

ИСХОДЫ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕВИЗУАЛИЗИРУЕМОЙ АДЕНОМОЙ И МИКРОАДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА ПРИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА

О.В. Ивашенко¹, А.Ю. Григорьев¹, В.Н. Азизян¹, Е.Ю. Надеждина¹, О.Ю. Реброва^{2,3},
А.М. Лапшина¹, Г.С. Колесникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГАУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”»;
Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20

Контакты: Оксана Владимировна Ивашенко leviv@rambler.ru

Цель исследования — сравнить до- и интраоперационные характеристики, а также результаты нейрохирургического лечения пациентов с невизуализируемой аденомой и микроаденомой гипофиза при болезни Иценко–Кушинга.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов трансфеноидальной аденомэктомии у 102 пациентов с невизуализируемой аденомой и 360 пациентов с микроаденомой гипофиза и подтвержденной болезнью Иценко–Кушинга. Гипофизарный генез эндогенного АКТГ-зависимого гиперкортицизма у 182 пациентов был доказан путем селективного забора крови из нижних каменных синусов со стимуляцией десмопрессином. В исследование вошло 369 женщин и 93 мужчины в возрасте от 16 до 64 лет. Все пациенты были оперированы с использованием трансназального доступа и эндоскопических технологий.

Результаты. Среди пациентов с невизуализируемой аденомой преобладали мужчины ($p = 0,005$), у них чаще встречался тяжелый гиперкортицизм ($p = 0,021$). В этой группе статистически значимо чаще наблюдался инвазивный рост (53 % против 39 %) ($p = 0,017$), что, в свою очередь, привело к выбору более агрессивной интраоперационной тактики ($p < 0,001$) и более частому развитию гипотиреоза (11 % против 4 %) ($p = 0,028$) в раннем послеоперационном периоде. Ранняя послеоперационная ремиссия зарегистрирована у 73 (72 %) из 102 пациентов с невизуализируемой аденомой и у 314 (87 %) из 360 пациентов с микроаденомой ($p < 0,001$).

Заключение. Ранние результаты первичной трансфеноидальной аденомэктомии у пациентов с невизуализируемой аденомой гипофиза статистически значимо хуже, чем у пациентов с микроаденомой, выявленной при магнитно-резонансной томографии (1,5 Тл), что, вероятнее всего, объясняется более часто встречающимся у них инвазивным ростом, который обуславливает увеличение объема оперативного вмешательства и возможное усиление послеоперационного гипопитуитаризма.

Ключевые слова: АКТГ-зависимый гиперкортицизм, кортикотропинома, трансфеноидальная микрохирургия гипофиза, невизуализируемая аденома гипофиза, микроаденома гипофиза

Для цитирования: Ивашенко О.В., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. и др. Исходы нейрохирургического лечения пациентов с невизуализируемой аденомой и микроаденомой гипофиза при болезни Иценко–Кушинга. Нейрохирургия 2020;22(1):39–48.

DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-1-39-48



Outcomes of neurosurgical treatment of patients with non-visualized adenoma and microadenoma of the pituitary gland and with Cushing's disease

O. V. Ivashchenko¹, A. Yu. Grigoriev¹, V. N. Azizyan¹, E. Yu. Nadezhkina¹, O. Yu. Rebrova^{2,3}, A. M. Lapshina¹, G. S. Kolesnikova¹

¹National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianova St., Moscow 117997, Russia;

³National Research University “Higher School of Economics”; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

The study objective is to compare pre- and intraoperative characteristics, and the results of neurosurgical treatment in patients with Cushing's disease, non-visualized adenoma and microadenoma of the pituitary gland.

Materials and methods. The results of transsphenoidal adenomectomy were analyzed in 102 patients with non-visualized corticotropinomas and 360 patients with microcorticotropinomas. The pituitary genesis of endogenous ACTH-dependent hypercorticism in 182 patients was proved by the results of selective blood sampling from inferior petrosal sinus with stimulation desmopressin. The study included 369 women and 93 men aged 16 to 64 years. All patients were operated by transnasal approach using endoscopic techniques.

Results. The group with non-visualized adenoma was dominated by men ($p = 0.005$) and patients with severe hypercorticism ($p = 0.021$). When comparing intraoperative characteristics in this group, invasive growth was statistically significantly more frequent (53 % vs 39 %) ($p = 0.017$), which in turn led to more aggressive intraoperative tactics ($p < 0.001$) and more frequent development of hypothyroidism (11 % vs 4 %) ($p = 0.028$) in the early postoperative period. Early postoperative remission occurred in 73 (72 %) of 102 patients with non-visualized adenoma and in 314 (87 %) of 360 patients with microadenoma ($p < 0.001$).

Conclusion. Early results of primary transsphenoidal adenomectomy in patients with non-visualized pituitary adenoma were significantly worse in comparison with patients with microadenoma detected by 1.5 T magnetic resonance imaging, which have more frequently invasive growth, what leads to an increase in the volume of surgery and a possible increase in postoperative hypopituitarism.

