

Прогнозирование результатов трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

Н.В. Курицына[✉], nvgussaova@mail.ru, У.А. Цой, В.Ю. Черebilло, А.А. Пальцев, А.А. Циберкин, Е.Н. Гринева

Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Трансфеноидальная аденомэктомия (ТСА) является методом выбора в лечении болезни Иценко – Кушинга (БИК), однако ремиссии гиперкортицизма удается достичь не у всех пациентов. Поиск предикторов ремиссии БИК после ТСА является одной из актуальных проблем эндокринологии.

Цель исследования. Изучить данные предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с БИК для выявления предикторов ремиссии гиперкортицизма после ТСА.

Материалы и методы. В исследование включили 101 пациента с БИК, которым была выполнена ТСА. Через год после операции пациенты были обследованы и разделены на две группы: с ремиссией БИК и ее отсутствием. В обеих группах сопоставили результаты магнитно-резонансной томографии гипофиза с контрастированием, предоперационного большого дексаметазонового теста, а также показатели кортизола сыворотки утром на 2–3-е сут. после операции.

Результаты. Спустя год после ТСА ремиссия БИК была подтверждена у 63 пациентов (62,4%), у 38 пациентов (37,6%) сохранялся гиперкортицизм. Благоприятными предикторами ремиссии заболевания оказались: размер аденомы > 3 мм при отсутствии ее инвазивного роста по данным МРТ гипофиза с контрастированием (специфичность 82,4%, чувствительность 82,8%), подавление уровня кортизола сыворотки ≥ 74% в предоперационном БДТ (специфичность 81,5%, чувствительность 86,3%), уровень кортизола сыворотки утром на 2–3-е сут. после операции ≤ 388 нмоль/л (специфичность 79,3%, чувствительность 97,4%).

Выводы. В качестве предикторов ремиссии БИК могут быть использованы данные МРТ гипофиза с контрастированием, результаты предоперационного БДТ и уровня кортизола сыворотки утром на 2–3-е сут. после операции.

Ключевые слова: гиперкортицизм, ремиссия, трансфеноидальная аденомэктомия, кортизол сыворотки, большой дексаметазоновый тест, магнитно-резонансная томография гипофиза

Благодарности. Исследование было выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-901).

Для цитирования: Курицына Н.В., Цой У.А., Черebilло В.Ю., Пальцев А.А., Циберкин А.А., Гринева Е.Н. Прогнозирование результатов трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга. *Медицинский совет.* 2021;(21-2):152–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-152-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of the transsphenoidal endoscopic adenomectomy results in patients with Cushing's disease

Natalya V. Kuritsyna[✉], nvgussaova@mail.ru, Uliana A. Tsoy, Vladislav Yu. Cherebillo, Artem A. Paltsev, Alexandr I. Tsiberkin, Elena N. Grineva

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Transsphenoidal adenomectomy (TSA) is the method of choice in the treatment of Cushing's disease (CD), but remission of hypercorticism cannot be achieved in all patients. The search for predictors of CD remission after TSA remains to be an important challenge in the endocrinology today.

Aim. To study the preoperative and postoperative data of patients with CD to identify the predictors of hypercorticism remission after TSA.

Materials and methods. 101 patients with confirmed CD after TSA were included. One year after operation all patients were examined for the presence of hypercorticism remission and divided into two groups: with CD remission and its absence. In both groups' preoperative pituitary magnetic resonance imaging (MRI) data, the results of preoperative high dose dexamethasone suppression test (HDDST) and the results of serum cortisol collected in the morning 2–3 days after surgery were compared.

Results. One year after TSA, CD remission was confirmed in 63 patients (62.4%), whereas in 38 patients (37.6%) hypercortisolism persisted. Favorable predictors of CD remission were: the adenoma size > 3 mm without the invasive growth according to pituitary MRI (specificity 82.4%, sensitivity 82.8%), serum cortisol suppression ≥ 74% in preoperative HDDST (specificity 81.5%, sensitivity 86.3%), morning serum cortisol level in 2–3 days after surgery ≤ 388 nmol/l (specificity 79.3%, sensitivity 97.4%).

Conclusions. Pituitary MRI data, the results of preoperative HDDST and morning serum cortisol in the 2–3 days after surgery can be used as predictors of CD remission.

Keywords: Hypercorticism, remission, transsphenoidal adenomectomy, serum cortisol, high dose dexamethasone suppression test, pituitary magnetic resonance imaging

Acknowledgments. The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

For citation: Kuritsyna N.V., Tsoy U.A., Cherebillo V.Yu., Paltsev A.A., Tsiberkin A.I., Grineva E.N. Prediction of the transsphenoidal endoscopic adenomectomy results in patients with Cushing's disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-2):152–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-152-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Иценко – Кушинга (БИК) – это тяжелая эндокринная патология, вызванная гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухоли гипофиза – кортикотропиномой. БИК является наиболее частой причиной эндогенного гиперкортицизма [1–3]. Заболевание в основном встречается у молодых пациентов: средний возраст на момент диагностики составляет 30–40 лет, чаще болеют женщины [4–7]. При сохранении гиперкортицизма 5-летняя смертность пациентов с БИК достигает 50% [8]. Методом выбора лечения БИК в настоящее время является трансфеноидальная аденомэктомия (ТСА), в частности трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия [1, 3, 9, 10]. Однако даже при выполнении хирургического вмешательства опытными нейрохирургами частота ремиссии БИК после операции варьирует от 58 до 90% [11, 12–16]. В связи с этим ведется активный поиск показателей, которые бы могли предсказывать исход ТСА. Большинство предлагаемых прогностических критериев – это результаты пред- и послеоперационного обследования больных БИК. Из результатов предоперационного обследования чаще используют данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием, а именно размеры аденомы. Распространена точка зрения, что ремиссия БИК после ТСА чаще развивается у пациентов с микроаденомами гипофиза по сравнению с макроаденомами [5, 16–18]. Однако ряд авторов не выявили значимой связи размера образования гипофиза с результатами оперативного вмешательства [13, 19]. По данным других исследователей, на результат ТСА влияет не столько размер, сколько характер роста аденомы гипофиза, а именно наличие инвазии в кавернозный синус, которая ассоциирована со снижением частоты ремиссии БИК после хирургического лечения [20–22].

