортизола сыворотки и АКТГ плазмы вечером также не было в полном объеме выполнено ряду пациентов с развитием ВНН и началом терапии ГКС. Исследование уровня свободного кортизола в слюне в раннем послеоперационном периоде не было достаточно информативным в связи с большим количеством высоких значений, превышающих предоперационные и не соответствующих клиническим данным и результатам оценки кортизола сыворотки. Это, вероятнее, было связано с контаминацией слюны кровью. Кроме того, у значительной части пациентов исследование было невозможно выполнить из-за недостаточного количества материала, что может быть объяснено сухостью во рту в связи с затруднением носового дыхания, а также с развитием несахарного диабета у некоторых больных.

С позиций оптимизации лечебно-диагностического процесса в качестве наиболее информативного послеоперационного прогностического критерия мы выбрали оценку кортизола сыворотки (утром) на 2-3 сутки после ТСА либо наличие клиники ВНН при невозможности оценки уровня кортизола на фоне заместительной терапии ГКС. Выбор данного показателя был обусловлен его высокими специфичностью и чувствительностью (сопоставимыми при оценке на 2-3 и 12-14 сутки), удобством забора для пациента и медицинского персонала, возможностью прогнозирования дальнейшего течения заболевания уже на 2-3 сутки после операции и снижением затрат за счет уменьшения сроков пребывания пациента в стационаре.

3.9. Перспективность комплексного обследования пациентов с болезнью Кушинга для прогнозирования ее ремиссии после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

С учетом представленных выше результатов изучения прогностической ценности исследуемых клинических, лабораторных и инструментальных показателей нами была предпринята попытка анализа возможного преимущества их комплексного использования. В качестве составляющих нового комплексного прогностического теста использованы наиболее оптимальные 2 предоперационных предиктора (результаты МРТ гипофиза и БДТ) и 1 послеоперационный (уровень кортизола сыворотки на 2-3 сутки после операции ≤ 388 нмоль/л или наличие ВНН) (Таблица 14).

Таблица 14 – Прогностическая информативность различных сочетаний предоперационных и послеоперационных предикторов ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

Сочетание предикторов*, n**	Частота ремиссии (%)
3 из 3-х предикторов (38/0)	100%
2 из 3-х предикторов (12/4)	75%
1 из 3-х предикторов (1/11)	9,1%
Ни одного предиктора (0/12)	0%

Примечания к Таблице 14:

* - оцениваемые предикторы ремиссии БК через год после ТСА:

- отсутствие инвазии аденомы и ее размер ≥ 3 мм по данным МРТ гипофиза;
- подавление кортизола сыворотки в пробе с 8 мг дексаметазона $\geq 74\%$;
- уровень кортизола сыворотки утром на 2-3 сутки после операции ≤ 388 нмоль/л/или наличие вторичной надпочечниковой недостаточности.

** - число пациентов в сопоставляемых группах (в числителе – 1 группа, в знаменателе – 2 группа).

Все три параметра одновременно регистрировали у 78 пациентов. У всех пациентов с наличием трех предикторов через год после ТСА имела место ремиссия БК. Вероятность ремиссии при наличии двух из трех критериев была значительно выше, чем при наличии одного из них – 75% и 9,1%, соответственно. Ни у одного пациента с отсутствием всех трех критериев не было выявлено ремиссии заболевания через год после операции (Таблица 14).

3.10. Клинические примеры результатов трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга при различном сочетании предикторов предлагаемого комплекса

Наличие всех трех предикторов ремиссии болезни Кушинга

Пример 1. Пациентка 57 лет, в течение 6 лет наблюдалась у эндокринолога с диагнозом СД тип 2 (на терапии пероральными сахароснижающими препаратами гликированный гемоглобин 7,6%) и ожирение (ИМТ 32 кг/м²), с осложнениями СД в виде диабетической полинейропатии нижних конечностей. Также в течение около 6 лет пациентка страдала АГ, на фоне комбинированной гипотензивной терапии АД около 140-150/80 мм рт. ст. При объективном осмотре: распределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, с истончением рук и ног за счет уменьшения их мышечной массы, лунообразное лицо с плеторой, «бычий горбик». Других осложнений и проявлений гиперкортицизма у пациентки не было. По результатам обследования не вызывал сомнений АКТГ-зависимый гиперкортицизм: кортизол сыворотки, вечером – 754,8 нмоль/л, АКТГ плазмы утром – 69 пг/мл, СКСМ – 745 нмоль/сут, МДТ – кортизол сыворотки 88 нмоль/л, кортизол слюны – 27,97 нмоль/л. Также было выполнено исследование уровня АКТГ плазмы вечером – 63 пг/мл, кортизола сыворотки утром – 662,5 нмоль/л. В БДТ произошло подавление кортизола сыворотки до 64,3 нмоль/л (на 90,4%). По результатам МРТ гипофиза с контрастированием была выявлена микроаденома размером 3 мм с отсутствием инвазивного роста. Пациентке для уточнения

диагноза была выполнена КПНКС, подтвержден центральный генез АКТГ-зависимого гиперкортицизма. На 2-3 сутки после ТСА у пациентки появились жалобы на умеренную общую слабость, по лабораторным данным не вызывала сомнения ВНН (кортизол сыворотки утром - 26,6 нмоль/л, вечером - 23,1 нмоль/л, АКТГ утром - 9,25 пг/мл, вечером - 3,46 пг/мл, СКСМ - 26,68 нмоль/сут, кортизол слюны не был выполнен в связи с недостаточным количеством материала). На 12-14 сутки при обследовании на фоне отмены ГКС была подтверждена ВНН: кортизол сыворотки утром - 25,9 нмоль/л, АКТГ плазмы утром 9,28 пг/мл, вследствие развития клиники острой ВНН на фоне отмены ГКС дальнейшего обследования не проводилось. В связи с недостаточным количеством материала ИГХИ проведено не было. Таким образом, у пациентки присутствовал весь комплекс благоприятных предикторов ремиссии БК после ТСА: степень подавления кортизола сыворотки в предоперационном БДТ $\geq 74\%$, образование гипофиза размером 3 мм без инвазивного роста по результатам МРТ, развитие ВНН на 2-3 сутки после операции. Через год у пациентки подтвердили ремиссию БК (которая сохраняется по настоящее время, спустя 3 года после операции).

Пример 2. Пациентка 29 лет, с клиническими проявлениями гиперкортицизма (со слов, в течение около года): ожирением (ИМТ 34,5 кг/м²) с отложением подкожно-жировой клетчатки на животе, боках, лице, появлением стрий багрового цвета на животе и бедрах, аменореей в течение года, а также АГ с эпизодическим повышением АД до 150-160/90 мм рт.ст. без постоянной гипотензивной терапии. При обследовании данных за другие осложнения и проявления гиперкортицизма не было. Пациентка терапии по поводу гиперкортицизма ранее не получала. По результатам обследования в клинике складывалось представление о БК: кортизол сыворотки вечером - 755,4 нмоль/л (утром - 1500 нмоль/л), АКТГ плазмы утром - 73,6 пг/мл, выраженное повышение уровня СКСМ - 5279,68 нмоль/сут, отсутствие подавления кортизола сыворотки в МДТ - 517 нмоль/л. По результатам БДТ произошло адекватное снижение уровня кортизола сыворотки до 145,04 нмоль/л (90,3%). По данным МРТ была выявлена микроаденома гипофиза размером 3,5 мм без инвазивного роста. С целью уточнения диагноза была проведена КПНКС,

результаты которой также свидетельствовали в пользу эутопической гиперпродукции АКТГ. Пациентке с представлением о БК выполнили ТСА. На 2-3 сутки после операции циркадность секреции кортизола была нарушена: кортизол сыворотки утром составил 384,4 нмоль/л, вечером - 405,7 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 43,14 пг/мл, вечером - 38,57 пг/мл, СКСМ - 331,52 нмоль/л, кортизол слюны в 24.00 - 9,12 нмоль/л. Однако на 10-14 сутки у пациентки был выявлен эуортицизм: циркадность секреции кортизола восстановилась – кортизол сыворотки утром 252,1 нмоль/л, вечером - 195,5 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 41,51 пг/мл, вечером - 40,86, СКСМ – 118 нмоль/сут. По результатам ИГХИ была подтверждена экспрессия АКТГ клетками опухоли, индекс пролиферации Ki-67 составил 2,7%. Через год после операции ремиссия БК сохранялась.

Пример 3. Мужчина 27 лет, с быстрым прогрессированием клинических проявлений гиперортицизма в течение нескольких лет: ожирением, выраженными стриями багрового цвета, остеопорозом с компрессионными переломами позвоночника, АГ, лабораторно подтвержденным АКТГ-зависимым гиперортицизмом (кортизол сыворотки утром - 743,7 нмоль/л, вечером - 874,35 нмоль/л, кортизол сыворотки в МДТ – 249 нмоль/л, АКТГ плазмы утром – 88 пг/мл, СКСМ - 820 нмоль/л, подавлением кортизола сыворотки в БДТ до 120,6 нмоль/л (83,8%), с микроаденомой гипофиза 4 мм без инвазивного роста по результатам МРТ гипофиза с контрастированием, данными в пользу БК по результатам КПНКС. После ТСА диагноз БК был подтвержден результатами ИГХИ операционного материала, ki-67 - 0,1%. На 2 сутки после операции были получены клинко-лабораторные данные в пользу ВНН: кортизол сыворотки в 8.00 – 76,1 нмоль/л, в 24.00 – 19,84 нмоль/л, однако отмечалось выраженное повышение уровня кортизола слюны в 24.00 до 102 нмоль/л. На 12-14 сутки после ТСА на фоне 24-часовой отмены ГКС у пациента выявили гиперортицизм: кортизол сыворотки в 8.00 был 886 нмоль/л, в 24.00 – 1104 нмоль/л, АКТГ плазмы в 8.00 – 41 пг/мл. В связи с малым количеством материала исследование кортизола слюны выполнено не было. С учетом сохраняющегося гиперортицизма и тяжести его проявлений, пациенту была начата терапия блокаторами стероидогенеза. Несмотря на наличие

гиперкортицизма на 12-14 сутки, на основании полученных пред- и послеоперационных данных, прогноз был благоприятным – присутствовали все три из 3-х благоприятных предикторов ремиссии БК. Действительно, гиперкортицизм сохранялся в течение 4 месяцев после ТСА, по истечении которых у пациента выявили отсроченную ВНН, была начата заместительная терапия ГКС, потребность в которой сохранялась и через год после операции. Необходимо отметить, что данных за гиперплазию коры надпочечников (как возможную причину отсроченной ремиссии БК) по результатам КТ с контрастированием, выполненной в предоперационном периоде, у пациента не было.