Key words: ACTH-dependent hypercorticism, corticotropinoma, transsphenoidal pituitary microsurgery, non-visualized pituitary adenoma, pituitary microadenoma

For citation: Ivashchenko O.V., Grigoriev A.Yu., Azizyan V.N. et al. Outcomes of neurosurgical treatment of patients with non-visualized adenoma and microadenoma of the pituitary gland and with Cushing's disease. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(1):39–48. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Иценко—Кушинга — потенциально опасное для жизни заболевание, характеризующееся хронической эндогенной гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза. Методом выбора при лечении этого заболевания считается нейрохирургическое вмешательство с целью удаления кортикотропиномы [1–5]. Одно из важных условий успешного проведения такой операции — четкая визуализация опухоли при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. По данным зарубежных авторов, в 30–64 % наблюдений разрешающая способность стандартного высокопольного (1,5 Тл) томографа не позволяет этого сделать [2–4, 6–8]. Для обнаружения патологического очага у таких пациентов применяют томографы с индукцией магнитного поля 3 Тл [4, 8–11], а также проводят двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов (СЗКНКС). Эта методика выявления зоны гиперсекреции АКТГ является «золотым стандартом» диагностики при невизуализируемых аденомах гипофиза [4, 6, 12, 13].

Ряд зарубежных авторов отмечает, что эффективность нейрохирургического лечения пациентов с невизуализируемой кортикотропиномой составляет лишь 44,0–73,6 %, что ниже, чем при наличии микроаденомы, верифицированной по данным МРТ (84–100 %) [4, 5, 14–21]. Аналогичных российских исследований найти не удалось (поиск проводился в электронной библиотеке eLIBRARY.ru).

В связи с этим целью нашего исследования стал сравнительный анализ до- и интраоперационных характеристик, а также результатов нейрохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко—Кушинга, у которых при МРТ выявлена микроаденома гипофиза (наибольшим размером ≤ 10 мм в 3 измерениях) или не обнаружен патологический очаг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Организовано одноцентровое проспективное сравнительное исследование. Критерии включения: наличие эндогенного АКТГ-зависимого гиперкортицизма, наличие микроаденомы гипофиза по данным стандартного (1,5 Тл) МРТ или невизуализируемой аденомы; отсутствие ранее проведенного патогенетического лечения (нейрохирургического вмешательства, лучевого воздействия) по поводу болезни Иценко—Кушинга. Критериев исключения не было.

В исследование вошли 462 пациента, которые были оперированы в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии с 2008 г. (когда в центре была внедрена методика двустороннего СЗКНКС со стимуляцией десмопрессинном) по 2018 г. включительно.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 102 (22 %) пациента с диффузной неоднородностью аденогипофиза без четкого патологического очага по данным МРТ гипофиза (невизуализируемой аденомой), 2-ю группу — 360 (78 %) пациентов с аденомой гипофиза наибольшим размером ≤ 10 мм в максимальном диаметре в 3 измерениях (микроаденомой).

До проведения нейрохирургического вмешательства 296 (64 %) пациентов не подвергались никакому симптоматическому лечению, 142 (31 %) пациентам было назначено медикаментозное лечение (блокаторы стероидогенеза, агонисты дофамина), у 24 (5 %) была выполнена односторонняя адреналэктомия.

Тяжесть гиперкортицизма оценивали согласно классификации Е.И. Маровой (1992) [22]*.

С целью подтверждения гипофизарного генеза повышенной секреции АКТГ у 93 (91 %) пациентов с невизуализируемой аденомой и у 88 (24 %) пациентов

*Классификация тяжести болезни Иценко—Кушинга, предложенная Е.И. Маровой: легкая форма — умеренно выраженные симптомы заболевания, среднетяжелая форма — выраженные симптомы при отсутствии осложнений, тяжелая форма — выраженные симптомы в сочетании с осложнениями, включающими сердечно-легочную недостаточность, стероидный диабет, прогрессирующую миопатию, патологические переломы, тяжелые психические расстройства.

с микроаденомой (у 50 с аденомой размером <6 мм и у 38 с аденомой размером >6 мм и отрицательным результатом большой дексаметазоновой пробы) был выполнен СЗКНКС. Еще у 1 пациента 1-й группы в связи с анатомическими особенностями венозной системы произведен двусторонний забор крови из яремных вен.

Необходимые для диагностики центрального гиперкортицизма признаки были выявлены у 92 (99 %) из 93 пациентов 1-й группы и у 83 (94 %) из 88 пациентов 2-й группы. У 6 пациентов (у 1 в 1-й группе, у 5 во 2-й группе) градиент концентрации АКТГ между центром и периферией как до, так и после стимуляции отсутствовал. У этих больных, а также у 8 пациентов 1-й группы, у которых не удалось осуществить забор крови по техническим причинам, центральный генез гиперкортицизма был установлен на основании положительного результата большой дексаметазоновой пробы и отсутствия очага АКТГ-эктопии по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства.

По данным СЗКНКС в 1-й группе ($n = 102$) значимый градиент уровня АКТГ между каменистыми синусами был выявлен у 83 (89 %) из 93 пациентов. Практически у всех из них (за исключением 1 пациента) в ходе операции была обнаружена опухолевая ткань, которая в 38 (46 %) из 83 случаев располагалась в латеральных отделах гипофиза. При этом в 28 (74 %) случаях локализация совпала с определенной по данным СЗКНКС.

Ткани, полученные в ходе операции, были отправлены на гистологическое исследование. В 1 наблюдении операционный материал оказался неинформативным; соответственно, исследован 101 образец ткани. Аденома гипофиза обнаружена в 82 (81 %) из 101 образца тканей. В 8 (8 %) случаях выявлена гиперплазия аденогипофиза, в 11 (11 %) — нормальная ткань гипофиза.

Во 2-й группе ($n = 360$) градиент уровня АКТГ между каменистыми синусами $>1,4$ был выявлен у 63 (73 %) из 83 пациентов с гиперкортицизмом гипофизарного генеза, но лишь у 37 (59 %) интраоперационное расположение аденомы совпадало с результатами СЗКНКС.

