

ПОВТОРНАЯ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНАЯ АДЕНОМЭКТОМИЯ ПРИ РЕЦИДИВЕ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО — КУШИНГА

А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, Е.Ю. Надеждина

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Цель работы. Оценить результаты повторной трансназальной аденомэктомии у пациентов с рецидивом или персистирующим течением болезни Иценко — Кушинга и оптимизировать объем хирургического вмешательства у этой группы больных.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов повторной трансфеноидальной аденомэктомии у 50 больных с подтвержденной болезнью Иценко — Кушинга. Группу составили 42 женщины и 8 мужчин в возрасте от 16 до 64 лет. Повторное трансфеноидальное вмешательство было выполнено в среднем через 36 мес. Все больные были оперированы при помощи эндоскопических технологий.

Результаты. После повторной трансфеноидальной аденомэктомии (ТСА) ремиссия заболевания наступила у 28 (56%) пациентов, из них у 20 (69%) развилась надпочечниковая недостаточность, у 8 (31%) отмечена нормализация гормонального статуса. Гиперкортицизм сохранился у 22 (44%) пациентов. Через 6 мес после повторной ТСА 30 пациентам проведено динамическое обследование. У 14 (47%) сохранился гиперкортицизм, у 14 (47%) подтверждена полная ремиссия заболевания, а у 2 (6%) развился рецидив.

Заключение. Повторное трансфеноидальное вмешательство — относительно безопасный и эффективный метод лечения больных с резидуальной и рецидивной формами болезни Иценко — Кушинга при условии его проведения в специализированном учреждении. Четких предикторов развития персистенции или рецидива АКТГ-зависимого гиперкортицизма не обнаружено. Объем повторного нейрохирургического вмешательства необходимо решать индивидуально в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: АКТГ-зависимый гиперкортицизм, кортикотропинома гипофиза, трансфеноидальная микрохирургия гипофиза.

Objective. To estimate the outcomes of repeated transsphenoidal adenomectomy (RTA) at patients with relapse and persistent course of Itsenko-Kushing disease and to optimize the limits of surgical intervention at such patients.

Material and methods. The analysis of RTA results at 50 patients (42 women and 8 men at the age from 16 till 64 years old) with confirmed Itsenko-Kushing disease was conducted. The mean time of RTA performance was 36 months. All patients underwent endoscopic surgery.

Results. The remission after RTA was seen at 28 (56%) patients, among them 20 (69%) suffered from developing adrenocortical insufficiency, the recovery of hormonal state was revealed at 8 (31%). The hypercorticism remained at 22 (44%) patient. Follow-up after RTA was 6 months with following examination at 30 patients which revealed remaining hypercorticism at 14 (47%) persons, complete remission - at 14 (47%) patients and disease relapse - at 2 (6%) patients.

Conclusion. The repeated transsphenoidal adenomectomy is relatively safe and effective treatment method at patients with relapse and residual course of Itsenko-Kushing disease while performed under conditions of specialized department. The clear predictors for persistence development or relapse of ACTH-dependent hypercorticism were not revealed. The limits of repeated neurosurgical intervention are necessary to determine on a case by case basis.

Key words: ACTH-dependent hypercorticism, ACTH-secreting pituitary adenoma, transsphenoidal adenomectomy.

Ведущим методом лечения эндогенного гиперкортицизма, причиной которого является АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза, в настоящее время является трансфеноидальная аденомэктомия [3, 6, 7, 12—14]. Применяя этот метод лечения, удается достичь высокого показателя ремиссии болезни Иценко — Кушинга (БИК). Отсутствие четких критериев ремиссии и наличие широкого спектра применяемых исследований для ее определения делает этот показатель вариабельным. Ремиссия в ранние сроки после операции может составить от 70 до 90%, при этом очевидно, что при длительном катамнестическом наблюдении этот показатель будет снижаться. Полная ремиссия после трансфеноидального вмешательства

составляет порядка 56% случаев при катамнезе в 9,6 года [6, 7, 13, 14].