При изучении роли других параметров предоперационного обследования: данных анамнеза (возраст, пол, длительность заболевания), клинических данных (осложнения и проявления гиперкортицизма и их тяжесть), результатов лабораторного обследования – было показано, что большинство из них не оказывают влияния на результаты ТСА [17, 23–30]. Существуют единичные работы, в которых авторы сообщили о перспективности использования предоперационных лабораторных предикторов ремиссии БИК: АКТГ плазмы и свободного кортизола в суточной моче (СКСМ) [23, 31].

Мы предположили, что биологические особенности кортикотропиномы могут оказывать влияние на возможность рецидива аденомы после ее удаления. Наша гипотеза заключалась в том, что результаты большого дексаметазонового теста (БДТ) косвенным образом могут характеризовать биологическую активность кортикотропиномы – чем меньше подавление кортизола в БДТ, тем выше автономность аденомы гипофиза и, как следствие, больше вероятность рецидива БИК после ТСА.

Из прогностических критериев, основанных на результатах послеоперационного обследования, в настоящее время чаще всего используют лабораторные показатели – оценку уровня кортизола в сыворотке [26, 29, 32]. Преимущества использования этих параметров заключаются в простоте выполнения, экономичности и скорости получения результата. Пороговые значения кортизола сыворотки в прогнозировании ремиссии БИК после ТСА отличаются у разных авторов: от 50–55 до 579,6 нмоль/л [28, 33–36]. Однако в ряде исследований показано, что низкий и даже неопределяемый уровень кортизола в послеоперационном периоде не позволяет исключить наличие гиперкортицизма при дальнейшем наблюдении [37, 38]. С другой стороны, сохранение гиперкортицизма в раннем послеоперационном периоде не всегда указывает на персистенцию заболевания [7]. Следует отметить, что для невысоких пороговых значений кортизола характерна не только высокая специфичность, но и низкая чувствительность, что затрудняет применение этих параметров [28, 33, 35].

При изучении послеоперационных предикторов ремиссии гиперкортицизма после ТСА важным вопросом является определение сроков их оценки. По данным литературы, чаще обсуждаются первые сутки после ТСА и 2 нед. после операции [7, 28, 29, 35, 37, 39, 40]. Также существуют работы, в которых оценку предикторов рекомендуют проводить в более поздние сроки – до полугодия после операции [41]. Однако отдаленная оценка предикторов не представляется целесообразной, т. к. для выбора оптимальной тактики ведения пациентов с БИК после хирургического лечения необходим ранний прогноз результатов ТСА.

При всем многообразии предлагаемых параметров прогноза ремиссии БИК после ТСА на сегодня отсутствует единое мнение, какие из них наиболее оптимальны, в какие сроки после операции их нужно оценивать и какие пороговые значения следует использовать. Ни один из предлагаемых предикторов не обладает

100%-ной чувствительностью и специфичностью [3, 7, 12, 13, 17, 23–26, 28–36, 39].

Целью настоящего исследования было изучить данные предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с БИК для выявления предикторов ремиссии гиперкортицизма после аденомэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена в дизайне проспективного исследования. Все пациенты обследовались и лечились в эндокринологических и нейрохирургическом отделениях НМИЦ им. В.А. Алмазова в период 2010–2018 гг., ТСА была выполнена одним нейрохирургом. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с БИК, которым была показана и выполнена ТСА; подтверждение диагноза «БИК» в послеоперационном периоде; возможность обследования через год после ТСА; подписанное информированное согласие.

Критериями невключения являлись: пациенты с БИК, перенесшие двустороннюю адреналэктомию; эктопический АКТГ-зависимый синдром Иценко – Кушинга; беременность; противопоказания к выполнению МРТ гипофиза с контрастированием; предшествующая лучевая терапия БИК.

Диагноз «БИК» после операции был верифицирован на основании иммуногистохимического исследования (ИГХИ) операционного материала аденомы (экспрессия АКТГ клетками удаленного образования) либо клинко-лабораторных данных (развитие ремиссии заболевания в течение как минимум 6 мес. после операции).

В качестве возможных предикторов ремиссии БИК после ТСА были изучены данные предоперационного (результаты МРТ гипофиза с контрастированием, БДТ) и послеоперационного (показатели утреннего кортизола сыворотки) обследования.

МРТ гипофиза выполняли с введением контрастного вещества на основе гадолиния на аппарате «Magnetom Trio A Tim 3.0 Тесла» (Siemens, Германия). Размером аденомы считали наибольший ее диаметр. Под микроаденомой гипофиза понимали образование размерами менее 10 мм, под макроаденомой – 10 мм и более [42]. 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 [43]. Оценка результатов МРТ проводилась специалистом МРТ, а также оперировавшим нейрохирургом.

БДТ проводили по протоколу: исходно определяли уровень кортизола сыворотки в 8:00, далее пациент получал перорально по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 дней (тест начинали в 8:00), на 3-й день утром в 8:00 выполняли забор крови для определения кортизола в сыворотке. Кортизол в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) (Roshe Diagnostic, Германия, к аппарату Cobas E11, Швейцария, референсные значения: утро – 101,2–535,7 нмоль/л, вечер – 64–327 нмоль/л).

Утренний кортизол в сыворотке оценивали на 2–3-и и 12–14-е сут. после ТСА, забор крови выполняли в 8:00–9:00 (на 12–14-е сут., если ранее была назначена терапия ГКС, после 24-часовой ее отмены).

Благоприятным считали значение предиктора, которое указывало на ремиссию БИК через год после ТСА. Отрицательным считали значение предиктора, которое соответствовало отсутствию ремиссии заболевания через год после операции.

Все пациенты были обследованы через год после ТСА. На основании полученных данных пациентов разделили на две группы: группа 1 – пациенты с ремиссией БИК; группа 2 – пациенты с отсутствием ремиссии БИК после ТСА.

Критериями ремиссии считали сочетание следующих биохимических признаков: нормальный уровень свободного кортизола суточной мочи (СКСМ), восстановление циркадного ритма 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. Сохранение потребности в заместительной терапии ГКС или наличие клинко-лабораторных признаков вторичной недостаточности надпочечников на фоне их отмены также расценивали как ремиссию БИК. Результаты предоперационного и раннего послеоперационного обследования сравнили в обеих группах пациентов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 26. Распределения количественных признаков представлены с использованием медиан (Me) и интерквартильных интервалов [Q1; Q3], при условии нормального распределения – в виде среднего значения ± 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 расчет чувствительности и специфичности прогностических критериев проводили на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 101 пациента (12 мужчин и 89 женщин в возрасте от 15 до 72 лет (средний возраст $41,2 \pm 13$ лет) с подтвержденным после ТСА диагнозом «БИК». У 79 больных (78,2%) оперативное вмешательство было первичным, у 22 (21,8%) – повторным, выполненным в связи с отсутствием ремиссии заболевания. Шести пациентам (5,9%) до операции на гипофизе была выполнена односторонняя адреналэктомия в других медицинских учреждениях. У 82 пациентов диагноз «БИК» был подтвержден данными ИГХИ (наличие экспрессии АКТГ клетками удаленной опухоли). У остальных 19 пациентов он был установлен на основании развития после операции стойкой ремиссии заболевания, которая сохранялась в течение последующих 6 и более месяцев.