В ходе хирургического вмешательства ткань, похожая на опухолевую, обнаружена у 358 (99 %) из 360 пациентов 2-й группы, гистологически подтверждено наличие опухоли в 316 (86 %) из 355 исследованных образцов. В 5 (1 %) наблюдениях образцы удаленных тканей оказались неинформативными.

Предоперационное эндокринологическое обследование. У всех 462 пациентов эндогенный АКТГ-зависимый гиперкортицизм был диагностирован на основании физикальных данных и результатов гормональных исследований, в том числе на основании нарушения циркадного ритма АКТГ и кортизола в крови, повышенной экскреции свободного кортизола в суточной моче и «вечерней» слюне (с 2013 г.), отсутствия адекватного подавления выработки кортизола (<50 нмоль/л) при проведении ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, принятого накануне в 23:00, подавления выработки кортизола (>50 % от исходного утреннего уровня) после приема 8 мг дексаметазона (большой дексаметазоновой пробы)*. Все гормональные исследования выполнены с помощью иммунохемилюминесцентных методов.

Радиологическое исследование. В предоперационном периоде у всех пациентов проведена МРТ головного мозга (до 2016 г. — на аппарате Magnetom Harmony (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1 Тл и возможностью усиления ее до 1,5 Тл за счет программного обеспечения, с 2016 г. — на аппарате Optima MR450w (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл). Т1- и Т2-взвешенные изображения были получены в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях с толщиной среза 3 мм и контрастным усилением (до 2013 г. — гадопентетовая кислота в дозе 0,1–0,2 мл/кг, с 2013 г. — гадоверсетамид, с 2018 г. — гадотеридол).

Дополнительно у всех пациентов с невизуализируемой аденомой с целью исключения других нейроэндокринных опухолей выполнена мультиспиральная компьютерная томография или МРТ органов грудной, брюшной полостей и забрюшинного пространства с контрастным усилением.

Все изображения оценивались на предмет наличия опухоли рентгенологами, нейрохирургами и эндокринологами; определяющим было мнение рентгенолога. Отсутствие признаков аденомы на МРТ-изображениях констатировали, если рентгенолог не выявил прямых (гипоинтенсивное образование, характеризующееся сниженным накоплением контрастного вещества) и косвенных (отклонение стебля гипофиза, асимметрия гипофиза и выбухание его верхнего контура) признаков патологии гипофиза.

После операции МРТ головного мозга выполнена у большинства пациентов (независимо от результатов транссфеноидальной аденомэктомии (ТСА)) при ежегодном динамическом обследовании для исключения наличия патологического субстрата в полости турецкого седла и околооселлярной области.

*Референсные значения суточного ритма АКТГ: 8:00 — от 7 до 66 пг/мл, 23:00 — от 0 до 30 пг/мл; кортизола: 8:00 — от 123,0 до 623,0 нмоль/л, 23:00 — от 46 до 270 нмоль/л; свободного кортизола в суточной моче: от 43 до 413 нмоль/сут; свободного кортизола в слюне: 23:00 — от 0,5 до 9,4 нмоль/л.

Забор крови из нижних каменистых синусов. Методика катетеризации нижних каменистых синусов описана достаточно подробно [23]. Доказательствами гипофизарного генеза гиперкортицизма считали наличие градиента базального уровня АКТГ между образцами крови из нижнего каменистого синуса и нижней полой вены $>2,0$, отношение пиковой концентрации АКТГ после введения десмопрессина $>3,0$, а также АКТГ/пролактин нормализованное соотношение $>1,18$ [22, 24]. Для исследования уровня пролактина у 149 (82 %) из 182 пациентов на «нулевой» минуте исследования дополнительно осуществляли забор крови из обоих межавернозных синусов и нижней полой вены. Кроме того, в качестве маркера предполагаемого расположения аденомы рассматривали градиент соотношения АКТГ между синусами $>1,4$.

Показанием к СЗКНКС у пациентов с микроаденомой служил ее размер <6 мм по данным МРТ либо отрицательный результат большой дексаметазоновой пробы.

Клинически значимых осложнений как во время, так и после проведения СЗКНКС не наблюдалось. В единичных случаях отмечено развитие цефалгического синдрома, купированного одно-, двукратным приемом таблетированных форм нестероидных противовоспалительных средств. Лишь у 1 пациента с тяжелым гиперкортицизмом и невизуализируемой аденомой на фоне выраженных гемодинамических нарушений и коагулопатии на 27-е сутки после СЗКНКС была выявлена забрюшинная гематома, потребовавшая лапароскопического дренирования.

Нейрохирургическое вмешательство. Все пациенты были прооперированы одной бригадой нейрохирургов, которая к моменту начала исследования имела большой опыт проведения операций на гипофизе (более 300). Использован стандартный эндоскопический трансназальный трансфеноидальный доступ.

В ходе вмешательства опухолевая ткань была обнаружена у 458 (99 %) из 462 пациентов, вошедших в исследование.

После разреза ТМО и ревизии полости турецкого седла с обнаружением патологического субстрата выполняли селективную аденомэктомию. Она проведена у 36 (35 %) из 102 пациентов с невизуализируемой аденомой и у 207 (57 %) из 360 пациентов с микроаденомой. При отсутствии опухоли рассекали переднюю долю гипофиза начиная с той стороны, где по данным двустороннего СЗКНКС предполагалось наличие аденомы. При отсутствии аденомы на этом этапе рассекали ткань контралатеральной части аденогипофиза.