Учитывая характерные особенности кортикотропином, а именно: малые размеры, инфильтративный рост, более высокий процент рецидивирования среди всех аденом гипофиза (от 7 до 35%), проблема лечения пациентов с персистенцией или рецидивом гиперкортицизма после проведения нейрохирургического лечения остается актуальной [4].

Проведенный анализ опубликованных работ по результатам нейрохирургических вмешательств показал, что эффективность повторных операций значительно ниже [3, 4, 6—8, 10, 12, 14]. По данным ряда специализированных центров, повтор-

ная трансназальная аденомэктомия эффективна приблизительно в 50-70% случаев, при этом она существенно увеличивает риск развития гипопитуитаризма по сравнению с первичным вмешательством [8, 12].

Учитывая вышеизложенное, некоторые авторы, такие как R.V.Friedman и др., рекомендуют ограничиваться выполнением лишь селективной аденомэктомии. В противовес этому, многие нейрохирурги пропагандируют более агрессивное хирургическое воздействие на гипофиз. R.V.Friedman и соавт. основывают свою позицию на том, что селективное удаление аденомы при выполнении повторных операций приводит к меньшей частоте послеоперационного гипопитуитаризма. Более агрессивное воздействие, как правило, лишь увеличивает частоту в той или иной степени выраженности гипопитарной недостаточности (до 50% против 5% при селективной аденомэктомии) при сопоставимой эффективности [1, 4, 5, 7, 10].

В современной литературе практически отсутствует описание точных факторов, влияющих на наступление ремиссии при повторном трансфеноидальном вмешательстве. Согласно сообщению Z. Ram и соавт., обнаружение патологического субстрата во время первой операции и/или гистологическое подтверждение АКТГ-секретирующей аденомы, являлись наиболее существенными предвестниками успешного проведения повторной операции, что позволяло снизить частоту развития гипопитуитаризма. В то время как отсутствие опухоли при первичной операции являлось фактором, предрасполагающим к хирургической «неудаче» при повторном вмешательстве [2, 4, 6, 7, 11, 13].

Одним из основных предикторов неблагоприятного исхода трансназального вмешательства является наличие инвазии опухоли в твердую мозговую оболочку (ТМО) турецкого седла, а также распространение ее в кавернозный синус. В одном из исследований R.R. Lonser и соавт. обнаружили инвазию в медиальную стенку кавернозного синуса у 43% пациентов с аденомами, расположенными по латеральному краю передней доли. Столь высокая частота инвазивного роста, полагают авторы, объясняется анатомическими особенностями, заключающимися в тесном контакте капсулы гипофиза с медиальной стенкой кавернозного синуса посредством дренажных вен [3, 9].

Интервал между первой и повторной операциями при персистирующем течении заболевания варьирующ. Он может составлять от нескольких дней до 6—12 нед. В течение этого срока может наступить отсроченная ремиссия после операции, частота которой достигает 6%. Выполнение ранней реоперации наиболее эффективно при обнаружении кортикотропиномы на дооперационной МРТ, а также при доказанной секреции опухолью АКТГ при иммуногистохимическом исследовании [4, 6 — 8, 13, 14].

Целью нашей работы являлась оценка результатов повторной трансназальной аденомэктомии

у пациентов с рецидивом или персистирующим течением БИК и оптимизация объема хирургического вмешательства у этой группы больных.

Материалы и методы

За период с сентября 2004 г. по август 2013 г. в ФГБУ ЭНЦ было первично прооперировано 427 пациентов с болезнью Иценко — Кушинга. 50 пациентам была проведена повторная операция (из них 17 больных были ранее прооперированы в другом медучреждении). Женщин было в 5 раз больше мужчин (42:8), возраст колебался от 16 до 64 лет (средний возраст составил 35 лет, медиана — 31). Повторное трансфеноидальное вмешательство было выполнено в среднем через 36,4 мес (от 18 дней до 144 мес; медиана 27,5 мес).