Через год после операции ремиссия БИК была установлена у 63 пациентов, ее отсутствие – у 38 пациентов.

Предоперационная магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием

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

Размер аденомы гипофиза не оказывал влияния на прогноз (табл. 1). Инвазивный рост аденомы гипофиза был выявлен у 24 пациентов, из них через год после ТСА ремиссию БИК диагностировали у 3 (12,5%), сохранение гиперкортицизма – у 21 пациента (87,5%). Из 75 пациентов без инвазивного роста образования гипофиза ремиссию БИК выявили у 58 (77,3%), гиперкортицизм – у 17 пациентов (22,7%). Таким образом, наличие инвазии аденомы в кавернозный синус с 55,3%-ной чувствительностью и 95%-ной специфичностью может рассматриваться в качестве предиктора отсутствия ремиссии БИК после ТСА ($\chi^2 = 29,6, p < 0,001$) (табл. 1).

При анализе данных МРТ больных с отсутствием инвазивного роста аденомы ($n = 75$) было установлено, что оптимальная «отрезная точка» размера аденомы гипофиза по результатам ROC-анализа в прогнозировании ремиссии БИК после ТСА составила > 3 мм с чувствительностью 82,8%, специфичностью 82,4%, прогностической ценностью положительного результата 94,1%, диагностической точностью 82,6% (AUC = 0,832, 95% ДИ = 71,5–94,8%; $p < 0,001$) (рис. 1).

Из 51 пациента с размерами аденомы гипофиза более 3 мм через год после ТСА ремиссия БИК имела место у 48 (94,1%). Необходимо отметить, что ремиссия БИК была у всех 10 пациентов с неинвазивными макроаденомами (при максимальном размере аденомы у них 22 мм). Из 24 пациентов с размером образования 3 мм и менее ремиссию БИК диагностировали у 10 (41,6%), включая 2 из 5 пациентов с отсутствием визуализации аденомы гипофиза (рис. 2).

Большой дексаметазоновый тест

БДТ перед ТСА был выполнен 78 пациентам (табл. 2). Оптимальный пороговый уровень степени подавления кортизола сыворотки в БДТ в прогнозировании ремиссии БИК составил $\geq 74\%$ с чувствительностью и специфично-

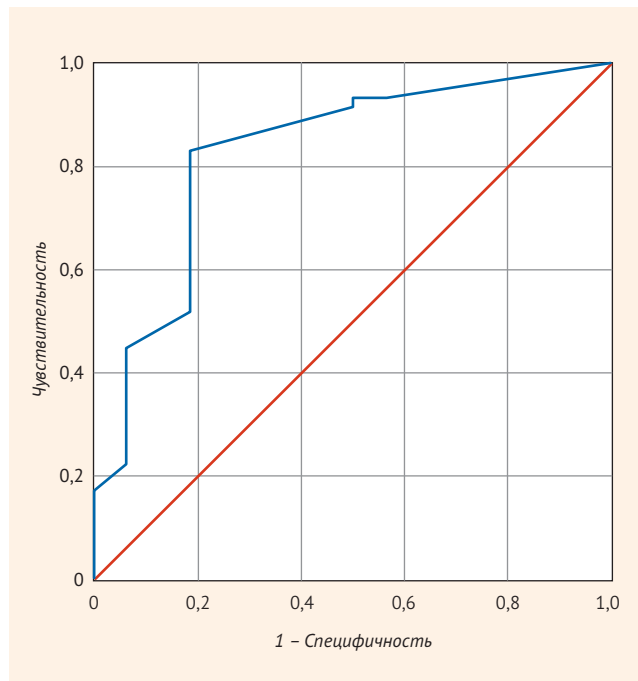
● **Таблица 1.** Характеристики аденомы гипофиза по результатам предоперационной магнитно-резонансной томографии в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

● **Table 1.** Characteristics of pituitary adenoma based on the results of the preoperative MRI evaluation in the comparable groups of patients with Itsenko-Cushing's disease

Признаки	Группа 1 (n = 61)	Группа 2 (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 Ме [25%; 75%] (min-max)	6 [4; 8] (2,2–22)	5,5 [3; 8,5] (2–32)	0,31

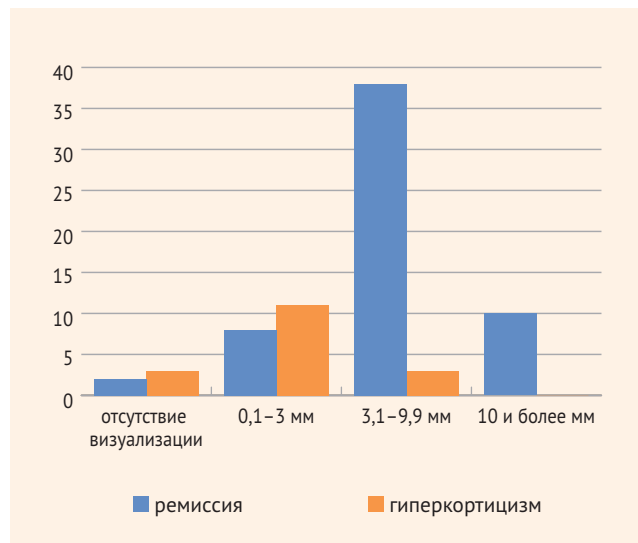
● **Рисунок 1.** Результаты ROC-анализа при поиске оптимального порога отсечения размеров аденомы гипофиза при отсутствии ее инвазивного роста в прогнозировании ремиссии болезни Иценко – Кушинга после трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии

● **Figure 1.** Results of ROC analysis used to assess the optimal cut-off threshold of the pituitary adenoma sizes in the absence of its invasive growth when predicting remission of Itsenko-Cushing's disease after transsphenoidal endoscopic adenomectomy



