

Прогностические критерии ремиссии гиперкортицизма

ПОСЛЕ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КУШИНГА

Н.В. КУРИЦЫНА¹, Ю.В. ЛАВРИЩЕВА¹, В.Ю. ЧЕРЕБИЛЛО¹, О.Л. БОРИСКИНА², Е.Н. ГРИНЕВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² ООО «ОСТ Рус»: 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, Ковенский пер., д. 5Б, БЦ «Ковенский», 7-й этаж

Информация об авторах:

Курицына Наталья Валерьевна – врач-эндокринолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru.

Лаврищева Юлия Владимировна – врач-нефролог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (921) 790-10-07;

e-mail: lavrisheva@gmail.com

Черемилло Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, врач-нейрохирург Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru

Борискина Ольга Леонидовна – специалист по клиническим

исследованиям ООО «ОСТ Рус», E-mail: okhrushcheva@yandex.ru; тел.: 8 (921) 866-20-06

Гринева Елена Николаевна – профессор, д.м.н., директор Института эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу; тел.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление предикторов ремиссии болезни Кушинга через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии на основании оценки параметров раннего послеоперационного обследования. Материалы и методы: в исследование включили 101 пациента с болезнью Кушинга (12 мужчин, 89 женщин, средний возраст составил $41,2 \pm 13$ лет (15–72)), подтвержденной после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. В раннем послеоперационном периоде исследование показателей секреции кортизола и АКТГ (кортизол сыворотки и АКТГ плазмы утром и вечером, свободный кортизол в суточной моче) проводилось на 2–3-и и 12–14-е сутки. Контрольное обследование с целью оценки ремиссии гиперкортицизма проводили через год после оперативного вмешательства. Оптимальные пороговые значения лабораторных показателей секреции АКТГ и кортизола для прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии были рассчитаны с помощью ROC-анализа. Р-критерий $< 0,05$ мы считали значимым. Результаты: спустя год после оперативного вмешательства ремиссия была подтверждена у 63 пациентов, у 38 пациентов было выявлено ее отсутствие. Показатели секреции кортизола и АКТГ обладали сопоставимо высокими специфичностью и чувствительностью на 2–3-и и 12–14-е сутки после операции в оценке прогноза ремиссии болезни Кушинга через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии. Выводы: согласно нашему исследованию, в качестве наиболее оптимальных прогностических критериев ремиссии болезни Кушинга через год после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии могут быть использованы результаты обследования на 2–3-и сутки после операции: кортизол сыворотки ≤ 388 нмоль/л – с 94,9%-ной чувствительностью и 75,9%-ной специфичностью и АКТГ плазмы ≤ 20 пг/мл – с 83,3%-ной чувствительностью и 95,8%-ной специфичностью.

Ключевые слова: болезнь Кушинга, трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия, кортизол, адренокортикотропный гормон, гиперкортицизм, ремиссия

Для цитирования: Курицына Н.В., Лаврищева Ю.В., Черемилло В.Ю., Борискина О.Л., Гринева Е.Н. Прогностические критерии ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Кушинга. *Медицинский совет.* 2019;12:122-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-122-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognosis criteria for remission of hypercorticism

AFTER TRANSSPHENOIDAL ENDOSCOPIC ADENOMECTOMY IN PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE

Natalia V. KURITSYNA¹, Yulia V. LAVRISHCHEVA¹, Vladislav Yu. CHEREBILLO¹, Olga L. BORISKINA², Elena N. GRINEVA¹

¹ Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation:

197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

² OST-Rus LLC: 191014, Russia, St. Petersburg, Kovensky Per. 5B, Kovensky Business Center, 7th Floor

Author credentials:

Kuritsyna Natalia Valeryevna – Endocrinologist, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru.