Первая операция 17 больным проведена в других медицинских учреждениях. Повторное трансфеноидальное вмешательство всем 50 пациентам было выполнено в Эндокринологическом Научном центре одним хирургом. Двоим больным нейрохирургическое вмешательство выполнено трижды, из них последние два — в ЭНЦ.

МРТ головного мозга проводили на 1.0-T томографе «MAGNETOM HARMONY» фирмы SIEMENS (Германия).

Оценку клинико-гормональных показателей проводили на 2-е и 7-е сутки после операции, а также через 6 мес. Определение содержания гормонов в сыворотке крови и свободного кортизола в суточной моче проводили радиоиммунологическим методом в лаборатории гормонального анализа ЭНЦ.

Гормональные критерии отсутствия гиперкортицизма были следующие: нормальные или сниженные базальные уровни АКТГ и кортизола в крови, нормальный, либо сниженный уровень экскреции свободного кортизола в суточной моче, положительный ночной подавляющий тест (НПТ)¹.

Обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ «Statistica» версия 6.0. Наличие статически значимых различий принималось при $P < 0,05$. При проведении расчетов в большинстве случаев использовался двухсторонний точный критерий Фишера.

Результаты

Первичное трансфеноидальное вмешательство

До первой операции по данным МРТ/КТ головного мозга у 47 из 50 пациентов (94%) была выявлена аденома гипофиза. Из них у 26 (55%) имелась микроаденома гипофиза, у 21 (45%) — макроаденома. Средний объем опухоли составил 0,47 мм³ (0,02–2,3 мм³). У 3 больных (6%) имелась диффузная неоднородность аденогипофиза.

При удалении опухоли у 31 больного использовали эндоскоп, у 7 — микроскоп. Двое больных

¹ Референсные значения базального АКТГ 7,0–66 нг/мл, кортизола 123,0–623 нмоль/л, свободного кортизола 43–413 нмоль/сут. Положительный НПТ — уровень базального кортизола в крови менее 50 нмоль/л после приема 1 мг дексаметазона, принятого накануне вечером.

были оперированы транскраниально. У оставшихся 10 пациентов данные о способе удаления опухоли при первичной операции отсутствуют. Информация об объеме удаленной аденомы при проведении первой операции была доступна лишь в 30 наблюдениях, объем варьировал от 0,2 до 4,0 см³ (в среднем 1,1 см³).

Результаты гистологического исследования удаленного биоптата были известны у 40 (80%) больных. В большинстве случаев (36, или 90%) в удаленной ткани была идентифицирована опухоль. В двух случаях (5%) была обнаружена нормальная ткань гипофиза, в одном (2,5%) — гиперплазия аденоцитов, еще в одном (2,5%) — присланный материал был неинформативен.

Распространение опухоли за пределы турецкого седла было отмечено оперирующим хирургом в 10 (20%) наблюдениях: в 6 (60%) — супраселлярно, в одном (10%) — инфраселлярно (с инвазией ТМО дна седла), в другом (10%) — латероселлярно в стенку кавернозного синуса, в третьем (10%) — в ТМО в области спинки с частичным разрушением костных структур, и еще в одном (10%) — супра- и латероселлярно.

Информация о наличии или отсутствии инвазивного роста опухоли имелась у 35 пациентов. У больных с макроаденомами инвазия отмечена в 50% (6 из 12 наблюдений), тогда как при микроаденомах — лишь в 13% (3 из 23 наблюдений), $P=0,04$.

Большинство опухолей — 18 (60%) из 30 наблюдений располагались латерально от средней линии, одинаково как в левой, так и в правой половине седла. В 4 (13%) случаях было отмечено мультифокальное поражение.

Повторное трансфеноидальное вмешательство

Из 50 пациентов, вошедших в исследование, 24 (48%) было проведено повторное нейрохирургическое вмешательство по поводу персистирующего течения гиперкортицизма, 26 (52%) — вследствие развития рецидива БИК.