● **Рисунок 2.** Исходы трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии (число больных с ремиссией болезни Иценко – Кушинга и ее отсутствием) через год после операции у пациентов с неинвазивным ростом аденомы гипофиза в зависимости от ее размера

● **Figure 2.** Outcomes of transsphenoidal endoscopic adenomectomy (number of patients with remission and no remission of Itsenko-Cushing's disease) a year after surgery in patients with non-invasive growth of pituitary adenoma depending on its size



● **Таблица 2.** Результаты большого дексаметазонового теста в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

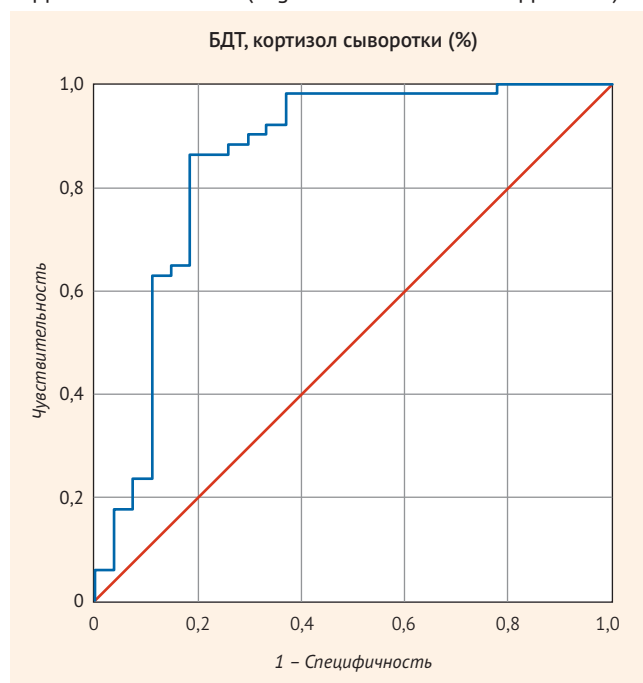
● **Table 2.** Results of high-dose dexamethasone suppression test in the comparable groups of patients with Itsenko-Cushing's disease

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
	Me [25%; 75%] (min-max) (n)	Me [25%; 75%] (min-max) (n)	
БДТ, степень подавления уровня кортизола сыворотки, %	87,8 [81,8; 90,7] (21,6–96,7) (n = 51)	55,4 [27,1; 69,7] («-67»*-95,6) (n = 27)	<0,001

БДТ – большой дексаметазоновый тест. * У пациента в большом дексаметазоновом тесте произошло повышение уровня кортизола сыворотки по сравнению с фоновым.

● **Рисунок 3.** ROC-кривая для результатов предоперационного большого дексаметазонового теста (степень подавления кортизола сыворотки)

● **Figure 3.** ROC curve for preoperative high-dose dexamethasone suppression test results (degree of serum cortisol suppression)



● **Таблица 3.** Результаты оценки кортизола сыворотки в 8:00–9:00 на 2–3-и и 12–14-е сут. после операции в сопоставляемых группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга

● **Table 3.** Results of serum cortisol levels assessment at 8:00–9:00 on the 2–3rd and 12–14th days after surgery in the comparable groups of patients with Itsenko-Cushing's disease

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
	Me [25%; 75%] (min-max) (n)	Me [25%; 75%] (min-max) (n)	
Кортизол сыворотки, 2–3-и сут. после ТСА, 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, 12–14-е сут. после ТСА, 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

стью 86,3 и 81,5% соответственно, с прогностической ценностью положительного результата 89,5%, диагностической точностью 84,6%, стандартной ошибкой 0,054 (AUC = 0,850, 95% ДИ = 74,4–95,6%, p < 0,001) (рис. 3). Спустя год после операции из 49 пациентов с супрессией кортизола сыворотки в БДТ ≥ 74% ремиссия БИК имела место у 44, гиперкортицизм – у 5, тогда как из 29 пациентов с отсутствием подавления кортизола сыворотки ремиссия была подтверждена у 7 пациентов.

Определение утреннего кортизола сыворотки после трансфеноидальной аденомэктомии

Уровень утреннего кортизола сыворотки отличался в группах 1 и 2 как при анализе на 2–3-и сут. (p < 0,001), так и на 12–14-е сут. (p < 0,001) после ТСА (табл. 3).

С использованием ROC-анализа были определены пороговые значения для прогнозирования ремиссии через год после ТСА (рис. 4), рассчитаны их специфичность и чувствительность.

Пороговым значением утреннего кортизола сыворотки при заборе на 2–3-и сут. после операции оказалось 388 нмоль/л (с чувствительностью 97,4%, специфичностью 79,3%) (AUC = 0,935, 95% ДИ = 87,7–99,2%, p < 0,001), а на 12–14-е сут. – 417,7 нмоль/л (чувствительность и специфичность – 96,4 и 87% соответственно) (AUC = 0,963, 95% ДИ = 91,1–100%, p < 0,001). Полученные пороговые значения кортизола сыворотки утром на 2–3-и и 12–14-е сут. показали в равной степени высокую специфичность и чувствительность в отношении прогнозирования ремиссии болезни Иценко – Кушинга.