Lavrishcheva Yulia Vladimirovna – Nephrologist, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Tel.: +7 (921) 790-10-07; e-mail: lavrisheva@gmail.com

Cherebillo Vladislav Yurievich – Dr. of Sci. (Med.), Honoured Doctor of Russia, Neurosurgeon, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru
Boriskina Olga Leonidovna – Clinical Research Assistant, OST Rus LLC,

E-mail: okhrushcheva@yandex.ru; тел.: +7 (921) 866-20-06

Grineva Elena Nikolaevna – Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Institute of Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief External Endocrinologist in the Northwestern Federal District; Tel.: +7 (981) 760-06-11; e-mail: nvgussaova@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. To assess the role of early postoperative examination in the prognosis of cd remission 1 year after TSS. **Patients and methods.** 101 Patients (12 men, 89 women, mean age 41,2 years (15-72) with confirmed cd were included. Midnight and morning serum cortisol and plasma ACTH, late night salivary cortisol, 24-h urinary free cortisol (ufc) excretion were performed at the days 2–3 and 12–14 after the TSS. Hypercortisolism remission status was estimated one year after surgery. The optimal threshold values of ACTH and cortisol parameters at 2–3 and 12–14 days after surgery to prediction of cd remission after TSS were calculated by roc-analysis. **Results.** One year after surgery cd remission was confirmed in 63 patients, whereas in 38 patients hypercortisolism persisted. Postoperative parameters of cortisol and ACTH secretion had comparable high specificity and sensitivity at 2–3 and 12–14 days after surgery for prediction cd remission. **Conclusion.** According to our data, morning serum cortisol ≤ 388 nmol/l and plasma ACTH ≤ 20 pg/ml at 2–3 d after TSS may be used as a prognostic criterion for cd remission 1 year after surgery with sensitivity and specificity 94,9%, 75,9% and 83,3%, 95,8%, respectively.

Keywords: cushing's disease, transsphenoidal endoscopic adenectomy, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, hypercortisolism, remission

For citing: Kuritsyna N.V., Lavrishcheva Yu.V., Cherebillo V.Yu., Boriskina O.L., Grineva E.N. Prognosis criteria for remission of hypercorticism after transsphenoidal endoscopic adenectomy in patients with Cushing's disease. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:122-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-122-127>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кушинга (БК) – тяжелая эндокринная патология, связанная с хронической избыточной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза [1, 2]. Частота БК составляет около 0,7–2,4 новых случая на 1 млн населения в год. Средний возраст на момент диагностики – около 30–40 лет, примерно в три-четыре раза чаще болеют женщины [1, 3, 4]. При наличии гиперкортицизма пятилетняя смертность пациентов может достигать 50%, что значительно превышает общепопуляционную, что связано с тяжелыми проявлениями длительного гиперкортицизма [4–6].

Методом выбора при лечении БК в настоящее время является трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия (ТСЭА) [7, 8], но – даже при выполнении опытным нейрохирургом – развития ремиссии гиперкортицизма после операции удается достигнуть в 58–90% случаев [4, 9, 10].

В связи с этим ведется поиск прогностических критериев развития ремиссии БК после ТСЭА, в качестве ко-

торых чаще всего предлагают использовать результаты послеоперационного обследования, а именно оценку уровня кортизола и АКТГ в крови [7, 9, 10, 11–18]. Проблема заключается в отсутствии общепринятых пороговых значений показателей: в различных исследованиях отрезные точки уровня кортизола сыворотки значительно варьируют – от 50–55, 100, 123, 138–140 нмоль/л до более высоких – 284,3, 579,6 нмоль/л [9, 11–18]. Предлагаемые пороговые значения АКТГ также значительно отличаются: от 5, 7, 10 до 20 пг/мл [9, 11, 14, 19]. Вместе с тем нет единого мнения о сроках оценки послеоперационных предикторов. Некоторые авторы предлагают проводить ее в первые сутки после операции [9, 13], другие авторы придерживаются более выжидательной тактики и проводят оценку показателей кортизола и АКТГ позже, чаще через 2 недели после операции [16, 20]. Необходимо отметить, что в большинстве работ отсутствуют данные по специфичности и чувствительности предлагаемых авторами критериев ремиссии БК после операции.