На дооперационном этапе по данным МРТ головного мозга у 38 (76%) больных была выявлена аденома (из них у 26 — микроаденома, у 12 — макроаденома, что составило 68 и 32% соответственно). У 12 (24%) пациентов верифицирована неоднородность структуры аденогипофиза. Средний объем опухоли составил 0,43 мм³ (0,01–2,9 мм³). Линейные размеры опухоли при повторной операции колебались от 0,3 до 2,0 мм (в среднем 1,0 мм). У всех больных удаление опухоли проводили с использованием эндоскопа.

Во время повторной операции в 5 (10%) наблюдениях каких-либо фрагментов опухоли обнаружить не удалось, и была удалена ткань, похожая на рубцовую. Однако при гистологическом исследовании удаленного биоптата в 100% наблюдений была верифицирована опухолевая ткань. В целом 27 из 50 новообразований (54%) располагались в латеральных отделах седла, в большинстве случаев в правой половине — 17 (63%) набл. В 14 (28%) наблюдениях опухоль располагалась в задних отделах, в 4 (8%) — занимала весь объем турецкого седла.

Несмотря на то что «дуральная» инвазия во время первой операции была отмечена хирургом лишь у 8 (16%) больных, во время проведения повторного вмешательства инвазия опухоли в ТМО была обнаружена уже у 18 из 50 пациентов (36%), $P=0,052$. Она была найдена в 7 (30%) из 26 случаев микроаденом, в 5 (42%) случаях из 12 макроаденом и у 6 (50%) из 12 больных с диффузной неоднородностью гипофиза. Распространение опухоли в кавернозный синус было отмечено в 9 (18%) наблюдениях, в одном случае (11%) сочетаясь с инвазией ТМО в области спинки турецкого седла, в другом — с инвазией в ткань гипофиза. Инвазия опухоли в ткань гипофиза была обнаружена в 5 (10%) из 50 наблюдений, в 3 из них в сочетании с изменениями в ТМО.

В среднем размер инвазивных аденом составил 0,52 мм³, и был больше, чем у аденом без инвазии — 0,33 мм³ (t-тест для независимых выборок по группам, $P = 0,5$).

При патоморфологическом исследовании удаленного биоптата в 46 (92%) наблюдениях была верифицирована опухолевая ткань. В 2 (4%) наблюдениях была обнаружена нормальная ткань гипофиза, в одном (2%) — гиперплазия аденогипофиза, еще в одном (2%) — рубцовая ткань.

Сравнение результатов первичного и повторного трансфеноидальных вмешательств

Результаты первичного нейрохирургического вмешательства были следующие: в 52% (26 набл.) был достигнут регресс гиперкортицизма, из них у 11 (42%) больных развилась надпочечниковая недостаточность, у 15 (58%) была нормализация гормонального фона, а в 48% (24 набл.) сохранился гиперкортицизм. После повторной ТСА ремиссия заболевания наступила у 28 (56%) пациентов, из них у 20 (69%) развилась надпочечниковая недостаточность. Гиперкортицизм сохранился у 22 (44%) пациентов. Через 6 мес после повторной ТСА из 30 пациентов у 14 (47%) сохранился гиперкортицизм, у 14 (47%) подтверждена полная ремиссия заболевания, а у 2 (6%) развился рецидив.

Большая доля положительных результатов после повторного вмешательства приходится на пациентов, оперированных в других медучреждениях. В этой группе, состоящей из 17 пациентов, гиперкортицизм регрессировал у 11 (65%), тогда как в группе больных, которые были дважды оперированы в ЭНЦ, регресс отмечен лишь у 17 (52%) из 33 больных. При этом статически значимых различий наступления ремиссии в этих группах не отмечено (двусторонний точный критерий Фишера, t-тест для независимых выборок по группам $P=0,5$).

Также не было отмечено зависимости от возраста и пола с исходами оперативного вмешательства. Средний возраст пациентов с наличием инвазии составил $36,8 \pm 14$ лет, средний возраст в группе без инвазии — $33,1 \pm 12$ лет, $P=0,4$. Средний объем удаленных аденом у женщин был равен $1,05 \pm 0,5$ мл, у мужчин — $0,78 \pm 0,6$ мл, $P=0,5$.