Наличие двух из 3-х предикторов ремиссии болезни Кушинга

Пример 1. Мужчина 66 лет, с длительным анамнезом проявлений гиперкортицизма (в течение около 5 лет): АГ, морбидным ожирением (с равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки), характерными для гиперкортицизма стриями, с гиперплазией коры надпочечников по результатам КТ. По результатам обследования складывалось представление об АКТГ-зависимом гиперкортицизме: кортизол сыворотки вечером – 324 нмоль/л (утром - 627,3 нмоль/л), нормальный уровень СКСМ – 162 нмоль/сут и кортизола слюны в 24.00 - 3,8 нмоль/л, отсутствие подавления кортизола сыворотки в МДТ - 164,1 нмоль/л, АКТГ плазмы утром – 53 пг/мл (вечером – 48 пг/мл). В БДТ уровень кортизола составил 42,86 нмоль/л (93,16%). По результатам МРТ гипофиза визуализация аденомы отсутствовала. Пациенту была выполнена КПНКС, получены данные в пользу БК. По результатам ПЭТ-КТ головного мозга с 18F-ФДГ был обнаружен очаг повышенного накопления РФП овальной формы скинтиграфическими размерами 6,9x12,9x7,6 мм. Во время выполнения ТСА была визуализирована аденома гипофиза, зафиксирована радикальность ее удаления. Диагноз БК был верифицирован на основании ИГХИ операционного материала. В связи с малым количеством материала оценить пролиферативную активность не представлялось возможным. На 2-3 сутки после операции отмечалась нормализация СКСМ - 199

нмоль/сутки, кортизол сыворотки утром был ближе к нижней границе нормы - 218,1 нмоль/л, однако циркадность секреции кортизола была нарушена – кортизол сыворотки в 24.00 составил 287,1 нмоль/л. Уровень АКТГ был в пределах нормы - 41,84 пг/мл в 8.00 и 39,2 пг/мл в 24.00, кортизол слюны в 24.00 был повышен до 10,75 нмоль/л. При обследовании на 10-14 сутки кортизол сыворотки в 24.00 был повышен до 487,2 нмоль/л, в 8.00 был на уровне 570,3 нмоль/л, СКСМ был в пределах нормы – 261,5 нмоль/сутки, однако выше в динамике по сравнению с обследованием на 2-3 сутки, кортизол слюны в 24.00 был повышен до 12,75 нмоль/л, уровень АКТГ плазмы в 8.00 был 41,84 пг/мл, в 24.00 – 37,2 пг/мл, по результатам пробы с 1 мг дексаметазона адекватного подавления секреции кортизола сыворотки не произошло – 185 нмоль/л. Пациенту была начата терапия блокаторами стероидогенеза. При обследовании через год пациент был включен во 2 группу (отсутствие ремиссии БК), когда поступил в центр на фоне терапии Кетоконазолом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

Пример 2. Пациентка 32 лет, с клиническими признаками гиперкортицизма, появившимися и нарастающими в течение около двух лет: ожирением (ИМТ 33,6 кг/м²) с отложением подкожно-жировой клетчатки на боках, животе, лице, с «бычьим горбиком», с АГ (на монотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина), НТГ, аменореей в течение 8 месяцев, стриями багрового цвета на животе и боках, остеопенией по данным денситометрии. По результатам предоперационного обследования не вызывало сомнений наличие АКТГ-зависимого гиперкортицизма: кортизол сыворотки вечером – 1073 нмоль/л (утром - 887,7 нмоль/л), АКТГ плазмы утром – 53 пг/мл (вечером -37 пг/мл), СКСМ – 1589 нмоль/сут, кортизол слюны в 23-24.00 - 21,76 нмоль/л, отсутствие подавления кортизола сыворотки в МДТ –883 нмоль/л, по данным БДТ – кортизол сыворотки снизился до 386,6 нмоль/л (степень подавления - 64%), уровень СКСМ в БДТ составил 77,8 нмоль/сут (подавление на 95,1%). По результатам МРТ гипофиза было выявлено образование 3 мм, без инвазивного роста. Пациентке была выполнена КПНКС, получены данные о БК. Во время выполнения ТСА была зафиксирована радикальность аденомэктомии. На 2 сутки после операции имели

место клинико-лабораторные данные в пользу ВНН: кортизол сыворотки утром снизился до 31,4 нмоль/л, АКТГ плазмы утром – до 1,4 пг/мл, пациентке была начата ЗГТ. На 10-14 сутки на фоне отмены ГКС подтвердилась ВНН (кортизол сыворотки утром - 42,11 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 11,84 пг/мл). В рассматриваемом случае имели место 2 из 3-х благоприятных предиктора ремиссии БК: данные МРТ гипофиза с контрастированием и снижение уровня кортизола менее порогового значения 388 нмоль/л на 2-3 сутки после операции. Через год после ТСА у пациентки имела место ремиссия БК.

Наличие одного из 3-х предикторов ремиссии болезни Кушинга

Пример 1. Молодая женщина 30 лет, с непродолжительным анамнезом гиперкортицизма (около 1 года), с быстрым прогрессированием его клинических симптомов, которые значительно влияли на качество ее жизни: перераспределением подкожно-жировой клетчатки с преимущественным отложением на животе и лице (при ИМТ 19 кг/м², регулярных многочасовых физических нагрузках, строгой диете), появлением гирсутизма с выраженным ростом пушковых и стержневых волос на щеках, подбородке, лбу, животе и плечах, багровых стрий на боках, а также НМЦ по типу опсоменореи. Других осложнений и проявлений гиперкортицизма у пациентки не было. По результатам амбулаторно выполненной КТ надпочечников патологии выявлено не было. Выполненное в клинике гормональное обследование подтвердило наличие АКТГ-зависимого синдрома Кушинга: кортизол сыворотки вечером был повышен до 992 нмоль/л, СКСМ - 2316,7 нмоль/сут, в МДТ отсутствовало адекватное подавление кортизола сыворотки, его уровень составил 765 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 38,58 нмоль/л. По данным МРТ гипофиза была выявлена аденома размерами 6 мм с инвазивным ростом. В предоперационном БДТ степень подавления кортизола сыворотки составила 43,9% (595 нмоль/л). Пациентке с целью уточнения диагноза была выполнена КПНКС с забором крови на АКТГ, результаты которой свидетельствовали в пользу БК. После тотальной ТСА на 2 сутки у пациентки

отмечалось развитии клинико-лабораторных признаки ВНН (кортизол сыворотки утром 51,29 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 5,48 пг/мл, однако кортизол в слюне был повышен до 402 нмоль/л, что мы связали с контаминацией слюны кровью), была начата заместительная терапия ГКС. На 12-14 сутки на фоне отмены ГКС имел место эуортицизм: кортизол сыворотки утром 158 нмоль/л и вечером - 104,7 нмоль/л, АКТГ плазмы утром 10,54 пг/мл вечером -10,02 пг/мл, СКСМ - 29,64 нмоль/сут, адекватное подавление кортизола сыворотки в МДТ – 30,66 нмоль/л. В связи с отсутствием клинических проявлений ВНН пациентке не была возобновлена ЗГТ, прием ГКС был рекомендован в стрессовых ситуациях. По результатам ИГХИ операционного материала была подтверждена экспрессия АКТГ подавляющим большинством клеток удаленного образования, индекс Ki-67 был выражено повышен – до 18,5%. Таким образом, в данном клиническом случае присутствовал лишь один из трех предикторов ремиссии БК после ТСА: ВНН, кортизол сыворотки менее 388 нмоль/л на 2-3 сутки после операции. Прогноз операции был сомнительный. Через полгода после ТСА имела место ремиссия БК, однако при обследовании через год ремиссия отсутствовала, пациентка была включена во 2 группу.

Пример 2. Женщина 53 лет, с длительностью анамнеза проявлений гиперкортицизма около 4 лет. Около 2 лет до изучаемого вмешательства (ТСА) на базе другого медицинского учреждения была выполнена правосторонняя адреналэктомия в связи с наличием образования надпочечника с представлением о синдроме Кушинга (кортикостероме). В послеоперационном периоде гиперкортицизм сохранялся. Из проявлений и осложнений гиперкортицизма имели место АГ (на многокомпонентной терапии АД около 150/90 мм рт.ст.), ожирение (ИМТ 35,4 кг/м²), стрии, характерные для гиперкортицизма, остеопения. По результатам обследования в клинике: кортизол сыворотки утром - 564,3 нмоль/л, вечером - 375,8 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 90,2 пг/мл, вечером - 67,58 нмоль/л, СКСМ в пределах нормы – 231 нмоль/л, отсутствие подавления кортизола сыворотки в МДТ – 448 нмоль/л, по результатам БДТ – кортизол сыворотки 251,4 нмоль/л (55,4%), СКСМ - 110,16 нмоль/сут (52,3%). По данным МРТ гипофиза с

контрастированием была выявлена микроаденома диаметром 2 мм без инвазивного роста, центральный генез АКТГ-зависимого гиперкортицизма был подтвержден результатами КПНКС. На 2 сутки после ТСА были получены клинические и лабораторные данные в пользу ВНН (кортизол сыворотки в 8.00 – 81 нмоль/л, в связи с инициацией терапии ГКС дальнейшего обследования не было выполнено). На 10-14 сутки на фоне 24-часовой отмены ГКС клинических признаков ВНН не было, согласно лабораторным данным выявили эукортицизм – кортизол сыворотки в 8.00 был 184 нмоль/л, в 24.00 – 122 нмоль/л, АКТГ плазмы в 8.00 – 43,84 пг/мл, в 24.00 – 40,38 пг/мл (пробу с 1 мг дексаметазона пациентке не выполнили). По результатам ИГХИ операционного материала экспрессии АКТГ выявлено не было, индекс пролиферации Ki-67 оценить было невозможно в связи с крайне малым количеством материала. Таким образом, из 3-х благоприятных предикторов ремиссии БК у пациентки присутствовал один (снижение кортизола сыворотки менее порогового значения на 2-3 сутки после операции), прогноз был сомнительный. При обследовании через 6 месяцев после операции имел место эукортицизм (СКСМ – 51 нмоль/сутки, кортизол сыворотки в 8.00 – 398 нмоль/л, в 24.00 – 92,9 нмоль/л, кортизол сыворотки в пробе с 1 мг дексаметазона – 34 нмоль/л), таким образом, несмотря на отсутствие иммуногистохимического подтверждения диагноза, складывалось представление о БК. Однако при обследовании через 1 год ремиссия БК у пациентки отсутствовала.

Пример 3. Пациентка 58 лет, с длительностью анамнеза гиперкортицизма около 8 лет. Перенесла левостороннюю адреналэктомию по поводу образования надпочечника с представлением о синдроме Кушинга на базе другого медицинского учреждения 2 года назад, после операции излечения не произошло. Данных за патологию правого надпочечника по результатам КТ с контрастированием не было. Из проявлений и осложнений гиперкортицизма – АГ и СД в течение 8 лет, остеопороз с компрессионным переломом позвоночника, ожирение (ИМТ 36,2 кг/м²), перераспределение подкожно-жировой ткани с отложением на животе, боках, верхней половине туловища и лице, багровые стрии, плетора. По результатам обследования до выполнения ТСА: кортизол сыворотки

утром - 751,2 нмоль/л, вечером - 483,3 нмоль/л, АКТГ плазмы утром – 58 пг/мл, вечером - 22,2 пг/мл, СКСМ в пределах референса - 156,6 нмоль/сут, отсутствие адекватного подавления кортизола сыворотки в МДТ – 569 нмоль/л, подавление кортизола сыворотки в БДТ до 33,23 нмоль/л (95,6%), полное подавление СКСМ в БДТ – 0 нмоль/сут (степень подавления – 100%). По данным МРТ гипофиза с контрастированием была выявлена аденома размерами 9 мм с инвазивным ростом. При обследовании на 2-3 сутки после ТСА отмечалось повышение уровня кортизола в крови утром – до 1397 нмоль/л, повышение уровня АКТГ плазмы в 8.00 – 83,5 пг/мл, в 24.00 – 50,5 пг/мл, кортизол суточной мочи был в пределах нормы - 356,4 нмоль/сутки, кортизол слюны в 24.00 – 7,24 нмоль/л. При обследовании на 12-14 сутки после операции нарушение циркадности секреции кортизола сохранялось: кортизол сыворотки утром был 886,2 нмоль/л, вечером - 684,9 нмоль/л (данные не включили в общий анализ в связи с выраженным расхождением с показателями других пациентов и сильным влиянием на анализ). В остальном отмечалась положительная динамика: уровень АКТГ плазмы в 8-9.00 и 23-24.00 был 62,59 и 27,33 пг/мл соответственно, СКСМ - 110,97 нмоль/сут, кортизол слюны - 3,6 нмоль/л (в пределах нормы). Пациентке выполнили пробу с 1 мг дексаметазона, по результатам которой было выявлено пограничное подавление кортизола сыворотки до 52,79 нмоль/л. У пациентки из 3 предикторов ремиссии БК присутствовал один – подавление кортизола сыворотки в БДТ $\geq 74\%$. Пациентка была выписана с рекомендациями о повторной госпитализации через 3 месяца. При повторном обследовании была выявлена ремиссия БК, которую подтвердили и при наблюдении через год после ТСА. Это был единственный случай ремиссии БК в группе пациентов с одним из 3-х благоприятных ее предикторов.