Из послеоперационных предикторов значительно реже предлагают использование результатов проб с 1

мг дексаметазона [5, 21], с кортикотропин-релизинг гормоном (КРГ), десмопрессином [12, 22, 23], а также комбинированного теста с десмопрессином и дексаметазоном [24]. Пороговые значения кортизола и/или АКТГ в пробах, а также рекомендуемые сроки их оценки существенно отличаются у всех авторов.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют общепринятые критерии прогноза ремиссии БК после ТСЭА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить результаты обследования пациентов с болезнью Кушинга в раннем послеоперационном периоде на 2–3-и и 12–14-е сутки и выявить параметры секреции кортизола и АКТГ, которые могут быть использованы в качестве предикторов ремиссии заболевания после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, а также выбрать наиболее оптимальный срок их оценки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили пациентов с БК, подтвержденной после ТСЭА. Все пациенты обследовались и лечились в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2010–2018 гг. Предоперационное обследование. Диагноз АКТГ-зависимого гиперкортицизма устанавливали согласно общепринятым рекомендациям [2, 3]. Всем пациентам была выполнена МРТ гипофиза с контрастированием (Magnetom Trio A Tim 3.0 Тесла, SIEMENS, Германия). Пациентам с аденомой гипофиза 8 мм и менее независимо от результатов большого дексаметазонового теста (БДТ), а также пациентам с аденомами больше 8 мм и отрицательным результатом БДТ проводили катетеризацию кавернозных и нижних петрозных синусов с забором крови на АКТГ. У всех пациентов по результатам проведенного обследования были получены данные за центральный генез АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Всем пациентам была проведена ТСЭА. Операцию выполнял один нейрохирург.

Диагноз «БК» считали подтвержденным, если при иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ) послеоперационного материала была выявлена экспрессия АКТГ в клетках удаленной аденомы гипофиза. У пациентов с отрицательными результатами ИГХИ в послеоперационном периоде диагноз подтверждали при развитии ремиссии гиперкортицизма. Послеоперационное обследование. В послеоперационном периоде пациенты находились под наблюдением эндокринолога, проходили стационарное лечение в эндокринологических отделениях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

На 2–3-и и 12–14-е сутки после операции пациентам проводили обследование – клиническое (наличие либо отсутствие клинических проявлений вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН) и потребности в заместительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС)), гормональное (на 12–14-е сутки на фоне 24-часовой отмены ГКС при их назначении) – кортизол сыворотки утром и ве-

чером, АКТГ плазмы утром и вечером, свободный кортизол в суточной моче (СКСМ). При получении нормальных результатов СКСМ и восстановления циркадности секреции кортизола сыворотки на 12–14-е сутки после операции проводили пробу с 1 мг дексаметазона.

Через год после операции была выполнена оценка наличия или отсутствия ремиссии гиперкортицизма. На основании обследования пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – пациенты с ремиссией БК, 2-я группа – пациенты с отсутствием ремиссии.

Критериями ремиссии считали сочетание следующих биохимических признаков: нормальный уровень СКСМ, восстановление циркадности секреции кортизола, адекватное подавление кортизола сыворотки менее 50 нмоль/л в пробе с 1 мг дексаметазона или наличие ВНН, требующей назначения заместительной терапии ГКС [21].

Результаты раннего послеоперационного обследования сопоставили у пациентов 1-й и 2-й групп.

Кортизол в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария). Референсные значения: утро – 171,00–536,00 нмоль/л, вечер в 23–24:00 (забор крови в состоянии бодрствования пациента) – 64–327 нмоль/л. СКСМ определяли методом электрохемилюминесцентного анализа (Roche Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария), референсные значения – 11,8–485,6 нмоль/сут. Исследование уровня АКТГ в плазме крови выполняли электрохемилюминесцентным методом (Roche Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария), референсные значения 7,2–63,3 пг/мл.

Иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала проводили с использованием моноклональных антител к АКТГ (clone AH26, Нидерланды).