Осложнения, развившиеся после нейрохирургических вмешательств, представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

**Осложнения после трансфеноидальной аденомэктомии /
The complications after transsphenoidal adenectomy**

Осложнения	1 ТСА (n=427)	2 ТСА (n=50)
Транзиторный несахарный диабет ¹	77 (18%)	11 (22%)
Постоянный несахарный диабет ¹	13 (3%)	4 (13%) ²
Гипотиреоз	17 (4%)	9 (18%)
Пангипопитуитаризм	1 (0,2%)	0
Послеоперационная ликворея	0	4 (8%)
Менингит	0	4 (8%)
Воспаление придаточных пазух носа	13 (3%)	3 (6%)
Аносмия	1 (0,2%)	1 (2%)
Пневмония	5 (1%)	0

Примечание. ¹ — оценивали сразу после операции;
² — оценивали через 6 мес после операции;
³ — из расчета 30 больных.

Пациенты, оперированные дважды в ЭНЦ

Поскольку более полная информация о первоначальной операции была доступна у пациентов, которые первично были оперированы в ЭНЦ, мы решили проанализировать эту группу отдельно. В нее вошли 33 пациента (28 женщин и 5 мужчин). У 20 (61%) из них имелся рецидив заболевания, у 13 (39%) — гиперкортицизм сохранялся после первой операции.

Всем 33 пациентам до проведения как первой, так и повторной операции была проведена МРТ головного мозга. До проведения первой операции у 3 пациентов (9%) на МРТ-изображениях гипофиза опухоль обнаружить не удалось, у 12 (36%) больных была выявлена макроаденома, у 18 (55%) — микроаденома. Повторное оперативное вмешательство было проведено у 9 (27%) пациентов с диффузной неоднородностью гипофиза, у 18 (55%) — с микроаденомами и 6 (18%) с макроаденомами.

Зависимости развития ремиссии гиперкортицизма от результатов, полученных на предоперационной МРТ головного мозга (наличие или отсутствие аденомы), не отмечено, $P > 0,05$.

Во время первой операции лишь у 7 (21%) пациентов отмечали «дуральную» инвазию. У 3 больных отмечена инвазия ТМО в области спинки турецкого седла, из них в одном случае она сочеталась с инвазией в ткань гипофиза. У 2 больных была выявлена опухоль с инвазией в медиальную стенку левого кавернозного синуса. В 1 наблюдении отмечена инвазия ТМО в области дна седла вследствие инфраселлярного роста, еще в одном — инвазия в области бугорка турецкого седла вследствие супраселлярного роста аденомы. При повторной аденомэктомии количество инвазивных опухолей достигло 18 (55%). В 6 (33%) наблюдениях отмечена «латеральная» инвазия с распространением опухоли в кавернозный синус, в одном из них в сочетании с инвазией ТМО в области спинки вследствие ретроселлярного роста. Инвазия в ТМО спинки седла

также была выявлена у 6 (33%) больных, из них у 3 она сочеталась с инвазией в ткань гипофиза. В 5 (28%) наблюдениях была обнаружена инвазия ТМО в области дна, в одном из них была отмечена еще и инвазия в ТМО в области бугорка турецкого седла. Инфильтрация опухоли только в ткань гипофиза была идентифицирована в одном наблюдении (6%).

Во время первой операции хирургом у всех больных (100%) была идентифицирована патологическая ткань. Во время проведения повторного вмешательства «четкие» признаки патологического субстрата удалось выявить у 28 (85%) пациентов, у оставшихся 5 (15%) предполагалось наличие гиперплазированного гипофиза, а также рубцовая ткань.