Отсутствие всех 3-х предикторов ремиссии болезни Кушинга

Примеры 1. Пациентка 22 лет, с множественными проявлениями гиперкортицизма: ожирением (ИМТ 33,4 кг/м²), перераспределением подкожно-жировой клетчатки с отложением на животе, боках, лунообразным лицом,

появлением «бычьего горбика», плеторой, гирсутизмом, выраженной лабильностью настроения, аменореей в течение около 2 лет, АГ на многокомпонентной гипотензивной терапии, НТГ, остеопорозом с компрессионным переломом позвоночника, гипокалиемией, дислипидемией. Данные проявления появились и нарастали в течение 5 лет. При обследовании в клинике не возникало сомнений в наличии АКТГ-зависимого гиперкортицизма: кортизол сыворотки утром – 1138 нмоль/л, вечером – 1006 нмоль/л, АКТГ плазмы утром – 213 пг/мл, СКСМ – 8740 нмоль/сут, при проведении БДТ кортизол сыворотки повысился по сравнению с фоновым до 1900 нмоль/л (таким образом, степень подавления кортизола сыворотки в пробе составила «-67%»). По результатам МРТ гипофиза с контрастированием была выявлена микроаденома размерами 5 мм с инвазивным ростом. С целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого синдрома была выполнена КПНКС, получены данные о БК. На 2-3 сутки после выполнения ТСА у пациентки имел место гиперкортицизм: кортизол сыворотки утром – 1583 нмоль/л, вечером – 1035 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 92,7 пг/мл, вечером - 58,06 пг/мл, СКСМ 219 нмоль/сут, кортизол слюны вечером – 24,22 нмоль/л. На 12-14 сутки гиперкортицизм сохранялся: кортизол сыворотки утром – 1667 нмоль/л, вечером – 1624 нмоль/л, АКТГ плазмы утром и вечером - 45,83 пг/мл и 38,87 пг/мл, соответственно. По результатам ИГХИ операционного материала было подтверждено наличие кортикотропиномы, индекс пролиферации Ki-67 был 1,24%. Таким образом, у пациентки отсутствовали все три предиктора ремиссии БК, прогноз был неблагоприятным. Несмотря на положительную динамику в виде снижения уровня АКТГ и СКСМ на 12-14 сутки после операции по сравнению с исследованием на 2-3 сутки, ремиссия БК отсутствовала, пациентке была начата терапия блокаторами стероидогенеза. Через 7 месяцев она перенесла повторную ТСА, диагноз БК был подтвержден на основании ИГХИ операционного материала, однако излечения также не наступило. По результатам МРТ гипофиза данных за остаточную ткань образования не было. В связи с тяжелым течением заболевания, пациентке в последующем была выполнена двусторонняя адреналэктомия.

Пример 2. Пациентка 67 лет, с осложнениями гиперкортицизма, представленными АГ, СД (около 7 лет наблюдалась с диагнозами гипертоническая болезнь и СД тип 2), ожирением с типичным для гиперкортицизма перераспределением подкожно-жировой клетчатки. По результатам КТ надпочечников с контрастированием было выявлено образование справа. При обследовании на предмет исключения гормональной его активности была заподозрена БК. В Центре по результатам гормонального обследования: кортизол сыворотки утром - 671,8 нмоль/л, вечером – 436 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 77,01 пг/мл, вечером - 80,6 пг/мл, свободный кортизол слюны, собранной в 23-24.00 - 8,99 нмоль/л, СКСМ – 498,6 нмоль/сут, МДТ – кортизол сыворотки 63,97 нмоль/л, по результатам БДТ – кортизол сыворотки - 243 нмоль/л (63,8%). По результатам МРТ гипофиза с контрастированием была выявлена макроаденома размерами 13 мм с инвазивным ростом. На 2-3 сутки после ТСА у больной сохранялся гиперкортицизм: кортизол сыворотки утром - 399,2 нмоль/л, вечером - 488,3 нмоль/л, АКТГ плазмы утром - 59,09 пг/мл, вечером - 57,06 пг/мл, повышение СКСМ до 1050,57 нмоль/сут. На 12-14 сутки отмечалась положительная динамика: кортизол сыворотки утром - 424,3 нмоль/л, вечером - 322,5 нмоль/л, АКТГ плазмы в утренние часы - 68,84 пг/мл, в вечерние часы - 67,01 пг/мл, нормализация уровня СКСМ – 204 нмоль/сутки, в пробе с 1 мг дексаметазона адекватного подавления кортизола сыворотки не произошло (64 нмоль/л). Прогноз у пациентки был неблагоприятный, все три предиктора ремиссии БК отсутствовали. Через год после операции пациентка была госпитализирована в Центр для обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения в связи с отсутствием ремиссии БК.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на большое количество предлагаемых различными авторами предикторов ремиссии БК после ТСА, проблема прогнозирования послеоперационного течения заболевания остается нерешенной. Единого мнения о выборе оптимального предиктора (либо их комбинации), времени его (их) оценки и интерпретации полученных данных обследования, нет. Также не существует общепринятого алгоритма ведения пациентов с БК после операции, который бы включал рекомендации по периодичности гормонального контроля и лечебной тактике в зависимости от полученных результатов. Особенно это касается ведения пациентов в течение первого года после операции.

Именно проблемой выбора тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде обусловлена актуальность поиска предикторов ремиссии БК после ТСА.

Необходимость как можно более быстрого купирования гиперкортицизма определяется тяжестью его проявлений и их дальнейшим прогрессированием при сохранении повышенного уровня кортизола после операции. В таких случаях некоторые центры практикуют как можно более раннее повторное нейрохирургическое вмешательство различного объема (от аденомэктомии до гемигипофизэктомии и гипофизэктомии) [17, 31, 34].

Известно, однако, что сохранение гиперкортицизма в раннем послеоперационном периоде не всегда свидетельствует об отсутствии ремиссии, она может возникнуть в более поздние сроки, спустя несколько месяцев, а иногда и через полгода после трансфеноидальной аденомэктомии [10, 42]. Так, в исследовании E. Valassi и соавторов, в котором приняли участие 620 пациентов с болезнью Кушинга, у 18% пациентов с сохранением гиперкортицизма (которые составляли 5,6% от общего числа пациентов) после операции при дальнейшем наблюдении, в среднем через 45 ± 53 дней, развилась ремиссия БК [10]. Этот факт объясняет принятую в других центрах выжидательную тактику ведения пациентов с БК после оперативного вмешательства [32, 42]. Механизм так называемого отсроченного снижения кортизола после операции не до конца изучен. В качестве

возможной причины авторы называют гиперплазию надпочечников, которая возникает под действием длительной стимуляции АКТГ, их автономизацию и продолжающуюся гиперпродукцию кортизола в течение некоторого периода времени после удаления кортикотропиномы [10]. Однако, с учетом того, что КТ либо МРТ надпочечников не являются обязательным методом обследования пациентов с болезнью Кушинга и проводятся не всем пациентам, подтвердить данное предположение затруднительно [10, 42].

В качестве одной из возможных причин отсроченной ремиссии БК также называют повреждение и последующий некроз остаточной опухоли гипофиза после ее резекции, что сопровождается выходом большого количества АКТГ в кровь [10]. Е. Valassi и соавторы выявили, что в группе пациентов с отсроченной ремиссией болезни Кушинга чаще не было патологического подтверждения кортикотропиномы, и предположили на основании этого, что клетки кортикотропиномы не были удалены во время операции, однако были повреждены, что привело к их последующему некрозу [10].

Среди пациентов, включенных в наше исследование, только у двоих наблюдалась так называемая отсроченная ремиссия болезни Кушинга: у 27-летнего мужчины через 4 месяца и у женщины 58 лет - через 3 месяца после ТСА. Оба случая описаны в клинических примерах. В нашем исследовании у пациента 27 лет в раннем послеоперационном периоде, несмотря на снижение уровня АКТГ в 2 раза по сравнению с предоперационными данными, отмечалось значительное повышение уровня СКСМ и кортизола сыворотки в динамике. КТ надпочечников с контрастированием до операции у этого пациента выполнена не была. С учетом полученных данных, мы предположили, что в данном случае, возможно, имела место гиперплазия надпочечников под действием их длительной стимуляции АКТГ. В отличие от первого случая, у пациентки 58 лет отмечалось нарастание уровня АКТГ плазмы после операции (83,5 пг/мл на 2-3 сутки) по сравнению с уровнем до операции (58 пг/мл). Возможно, повышение уровня АКТГ и сохранение гиперкортицизма в послеоперационном периоде у пациентки было связано с повреждением и некрозом остаточной опухоли гипофиза. Необходимо отметить,

что по результатам ИГХИ операционного материала подтверждение кортикотропиномы было в обоих случаях.

Многие исследователи продемонстрировали, что развитие ВНН после ТСА указывает на ремиссию гиперкортицизма [29, 31, 36, 41]. С другой стороны, известно, что развитие надпочечниковой недостаточности и снижение уровня кортизола сыворотки в первые дни после операции не гарантирует стойкую ремиссию заболевания в последующем [98, 104-106]. В исследовании А.М. Pereira и соавторов, включившем 80 пациентов с БК было выявлено, что наличие ВНН (со снижением кортизола сыворотки менее 138 нмоль/л) при оценке через 2 недели после операции предсказывало ремиссию БК с чувствительностью 84% и специфичностью 79%: ремиссия БК была у 86% пациентов (43 из 50) с ВНН и у 27% (8 из 30) с отсутствием ВНН [42]. Согласно данным, полученным в нашей работе, у 93,1% пациентов с ВНН на 2-3 и у 96,4% пациентов с ВНН на 12-14 сутки после операции, ремиссия БК сохранялась в течение всего срока наблюдения. У 4 пациентов с ВНН на 2-3 сутки и у 2 пациентов с ВНН на 12-14 сутки через год после операции ремиссия БК отсутствовала.

Среди причин возобновления гиперкортицизма после периода надпочечниковой недостаточности L.S. Blevins Jr. и соавторы назвали отсутствие радикального удаления кортикотропиномы: при ее резекции уровень АКТГ первоначально снижается, даже в случае наличия остаточных клеток, что может быть не обнаружено во время операции. В связи с этим надпочечники, «привыкшие» к длительной гиперстимуляции АКТГ, могут не реагировать на воздействие более низких его концентраций, и продукция кортизола резко падает. В дальнейшем чувствительность надпочечников к АКТГ восстанавливается, кроме того, оставшиеся клетки кортикотропиномы продолжают делиться и секретируют все больше АКТГ, и за периодом гипокортицизма следует возобновление гиперкортицизма [99]. Длительность надпочечниковой недостаточности после операции у разных пациентов значительно отличается. Вероятно, это может быть объяснено биологической активностью оставшихся клеток кортикотропиномы и скоростью их дальнейшего продолженного роста. Так, P. Vansal и соавторы в своем

исследовании предположили, что более короткая длительность ВНН может быть проявлением раннего восстановления автономности остаточных клеток опухоли, в то время как продолжительный период послеоперационной ВНН свидетельствует о более медленном нормальном КРГ-стимулированном восстановлении функционирования интактных кортикотрофов в случаях отсутствия остаточной опухолевой ткани [54].

Таким образом, как наличие гиперкортицизма в раннем послеоперационном периоде не может свидетельствовать о сохранении заболевания, так и развитие ВНН в первые дни после ТСА не всегда является признаком его ремиссии.

Помимо такого классического предиктора развития стойкой ремиссии БК, как ВНН в раннем послеоперационном периоде, мы изучили и другие данные пред- и послеоперационного обследования пациентов с БК. Оказалось, что возраст и пол пациентов, длительность анамнеза гиперкортицизма, а также предшествующее лечение (включая хирургическое и медикаментозное) не отличались в группах пациентов с ремиссией БК и ее отсутствием. Подобные результаты были получены подавляющим большинством исследователей [20, 37, 38, 86, 94, 95].