ОБСУЖДЕНИЕ

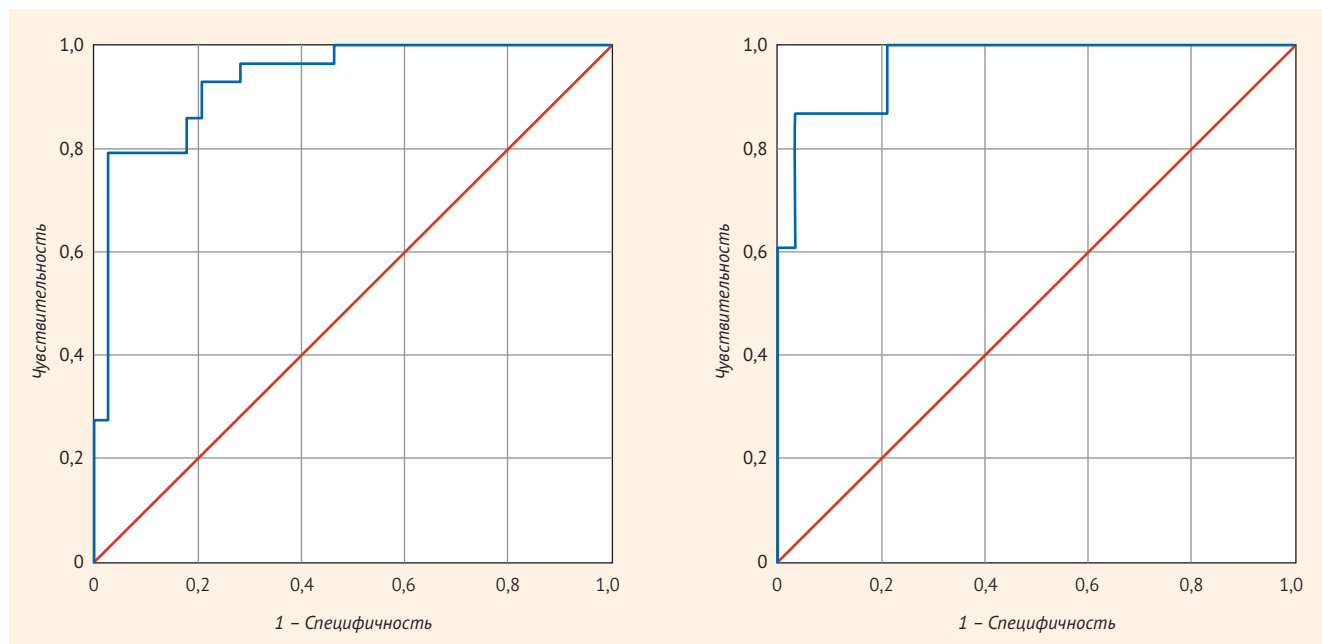
Несмотря на большое количество предлагаемых предикторов ремиссии БИК после ТСА, проблема прогнозирования послеоперационного течения заболевания остается нерешенной [7, 12, 13, 17, 23–26, 30–36, 39]. До настоящего времени не существует единого мнения о том, какой предиктор (либо комбинация предикторов) является оптимальным, когда следует его (их) оценивать и как интерпретировать полученные результаты обследования [3, 7, 12, 13, 17, 23–30, 32, 33, 35, 36, 39].

Мы оценили возможность применения данных предоперационного (результаты МРТ гипофиза и БДТ) и послеоперационного (уровень кортизола сыворотки в раннем послеоперационном периоде) обследования для прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после ТСА.

Согласно полученным нами результатам размер аденомы гипофиза не оказывал влияния на прогноз, что соответствовало данным других авторов [13, 19, 39]. Вместе с тем в ряде исследований наличие микроаденомы гипофиза увеличивало вероятность развития ремиссии гиперкортицизма после ТСА [15, 17, 18, 44, 45], однако в этих работах авторы не учитывали характер роста аденомы гипофиза, а именно наличие инвазии [15, 17, 44, 45]. В нашей работе инвазивный рост аденомы, независимо от ее размера, оказался предиктором отсутствия ремиссии БИК. Такие же данные были получены в исследованиях, опубликованных ранее [20–22]. Так, в исследовании

● **Рисунок 4.** ROC-кривые для показателей кортизола сыворотки в 8:00–9:00

● **Figure 4.** ROC curves for serum cortisol levels at 8:00–9:00



а) на 2–3-и сут. после трансфеноидальной аденомэктомии; б) на 12–14-е сут. после трансфеноидальной аденомэктомии

Е. Fomekong et al., представивших результаты послеоперационного обследования 40 пациентов с БИК, ремиссия в группе пациентов с макроаденомами составила 92%, с микроаденомами – 84%. Из 12 пациентов с макроаденомами инвазивный рост был выявлен только у одного, в последующем у этого пациента отсутствовала ремиссия БИК [20]. Мы оценили прогностическую значимость размера аденомы гипофиза в случае отсутствия инвазивного роста. С помощью ROC-анализа нами впервые была получена оптимальная точка отсечения для размера аденомы гипофиза в прогнозировании ремиссии БИК – она составила 3 мм с чувствительностью и специфичностью 82,8 и 82,4% соответственно. Размер аденомы гипофиза 3 мм и менее оказался неблагоприятным фактором в отношении ремиссии заболевания после ТСА. Отрицательная роль малого размера микроаденомы, а именно менее 3 мм, в отношении прогнозирования ремиссии гиперкортицизма после ТСА была продемонстрирована впервые в нашем исследовании. Согласно результатам предыдущих исследований отсутствие визуализации аденомы гипофиза являлось предиктором неблагоприятного прогноза после ТСА [16, 20, 46]. Напряженность магнитного поля томографа в данных исследованиях составила 1,5 Тл, и этим может быть объяснена невозможность визуализации микроаденом гипофиза размером менее 3 мм [20, 46]. В нашем исследовании был использован томограф с напряженностью магнитного поля 3 Тл, что повышало вероятность выявления аденом гипофиза размером менее 3 мм. Таким образом, наши результаты находятся в соответствии с данными других авторов [20, 46]. Более редкое развитие ремиссии БИК у пациентов с аденомой гипофиза размером менее 3 мм может быть связано с тем, что такое образование трудно обнаружить во время операции и, соответственно,

радикально удалить. Также в таких случаях существует вероятность наличия сразу нескольких кортикотропином, которые могут быть не визуализированы [47–49].

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. Согласно данным М.С. Machado et al., одним из предлагаемых механизмов формирования кортикотропиномы является снижение отдельными кортикотрофами экспрессии рецепторов к кортизолу и нарушение, таким образом, регулирования секреции АКТГ по механизму обратной связи [21]. Сочетание этого механизма с нарушением процессов регуляции пролиферации, по мнению авторов, может приводить к возникновению кортикотропиномы [21]. Вместе с этим кортикотропиномы сохраняют способность к экспрессии рецепторов к кортизолу, что и лежит в основе БДТ. Учитывая широкий диапазон степени подавления кортизола в БДТ, очевидно, что плотность рецепторов к глюкокортикоидам или их функциональная активность у различных аденом разная, что не всегда имеет корреляцию с размером аденомы [21]. Нами была выдвинута гипотеза, что 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. 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 выше у пациентов с ремиссией БИК через год после операции по сравнению с теми, у кого сохранялся гиперкортицизм. Это подтвердило наше предположение о том, что

результаты БДТ могут отражать биологические особенности кортикотропином.