Гистологическое подтверждение опухолевой ткани было получено у 27 (82%) пациентов после первой и у 30 (91%) пациентов после повторной операции. В том числе у всех пациентов с отсутствием четких признаков опухоли во время повторной операции в 100% случаев при гистологическом исследовании была обнаружена аденома. Однако зависимости между обнаружением патологического субстрата во время операции и верификации в нем опухолевой ткани при гистологическом исследовании и сроками наступления ранней ремиссии не отмечено ($P > 0,05$).

Из 20 пациентов, у которых опухоль была идентифицирована как при первой, так и при повторной операции и дважды подтверждена гистологически, у 13 (65%) — интраоперационно патологический очаг располагался в одном и том же месте и у 7 (35%) в смежной области. Учитывая, что у 6 из них повторную ТСА проводили вследствие отсутствия ремиссии после первой операции, можно предположить, что это связано с неполным удалением патологического субстрата во время первого вмешательства. Лишь у одной больной, оперированной в результате рецидива заболевания, возникшего через 3 года, при повторной ТСА опухоль располагалась в задних отделах, тогда как при первой операции она находилась латерально.

В большинстве наблюдений — у 22 (67%) из 33 больных при первичной операции проводили селективную аденомэктомию, у 2 (6%) была проведена гемигипофизэктомия, у остальных 9 (27%) — частичная резекция ткани гипофиза. При повторном вмешательстве объем значительно расширился: в 3 (9%) наблюдениях была проведена гипофизэктомия, которая, к сожалению, не привела к развитию ранней ремиссии заболевания; в 6 (18%) наблюдениях выполнена гемигипофизэктомия, в 14 (43%) — проведена частичная резекция гипофиза; в 10 (30%) — селективная аденомэктомию.

Как при первой, так и при повторной операции статистически значимо подтверждено, что частичное или тотальное удаление гипофиза не приводило к повышению ремиссии заболевания. В группе пациентов, которым была выполнена селективная аденомэктомию, регресс гиперкортицизма был выше ($P = 0,009$ и $P = 0,02$ соответственно).

Зависимости продолжительности проведения первичного и повторного оперативных вмешательств, размера кровопотери и частоты наступле-

ния ремиссии не получено. Средняя кровопотеря во время первого нейрохирургического вмешательства составила в среднем 226 мл (20—500 мл), во время повторного — 186 мл (30—500 мл). Первичное оперативное вмешательство в среднем длилось 132 мин (40—410 мин), повторное — занимало 128 мин (35—300 мин) ($P>0,05$).

Предоперационный уровень утреннего АКТГ и кортизола в крови, а также экскреции свободного кортизола в суточной моче статистически значимого влияния на наступление ремиссии в раннем послеоперационном периоде не оказывал ($P>0,05$).

Уровень АКТГ на 7-е сутки после ТСА был статистически значимо ниже у больных с послеоперационной ремиссией ($P=0,05$). При исследовании уровня АКТГ на 2-е сутки такой зависимости выявить не удалось ($P>0,05$).

Заключение

Наши результаты, как и данные других исследований, говорят об отсутствии четких предикторов рецидива и персистенции центрального гиперкортицизма. А именно, прогностически значимых факторов, влияющих на ремиссию гиперкортицизма как на до-, так и на интраоперационном этапе, не выявлено. Увеличение объема повторного нейрохирургического вмешательства не привело к повышению частоты наступления ремиссии гиперкортицизма. При этом у 5 пациентов интраоперационно не было найдено явного опухолевого субстрата, однако частичная гипопиэктомия (в том числе удаление гиперплазии) у 3 из них привела к ранней ремиссии заболевания, что делает необходимым решать вопрос об объеме повторного вмешательства индивидуально в каждом конкретном случае.

При повторных вмешательствах выявлено увеличение макроскопической инвазии опухоли в окружающие ткани, что, возможно, связано не с увеличением биологической агрессивности опухоли, а с наличием микроскопической инвазии аденомы в ТМО и ткань гипофиза, что в ряде случаев требует более агрессивной тактики хирургического вмешательства.