В зависимости от степени инвазии ткани гипофиза проводилось его максимально возможное иссечение в пределах здоровой ткани. Частичная резекция аденогипофиза выполнена у 59 (58 %) из 102 пациентов с невизуализируемой аденомой и у 139 (39 %) из 360 пациентов с микроаденомой. У 6 (1 %) пациентов

(5 с микроаденомой и 1 с невизуализируемой аденомой) выявлена опухоль с возможной гиперплазией всей доли аденогипофиза, в связи с чем осуществлена гемигипофизэктомия. Субтотальная гипофизэктомия (удаление опухоли и 2/3 гиперплазированной ткани гипофиза) выполнена у 4 (4 %) пациентов с невизуализируемой аденомой и у 7 (2 %) пациентов с микроаденомой. Тотальная гипофизэктомия (удаление передней доли гипофиза и частично задней доли вплоть до стебля) проведена у 2 (1 %) пациентов с невизуализируемой аденомой и у 2 (2 %) пациентов с микроаденомой.

Гистологическое исследование. Образцы удаленных тканей были фиксированы в 10 % забуференном формалине и залиты парафином. Первоначально все образцы были окрашены гематоксилином и эозином для выявления областей с отсутствием ацинусов. Осуществлены также окрашивание на ретикулин и ШИФ-окраска. При отсутствии аденомы гипофиза при окрашивании гематоксилином и эозином применялась так называемая Кушинг-панель. Ткань аденомы определяли на основании наличия соединительной ткани, сосудистой стромы, эпителиальных опухолевых клеток мономорфной структуры. Гистологическое исследование было проведено у 456 (99 %) пациентов. Из них подтверждено наличие ткани аденомы у 398 (87 %) пациентов. У 6 пациентов отправленный на исследование материал оказался неинформативным.

Послеоперационное гормональное исследование. В интраоперационном периоде глюкокортикоиды не использовались. На следующий день после операции утром проводился забор крови с определением уровня кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме крови для решения вопроса о необходимости назначения гормональной заместительной терапии. На 5–7-е сутки осуществлялось контрольное гормональное исследование крови с целью исключения нарушений секреции других тропных гормонов. Если пациенту в этот период не проводилась гормональная заместительная терапия (гидрокортизоном в средней дозе 30 мг/сут или кортизона ацетатом в средней дозе 37,5 мг/сут), дополнительно исследовали суточный ритм АКТГ и кортизола в крови, а также экскрецию свободного кортизола в суточной моче и «вечерней» слюне (с 2013 г.). Далее гормональные исследования повторялись через 6 мес, затем ежегодно. Они включали, помимо описанных методов, ночной подавляющий тест с введением 1 мг дексаметазона. Контрольное гормональное исследование проводили не менее чем через 24 ч после отмены глюкокортикоидной заместительной терапии.

Критерии ремиссии. Поскольку максимальный период нахождения в стационаре после оперативного вмешательства составлял 14 сут, критериями развития ранней (послеоперационной) ремиссии считали нормализацию концентрации АКТГ и кортизола в крови утром и вечером либо ее снижение ниже референсных значений, нормализацию уровня свободного

кортизола в суточной моче и «вечерней» слюне в течение указанного времени. Наличие лабораторных признаков гиперкортицизма на 14-е сутки после ТСА оценивалось как сохранение заболевания (отсутствие ремиссии).

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи пакета программ Statistica 13.0 (ТБ-СО, США). Для сравнения количественных признаков в независимых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест), при сравнении качественных признаков – критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 462 первично-оперированных пациента, среди них 369 (79 %) женщин

и 93 (21 %) мужчины. Доля пациентов с невизуализируемой аденомой составила 22 % (102 из 462) (95 % доверительный интервал 18–26 %). Характеристика групп пациентов представлена в таблице.

Группы были сопоставимы по возрасту, предшествующему лечению, но различались по полу и тяжести гиперкортицизма: в группе с невизуализируемой аденомой преобладали мужчины, тяжелый гиперкортицизм встречался чаще. В этой группе статистически значимо чаще в ходе операции выявляли инвазивный рост аденомы, что, в свою очередь, обуславливало выбор более агрессивной интраоперационной тактики.

Результаты нейрохирургического лечения пациентов с невизуализируемой аденомой гипофиза. Ранняя послеоперационная ремиссия зарегистрирована у 73 (72 %) пациентов с невизуализируемой аденомой, надпочечниковая недостаточность развилась у 68 (93 %) из 73,

Характеристики пациентов, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию по поводу болезни Иценко–Кушинга

Characteristics of the patients who underwent transsphenoidal adenomectomy due to Cushing's disease

Параметр Parameter	Пациенты с невизуализируемой аденомой (n = 102) Patients with non-visualized adenoma (n = 102)	Пациенты с микроаденомой (n = 360) Patients with microadenoma (n = 360)	Статистическая значимость различий Statistical significance
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%): мужчины men женщины women	31 (30,4) 71 (69,6)	62 (17,2) 298 (82,8)	0,005*
Возраст, годы, Ме [Q ₁ ; Q ₂] Age, years, Me [Q ₁ ; Q ₂]	37,5 [24; 52]	36 [27; 47]	0,848**
Число пациентов, прошедших какое-либо лечение до трансфеноидальной аденомэктомии, абс. (%) Number of patients who underwent treatment prior to transsphenoidal adenomectomy, abs. (%)	42 (41,2)	124 (34,4)	0,242*
Число пациентов с гиперкортицизмом, абс. (%): Number of patients with hypercorticism, abs. (%): легкой степени mild средней степени medium тяжелой степени severe	7 (7) 55 (54) 40 (39)	19 (5) 247 (69) 94 (26)	0,021***
Число случаев интраоперационного обнаружения инвазии аденомы в ткань гипофиза, абс. (%) Number of cases of intraoperative finding of adenoma invasion into pituitary gland tissue, abs. (%)	53 (52)	139 (39)	0,017*
Число случаев трансфеноидальной аденомэктомии, абс. (%): Number of cases of transsphenoidal adenomectomy, abs. (%): селективной selective расширенной expanded	36 (35) 66 (65)	207 (57) 153 (43)	<0,001*

*Для сравнения использован двусторонний точный критерий Фишера. **Для сравнения использован непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест). ***Для сравнения использован критерий χ^2 Пирсона.