Из изученных нами клинических проявлений и осложнений гиперкортицизма, только наличие гипокалиемии и характерных для заболевания стрий было ассоциировано с результатами ТСА. Так, наличие гипокалиемии являлось предиктором отсутствия ремиссии болезни Кушинга после операции: из 11 пациентов с гипокалиемией ремиссия БК после ТСА имела место в 27,3%, тогда как из 90 пациентов с нормокалиемией – в 66,7%. Отсутствие стрий выступало в роли благоприятного прогностического признака: ремиссию БК диагностировали у 17 из 20 (85%) пациентов с отсутствием типичных стрий и у 46 из 81 (56,8%) пациента со стриями. Возможно, это связано с тем, что гипокалиемия является признаком более тяжелого течения заболевания и, как следствие, более высокой биологической активности кортикотропиномы. Действительно, медиана предоперационного свободного кортизола в суточной моче была значительно выше в группе пациентов с гипокалиемией (1453,5 нмоль/сут) по сравнению с теми, у кого уровень калия был в пределах нормы (603 нмоль/сут) ($p < 0,05$). У пациентов с

отсутствием типичных для гиперкортицизма стрий медиана свободного кортизола с суточной мочой также была несколько ниже, чем у пациентов с наличием стрий, однако различия не были достоверными (495,75 нмоль/сут и 684,2 нмоль/сут соответственно, $p > 0,05$). Вероятно, отсутствие стрий может указывать на менее тяжелое течение гиперкортицизма.

Данных о возможности использования клинических проявлений и осложнений заболевания в качестве предикторов ремиссии БК после ТСА в литературе мы не нашли. В связи с недостаточно оптимальными чувствительностью или специфичностью в прогнозировании ремиссии БК (отсутствие гипокалиемии – 95,2% и 21,1%, отсутствие стрий – 27% и 91,2%, соответственно) самостоятельное использование этих признаков сомнительно.

Как и в работах других авторов [31, 37, 39], предоперационные показатели секреции кортизола и АКТГ (кортизол сыворотки утром и вечером, АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ, свободный кортизол слюны, результаты МДТ) в нашем исследовании не влияли на прогноз после ТСА, результаты были сопоставимы в группах пациентов с ремиссией БК и с ее отсутствием.

Нами были проанализированы результаты МРТ гипофиза с контрастированием у пациентов с ремиссией БК и ее отсутствием. Размер аденомы гипофиза не оказывал влияния на прогноз, что находится в соответствии с данными, опубликованными в литературе [14, 36, 55, 100]. Инвазивный рост аденомы, независимо от размера, являлся предиктором отсутствия ремиссии БК. Согласно полученным нами данным, из 75 пациентов без инвазии аденомы гипофиза в кавернозный синус ремиссию БК выявили у 58 (77,3%), в то время как наличие инвазивного роста уменьшало процент пациентов с ремиссией до 12,5% (3 из 24). Наличие инвазии аденомы в кавернозный синус предсказывало отсутствие ремиссии БК с чувствительностью 55,3% и специфичностью 95% ($\chi^2 = 29,6$, $p < 0,001$). Эти результаты были сопоставимы с данными других исследователей [25, 26, 154]. Так, в исследовании М.С. Machado и соавторов, проведенном в 2016 г. и включившем 317 пациентов с БК, больные с ремиссией БК имели инвазию только в 1,1% случаев [26/19]. В 2009 году Fomekong E. с соавторами представили

результаты послеоперационного обследования 40 пациентов с БК: 12 имели макроаденому размерами от 10 до 25 мм, 25 - микроаденому размерами от 3 до 9 мм, в 3 случаях образование не визуализировалось. Необычным, на первый взгляд, являлось то, что ремиссия в группе пациентов с макроаденомами была выше и составила 92%, по сравнению с микроаденомами - 84%. Анализ представленных данных показал, что число пациентов с инвазией было выше в группе пациентов с микроаденомами, по сравнению с макроаденомами: только у одного пациента с макроаденомой был инвазивный рост, в последующем у него отсутствовала ремиссия. Из 25 пациентов с микроаденомой инвазивный рост в кавернозный синус был в 3 случаях, включая аденому размерами 3 мм. Ремиссия отсутствовала также у всех пациентов (3) с невизуализированной по данным МРТ гипофиза аденомой [25].

В настоящей работе мы оценили прогностическую значимость размера аденомы гипофиза в случае отсутствия ее инвазивного роста. С помощью ROC-анализа была получена оптимальная точка отсечения для размера аденомы гипофиза в прогнозировании ремиссии БК – она составила 3 мм. Из 50 пациентов с размером аденомы гипофиза 3 мм и более ремиссия БК имела место у 47 (94%), в том числе, и у всех 10 пациентов с макроаденомами (максимальный размер аденомы был 22 мм). Из 25 пациентов с размером образования менее 3 мм ремиссию БК диагностировали у 11 (44%), в том числе, у 2-х из 5 пациентов с отсутствием визуализации аденомы гипофиза. Таким образом, согласно полученным нами данным, размер аденомы гипофиза 3 мм и более при отсутствии ее инвазивного роста может быть использован в качестве предиктора ремиссии БК с чувствительностью и специфичностью 82,76% и 81,25%, соответственно.

Исследований, в которых бы проводился анализ влияния размера аденомы гипофиза без инвазии на исход операции или изучалась бы связь исходов операции у пациентов с микроаденомой и ее размеров, мы не нашли. Данных о неблагоприятном влиянии на прогноз после ТСА малого размера микроаденомы (в нашем исследовании – менее 3 мм) мы также не встретили. Несмотря на это, наши результаты находятся в соответствии с данными других авторов, которые выявили,

что отсутствие визуализации аденомы гипофиза являлось предиктором неблагоприятного прогноза после ТСА. Известно, что аденомы очень малого размера (к которым можно отнести образования менее 3 мм) могут быть не обнаружены при МРТ. Это зависит от разрешающей способности аппарата МРТ, от толщины срезов, от квалификации специалиста МРТ. Так, в исследовании F.E. Keskin и соавторов были проанализированы данные МРТ гипофиза 82 пациентов с БК, напряженность магнитного поля томографа была 1,5 Тл. Отсутствие визуализации аденомы авторы назвали одним из предикторов отсутствия ремиссии БК. Первоначальные результаты ТСА оценивали через 3 месяца после операции. Ремиссия была подтверждена у 17 из 19 пациентов с макроаденомами, у 34 из 50 пациентов с микроаденомами, и у 8 из 13 пациентов с невизуализируемыми аденомами. При последующем наблюдении частота возобновления гиперкортицизма была выше в группе пациентов с невизуализируемой аденомой и составила 22,4% по сравнению с 5,2% у пациентов с макроаденомой и 17,1% - с микроаденомой [107]. В работе E. Fomekong и соавторов у всех 3 пациентов с невизуализируемой аденомой гипофиза отсутствовала ремиссия БК после аденомэктомии. Размеры аденомы гипофиза в этой работе также оценивали с использованием томографа напряженностью магнитного поля 1,5 Тл [25]. Возможно, выполнение МРТ с использованием сверхвысокопольного томографа (напряженность магнитного поля более 1,5Тл), позволило бы визуализировать аденомы у этих пациентов. Напряженность магнитного поля томографа в нашем исследовании была 3 Тл.

В качестве объяснения более редкой ремиссии БК у пациентов с аденомой гипофиза менее 3 мм можно предположить трудности обнаружения такого маленького образования во время операции и, соответственно, его радикального удаления. Также можно предположить наличие сразу нескольких кортикотропином, которые могут быть не визуализированы в связи с их малыми размерами. Случаи множественных аденом гипофиза описаны в литературе, чаще это образования менее 3 мм, которые могут продуцировать различные гормоны либо быть гормонально неактивными [155-157]. Опубликованы данные и о

возможности существования одновременно нескольких АКТГ-секретирующих аденом гипофиза, одна из которых может быть первоначально не визуализирована по результатам МРТ гипофиза с контрастированием, а найдена интраоперационно. В некоторых случаях такую аденому выявляют после операции при повторной МРТ, выполненной при обследовании по поводу отсутствия ремиссии заболевания [93, 158-160]. В исследовании J. Ри и соавторов был описан клинический случай пациентки 50 лет с БК, аденомой гипофиза справа размерами 5 мм по результатам МРТ гипофиза с контрастированием. Однако интраоперационно у пациентки наряду с аденомой в правой половине гипофиза была обнаружена аденома размерами 3 мм слева, которая также была удалена. На основании ИГХИ операционного материала было подтверждено, что у пациентки имели место 2 изолированные кортикотропиномы [160]. В работе J.Y. Song и соавторов был описан клинический случай пациента 17 лет с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом, у которого по результатам МРТ гипофиза была выявлена аденома слева диаметром 8 мм, однако после ее трансфеноидального удаления излечения не произошло, несмотря на патологическое подтверждение кортикотропиномы и интраоперационные данные о радикальной резекции образования. Спустя 6 месяцев по результатам повторной МРТ гипофиза с контрастированием было выявлено образование 9 мм в правой половине гипофиза, которое не было визуализировано ранее. После удаления образования у пациента наступила стойкая ремиссия гиперкортицизма. ИГХИ подтвердило экспрессию АКТГ клетками удаленной аденомы [93].

Ранее нами были получены данные о перспективности использования метода ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ у пациентов с отсутствием визуализации образования гипофиза по данным МРТ (МРТ-негативные образования) [161]. Возможно, также будет перспективно использование данного метода у пациентов с сохранением гиперкортицизма после ТСА при иммуногистохимическом подтверждении диагноза и отсутствии визуализации остаточной опухоли либо ее продолженного роста по результатам МРТ для исключения наличия второй МР-негативной аденомы, либо остаточной ткани кортикотропиномы.

Отсутствие ремиссии заболевания после ТСА может определяться не только характером роста аденомы гипофиза и ее размером, которые в большей степени определяют возможность радикального удаления, но и ее биологическими особенностями. Известно, что биологическое поведение кортикотропином значительно отличается у разных пациентов. Отражением этого поведения являются в определенной степени размер и инвазия аденомы, однако эта корреляция не всегда прослеживается [26, 116].

Полученные нами данные показали, что ни наличие экспрессии АКТГ удаленным образованием гипофиза, ни высокий индекс пролиферации Ki-67 не являлись предикторами ремиссии БК через год после операции. Аналогичные результаты были получены и некоторыми другими авторами [14, 54-57, 106], однако эти данные противоречивы [10, 17, 51-53, 114, 162]. Так, в исследовании А.М. Лапшиной медиана индекса пролиферации Ki-67 была значимо выше у пациентов с отсутствием ремиссии БК (15 больных) по сравнению с пациентами с ремиссией (30 больных), составив 0,16% и 0,13% соответственно ($p=0,02$). Наблюдение за пациентами после удаления кортикотропиномы проводилось в течение периода времени от 10 месяцев до 4 лет [162].

Нами также была проанализирована возможность использования порогового уровня $Ki-67 \geq 3\%$, как одного из неблагоприятных предикторов продолженного роста аденомы после ее удаления [116, 163], однако подтвердить это предположение нам не удалось. В нашем исследовании процент ремиссии в группах пациентов с $Ki-67 \geq 3\%$ и $<3\%$ не отличался: 70,5% в группе пациентов с уровнем $ki-67 < 3$ и 68% у пациентов с уровнем $ki-67 \geq 3$. Вероятно, требуется более длительное наблюдение за пациентами после ТСА для получения данных о возможности использования показателя индекса пролиферации Ki-67 в прогнозировании ремиссии БК.