Нами, как и большинством авторов, были получены данные о том, что определение кортизола сыворотки в раннем послеоперационном периоде может быть использовано в прогнозировании ремиссии БИК [7, 17, 28, 34–39]. Наиболее часто оценка данных предикторов проводилась в первые сутки, а также через 2 нед. после удаления кортикотропиномы [7, 17, 28, 29, 34, 35, 37, 39, 40, 50, 51]. Мы сопоставили результаты оценки кортизола сыворотки крови, полученные на 2–3-и и 12–14-е сут. у пациентов с ремиссией БИК и ее отсутствием. Оказалось, что информативность этого показателя в отношении прогнозирования ремиссии БИК не зависела от срока оценки. Полученные пороговые значения кортизола сыворотки утром в послеоперационном периоде были выше, чем большинство предлагаемых в литературе [33–36, 40]. Так, в работе Н. Nameed et al. 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 БИК. Однако в этом исследовании для точки разделения 2 мкг/дл (55 нмоль/л) при очень высокой специфичности (100%) чувствительность в прогнозировании ремиссии БИК оказалась довольно низкой и составила 68% [28]. В нашей работе мы проанализировали наиболее часто встречающиеся в литературе пороговые значения кортизола сыворотки в раннем послеоперационном периоде в прогнозировании ремиссии БИК: при оценке на 2–3-и сут. точка разделения 50 нмоль/л обладала 100%-ной специфичностью при 53,8%-ной чувствительности, точка разделения

140 нмоль/л – 89,7 и 76,6% соответственно. Таким образом, низкие пороговые значения кортизола сыворотки обладают высокой специфичностью, но уступают в чувствительности, что может ограничивать их применение в клинической практике. В нашем исследовании выбор пороговых показателей был осуществлен нами с учетом не только оптимальной специфичности, но и чувствительности. Полученные пороговые значения кортизола сыворотки утром на 2–3-и и 12–14-е сут. показали в равной степени высокую специфичность и чувствительность в отношении прогнозирования ремиссии болезни Иценко – Кушинга. По нашему мнению, оптимальным сроком оценки кортизола сыворотки утром являются 2–3-и сут. после ТСА, т. к. такой способ позволяет прогнозировать результат операции сразу после хирургического вмешательства в рамках одной госпитализации без увеличения ее длительности.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате анализа данных предоперационного и послеоперационного обследования пациентов с болезнью Иценко – Кушинга было показано, что данные предоперационного МРТ гипофиза с контрастированием, результаты предоперационного большого дексаметазонового теста и уровень кортизола сыворотки утром на 2–3-и сут. после ТСА могут быть использованы в качестве предикторов ремиссии гиперкортицизма после аденомэктомии.



Поступила / Received 20.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2021
Принята в печать / Accepted 25.11.2021

Список литературы

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И. и др. Болезнь Иценко – Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55–77. <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>.
2. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev*. 1998;19(5):647–672. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0346>.
3. Bertagna X., Guignat L., Groussin L., Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):607–623. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>.
4. Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:893781. <https://doi.org/10.1155/2013/893781>.
5. Mindermann T., Wilson C.B. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(3):359–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x>.
6. van Haalen F.M., Broersen L.H., Jorgensen J.O., Pereira A.M., Dekkers O.M. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R143–149. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0556>.
7. Valassi E., Biller B.M., Swearingen B., Pecori Giraldo F., Losa M., Mortini P. et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):601–610. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1672>.
8. Plotz C.M., Knowlton A.L., Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952;13(5):597–614. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90027-2).
9. Fang J., Xie S., Li N., Jiang Z. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(7):554–559. <http://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.07.554>.
10. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и акромегалией. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;5(37):121–129. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21322>.
11. Clayton R.N., Raskauskienė D., Reulen R.C., Jones P.W. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):652–642. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1942>.
12. Lindholm J., Juul S., Jørgensen J.O., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U. et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):117–123. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>.
13. Ambrogio A.G., Andrioli M., De Martin M., Cavagnini F., Pecori Giraldo F. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease. *Endocr Connect*. 2017;6(8):791–799. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0292>.
14. Pouratian N., Prevedello D.M., Jagannathan J., Lopes M.B., Vance M.L., Laws E.R.Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3383–3388. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0208>.
15. Petersenn S., Beckers A., Feron D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M. et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):227–239. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>.
16. Dai C., Fan Y., Liu X., Bao X., Yao Y., Wang R., Feng M. Predictors of Immediate Remission after Surgery in Cushing's Disease Patients: A Large Retrospective Study from a Single Center. *Neuroendocrinology*. 2021;111(11):1141–1150. <https://doi.org/10.1159/000509221>.
17. Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю., Лапшина А.М., Мельниченко Г.А. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко – Кушинга. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(4):20–30. <https://doi.org/10.14341/serg2016420-30>.