*Two-tailed Fisher's exact test was used for comparison. **Nonparametric Mann–Whitney test was used for comparison (U-test). ***Pearson's χ^2 -test was used for comparison.

гиперкортицизм сохранялся у 29 (28 %). Катмнез не менее чем за 6 мес собран у 84 (82 %) пациентов. Среди них было 58 пациентов с ранней ремиссией и 26 — с сохранением гиперкортицизма. Длительность катмнестического наблюдения варьировала от 6 до 110 мес, медиана 29 мес, интерквартильный размах 14,0–53,5.

У 1 больной при дополнительном обследовании была обнаружена феохромоцитома левого надпочечника. Через 2 мес после ТСА у нее была выполнена адреналэктомия, вызвавшая надпочечниковую недостаточность, которая сохраняется по настоящее время (в течение 4 лет). У 25 пациентов с сохранением гиперкортицизма было проведено дополнительное лечение (рис. 1). В последующем 3 из них прошли комбинированное лечение. У 15 из 25 (60 %) пациентов с сохранявшимся гиперкортицизмом в результате дополнительного лечения (в 9 случаях — ТСА, в 1 — радиохирургическое вмешательство, в 2 — медикаментозная терапия, в 2 — ТСА + лучевая терапия, в 1 — пасиреотид + ТСА) развилась ремиссия.

Помимо сохранения гиперкортицизма наблюдались следующие нарушения функций гипофиза: в 11 (11 %) случаях — гипотиреоз, в 34 (33 %) — несахарный диабет. Сочетание гипотиреоза и несахарного диабета выявлено у 6 (6 %), из них у 2 была выполнена тотальная гипофизэктомия.

Летальный исход наступил через несколько лет после ТСА у 1 пациента с надпочечниковой недостаточностью вследствие сопутствующих заболеваний.

Результаты нейрохирургического лечения пациентов с микроаденомой гипофиза. Ранняя послеоперационная ремиссия развилась у 314 (87 %) из 360 пациентов, при этом надпочечниковая недостаточность была верифицирована у 289 (92 %) из 314. Гиперкортицизм сохранился у 46 (13 %) пациентов. При проведении дополнительного обследования у 3 из них было заподозрено наличие очага эктопической секреции АКТГ в легком. У 2 из них произведена частичная резекция доли легкого, приведшая к ремиссии гиперкортицизма. Еще 1 пациенту назначена медикаментозная терапия длительно действующими аналогами соматостатина. Из оставшихся 43 пациентов у 7 катмнез отсутствует, 2 оставлены под наблюдением в связи с наличием легкой симптоматики и незначительным повышением уровня свободного кортизола в суточной моче, 34 прошли дополнительное лечение (рис. 2). Из них у 8 в последующем было проведено комбинированное лечение, в том числе у 5 — двусторонняя адреналэктомия.

Таким образом, во 2-й группе после применения дополнительных методов лечения (в 7 случаях — ТСА, в 3 — радиохирургическое вмешательство, в 2 — ТСА + радиохирургическое вмешательство) ремиссия развилась