Отсутствие влияния иммуногистохимического подтверждения кортикотропиномы на послеоперационный прогноз в нашей работе, вероятно, было связано с тем, что мы, как и другие авторы, получившие аналогичные результаты [14, 54, 55], включили в исследование только пациентов с подтвержденным после

операции диагнозом БК (на основании иммуногистохимического подтверждения кортикотропиномы либо клинико-лабораторных данных о ремиссии гиперкортицизма в течение как минимум 6 месяцев после операции у пациентов без иммуногистохимического подтверждения кортикотропиномы). Однако согласно результатам других исследователей, иммуногистохимическое подтверждение кортикотропиномы выступало в роли предиктора ремиссии БК после операции [10, 17, 51-53]. Это может быть связано с различием в критериях включения в исследование. Так, E. Valassi и соавторы в свою работу включили всех пациентов, которые перенесли ТСА с представлением о БК. В группе пациентов с отсутствием эффекта от оперативного вмешательства и сохранением гиперкортицизма сразу после операции и при последующем наблюдении наличие кортикотропиномы по данным ИГХИ было в 49%, тогда как у больных с начальной ремиссией этот показатель был существенно выше и составил 85%, а у пациентов с отсроченной ремиссией – 68% ($p < 0,001$). Таким образом, диагноз БК не был подтвержден у половины пациентов с сохранением гиперкортицизма после операции [10].

Согласно данным M.C. Machado и соавторов, одним из предлагаемых механизмов формирования БК является снижение отдельными кортикостероидами экспрессии рецепторов к кортизолу и нарушение, таким образом, регулирования секреции АКТГ по механизму обратной связи [26]. Сочетание этого механизма с нарушением процессов пролиферации, по мнению авторов, может приводить к возникновению кортикотропиномы [26]. Вместе с этим, кортикотропиномы сохраняют способность к экспрессии рецепторов к кортизолу, что и лежит в основе большого дексаметазонового теста. Однако, учитывая широкий диапазон степени подавления кортизола в БДТ, очевидно, что плотность рецепторов к глюкокортикоидам или их функциональная активность у различных аденом разная. Необходимо отметить, что степень подавления кортизола сыворотки в пробе с БДТ не всегда имеет корреляцию с размером аденомы. Согласно данным J.W. Findling и J.L. Doppman от 1994 г., адекватное подавление кортизола сыворотки в БДТ может отсутствовать у пациентов с АКТГ-секретирующими макроаденомами

[115]. Однако в других исследованиях разницы в степени подавления кортизола в БДТ у пациентов с макро- и микроаденомами выявлено не было. Так, в работе М.С. Machado и соавторов степень супрессии кортизола сыворотки в БДТ у 92 пациентов с микроаденомами составила $72.7 \pm 23.3\%$, у 16 пациентов с макроаденомами - $72.8 \pm 24.5\%$, что было сопоставимо [26].

На основании этих данных мы предположили, что БДТ может отражать биологические особенности кортикотропиномы, и, как следствие, его результаты могут прогнозировать исходы оперативного вмешательства у пациентов с БК. Согласно нашей гипотезе, результаты БДТ зависят от экспрессии клетками аденомы рецепторов к глюкокортикоидам или функциональной активности последних и демонстрируют способность опухоли находиться под контролем «отрицательной обратной связи». Таким образом, чем более выражено подавление кортизола в БДТ, тем меньше автономность опухоли и меньше вероятность рецидива или продолженного роста оставшихся единичных клеток аденомы гипофиза после ТСА. В нашем исследовании мы сравнили результаты предоперационного БДТ у пациентов с ремиссией гиперкортицизма после операции и ее отсутствием.

Согласно полученным нами данным, степень подавления секреции кортизола сыворотки в БДТ была существенно выше у пациентов с ремиссией БК через год после операции, по сравнению с теми, у кого сохранялся гиперкортицизм. Пороговое значение степени супрессии кортизола сыворотки в пробе в прогнозировании ремиссии БК составило $\geq 74\%$, с чувствительностью 86,8% и специфичностью 84%. Из 50 пациентов с супрессией кортизола сыворотки в БДТ $\geq 74\%$ ремиссия БК через год после ТСА была выявлена у 46. У 28 пациентов подавление кортизола сыворотки в БДТ было меньше, чем на 74%. Из них ремиссия БК была подтверждена лишь у семи. Полученные результаты подтвердили наше предположение о том, что результаты БДТ могут отражать биологические особенности кортикотропиномы.

В исследовании Е.И. Маровой и соавторов, включившем 84 пациента с БК, перенесших ТСА, также были проанализированы результаты БДТ в группах

больных с ремиссией БК и ее отсутствием. Значимой разницы в показателях кортизола сыворотки и степени его подавления в пробе в обеих группах выявлено не было - в среднем, они составили 219 нмоль/л (78,2%) у пациентов с ремиссией БК и 154 нмоль/л (82,3%) у пациентов с ее отсутствием ($p>0,05$) [20]. В качестве возможной причины отличий в полученных авторами и нами данных можно предположить разницу в характеристиках сопоставляемых групп. Евгения Ивановна и соавторы сравнили результаты БДТ у пациентов с ремиссией гиперкортицизма в ранние сроки после ТСА (на 1-13 сутки) и пациентов с отсутствием эффекта от проведенной операции и сохраняющимся гиперкортицизмом. В нашем исследовании деление пациентов на группы мы осуществили в зависимости от результатов обследования через год после операции. Других работ, в которых была оценена возможность использования результатов предоперационного БДТ в прогнозировании ремиссии БК после ТСА, мы не нашли.

В настоящее время идет поиск молекулярных механизмов, определяющих течение кортикотропиномы [117-127]. Большинство АКТГ-секретирующих аденом являются спорадическими [117-120]. Их развитие и биологическое поведение могут определяться различными соматическими мутациями [117-125]. Одной из таких мутаций, описанных в кортикотропиномах, является мутация в гене, кодирующем убиквитинин специфическую протеазу 8 (USP8) [121-126]. В 2015 г. M. Reincke и соавторы сообщили, что при проведении экзомного секвенирования в 4 (40%) из 10 АКТГ-секретирующих аденом были обнаружены соматические мутации в гене USP8 [121]. По данным других авторов, частота мутаций в гене USP8 в АКТГ-секретирующих аденомах может превышать 50% [122]. Так в исследовании Z. Y. Ma и соавторов, они были выявлены у 75 (62%) из 120 пациентов с БК [122]. У пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими другие гормоны, мутаций в гене USP8 обнаружено не было [123]. Показано, что белок USP8 обладает деубиквитиназной активностью и ингибирует лизосомальную деградацию рецептора эпидермального фактора роста [121]. Соматические мутации в гене, кодирующем USP8, нарушают связывание ингибирующих белков 14-3-3, что приводит к усилению деубиквитинирования рецептора эпидермального

фактора роста, индукции транскрипции проопиомеланокортина и секреции АКТГ [121]. Было высказано предположение, что соматические мутации гена USP8 в кортикотропинах могут определять их биологическое поведение [122-124]. Однако результаты исследований оказались противоречивыми [122-126]. Так в работе L.G. Perez-Rivas и соавторов было показано, что у женщин с мутациями в гене USP8 размеры кортикотропиномы были больше, чем у остальных пациентов, включая мужчин с мутациями в этом гене [124]. А согласно данным двух других групп авторов размеры аденомы гипофиза были меньше у пациентов с мутациями в гене USP8 [122, 125]. Существенной разницы в показателях базальной секреции кортизола и АКТГ у пациентов с мутациями в гене USP8 и их отсутствием выявлено не было [125, 126]. F.R. Faucz и соавторы изучили результаты оперативного вмешательства у 42 пациентов с БК. В 13 случаях были выявлены мутации в гене USP8. Несмотря на отсутствие отличий в показателях СКСМ, АКТГ плазмы, кортизола сыворотки вечером, данных МРТ, включавших размер и характер роста аденомы, количество пациентов без ремиссии гиперкортицизма после ТСА было значительно выше в группе пациентов с подтвержденной USP8 мутацией (46,2% vs 10,3%) ($p=0,009$). Наблюдение проводилось в среднем в течение 17 месяцев после операции [126]. Учитывая данные F.R. Faucz и соавторов, можно предположить, что наличие USP8 мутации может влиять на биологическое поведение опухоли и определять её способность к рецидиву (образование опухоли *de novo* либо продолженный рост оставшихся опухолевых кортикотрофов) [126]. Некоторые авторы в своих работах указывают на возможную связь мутаций в гене USP8 с резистентностью кортикотропиномы к воздействию эндогенного кортизола по механизму обратной связи [164]. Возможно, существует корреляция между наличием USP8 мутации и ответом кортикотропиномы на БДТ. Необходимы дальнейшие исследования, посвящённые оценке вклада USP8 мутаций в биологическое поведение кортикотропином.

Что касается результатов раннего послеоперационного лабораторного обследования (а именно, показателей секреции АКТГ и кортизола), нами, как и большинством авторов [10, 20, 30-32, 34-37, 40, 45, 46, 47, 108] были получены

данные, подтверждающие возможность их использования в прогнозировании ремиссии БК. По данным литературы, наиболее часто оценка предикторов ремиссии БК проводилась в первые сутки [31, 34, 41], а также через 2 недели после удаления кортикотропиномы [10, 35], поэтому и в нашей работе мы сопоставили результаты обследования, полученные на 2-3 и 12-14 сутки у пациентов с ремиссией БК и ее отсутствием. Показатели кортизола сыворотки и АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ на 2-3 и на 12-14 сутки после операции обладали сопоставимой информативностью в прогнозировании ремиссии БК (Таблица 13).

Полученные нами пороговые значения кортизола сыворотки утром в послеоперационном периоде были выше, чем наиболее часто предлагаемые в литературе [28-31, 40-42], и составили 388 нмоль/л на 2-3 сутки (со специфичностью 75,9% и чувствительностью 94,9%) и 417,7 нмоль/л на 12-14 сутки (со специфичностью 87% и чувствительностью 96,4%). В отличие от других работ, выбор пороговых показателей был осуществлен нами с учетом не только оптимальной специфичности, но и чувствительности. Учитывая то, что полученные нами пороговые значения оказались значительно выше тех, которые указаны в литературе, мы проанализировали специфичность и чувствительность пороговых значений кортизола сыворотки утром, наиболее часто предлагаемых другими авторами, а именно: 50 нмоль/л [29, 31, 41] и 140 нмоль/л [28, 40, 42]. Для точки разделения кортизола сыворотки на 2-3 сутки после ТСА 50 нмоль/л чувствительность и специфичность в прогнозировании ремиссии БК оказались 53,8% и 100%, а на 12-14 сутки – 57% и 100% соответственно. Для порогового значения 140 нмоль/л на 2-3 сутки – 76,6% и 89,7%, на 12-14 сутки – 75% и 100% соответственно.

Полученные нами данные не противоречили результатам других исследователей. Так, в работе Н. Nameed и соавторов от 2013 г, пороговое значение кортизола сыворотки менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л) в раннем послеоперационном периоде было указано авторами, как наиболее оптимальное в прогнозировании ремиссии БК. Однако, при анализе данной статьи было выявлено, что ремиссия имела место не только у всех 13 пациентов с уровнем кортизола менее 2 мкг/дл (55

нмоль/л), но также и у всех 6 пациентов с уровнем кортизола от 2,1 до 4,9 мкг/дл (55-138 нмоль/л), у 6 из 7 пациентов с кортизолом сыворотки 5-9,9 мкг/дл (138-275 нмоль/л) и 3 из 8 с кортизолом сыворотки более 10 мкг/дл (275 нмоль/л). Таким образом, точка разделения 138 нмоль/л также обладала 100% специфичностью в прогнозировании ремиссии БК, как и точка разделения 55 нмоль/л, однако ее чувствительность была выше. При пороговом значении 55 нмоль/л – чувствительность и специфичность в прогнозировании ремиссии БК составили 100 и 68% соответственно, наиболее оптимальным порогом была бы точка разделения 275 нмоль/л – специфичность и чувствительность составили бы в этом случае 83% и 88% [31]. Таким образом, более низкие пороговые значения кортизола сыворотки обладают очень высокой специфичностью, но значительно уступают в чувствительности, что может ограничивать их применение в клинической практике. Выбор более высоких точек разделения позволяет получить оптимальное сочетание специфичности и чувствительности метода.

Нами были получены пороговые значения АКТГ плазмы утром на 2-3 и 12-14 сутки после операции в прогнозировании ремиссии БК: они составили 20 пг/мл и 41,71 пг/мл соответственно, с чувствительностью и специфичностью 83,3% и 95,8% на 2-3 сутки и 94,4% и 88,9% на 12-14 сутки после ТСА.