18. Rollin G., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Prospective evaluation of transphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355–1361. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800022>.
19. Brichard C., Costa E., Fomekong E., Maiter D., Raftopoulos C. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience over 20 Years. *World Neurosurg.* 2018;119:106–117. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.055>.
20. Fomekong E., Maiter D., Grandin C., Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):442–449. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.12.011>.
21. Machado M.C., Alcantara A.E., Pereira A.C., Cescato V.A., Castro Musolino N.R., de Mendonça B.B. et al. Negative correlation between tumour size and cortisol/ACTH ratios in patients with Cushing's disease harbouring microadenomas or macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0504-y>.
22. Ciric I., Zhao J.C., Du H., Findling J.W., Molitch M.E., Weiss R.E. et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery.* 2012;70(1):70–80. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822dda2c>.
23. Sonino N., Zielesny M., Fava G.A., Fallo F., Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2647–2652. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675592>.
24. Lambert J.K., Goldberg L., Fayngold S., Kostadinov J., Post K.D., Geer E.B. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1022–1030. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2893>.
25. Stroud A., Dhaliwal P., Alvarado R., Winder M.J., Jonker B.P., Grayson J.W. et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2020;23(5):595–609. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01066-8>.
26. Pendharkar A.V., Sussman E.S., Ho A.L., Hayden Gephart M.G., Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *Neurosurg Focus.* 2015;38(2):13. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14682>.
27. Ayala A., Manzano A.J. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neurooncol.* 2014;119(2):235–242. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1508-0>.
28. Hameed N., Yediniak C.G., Brzana J., Gultekin S.H., Coppa N.D., Dogan A. 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(4):452–458. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>.
29. Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Иващенко О.В., Азиян В.Н., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко – Кушинга в течение трех лет после успешного нейрохирургического лечения. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(2):70–80. <https://doi.org/10.14341/serg9761>.
30. Barbot M., Albiger N., Koutroumpi S., Ceccato F., Frigo A.C., Manara R. et al. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):394–401. <https://doi.org/10.1111/cen.12133>.
31. Kuo C.H., Shih S.R., Li H.Y., Chen S.C., Hung P.J., Tseng F.Y., Chang T.C. Adrenocorticotropic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(6):441–447. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.08.008>.
32. Ioachimescu A.G. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):335–347. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.002>.
33. Lindsay J.R., Oldfield E.H., Stratakis C.A., Nieman L.K. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2057–2064. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0456>.
34. Trainer P.J., Lawrie H.S., Verhelst J., Howlett T.A., Lowe D.G., Grossman A.B. et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(1):73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb00975.x>.
35. Ironside N., Chatain G., Asuzu D., Benzo S., Lodish M., Sharma S. et al. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):255–263. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0873>.
36. Acebes J.J., Martino J., Masuet C., Montanya E., Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):471–477. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1133-1>.
37. Costenaro F., Rodrigues T.C., Rollin G.A., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):411–418. <https://doi.org/10.1111/cen.12300>.
38. Yap L.B., Turner H.E., Adams C.B., Wass J.A. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):25–31. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01444.x>.
39. Aranda G., Enseñat J., Mora M., Puig-Domingo M., Martínez de Osaba M.J., Casals G. et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary.* 2015;18(1):142–149. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0567-8>.
40. Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H., Schutte P.J., Biermasz N.R., Smit J.W. 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(12):5858–5864. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030751>.
41. Toms G.C., McCarthy M.I., Niven M.J., Orteu C.H., King T.T., Monson J.P. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):291–294. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432771>.
42. Hardy J. History of pituitary surgery. *Neurochirurgie.* 2010;56(4):358–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.11.009>.
43. Knosp E., Steiner E., Kitzi K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610–617; Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8232800>.
44. Hofmann B.M., Hlavac M., Martinez R., Buchfelder M., Müller O.A., Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* 2008;108(1):9–18. <https://doi.org/10.3171/JNS.2008.108.01.0009>.
45. Mathioudakis N., Pendleton C., Quinones-Hinojosa A., Wand G.S., Salvatori R. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity. *Pituitary.* 2012;15(4):526–532. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0362-8>.
46. Keskin F.E., Ozkaya H.M., Bolayirli M., Erden S., Kadioglu P., Tanriover N., Gazioglu N. Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing Disease: Experience of a Tertiary Center. *World Neurosurg.* 2017;106:374–381. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.014>.
47. Song J.Y., Mun S.J., Sung S.K., Hwang J.Y., Baik S.K., Kim J.Y. et al. A rare case of multiple pituitary adenomas in an adolescent Cushing disease presenting as a vertebral compression fracture. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):197–202. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.197>.
48. Mendola M., Dolci A., Piscopello L., Tomei G., Bauer D., Corbetta S., Ambrosi B. Rare case of Cushing's disease due to double ACTH-producing adenomas, one located in the pituitary gland and one into the stalk. *Hormones (Athens).* 2014;13(4):574–578. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1503>.
49. Pu J., Wang Z., Zhou H., Zhong A., Jin K., Ruan L., Yang G. Isolated double adrenocorticotropic hormone-secreting pituitary adenomas: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2016;12(1):585–590. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4673>.
50. Wang F., Catalano M.P., Bi W.L., Dunn I.F., Smith T.R., Guo Y. et al. Postoperative Day 1 Morning Cortisol Value as a Biomarker to Predict Long-term Remission of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773>.
51. El Asmar N., Rajpal A., Selman W.R., Arafah B.M. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01797>.

References

1. Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Vagapova G.R., Volkova N.I. et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemi endocrinologii = Problems of Endocrinology.* 2015;61(2):55–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>.
2. Newell-Price J., Trainer P., Besser M., Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19(5):647–672. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0346>.
3. Bertagna X., Guignat L., Groussin L., Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):607–623. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.001>.
4. Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:893781. <https://doi.org/10.1155/2013/893781>.
5. Mindermann T., Wilson C.B. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(3):359–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02557.x>.
6. van Haalen F.M., Broersen L.H., Jorgensen J.O., Pereira A.M., Dekkers O.M. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):R143–149. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0556>.