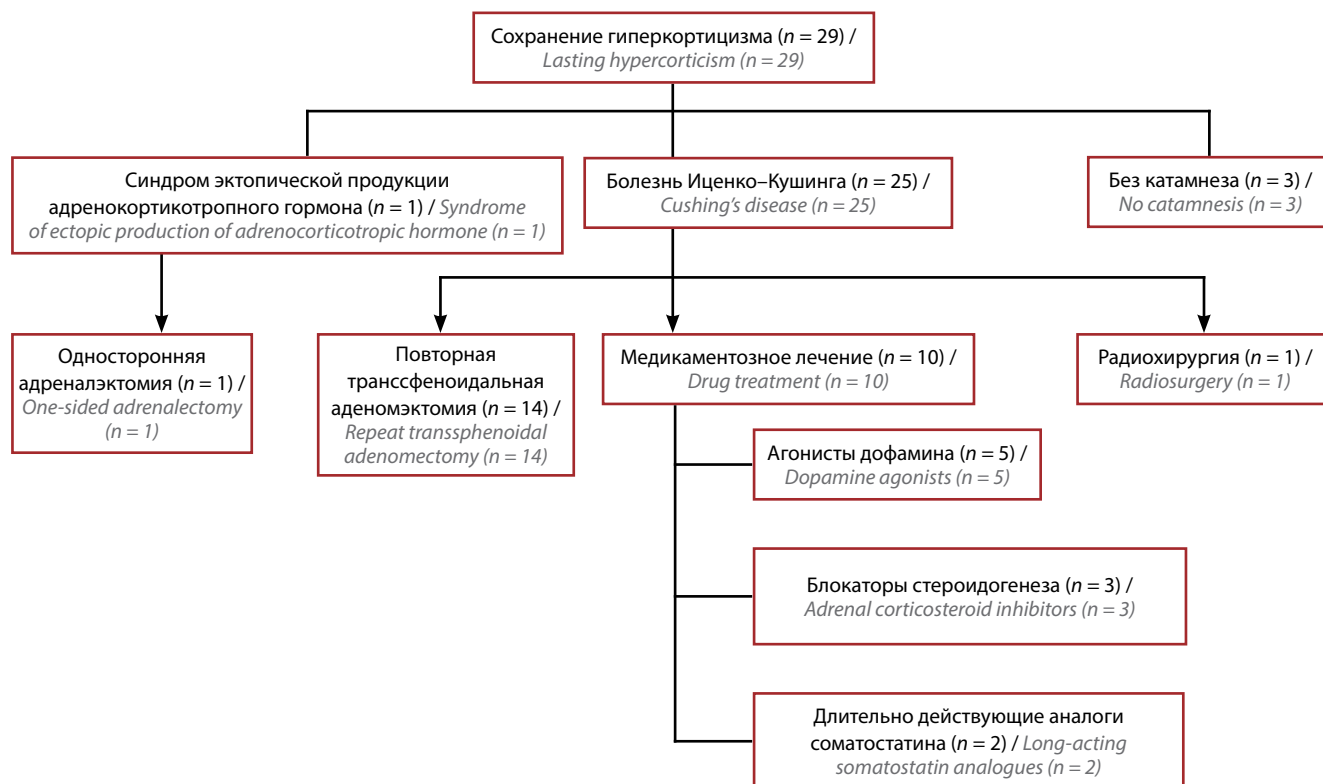


Рис. 1. Схема дополнительного лечения пациентов с сохранением гиперкортицизма после хирургического лечения не визуализируемой аденомы гипофиза

Fig. 1. Diagram of additional treatment for patients with lasting hypercorticism after surgical treatment of non-visualized adenoma of the pituitary gland



Рис. 2. Схема дополнительного лечения пациентов с сохранением гиперкортицизма после хирургического лечения микроаденомы гипофиза

Fig. 2. Diagram of additional treatment for patients with lasting hypercorticism after surgical treatment of microadenoma of the pituitary gland

у 12 (33 %) из 36 пациентов с ранее сохранявшимся гиперкортицизмом.

Развитие гипотиреоза наблюдалось у 16 (4 %) пациентов, несахарного диабета — у 95 (30 %). Сочетание гипотиреоза и несахарного диабета было выявлено в 8 (2 %) случаях, в том числе после 2 тотальных гипопизэктомий.

Послеоперационная назальная ликворея возникла у 4 (1 %) из 360 пациентов. У 2 она диагностирована в раннем послеоперационном периоде до выписки из клиники, у 2 — по месту жительства через 2 мес после ТСА. У всех пациентов проведена пластика основания черепа.

Катамнез собран у 276 (77 %) из 357 пациентов (240 с ранней ремиссией и 36 с сохранением гиперкортицизма). Наблюдение продолжалось от 6 до 131 мес, медиана — 29 мес, интерквартильный размах — 12–54 мес.

Летальный исход зарегистрирован в 3 (0,9 %) случаях; 1 больная скончалась через 2 мес после ТСА в результате двусторонней пневмонии, 1 — через 2 года из-за осложнений сахарного диабета. У обеих больных в раннем послеоперационном периоде был выявлен гипокортицизм. Третья больная скончалась через 2 мес после повторной ТСА, выполненной в связи с сохранением гиперкортицизма. Причина смерти неизвестна.

Сравнение ближайших результатов нейрохирургического лечения у больных с невизуализируемой и микроаденомой гипофиза. Частота ранней послеоперационной ремиссии у пациентов с невизуализируемой аденомой

и микроаденомой различалась и составила 72 и 87 % соответственно ($p < 0,001$, ТКФ). У пациентов с невизуализируемой аденомой в раннем послеоперационном периоде также статистически значимо чаще развивалось нарушение тиреоидной функции — у 11 (11 %) из 102 и 16 (4 %) из 360 соответственно ($p = 0,028$, ТКФ).

ОБСУЖДЕНИЕ

При возникновении подозрения на наличие у пациента эндогенного гиперкортицизма на основании данных анамнеза и физикального осмотра необходимо провести тщательное эндокринологическое обследование с целью подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма и выполнить МРТ головного мозга для выявления аденомы гипофиза.

Ограничения предоперационной МРТ. По данным зарубежных авторов, частота отсутствия признаков аденомы гипофиза на МРТ-изображениях варьирует от 15 до 63 %. Так, D.K. Ludecke и соавт. (2000), обследовав 51 пациента с микроаденомами, до операции в 63 % случаев аденому гипофиза не выявили, однако интраоперационно она была обнаружена в 96 % наблюдений [2]. S. Yamada и соавт. (2012) сообщили, что из 124 первично-оперированных пациентов с невизуализируемыми аденомами и микроаденомами у 18 (15 %) были получены отрицательные результаты МРТ [5]. В нашем исследовании этот показатель составил 22 %, что укладывается в вышеуказанный диапазон.

Современные МРТ-технологии (использование высокопольных томографов с индукцией магнитного поля 3 Тл, режимов SPGR, FLAIR, высокоразрешающих тонких срезов толщиной не более 2–3 мм) позволяют увеличить разрешающую способность МРТ в диагностике кортикотропином до 72–85 % [7, 8, 10, 11, 21]. Тем не менее S. Yamada и соавт. (2015), сравнив пред- и послеоперационные данные МРТ пациентов, у которых аденома была найдена лишь во время операции, а также G.P. Chatain и соавт. (2018), используя режим FLAIR у пациентов с МРТ-негативными кортикотропиномами, предположили, что отсутствие патологии гипофиза по данным МРТ связано не только с малыми размерами опухоли, но и с какими-то специфическими характеристиками самой опухоли, которые в настоящее время неизвестны [25, 26].