Уровень кортизола плазмы вечером в раннем послеоперационном периоде также существенно отличался в группах пациентов с ремиссией БК и ее отсутствием. Пороговое его значение в предикции ремиссии заболевания при оценке на 2-3 сутки составило 133,9 нмоль/л (с 85,7% чувствительностью и 91,3% специфичностью), на 12-14 сутки – 195,5 нмоль/л (с 95,5% чувствительностью и 90,5% специфичностью). В исследовании A.G. Ambrogio и соавторов от 2017 года, включившем 56 пациентов с БК, кортизол сыворотки в 24.00 был также существенно ниже у пациентов с ремиссией БК (1.43 ± 0.228 мг/дл и 3.00 ± 1.104 мг/дл, соответственно), однако пороговые значения для показателя авторы не указали [16].

Оценка АКТГ плазмы вечером в раннем послеоперационном периоде, согласно нашим результатам, также обладала прогностической ценностью в отношении

ремиссии БК после ТСА: при уровне ≤ 7 пг/мл на 2-3 сутки - с 77,3% чувствительностью и 96% специфичностью, $\leq 22,2$ пг/мл на 12-14 сутки – с 87,5% чувствительностью и 91% специфичностью, соответственно. Е.Ю. Надеждина и соавторы в своем исследовании, как и мы, получили значимую разницу в уровне АКТГ плазмы вечером у пациентов с ремиссией БК после ТСА и ее отсутствием: медианы показателя составили 2,5 пг/мл и 15 пг/мл соответственно ($p < 0,001$) [39].

СКСМ был значимо ниже у пациентов с ремиссией гиперкортицизма по сравнению с ее отсутствием. При пороговом значении $\leq 187,6$ нмоль/сут на 2-3 сутки после операции чувствительность и специфичность метода в прогнозировании ремиссии БК составили 82% и 90%, при пороговом значении $\leq 195,5$ нмоль/сут на 12-14 сутки – 95,5% и 90,5%, соответственно. Данные о возможности применения исследования СКСМ в послеоперационном периоде в литературе ограничены. В исследовании N. Sonino и соавторов от 2015 года, включившем 103 пациента с БК, уровень СКСМ менее 55 нмоль/сут был ассоциирован с благоприятным прогнозом после ТСА – у 11,1% пациентов при наблюдении в течение 2 лет отсутствовала ремиссия БК, тогда как при повышении СКСМ более 96 нмоль/сутки – ремиссия БК отсутствовала у 36%, однако специфичность и чувствительность метода авторы не указали. Кроме того, исследование проводили через 1-2 месяца после операции [37].

Необходимо отметить, что, несмотря на высокие показатели специфичности и чувствительности, оценка АКТГ плазмы и кортизола сыворотки в вечернее время, а также проведение исследования СКСМ имели ряд ограничений. Так, у части пациентов с ВНН исследование не было выполнено в связи с началом терапии ГКС, а у пациентов с полиурией вследствие несахарного диабета исследование СКСМ нельзя считать информативным.

Нами были проанализированы возможности использования оценки свободного кортизола в слюне, собранной в 23-24.00 в раннем послеоперационном периоде (на 2-3 и 12-14 сутки) в прогнозировании ремиссии БК. При анализе полученных данных мы получили большое количество высоких значений кортизола слюны, собранной на 2-3 сутки после ТСА. Вероятно, это связано с контаминацией слюны

кровью, учитывая особенности выполнения доступа при ТСА. Кроме этого, мы столкнулись со сложностями в заборе материала из-за часто присутствующей у пациентов после операции сухостью во рту (связанной с затруднением дыхания через нос, а также с развитием несахарного диабета у части больных). Все эти особенности, таким образом, ограничивают использование данного показателя на 2-3 сутки в предикции ремиссии БК. На 12-14 сутки данный метод может быть использован для оценки прогноза ремиссии БК, однако, скорее, как вспомогательный, с учетом уровня кортизола сыворотки.

Учитывая полученные данные, в качестве наиболее оптимального раннего послеоперационного лабораторного предиктора ремиссии БК нами был выбран кортизол сыворотки на 2-3 сутки после операции. Преимуществом этого метода является его высокая информативность, а также возможность прогнозирования исхода сразу после выполнения ТСА в рамках одной госпитализации без увеличения её сроков.

С целью повышения информативности отдельных предикторов ремиссии БК после ТСА некоторые авторы предлагают использование их комбинации. При анализе литературных данных было выявлено, что такие попытки предпринимаются редко, и авторы, как правило, используют сочетание послеоперационных показателей: АКТГ плазмы и кортизола сыворотки [20, 32], либо сочетание фонового уровня кортизола и результатов послеоперационной пробы (АКТГ плазмы по данным теста с КРГ и уровня кортизола сыворотки до теста) [28]. Так, в исследовании Е.И. Маровой и соавторов от 2016 года, включившем 84 пациентов с БК, перенесших ТСА, было установлено, что сочетание снижения уровня кортизола сыворотки менее 100 нмоль/л и АКТГ плазмы менее 10 пг/мл в течение первых дней после операции (на 1-3 и 8-13 день) прогнозирует ремиссию гиперкортицизма после ТСА с 93,4% чувствительностью и 97,3% специфичностью, тогда как повышение кортизола сыворотки более 300 нмоль/л и АКТГ плазмы более 35 пг/мл (при оценке в те же сроки) может указывать на отсутствие ремиссии БК (в данной работе длительность наблюдения за пациентами составила 3 и более лет) [20]. J.R. Lindsay и соавторы изучили

результаты теста с КРГ, выполненного на 10 сутки после операции, у 332 пациентов с БК. Авторами было установлено, что повышение уровня АКТГ более 18 пг/мл на 90 минуте после введения КРГ у пациентов с фоновым уровнем кортизола сыворотки более 2 мкг/дл (50 нмоль/л) на 3 сутки после операции, являлось неблагоприятным прогностическим признаком. Частота ремиссии БК у таких пациентов была 68%, тогда как у пациентов с кортизолом сыворотки менее 2 мкг/дл значения пика АКТГ в тесте с КРГ не имели значения, ремиссия у них имела место в 90% случаев [28].

В нашей работе мы, получив несколько перспективных в прогнозировании ремиссии БК предоперационных и послеоперационных предикторов, выбрали наиболее оптимальные из них и проанализировали возможности их комплексного использования. Из всего спектра полученных предикторов были выбраны те, которые отражали характеристики аденомы, а именно её биологические особенности и техническую возможность радикального удаления, а также позволяли оценить реализацию тотального удаления аденомы в ходе операции.

Таким образом, было выбрано сочетание трех предикторов: данные предоперационного МРТ гипофиза с контрастированием (отражают возможность радикального удаления аденомы), результаты БДТ (показывают биологическое поведение кортикотропиномы) и уровень кортизола сыворотки утром на 2-3 сутки либо клиническая картина ВНН при невозможности оценки кортизола сыворотки в связи с инициацией терапии ГКС (свидетельствуют о радикальности выполненной ТСА).

Было получено, что при сочетании всех трех благоприятных предикторов ремиссия БК через год после операции была в 100% случаев, тогда как при отсутствии всех предикторов в 100% случаев выявили гиперкортицизм. При наличии 1 или 2 предикторов прогноз был сомнительный.

С учетом полученных данных нами был разработан алгоритм ведения пациентов с БК после ТСА в зависимости от прогноза послеоперационного течения заболевания (Рисунок 25).



Рисунок 25 – Алгоритм ведения пациентов с болезнью Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии в зависимости от прогноза

Примечания к Рисунку 25:

*- оцениваемые предикторы ремиссии БК через год после ТСА: отсутствие инвазии аденомы и ее размер ≥ 3 мм по данным МРТ гипофиза; подавление кортизола сыворотки в пробе с 8 мг дексаметазона $\geq 74\%$; уровень кортизола сыворотки утром на 2-3 сутки после операции ≤ 388 нмоль/л/или наличие вторичной надпочечниковой недостаточности.

При наличии всех трех предикторов ремиссии БК прогноз благоприятный, показано наблюдение и коррекция терапии ГКС при ее назначении – консультация эндокринолога с оценкой клинических и лабораторных данных через 3, 6 месяцев после операции и далее каждые 6 месяцев. В течение первого года после операции риск возобновления у этих пациентов гиперкортицизма низкий.

При наличии одного или двух из трех предикторов прогноз сомнительный. Однако даже в случае гиперкортицизма в раннем послеоперационном периоде, развитие ремиссии БК возможно в последующем, в связи с этим целесообразна выжидательная тактика – контроль через 1 и 3 месяца после операции с решением вопроса о дальнейшей терапии. В случае ВНН или эуортицизма при отсутствии других одного или двух благоприятных предиктора – риск возобновления

гиперкортицизма присутствует, показано более частое наблюдение за пациентами: через 1, 3 месяца и далее каждые 3 месяца.

При отсутствии всех трех предикторов ремиссии БК прогноз неблагоприятный. Показано незамедлительное назначение медикаментозной терапии и решение вопроса о дальнейшем лечении.

Необходимо отметить, что предложенный нами алгоритм применим к первому году после операции – для решения вопроса о раннем послеоперационном ведении пациентов. Для оценки возможностей его применения в более отдаленные сроки требуется проведение дальнейшего исследования.

ВЫВОДЫ

1. Степень супрессии кортизола сыворотки $\geq 74\%$ в большом дексаметазоновом тесте, проведенном до выполнения трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, была благоприятным прогностическим критерием ремиссии болезни Кушинга после операции.
2. Наличие инвазивного роста аденомы гипофиза по результатам магнитно-резонансной томографии (вне зависимости от размера) являлось прогностическим критерием отсутствия ремиссии болезни Кушинга, тогда как у пациентов с аденомами без инвазивного роста размер образования ≥ 3 мм мог быть использован в качестве благоприятного прогностического критерия ремиссии болезни Кушинга.
3. Кортизол сыворотки, адренокортикотропный гормон плазмы утром и в поздние вечерние часы, свободный кортизол в суточной моче на 2-3 и 12-14 сутки после операции обладали сопоставимыми специфичностью и чувствительностью в оценке прогноза ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии.
4. Сочетание пред- и послеоперационных показателей (размер аденомы гипофиза ≥ 3 мм при отсутствии ее инвазивного роста, подавление кортизола сыворотки $\geq 74\%$ в большом дексаметазоновом тесте, кортизол сыворотки ≤ 388 нмоль/л либо развитие клиники вторичной надпочечниковой недостаточности на 2-3 сутки после операции) предсказывало ремиссию болезни Кушинга через год после операции в 100% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Прогнозирование ремиссии болезни Кушинга возможно уже в первые дни после операции с помощью комплексной оценки трех наиболее оптимальных предикторов: предоперационных (результаты магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием, большого дексаметазонового теста) и раннего послеоперационного (кортизол сыворотки утром на 2-3 сутки после операции либо наличие клиники вторичной надпочечниковой недостаточности).