7. Valassi E., Biller B.M., Swearingen B., Pecori Giraldi F., Losa M., Mortini P. et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):601–610. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1672>.
8. Plotz C.M., Knowlton A.I., Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med.* 1952;13(5):597–614. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90027-2).
9. Fang J., Xie S., Li N., Jiang Z. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(7):554–559. <http://doi.org/10.29271/jcpsp.2018.07.554>.
10. Grigoriev A.Yu. Neurosurgical treatment of patients with Cushing's disease and acromegaly. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal = International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2011;5(37):121–129. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21322>.
11. Clayton R.N., Raskauskiene D., Reulen R.C., Jones P.W. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632–642. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1942>.
12. Lindholm J., Juul S., Jørgensen J.O., Astrup J., Bjerre P., Feldt-Rasmussen U. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117–123. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>.
13. Ambrogio A.G., Andrioli M., De Martin M., Cavagnini F., Pecori Giraldi F. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease. *Endocr Connect.* 2017;6(8):791–799. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0292>.
14. Pouratian N., Prevedello D.M., Jagannathan J., Lopes M.B., Vance M.L., Laws E.R.Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3383–3388. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0208>.
15. Petersenn S., Beckers A., Ferone D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M. et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(6):227–239. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>.
16. Dai C., Fan Y., Liu X., Bao X., Yao Y., Wang R., Feng M. Predictors of Immediate Remission after Surgery in Cushing's Disease Patients: A Large Retrospective Study from a Single Center. *Neuroendocrinology.* 2021;111(11):1141–1150. <https://doi.org/10.1159/000509221>.
17. Marova E.I., Kolesnikova G.S., Arapova S.D., Grigoriev A.U., Lapshina A.M., Melnichenko G.A. Factors predicting the outcomes of removal of corticotropin in Cushing's disease. *Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery.* 2016;10(4):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg2016420-30>.
18. Rollin G., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1355–1361. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800022>.
19. Brichard C., Costa E., Fomekong E., Maiter D., Raftopoulos C. Outcome of Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease: A Single-Center Experience over 20 Years. *World Neurosurg.* 2018;119:106–117. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.055>.
20. Fomekong E., Maiter D., Grandin C., Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(5):442–449. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.12.011>.
21. Machado M.C., Alcantara A.E., Pereira A.C., Cescato V.A., Castro Musolino N.R., de Mendonça B.B. et al. Negative correlation between tumour size and cortisol/ACTH ratios in patients with Cushing's disease harbouring microadenomas or macroadenomas. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1401–1409. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0504-y>.
22. Ciric I., Zhao J.C., Du H., Findling J.W., Molitch M.E., Weiss R.E. et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery.* 2012;70(1):70–80. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822dda2c>.
23. Sonino N., Zielesny M., Fava G.A., Fallo F., Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2647–2652. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675592>.
24. ambert J.K., Goldberg L., Fayngold S., Kostadinov J., Post K.D., Geer E.B. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1022–1030. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2893>.
25. Stroud A., Dhaliwal P., Alvarado R., Winder M.J., Jonker B.P., Grayson J.W. et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2020;23(5):595–609. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01066-8>.
26. Pendharkar A.V., Sussman E.S., Ho A.L., Hayden Gephart M.G., Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *Neurosurg Focus.* 2015;38(2):13. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14682>.
27. Ayala A., Manzano A.J. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neurooncol.* 2014;119(2):235–242. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1508-0>.
28. Hameed N., Yedinak C.G., Brzana J., Gultekin S.H., Coppa N.D., Dogan A. 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(4):452–458. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>.
29. Nadezhkina E.Y., Rebrova O.Y., Ivashenko O.V., Azizyan V.N., Arapova S.D., Grigoriev A.Y. Factors affecting the probability of recurrence of the Cushing's disease within 3 years after effective neurosurgical treatment. *Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery.* 2018;12(2):70–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg9761>.
30. Barbot M., Albiger N., Koutroumpis S., Ceccato F., Frigo A.C., Manara R. et al. Predicting late recurrence in surgically treated patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):394–401. <https://doi.org/10.1111/cen.12133>.
31. Kuo C.H., Shih S.R., Li H.Y., Chen S.C., Hung P.J., Tseng F.Y., Chang T.C. Adrenocorticotropic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(6):441–447. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.08.008>.
32. Ioachimescu A.G. Prognostic Factors of Long-Term Remission After Surgical Treatment of Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):335–347. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.002>.
33. Lindsay J.R., Oldfield E.H., Stratakis C.A., Nieman L.K. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2057–2064. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0456>.
34. Trainer P.J., Lawrie H.S., Verhelst J., Howlett T.A., Lowe D.G., Grossman A.B. et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(1):73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb00975.x>.
35. Ironside N., Chatain G., Asuzu D., Benzo S., Lodish M., Sharma S. et al. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):255–263. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0873>.
36. Acebes J.J., Martino J., Masuet C., Montanya E., Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):471–477. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1133-1>.
37. Costenaro F., Rodrigues T.C., Rollin G.A., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):411–418. <https://doi.org/10.1111/cen.12300>.
38. Yap L.B., Turner H.E., Adams C.B., Wass J.A. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):25–31. <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01444.x>.
39. Aranda G., Enseñat J., Mora M., Puig-Domingo M., Martínez de Osaba M.J., Casals G. et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary.* 2015;18(1):142–149. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0567-8>.
40. Pereira A.M., van Aken M.O., van Dulken H., Schutte P.J., Biermasz N.R., Smit J.W. 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(12):5858–5864. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030751>.
41. Toms G.C., McCarthy M.I., Niven M.J., Ortu C.H., King T.T., Monson J.P. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):291–294. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432771>.
42. Hardy J. History of pituitary surgery. *Neurochirurgie.* 2010;56(4):358–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.11.009>.
43. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610–617; Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8232800>.
44. Hofmann B.M., Hlavac M., Martinez R., Buchfelder M., Müller O.A., Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg.* 2008;108(1):9–18. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/01/0009>.
45. Mathioudakis N., Pendleton C., Quinones-Hinojosa A., Wand G.S., Salvatori R. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity. *Pituitary.* 2012;15(4):526–532. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0362-8>.
46. Keskin F.E., Ozkaya H.M., Bolayirli M., Erden S., Kadioglu P., Tanriover N., Gazioglu N. Outcomes of Primary Transsphenoidal Surgery in Cushing Disease: Experience of a Tertiary Center. *World Neurosurg.* 2017;106:374–381. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.014>.
47. Song J.Y., Mun S.J., Sung S.K., Hwang J.Y., Baik S.K., Kim J.Y. et al. A rare case of multiple pituitary adenomas in an adolescent Cushing disease presenting as a vertebral compression fracture. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):197–202. <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.197>.

48. Mendola M., Dolci A., Piscopello L., Tomei G., Bauer D., Corbetta S., Ambrosi B. Rare case of Cushing's disease due to double ACTH-producing adenomas, one located in the pituitary gland and one into the stalk. *Hormones (Athens)*. 2014;13(4):574–578. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1503>.
49. Yang G. Isolated double adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2016;12(1):585–590. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4673>.
50. Wang F., Catalino M.P., Bi W.L., Dunn I.F., Smith T.R., Guo Y. et al. Postoperative Day 1 Morning Cortisol Value as a Biomarker to Predict Long-term Remission of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):94–102. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773>.
51. El Asmar N., Rajpal A., Selman W.R., Arafah B.M. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01797>.

Информация об авторах:

Курицына Наталья Валерьевна, к.м.н., врач-эндокринолог, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1337-1719>; nvgussaova@mail.ru

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>; utsoy@mail.ru

Черebilло Владислав Юрьевич, д.м.н., заслуженный врач России, врач-нейрохирург, отделение нейрохирургии №6, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>; cherebillo@mail.ru

Пальцев Артем Александрович, к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии №6, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9966-2965>; artem.paltsev@gmail.com

Циберкин Александр Иванович, врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринологии Института эндокринологии, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6587-4313>; tsibern1@gmail.com

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей Центра персонализированной медицины, директор Института эндокринологии, Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; grineva_e@mail.ru

Information about the authors:

Natalya V. Kuritsyna, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Senior Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1337-1719>; nvgussaova@mail.ru

Uliana A. Tsoy, Cand. Sci. (Med.), Head of Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>; utsoy@mail.ru

Vladislav Yu. Cherebillo, Dr. Sci. (Med.), Honored Physician of Russia, Neurosurgeon, Neurosurgery Department No. 6, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>; cherebillo@mail.ru

Artem A. Paltsev, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head of Neurosurgery Department No. 6, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9966-2965>; artem.paltsev@gmail.com

Alexandr I. Tsiberkin, Endocrinologist, Junior Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6587-4313>; tsibern1@gmail.com

Elena N. Grineva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lead Research Associate, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Director of Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; grineva_e@mail.ru