Ограничения СЗКНКС. Пациентам с неоднозначными или отрицательными результатами идентификации опухоли по данным МРТ (1,5 Тл) необходимо проводить СЗКНКС для выяснения причины гиперкортицизма и определения возможного местоположения микроаденомы [3, 12, 18]. Тем не менее в настоящее время точность такой диагностики не достигает 100 %, как предполагалось первоначально [23]. По данным экспертных центров, полученных на больших выборках, максимальная чувствительность СЗКНКС соответствует 95 % [23, 27]. Обсуждается возможность как ложноположительных результатов (вследствие выполнения исследования у больного с транзиторным эу-кортицизмом при циклическом варианте болезни Иценко–Кушинга или на фоне приема блокаторов стероидогенеза), так и ложноотрицательных (в большинстве своем обусловленных анатомической вариабельностью строения венозной системы, из-за которой кончик катетера попадает не в каменистый синус) [28–30]. С целью повышения диагностической точности было рекомендовано одновременно исследовать уровень пролактина [31, 32].

В нашем исследовании наличие центрального градиента при проведении СЗКНКС было выявлено у 99 % пациентов с невизуализируемой аденомой и у 94 % — с микроаденомой. У 6 пациентов (5 с микроаденомой и 1 с невизуализируемой аденомой) центральный градиент АКТГ отсутствовал. Все эти случаи относятся к начальному периоду исследования, когда уровень пролактина не определяли. Однако ввиду того, что у всех 6 пациентов в раннем послеоперационном периоде развилась надпочечниковая недостаточность, ложноотрицательный результат, вероятнее всего, связан с анатомическими особенностями венозной системы.

Что касается вопроса об использовании результатов СЗКНКС для определения местоположения аденомы гипофиза, то, по данным S.P. Lad и соавт. (2007), диагностическая точность этой методики варьирует от 50 до 100 %. Градиент концентрации АКТГ между левым и правым каменистыми синусами, равный 1,4

или более, в их исследовании в 78 % наблюдений указывал на сторону, на которой интраоперационно была обнаружена опухолевая ткань [33]. Месторасположение аденомы, предполагаемое по результатам СЗКНКС, в нашем исследовании совпало с интраоперационным у 28 (74 %) из 38 пациентов с невизуализируемой аденомой и у 37 (59 %) из 63 с микроаденомой.

Результаты нейрохирургического лечения больных с микро- и невизуализируемыми кортикотропиномами. Предпочтительным методом лечения центрального гиперкортицизма считается селективная ТСА после точного предоперационного определения локализации АКТГ-секретирующей аденомы. В ряде крупных исследований частота наступления ремиссии варьировала от 22 до 100 % в зависимости от размера аденомы, наличия инвазии в кавернозные синусы, опыта хирурга и используемых биохимических маркеров ремиссии. Наиболее высокая частота отдаленной ремиссии (86–100 %) характерна для пациентов с неинвазивными микроаденомами, более низкие значения (22–65 %) — для пациентов с инвазивными аденомами [4, 5, 14–21].

Анализ зарубежных публикаций показал, что хирургические результаты у пациентов с отсутствием аденомы по данным МРТ всегда хуже, чем у пациентов с микроаденомами. Некоторые исследователи обнаружили статистически значимые различия [5, 14, 16–18, 20], другие — нет [4, 21].