В зависимости от полученных данных возможно разделение пациентов на группы с высокой и низкой вероятностью развития ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии для определения тактики их дальнейшего наблюдения и лечения:

- a. При наличии у пациента всех трех благоприятных прогностических критериев прогноз хороший, требуется назначение при необходимости заместительной терапии глюкокортикостероидами и ее дальнейшая коррекция, наблюдение пациента через 3 и 6 месяцев и далее 1 раз в 6 месяцев либо по показаниям.
- b. При наличии у пациента одного или двух предикторов прогноз сомнительный, показана выжидательная тактика: обследование через 1 и 3 месяца, и далее каждые 3 месяца, в случае возобновления/сохранения гиперкортицизма - определение тактики лечения.
- c. При отсутствии всех трех предикторов прогноз неблагоприятный, требуется незамедлительное назначение медикаментозной терапии и решение вопроса о дальнейшей тактике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТГ – адренкортикотропный гормон

БК – болезнь Кушинга

ВНН – вторичная надпочечниковая недостаточность

ГКС – глюкокортикостероиды

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХИ – иммуногистохимическое исследование

ИМТ – индекс массы тела

КПНКС – катетеризация пещеристых и нижних каменных синусов

КРГ - кортикотропин-рилизинг гормон

КТ – компьютерная томография

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Мельниченко, Г.А. [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 55–77.
2. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's and pseudo-Cushing's states / J. Newell-Price [et al.] // Endocrine Reviews. – 1999. – Vol. 19. – P. 647–672.
3. Cushing's disease / X. Bertagna [et al.] // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2009. – Vol. 23. – P. 607–623.
4. Extabe, J. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach / J. Extabe, J.A. Vazquez // J Clin Endocrinol (Oxf). – 1994. – Vol. 40, № 4. – P. 479-84.
5. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature / R.N. Clayton [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96, № 3. – P. 632-42.
6. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study / J. Lindholm [et al.] // Clin Endocrinol Metab. - 2001. - Vol. 86, № 1. – P. 117-123.
7. Zada, G. Diagnosis and multimodality management of Cushing's disease: a practical review / G. Zada // Int J Endocrinol. - 2013. – Vol. 2013. - P.1-7.
8. Mindermann, T. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas / T. Mindermann, C.B. / Clinical Endocrinology. – 1994. – Vol. 41, № 5. – P. 359–364.
9. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis / F.M. van Haalen [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2015. – Vol.172, № 4. – P. 143-149.
10. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease / E. Valassi [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 601-610.

11. Plotz, C.M. The natural history of Cushing's syndrome / C.M. Plotz, A.I. Knowlton, C. Ragan // *Am J Med.* – 1952. – Vol. 13. – P. 597–614.
12. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis / J. Fang [et al.] // *Physicians Surg Pak.* – 2018. – Vol. 28, № 7. – P. 554-559.
13. Dallapiazza, R.F. Outcomes of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery / R.F. Dallapiazza, J.A. Jane Jr. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 105-15.
14. Starke, R.M. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission / R.M. Starke, D.L. Reames, C.J. Chen // *Neurosurgery.* – 2013. – Vol. 72, № 2. – P. 240-247
15. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко — Кушинга и акромегалией // *Международный эндокринологический журнал.* - 2011. – Т.5. - № 37. – С. 121-129.
16. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease / A.G. Ambrogio [et al.] // *Endocr Connect.* – 2017. - Vol. 6, № 8. – P.791-799.
17. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery / N. Pouratian [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3383-3388.
18. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence / S. Petersenn [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2015. - Vol. 172, № 6. – P. 227-239.
19. Pikkarainen, L. The survival and well-being of patients treated for Cushing's syndrome / L. Pikkarainen, T. Sane, A. Reunanen // *J Intern Med.* – 1999. – Vol. 245. – P. 463–468.
20. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко-Кушинга / Е.И. Марова [и др.] // *Эндокринная хирургия.* - 2016. - Т. 10, № 4. - С. 20-30.

21. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years / B.M. Hofmann [et al.] // *J Neurosurg.* – 2008. – Vol. 108. – P. 9–18.
22. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity / N. Mathioudakis [et al.] // *Pituitary.* – 2012. – Vol. 15, № 4. – P. 526–532.
23. Rollin, N. Prospective Evaluation of Transsphenoidal Pituitary Surgery in 108 Patients with Cushing's Disease / N. Rollin, P. Ferreira, M.A. Czepielewski // *Arq Bras Endocrinol Metab.* - 2007. – Vol 51, № 8. – P. 1355-1361.
24. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience over 20 Years / C. Brichard [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 119. – P. 106-117.
25. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas / E. Fomekong [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2009. - Vol. 111, № 5. – P. 442-449.
26. Negative correlation between tumour size and cortisol/ACTH ratios in patients with Cushing's disease harbouring microadenomas or macroadenomas / M.C. Machado [et al.] // *Endocrinol Invest.* – 2016. - Vol. 39, № 12. – P. 1401-1409.
27. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients / I. Ciric [et al.] // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 70, № 1. – P. 70-80.
28. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of longterm remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery / J.R. Lindsay [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 2057–2064.
29. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease / N Ironside [et al.] / *Eur J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 178, № 3. – P. 255-263.
30. Early postoperative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease / J.J. Acebes [et al.] // *Acta Neurochirurgica.* – 2007. – Vol. 149. – P. 471–477.
31. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and

- immediate reoperation: a large single center experience / N. Hameed [et al.] // *J Pituitary*. – 2013. – Vol. 16. – P. 452–458.
32. The Value of Perioperative Levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and Tumor Size in Predicting Recurrence of Cushing Disease / N. El Asmar [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 103, № 2. – P. 477–485.
33. Prognostic usefulness of ACTH in the postoperative period of Cushing's disease / P. Abellán-Galiana [et al.] // *Endocrine connections*. – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 1262–1272.
34. Locatelli, M. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease / M. Locatelli, M.L. Vance, E.R. Laws // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 90. – P. 5478–5482.
35. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics / F. Costenaro [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2014. – Vol. 80. – P. 411–418.
36. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up / G. Aranda [et al.] // *Pituitary*. – 2015. – Vol. 18. – P. 142–149.
37. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease / N. Sonino [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1996. – Vol. 81. – P. 2647–2652.
38. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients / J.K. Lambert [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98. – P. 1022–1030.
39. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко–Кушинга в течение трех лет после успешного нейрохирургического лечения / Е.Ю. Надеждина [и др.] // *Эндокринная хирургия*. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 70–80.
40. Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease / F. Esposito [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2006. – Vol. 91, № 1. – P. 7–13.

41. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment / P.J. Trainer [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1993. – Vol. 38, № 1. – P. 73-78
42. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease / A.M. Pereira [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 5858–5864.
43. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease / G.C. Toms [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1993. – Vol. 76. – P. 291–294.
44. Postoperative plasma cortisol levels predict long-term outcome in patients with Cushing's disease and determine which patients should be treated with pituitary irradiation after surgery / T. Imaki [et al.] // *Endocr J*. – 2001. – Vol. 48, № 1. – P. 53-62.
45. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease / M. Barbot [et al.] // *J Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2013. – Vol. 79, № 3. – P. 394-401.
46. The Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study / C. Invitti [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. - 1999. – Vol. 84. – P. 440–448.
47. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease / R.A. Alwani [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 91. – P. 169–178.
48. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison / P. Le Marc'hadour [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2015. – Vol. 83. – P. 216–222.
49. Desmopressin stimulation test before and after pituitary surgery in patients with Cushing's disease / M. Losa [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2001. – Vol. 55. – P. 61–68.
50. Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease / M. Losa [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. – P. 3322–3328.,

51. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? / G.H. Chee [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2001. – Vol. 54, № 5. – P. 617-26.
52. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study / K.I. Alexandraki [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 639-648.
53. Ioachimescu, A.G. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease / A.G. Ioachimescu // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2018. – Vol. 47, № 2. – P. 335-347.
54. Duration of post-operative hypocortisolism predicts sustained remission after pituitary surgery for Cushing's disease / P. Bansal [et al.] // *Endocr Connect*. – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. 625-636.
55. Bochicchio, D. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group / D. Bochicchio, M. Losa, M. Buchfelder // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1995. – Vol. 80, № 11. – P. 3114-3120.
56. Expression of Matrix Metalloproteinase-9, Pituitary Tumor Transforming Gene, High Mobility Group A 2, and Ki-67 in Adrenocorticotrophic Hormone-Secreting Pituitary Tumors and Their Association with Tumor Recurrence / X. Liu [et al.] // *World Neurosurg*. – 2018. – Vol. 113. – P. 213-221.
57. Иммуногистохимическое исследование Ki-67 в различных аденомах гипофиза в зависимости от их гормонального профиля / О.М. Воробьева [и др.] // *Medline*. – 2017. – Т. 18. – С. 561-571.
58. Stewart, P.M. The adrenal cortex / P.M. Stewart, N.P. Krone; *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed.; in: S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen, H.M. Kronenberg (Eds.) - Saunders, Philadelphia: 2011. – P 479–544.
59. Вакс В.В. Клиническая нейроэндокринология / В.В. Вакс; под ред. акад. РАН и РАМН Дедова И.И. - М.: 2011. – С. 7-27
60. Cushing, H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932 / H. Cushing // *Obes Res*. – 1994. – Vol. 2, № 5. – P. 486–508.

- 61.Иценко, Н.М. Tumor hypophysitis с полигlandsлярным симптомокомплексом, в связи с обзрением вопроса о центральной иннервации вегетативных функций / Н.М. Иценко // «Юго-Восточный вестник здравоохранения». – 1924. - №№ 3—4. - С. 136
- 62.Outcome of Cushing’s disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years / Z.K. Hassan-Smith [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 97, № 4. – P. 1194–1201.
- 63.Sharma, S.T. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management / S.T. Sharma, L.K. Nieman, R.A. Felders // Clin Epidemiol. – 2015. – Vol. 17, № 7. – P. 281-293.
- 64.Гиперкортицизм и метаболический синдром: сложности дифференциальной диагностики и лечения / Л.К. Дзеранова [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2012. - № 2. – С. 57-61.
- 65.Дедов, И.И. Современная нейроэндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, А.К. Липатенкова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 8. - С. 7-13.
- 66.Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing’s disease after five years of successful cure / A. Colao [et al.] // Clin Endocrinol Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 2664-2672.
- 67.Horsley, V. Address in surgery delivered at the seventy-fourth annual meeting of the British Medical Association, on the technique of operations on the central nervous system / V. Horsley // Br Med J. – 1906. – Vol. 2, № 2382. – P. 411-423.
- 68.Азизян, В.Н. Эндоскопическая хирургия аденом гипофиза: исторический обзор / В.Н. Азизян, А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко // Эндокринная хирургия. - 2015. – Т. 9, № 2. – С. 5-14.
- 69.Hardy, J. History of pituitary surgery / J. Hardy // Neurochirurgie. – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 358-62.
- 70.Krause, F. Surgery of the brain and spinal cord based on personal experiences / F. Krause // New York: Rebman. - 1912. – Vol. 1. – P.137–138.

71. Bogojawlensky, N.F. Intrakranialer weg zur hypophysis cerebri durch die wordere schadelgrube / N.F. Bogojawlensky // Zentralblat fur chir. – 1912. – Vol. 39. – P. 209–212.
72. Kiliani, O.G.T. II. Some remarks on tumors of the chiasm, with a proposal how to reach the same by operation / O.G.T. Kiliani // Ann Surg. – 1904. – Vol. 40, № 1. – P. 35-43.
73. Frazier, C.H. Lesions of the hypophysis from the viewpoint of the surgeon / C.H. Frazier // Surg Gynecol Obstet. – 1913. – Vol. 17. – P. 724-736.
74. McArthur, L. Tumor of the pituitary gland: technique of operative approach / L. McArthur // Surg Clin Chicago. – 1918. – Vol. 12. – P. 691-702.
75. Krause, F. Bemerkungen zur Operation der Hypophysengeschwülste / F. Krause, // DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 1927. – Vol. 53, № 17. – P. 691-694.
76. Explorations endoscopiques intracraniennes / G. Guiot [et al.] // Presse Med. – 1963. – Vol. 71, № 24. – P. 1225-1228.
77. Spaner, S.J. A brief history of endoscopy, laparoscopy, and laparoscopic surgery / S.J. Spaner, G.L. Warnock // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 1997. – Vol. 7, № 6. - P. 369-373.
78. Léger, P. Antonin Jean Desormeaux / P. Léger // Prog Urol. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 1231-1238.
79. Ellis, H. The Hopkins rod-lens system / H. Ellis // J Perioper Pract. – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 272-274.
80. Меликян, А.Г. Интраоперационный эндоскопический мониторинг в трансфеноидальной хирургии опухолей sellарно-экстраселлярной локализации / А.Г. Меликян, А.Н. Шкарубо // Повреждения мозга (минимально-инвазивные способы диагностики и лечения): материалы V международ. симпозиума (31 мая - 4 июня 1999 г.) - СПб.: Российская военно-медицинская академия, 1999. - С. 269-272.
81. Endoscopic pituitary tumor surgery / R. Jankowski [et al.] // Laryngoscope. – 1992. – Vol. 102, № 2. – P. 198-202.