Для статистической обработки материала использовали пакет Statistica v.7.0. Количественные признаки представлены в виде медиан (Me) и интерквартильных интервалов [25%; 75%], при нормальном распределении – в виде среднего значения, стандартного отклонения. Оптимальные пороговые значения показателей секреции АКТГ и кортизола в раннем послеоперационном периоде в прогнозировании ремиссии БК рассчитывали с помощью ROC-анализа. Р-критерий < 0,05 считали значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 101 пациента с БК (12 мужчин, 89 женщин, средний возраст $41,2 \pm 13$ лет). Клиническая характеристика пациентов до операции представлена в *таблице 1*.

Диагноз БК после ТСЭА подтвердили у всех пациентов: в 82 случаях на основании результатов ИГХИ послеоперационного материала, у 19 пациентов без ИГХ подтверждения диагноза – на основании клинико-лабораторных данных (ремиссия БК на протяжении 6 месяцев и более после операции).

● **Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов
 ● **Table 1.** Initial characteristics of patients

Показатель	Ремиссия (n = 63)	Отсутствие ремиссии (n = 38)
Возраст, лет	42,19 ± 12,09 (21–68)	39,61 ± 14,43 (15–72)
Пол, мужчины/женщины	5/58	7/31
Кортизол сыворотки в 23–24:00, нмоль/л	496,6 [381,7; 750,2]	605 [436; 754]
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	588,96 [419,1; 921,1]	762,4 [432; 2096,5]
АКТГ плазмы в 8–9:00, пг/мл	75,7 [46,2; 91,4]	56,99 [47,1; 78]
Кортизол в слюне в 23–24:00	14,5 [8,6; 22,3] (n = 19)	11,76 [8,75; 16,5] (n = 13)
Малый дексаметазоновый тест, кортизол сыворотки, нмоль/л	306,9 [163,5; 537,2]	477 [368,8; 584,2]
Большой дексаметазоновый тест, % подавления уровня кортизола сыворотки	87,8 [81,8; 90,7] (n = 53)	55,4 [27,1; 69,7] (n = 25)
МРТ гипофиза, размер аденомы, мм	6 [4; 8]	5,5 [3; 8,5]

При обследовании через 14,06 ± 3,5 мес. (9–18), после ТСЭА, ремиссию заболевания подтвердили у 63 (62,4%) пациентов (1-я группа), у 38 (37,6%) пациентов был выявлен гиперкортицизм (2-я группа). Был проведен анализ результатов послеоперационного обследования для оценки перспектив их использования в качестве предикторов ремиссии БК после операции (табл. 2).

В двух группах были выявлены существенные различия в показателях кортизола сыворотки крови утром и вечером, АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ на 2–3-и и 12–14-е сутки (табл. 2). В связи с недостаточным количеством данных оценка результатов пробы с 1 мг дексаметазона на 12–14-е сутки после операции была затруднена (табл. 2).

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения данных показателей в прогнозировании ремиссии БК после ТСЭА, их специфичность и чувствительность (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы проанализировали возможности использования результатов обследования, выполненных в наиболее часто встречающиеся в литературе сроки – на 2–3-и [9, 13, 18] и 12–14-е сутки после ТСЭА [16, 17], для прогнозирования ремиссии БК через после операции.

В 1-й и 2-й группах нами были получены значимые различия в показателях кортизола сыворотки и АКТГ плазмы утром и вечером, СКСМ как на 2–3-и, так и на 10–14-е сутки.

● **Таблица 2.** Результаты обследования на 2–3-и и 12–14-е сутки после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с ремиссией и отсутствием ремиссии болезни Кушинга через год после операции

● **Table 2.** Results of examination on Days 2–3 and 12–14 after transsphenoidal endoscopic adenectomy in patients with remission and lack of remission in Cushing’s disease one year after surgery