В нашем исследовании частота наступления ремиссии у пациентов с невизуализируемой аденомой была статистически значимо ниже, чем у пациентов с микроаденомой (72 и 87 %), что, как считают D.M. Prevedello и соавт. [15], объясняется более частым интраоперационным выявлением аденом с инвазивным ростом. Действительно, мы статистически значимо чаще наблюдали инвазию невизуализируемых аденом, чем микроаденом (52 и 39 %). В свою очередь, это обуславливало выбор более агрессивной интраоперационной тактики, что также соотносится с данными зарубежных авторов [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с невизуализируемой кортикотропиномой по сравнению с пациентами, у которых при дооперационной МРТ была выявлена микрокортикотропинома, характеризуются статистически значимо худшими показателями ранней послеоперационной ремиссии (72 % против 87 %) и большей частотой интраоперационного обнаружения инвазивного роста (52 % против 39 %). Чаще встречающийся инвазивный рост при невизуализируемых аденомах привел к более частому использованию агрессивной интраоперационной тактики. В конечном итоге, возможно, именно поэтому в группе пациентов с невизуализируемой аденомой статистически значимо чаще наблюдалось одно из проявлений гипопитуитаризма — нарушение тиреоидной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biller B.M., Grossman A.B., Stewart P.M. et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2454–6. DOI: 10.1210/jc.2007-2734.
2. Ludecke D.K., Flitsch J., Knappe U.J., Saeger W. Cushing's disease: a surgical view. *J Neurooncol* 2001;54(2):151–66.
3. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W. et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2807–31. DOI: 10.1210/jc.2015-1818.
4. Sun Y., Sun Q., Fan C. et al. Diagnosis and therapy for Cushing's disease with negative dynamic MRI finding: a single-centre experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76(6):868–76. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04279.x.
5. Yamada S., Fukuhara N., Nishioka H. et al. Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* 2012;77(3–4):525–32. DOI: 10.1016/j.wneu.2011.06.033.
6. Castinetti F., Morange I., Conte-Devolx B., Brue T. Cushing's disease Review. *Orphanet J Rare Dis* 2012;18:7–41. DOI: 10.1186/1750-1172-7-41.
7. Vitale G., Tortora F., Baldelli R. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine* 2017;55(3):691–69. DOI: 10.1007/s12020-016-1038-y.
8. Grober Y., Grober H., Wintermark M. et al. Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg* 2018;128(4):961–1272. DOI: 10.3171/2017.3.JNS163122.
9. Erickson D., Erickson B., Watson R. et al. 3 Tesla magnetic resonance imaging with and without corticotropin releasing hormone stimulation for the detection of microadenomas in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(6):793–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03723.x.
10. Fukuhara N., Inoshita N., Yamaguchi-Okada M. et al. Outcomes of three-Tesla magnetic resonance imaging for the identification of pituitary adenoma in patients with Cushing's disease. *Endocr J* 2019;28(6):259–64. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0458.
11. Portocarrero-Ortiz L., Bonifacio-Delgadillo D., Sotomayor-Gonzalez A. et al. A modified protocol using half-dose gadolinium in dynamic 3-Tesla magnetic resonance imaging for detection of ACTH-secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2010;13(3):230–5. DOI: 10.1007/s11102-010-0222-y.
12. Arnaldi G., Arvat E., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5593–602. DOI: 10.1210/jc.2003-030871.
13. Giraldi F.P., Cavallo M., Tortora F. et al. The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology. *Neurosurg Focus* 2015;38(2):E5. DOI: 10.3171/2014.11.FOCUS14766.
14. 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):1355–61.
15. Prevedello D.M., Pouratian N., Sherman J. et al. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2008;109(4):751–759. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0751.
16. Bochicchio D., Losa M., Buchfelder M. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3114–20.
17. Salenave S., Gatta B., Pecher S. et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3371–6. DOI: 10.1210/jc.2003-031908.
18. Ciric I., Zhao J.C., Du H. et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery* 2012;70(1):70–81. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31822dda2c.
19. Kelly D.F. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's syndrome. *Neurosurg Focus* 2007;23(3):E5. DOI: 10.3171/foc.2007.23.3.7.
20. Rees D.A., Hanna F.W., Davies J.S. et al. Longterm follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(4):541–51. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x.
21. Jagannathan J., Smith R., De Vroom H.L. et al. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease. *J Neurosurg* 2009;111(3):531–9. DOI: 10.3171/2008.8.JNS08339.
22. Болезнь Иценко–Кушинга. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2011. 342 с. [Itsenko–Cushing's disease. Ed. by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow, 2011. 342 p. (In Russ.)].
23. Oldfield E.H., Doppman J.L., Nieman L.K. et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:897–905.
24. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии* 2013;59(4):3–10. [Belaia Z.E., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A. et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2013;59(4):3–10. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl20135943-10.
25. Chatain G.P., Patronas N., Smirniotopoulos J.G. et al. Potential utility of FLAIR in MRI-negative Cushing's disease. *J Neurosurg* 2018;129(3):567–851. DOI: 10.3171/2017.4.JNS17234.
26. Yamada S., Inoshita N., Fukuhara N. et al. Therapeutic outcomes in patients undergoing surgery after diagnosis of Cushing's disease: a single-center study. *Endocr J* 2015;62(12):1115–25. DOI: 10.1507/endocrj.15-0463.
27. Patil C.G., Prevedello D.M., Lad S.P. et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):358–362. DOI: 10.1210/jc.2007-2013.
28. Swearingen B., Katznelson L., Miller K. et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3752–63. DOI: 10.1210/jc.2003-032249.
29. Kaskarelis I.S., Tsatalou E.G., Benakis S.V. et al. Bilateral inferior petrosal sinuses sampling in the routine investigation of Cushing's syndrome: a comparison with MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(2):562–70. DOI: 10.2214/AJR.06.5079.
30. Lonser R.R., Nieman L., Oldfield E.H. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg* 2017;126(2):404–17. DOI: 10.3171/2016.1.JNS152119.
31. Mulligan G.B., Faiman C., Gupta M. et al. Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the localization of pituitary

- adenomas in Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;77(2):268–74. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04339.x.
32. Sharma S.T., Raff H., Nieman L.K. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(12):3687–94. DOI: 10.1210/jc.2011-2149.
33. Lad S.P., Patil C.G., Laws E.R., Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. Neurosurg Focus 2007;23(3):E2. DOI: 10.3171./foc.2007.23.3.3.

Вклад авторов

О.В. Ивашенко, А.Ю. Григорьев: разработка дизайна исследования, проведение операций, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 В.Н. Азизян: проведение операций, получение данных для анализа;
 Е.Ю. Надеждина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 О.Ю. Реброва: статистический анализ полученных данных;
 А.М. Лапшина: получение морфологических данных для анализа;
 Г.С. Колесникова: получение лабораторных данных для анализа.

Authors' contributions

O.V. Ivashchenko, A.Yu. Grigoriev: developing the research design, surgical treatment, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
 V.N. Azizyan: surgical treatment, obtaining data for analysis;
 E.Yu. Nadezhdina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 O.Yu. Rebrova: statistical analysis of the obtained data;
 A.M. Lapshina: obtaining morphological data for analysis;
 G.S. Kolesnikova: obtaining laboratory data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.В. Ивашенко/O.V. Ivashchenko: <http://orcid.org/0000-0002-6109-7550>
 А.Ю. Григорьев/A.Yu. Grigoriev: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>
 В.Н. Азизян/V.N. Azizyan: <http://orcid.org/0000-0001-9718-6099>
 Е.Ю. Надеждина/E.Yu. Nadezhdina: <http://orcid.org/0000-0002-9459-6428>
 О.Ю. Реброва/O.Yu. Rebrova: <http://orcid.org/0000-0002-6733-0958>
 А.М. Лапшина/A.M. Lapshina: <http://orcid.org/0000-0003-4353-6705>
 Г.С. Колесникова/G.S. Kolesnikova: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.12.2019. **Принята к публикации:** 20.01.2020.

Article submitted: 10.12.2019. **Accepted for publication:** 20.01.2020.