82. Применение эндовидеомониторинга в трансфеноидальной хирургии аденом гипофиза / В.Ю. Черebilло [и др.] // Мат V Междун Симпозиума "Повреждения мозга (минимально-инвазивные способы диагностики и лечения) - Спб, 1999. - С 256-258
83. Черebilло, В.Ю. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза / В.Ю. Черebilло, А.В. Полежаев, В.Р. Гофман // Журн «Нейрохирургия» - 2007. - № 2. - С 75.
84. Treatment of adrenocorticotropindependent Cushing's syndrome: a consensus statement / В.М.К. Biller [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 2454–2462.
85. Currently used and investigational drugs for Cushing's disease / D. Ciato [et al.] // Expert Opin Investig Drugs. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 75-84.
86. Predictors of longterm remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease / P. Abellán-Galiana [et al.] // Endocrinol Nutr. – 2013. – Vol. 60. – P. 475–482.
87. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга / А.Ю. Григорьев [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2007. - Т. 1, № 1. – С. 24-26.
88. Григорьев, А.Ю. Аденомы гипофиза/ А.Ю. Григорьев // Эндокринная хирургия: практическое руководство; под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. - М.: Литтерра, 2011. - С. 202-257.
89. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Li [et al.] // World Neurosurg. – 2017. – Vol. 101. – P. 236-246.
90. Rolston J.D. Nationwide shift from microscopic to endoscopic transsphenoidal pituitary surgery / J.D. Rolston, S.J. Han, M.K. Aghi // Pituitary. – 2016. - Vol. 19, № 3. – P. 248-50.
91. Марова, Е.И. Достижения в лечении болезни Иценко–Кушинга / Е.И. Марова, С.Д. Арапова, О.В. Манченко // Избранные лекции по эндокринологии; под ред. Аметова А.С. – М., 2009. – С. 196–216.

92. 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.
93. A rare case of multiple pituitary adenomas in an adolescent Cushing disease presenting as a vertebral compression fracture / J.Y. Song [et al.] // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* - 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 197-202.
94. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment / A.V. Pendharkar [et al.] // *Neurosurg Focus.* - 2015. – Vol. 38, № 2. – P. 1-7.
95. Ayala, A. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery / A. Ayala, A.J. Manzano // *J Neurooncol.* – 2014. – Vol. 119. – P. 235–242.
96. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results / G.D. Hammer [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 12. – P. 6348 – 6357.
97. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging / D.M. Prevedello [et al.] // *J Neurosurg.* – 2008. – Vol. 109. – P. 751–759.
98. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance / A.B. Atkinson [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2005. – Vol. 63. – P. 549–559
99. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas / L.S. Blevins Jr. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 63–67.
100. The Desmopressin Test Predicts Better Than Basal Cortisol the Long-Term Surgical Outcome of Cushing's Disease / D.A. Vassiliadi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101, № 12. – P. 4878-4885.
101. Оценка исходов нейрохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко—Кушинга в зависимости от наличия визуализации аденомы при МРТ. Пятилетнее наблюдение / П.М. Хандаева [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63, № 5. — С. 276—281.

102. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas / S. Salenave [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 7. – P. 3371-3376.
103. Adrenocorticotropin hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease / C.H. Kuo [et al.] // *J Formos Med Assoc.* – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 441-447.
104. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery / C.G. Patil [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2008. – Vol. 93. – P. 358–362.
105. An approach to the management of patients with residual Cushing's disease / J.L.S. Blevins Jr. [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2009. - Vol. 94, № 3. – P. 313–319.
106. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit / L.B. Yap [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2002. - Vol. 56, № 1. – P. 25-31.
107. Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing Disease: Experience of a Tertiary Center / F.E. Keskin [et al.] // *World Neurosurg.* – 2017. - Vol. 106. – P. 374-381.
108. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test / J.C.T. Chen [et al.] // *Journal of Neurosurgery* 2003. – Vol. 98. – P. 967–973.
109. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease / D.J.P.C. Romanholi [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)* – 2008. – Vol. 69. – P. 117– 122.
110. The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome / M Terzolo [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2001. – Vol. 54, № 5. – P. 609-616.

111. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement / G. Arnaldi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 12. – P. 5593-5602.
112. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease / P. Colombo [et al.] // *Eur J Endocrinol.* 2000. – Vol. 143. – P. 227–234.
113. Pont, A. Recurrence after a surgically induced remission / A. Pont, A. Gutierrez-Hartman // *Arch Intern Med.* – 1979. – Vol. 139, № 8. – P.938-940.
114. Ki-67 in pituitary neoplasms: a review--part I / F. Salehi [et al.] // *Neurosurgery.* – 2009. – Vol. 65, № 3. – P. 429-437.
115. Findling, J.W. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome / J.W. Findling, J.L. Doppman // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 1994. – Vol. 23, № 3. – P. 511-37.
116. Лапшина, А.М. Оценка биологического поведения АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза при помощи различных методов / А.М. Лапшина, Е.И. Марова // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* – 2015. – Т. 79, № 6. – С. 107-114.
117. Albani, A. Genetics of Cushing's disease / A. Albani, M. Theodoropoulou, M. Reincke // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2018. - Vol. 88, № 1. – P. 3-12.
118. Stratakis, C.A. Diagnosis and clinical genetics of Cushing syndrome in pediatrics / C.A. Stratakis // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2016. - Vol. 45, № 2. – P. 311–328.
119. The new molecular landscape of Cushing's disease / S. Sbiera [et al.] // *Trends Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 26, № 10. – P. 573–583.
120. Xekouki, P. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice / P. Xekouki, E. Szarek, P. Bullova // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 5. – P. 710–719.
121. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease / M. Reincke [et al.] // *Nat Genet.* – 2015. – Vol. 47, № 1. – P. 31–38.

122. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease / Z.Y. Ma [et al.] // Cell research. – 2015. – Vol. 25. – P. 306-317
123. Huang, C. USP8 mutation in Cushing's disease / C. Huang, Y. Shi, Y. Zhao // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, № 21. – P. 18240–18241.
124. The Gene of the Ubiquitin-Specific Protease 8 Is Frequently Mutated in Adenomas Causing Cushing's Disease / L.G. Perez-Rivas [et al.] // Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100, № 7 – P. 997-1004.
125. The USP8 mutational status may predict drug susceptibility in corticotroph adenomas of Cushing's disease / K. Hayashi [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2016. – Vol. 174, № 2. – P. 213-226.
126. USP8 Gene Mutations Are a Common Cause of Pediatric Cushing Disease / F.R. Faucz [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 102, № 8. – P. 2836-2843.
127. Бабичев, В.А. Рецепторы стероидных гормонов и их роль в развитии гипофизарных опухолей / В.А. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 49—54.
128. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses / J.M. Pappachan [et al.] // J Clin Pathol. – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 350-359.
129. 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. – P. 1539-1560.
130. Aron, D.C. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome / D.C. Aron, H. Raff, J.W. Findling // J Clin Endocrinol Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 1780–1785.
131. Cushing's syndrome / A. Lacroix [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 913–927.
132. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome / L. Vilar [et al.] // Arq Bras Endocrinol Metabol. – 2007. – Vol. 51. – P. 1207–16.

133. Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil / M.C. Machado [et al.] // Arch Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 60. – P. 267–86.
134. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome / M.R. Flack [et al.] // Intern Med. – 1992. – Vol. 116, № 3. – P. 211-217.
135. The role of non-invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome / L. Vilar [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2008. – Vol. 31, № 11. – P. 1008-1013.
136. Second-line tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome / M. Barbot [et al.] // Pituitary Springer Science+Business Media New York. – 2016. – Vol. 19, № 5. – P. 488-495.
137. Nieman, L.K. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L.K. Nieman, B.M. Biller, J.W. Findling // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 1526–1540.
138. Evaluation of diagnostic tests for ACTH-dependent Cushing's syndrome / T. Suda [et al.] // Endocr J. – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 469-76.
139. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study / A. Colao [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2001. – Vol. 144. – P. 499–507.
140. Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of clinical endocrinologists and American College of endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease / M. Fleseriu [et al.] // Endocr Pract. – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 1436-1448.
141. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Endocrine Society / L.K. Nieman [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – Vol. 100, № 8. – P. 2807-2831.

142. Normalized Early Postoperative Cortisol and ACTH Values Predict Nonremission After Surgery for Cushing Disease / D. Asuzu [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Vol. 102, № 7. – P. 2179–2187
143. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S.R. Bornstein [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 364–389.
144. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 392-426.
145. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019. – С. 17-18.
146. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 00. – P. 1–98.
147. Автоматизированный электрохемилюминисцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением / Ж.Е. Белая [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 27, № 2. – С. 56—63.
148. Hardy, J. Transsphenoidal hypophysectomy / J. Hardy // J Neurosurg. – 1971. – Vol. 34, № 4. – P. 582-594.
149. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings / E. Knosp [et al.] // Neurosurgery. 1993. - Vol. 33, № 4. – P. 610-617.
150. Опыт применения катетеризации пещеристых и нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма / Н.В. Гуссаова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2015. – № 2-3. – С.39-47.

151. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophinreleasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome / E.H. Oldfield [et al.] // *N Engl J Med.* – 1991. – Vol. 325, № 13. – P. 897–905.
152. Sharma, T. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in Patients with ACTH dependent Cushing's syndrome / T. Sharma, H. Raff, L.K. Nieman // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 12. – P. 3687-3694.
153. Reduction of falsenegative results in inferior petrosal sinus sampling with simultaneous prolactin and corticotrophin measurement / G.B. Mulligan [et al.] // *Endocr Pract.* – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 3340.
154. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: The Cleveland clinic experience / P.C. Johnston [et al.] // *Pituitary.* – 2017. - Vol. 20, № 4. – P. 430-440.
155. Budan, R.M. Multiple Pituitary Adenomas: A Systematic Review / R.M. Budan, C.E. Georgescu // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2016 – Vol. 1, № 7. – A.1. – P.1-8.
156. Multiple adenomas of the human pituitary. A retrospective autopsy study with clinical implications / G. Kontogeorgos [et al.] // *J Neurosurg.* – 1991. – Vol. 74, № 2. – P. 243–247.
157. Ratliff, J.K. Multiple pituitary adenomas in Cushing's disease / J.K. Ratliff, E.H. Oldfield // *J Neurosurg.* – 2000. – Vol. 93, №5. – P. 753-61.
158. Cushing's disease due to double pituitary ACTH-secreting adenomas: the first case report / M. Andrioli [et al.] // *Endocr J.* - 2010. – Vol. 57, № 9. – P. 833-837.
159. Rare case of Cushing's disease due to double ACTH-producing adenomas, one located in the pituitary gland and one into the stalk / M. Mendola [et al.] // *(Hormones (Athens).* – 2014. - Vol. 13, № 4. – P. 574-578.
160. Isolated double adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas: A case report and review of the literature / J. Pu [et al.] // *Oncol Lett.* – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 585-590.

161. Brain 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in localization of MRI-negative ACTH-producing pituitary adenomas / U. A Tsoy [et al.] // ECE2019 Endocrine Abstracts. - 2019. - Vol 63. - P. 141.
162. Лапшина, А.М. Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих адренокортикотропный гормон: автореф. дис. канд. мед. наук / Анастасия Михайловна Лапшина. – М., 2009. - С. 14-15.
163. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up / J. Trouillas, P. Roy, N. Sturm [et al.] // Acta Neuropathol. – 2013. – Vol. 126, № 1. – P. 123-35.
164. Daniel, E. Recent advances in understanding Cushing disease: resistance to glucocorticoid negative feedback and somatic USP8 mutations / E. Daniel, J. Newell-Price // F1000Res. – 2017. – Vol. 6. – P. 613.