Показатель	Ремиссия Медиана [25%; 75%]	Отсутствие ремиссии Медиана [25%; 75%]	p-критерий
Обследование на 2–3-и сутки после операции			
Кортизол сыворотки в 8–9:00, нмоль/л	44,1 [23,35; 98,85] (n = 39)	466,3 [399,2; 619,5] (n = 29)	<0,001
Кортизол сыворотки в 23–24:00, нмоль/л	41,19 [21,8; 89] (n = 21)	460,2 [329,2; 567,35] (n = 23)	<0,001
Свободный кортизол в суточной моче, 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] (n = 30)	53,69 [46,95; 65] (n = 24)	<0,001
АКТГ плазмы в 23–24:00, пг/мл	4,95 [3,1; 6,4] (n = 22)	48,11 [33,75; 58,07] (n = 24)	<0,001
Обследование на 12–14-е сутки после операции			
Кортизол сыворотки в 8–9:00, нмоль/л	37,98 [23,8; 112,6] (n = 28)	570,3 [467,25; 696,55] (n = 23)	<0,001
Кортизол сыворотки в 23–24:00, нмоль/л	26,37 [8,02; 80,74] (n = 22)	450,6 [388,1; 636] (n = 21)	<0,001
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1,63 [0; 36] (n = 18)	400,37 [218,37; 654,59] (n = 17)	<0,001
АКТГ плазмы в 8–9:00, пг/мл	9,52 [5,18; 21,3] (n = 18)	56,95 [46,18; 67,28] (n = 18)	<0,001
АКТГ плазмы в 23–24:00, пг/мл	6,55 [1,78; 9,85] (n = 16)	46,43 [38,03; 56,84] (n = 11)	<0,001
МДТ, кортизол сыворотки, нмоль/л	36; 52,76 (n = 2)	185 [58,39; 551,2] (n = 7)	>0,05

- **Таблица 3.** Пороговые значения показателей секреции кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде, их чувствительность и специфичность в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга после транссфеноидальной эндоскопической аденомэктомии
- **Table 3.** Threshold values of cortisol and ACTH secretion in the early postoperative period, their sensitivity and specificity in predicting Cushing's disease remission after transsphenoidal endoscopic adenomectomy

Предиктор ремиссии болезни Кушинга	2–3-и сутки после операции			12–14-е сутки после операции		
	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
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	91,3	90
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/сут	≤187,6	82	90	≤118	100	83

Несмотря на это, использование некоторых из данных показателей имело ряд ограничений. Так, оценку АКТГ плазмы и кортизола сыворотки в вечерние часы, СКСМ не проводили значительной части пациентов в связи с развитием подтвержденной лабораторно (на основании снижения кортизола сыворотки крови) и клинически вторичной надпочечниковой недостаточности и началом терапии глюкокортикостероидами. У части пациентов с развитием несахарного диабета и полиурией был затруднен сбор суточной мочи для оценки СКСМ.

С позиций оптимизации лечебно-диагностического процесса в качестве наиболее информативных послеоперационных прогностических критериев могут рассматриваться кортизол сыворотки и АКТГ плазмы (утром) на 2–3-и сутки после ТСЭА. В пользу выбора данного теста свидетельствуют его высокие специфичность и чувствительность (сопоставимые при оценке на 2–3-и и 10–14-е сутки), удобство забора для пациента и медицинского персонала, возможность прогнозирования дальнейшего течения заболевания уже на 2–3-и сутки после операции и уменьшение затрат за счет уменьшения сроков пребывания пациента в стационаре.

Нами были получены более высокие отрезные точки в прогнозировании ремиссии БК после ТСЭА для кортизола сыворотки и АКТГ плазмы утром по сравнению с данными литературы (табл. 3). Но при детальном анализе результатов различных исследований было выявлено, что чаще всего авторы за пороговое значение принимали минимальный уровень оцениваемого пара-