Выводы

1. Повторное трансфеноидальное вмешательство — относительно безопасный и эффективный метод лечения больных с резидуальной и рецидивной формами болезни Иценко — Кушинга.

2. Отсутствие явной визуализации опухоли на МРТ не является прогностически значимым фактором отсутствия ремиссии заболевания.

3. Первичные и повторные вмешательства по поводу болезни Иценко — Кушинга следует проводить в специализированных стационарах с тщательной диагностикой генеза гиперкортицизма.

4. Наступление ранней ремиссии при повторных операциях не зависит от видимой радикальности удаления опухоли с последующим ее гистологическим подтверждением.

5. При отсутствии выявления четких признаков аденомы на МРТ головного мозга перед повторным вмешательством и/или во время его ревизионной полости турецкого седла следует начинать с той области, где опухоль располагалась первоначально.

6. Объем повторного нейрохирургического вмешательства необходимо решать индивидуально в каждом конкретном случае.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Григорьев Андрей Юрьевич — зав. нейрохирургическим отделением, д-р мед.наук;

Азизян Вилен Геронович — старший научный сотрудник, канд.мед.наук;

Иващенко Оксана Владимировна — научный сотрудник, e-mail: leviv@rambler.ru

Надеждина Елена Юрьевна — аспирант.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Alwani R.A., de Herder W.W., van Aken M.O., van den Berge J.H., Delwel E.J., Dallenga A.H.G., De Jong F.H., Lamberts S.W.J., van der Lely A.J., Feelders R.A. Biochemical Predictors of Outcome of Pituitary Surgery for Cushing's Disease // *Neuroendocrinology*, 2010, 91, 169 — 178.
2. Chee G.H., Mathias D.B., and James R.A. et al. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? // *Clinical endocrinology (Oxford)*, 2001, 54, 617-626.
3. Dickerman R.D., Oldfield E.H. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery // *Journal Neurosurgery*, 2002, 97, 1343 — 1349.
4. Friedman R.B., Oldfield E.H., Nieman L.K., Chrousos G.P., Doppman J.L., Cutler G.B., Loriaux D.L. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *Journal Neurosurgery*, 1989, 71, 520-527.
5. Hofmann B.M., Hlavac M., Kreutzer J., Grabenbauer G., Fahlbusch R. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease // *Neurosurgery*, 2006, 58, 1108 — 1118.
6. Lewis S., Blevins Jr., Sanai N., Kunwar S., Devin J.K. An approach to the management of patients with residual Cushing's disease // *Journal Neurooncology*, 2009, 94, 313 — 319.
7. Liu J.K., Fleseriu M., Delashaw J.B., Ciric I.S., Couldwell W.T. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery // *Journal Neurosurgery Focus*, 2007, 23 (3), E8.
8. Locatelli M., Lee Vance M., Laws E.R. CLINICAL REVIEW: The Strategy of Immediate Reoperation for Transsphenoidal Surgery for Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(9), 5478 — 5482.
9. Lonser R.R., Ksendzovsky A., Wind J.J., Vortmeyer A.O., Oldfield E.H. Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease // *Journal Neurosurgery*, 2012, 116, 272 — 279.
10. Patil C.G., Veeravagu A., Prevedello D.M., Katznelson L., Vance M.L., Laws E.R. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. // *Neurosurgery*, 2008, 63, 266 — 271.
11. Ram Z., Nieman L.K., Cutler G.B., Chrousos G.P., Doppman J.L., Oldfield E.H. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease // *Journal Neurosurgery*, 1994, 80, 37-45.
12. Treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. First published ahead of print April 15, 2008 as doi:10.1210/jc.2007-2734.
13. Tritos N.A., Beverly M. K., Swearingen B. Management of Cushing disease. // *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7, 279 — 289.
14. Valassi E., Biller M.K., Swearingen B., Francesca G.P., Lusa M., Mortini P., Hayden D., Cavagnini F., Klubanski A. Delayed Remission after Transsphenoidal Surgery in Patients with Cushing's disease // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95(2), 601 — 610.