метра, ниже которого ремиссию выявляли в 100% случаев. Так, в исследовании Nameed et al. (2013) частота ремиссии в группе пациентов с кортизолом в сыворотке крови менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л) составила 100%. Однако при анализе данной статьи было обнаружено, что ремиссию выявили не только у всех 13 пациентов с уровнем кортизола менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л), но и у всех 6 пациентов с уровнем кортизола от 2,1 до 4,9 мкг/дл (55–135 нмоль/л), из 7 пациентов с кортизолом сыворотки крови 5–9,9 мкг/дл (135–275 нмоль/л) у 6 в последующем была ремиссия, из 8 пациентов с кортизолом сыворотки более 10 мкг/дл (275 нмоль/л) рецидив отмечался в 5 случаях, ремиссия – в 3. Таким образом, при пороговом значении кортизола сыворотки менее 55 нмоль/л специфичность и чувствительность в прогнозировании ремиссии БК после ТСЭА составили 100 и 46,4% соответственно. Наиболее оптимальной была бы точка разделения менее 275 нмоль/л – специфичность и чувствительность в прогнозировании БК после ТСЭА составили бы в этом случае 83 и 89% соответственно [9]. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшую длительность наблюдения (1 год). В связи с этим требуется дальнейшее наблюдение, расширение группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно нашим данным, исследование показателей секреции кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде обладает сопоставимо высокими показате-

лями специфичности и чувствительности на 2–3-и и 12–14-е сутки после операции, однако имеет ряд ограничений при оценке. В связи с этим нами уставлено, что оптимальным в прогнозировании ремиссии болезни Кушинга является исследование уровней кортизола сыворотки и АКГГ плазмы утром на 2–3-и сутки после операции.

Необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами, а также дальнейший поиск возможных факторов прогнозирования ремиссии болезни Кушинга после трансфеноидальной аденомэктомии, основанный на данных пред- и послеоперационного обследования.



Поступила/Received 24.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Newell-Price J., Trainer P.J., Besser G.M. et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's and pseudo-Cushing's states. *Endocrine Reviews*. 2019;19:647-672.
2. Bertagna X., Guignat L., Groussin L. et al. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:607-623.
3. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5593-5602.
4. Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281-293.
5. Invitti C., Pecori Giralaldi F., De Martin M. et al. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:440-448.
6. Clayton R.N., Raskauskiene D., Reulen R.C. et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:632-642.
7. Abellán Galiana P., Fajardo Montañana C., Riesgo Suárez P.A. et al. Predictors of longterm remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:475-482.
8. Biller B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M. et al. Treatment of adrenocorticotropindependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454-2462.
9. Hameed N., Yedinak C.G., Brzana J. et al. 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. *Pituitary*. 2013;16:452-458.
10. Petersenn S., Beckers A., Feron D. et al. Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172:227-239.
11. Marova E.J., Kolesnikova G.S., Arapova S.D. et al. Factors predicting the outcomes of removal of corticotropin in Cushing's disease. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):20-30.
12. Lindsay J.R., Oldfield E.H., Stratakis C.A. et al. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of longterm remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2057-2064.
13. Ironside N., Chatain G., Asuzu D. et al. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):255-263.
14. Nadezhdina E.Y., Rebrova O.Y., Ivashenko O.V. et al. Factors affecting the probability of recurrence of the Cushing's disease within 3 years after effective neurosurgical treatment. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):70-80.
15. Esposito F., Dusick J.R., Cohan P. et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:7-13.
16. Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H. et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5858-5864.
17. Costenaro F., Rodrigues T.C., Rollin G.A. et al. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clinical Endocrinology*. 2014;80:411-418.
18. Acebes J.J., Martino J., Masuet C. Early postoperative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochirurgica*. 2007;149:471-477.
19. El Asmar N., Rajpal A., Selman W.R. et al. The Value of Perioperative Levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and Tumor Size in Predicting Recurrence of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):477-485.
20. Valassi E., Biller B.M., Swearingen B. et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):601-610.
21. Alwani R.A., de Herder W.W., van Aken M.O. et al. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology*. 2010;91:169-178.
22. Colombo P., Dall'Asta C., Barbetta L. et al. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2000;143:227-234.
23. Romanholi D.J.P.C., Machado M.C., Pereira C.C. et al. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:117-122.
24. Le Marc'hadour P., Muller M., Albarel F. et al. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. *Clinical Endocrinology*. 2015;83:216-222.