

Роль интра- и послеоперационных показателей АКТГ и кортизола в качестве предикторов ремиссии у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга

Надеждина Е.Ю. *, Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Станоевич И.В., Лапшина А.М., Григорьев А.Ю.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Цель работы. Изучение динамического изменения интра- и ранних послеоперационных гормональных показателей (адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола) в качестве предикторов ремиссии гиперкортицизма.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ результатов эндоскопической аденомэктомии у 50 пациентов с болезнью Иценко–Кушинга. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от исхода операции. Первая группа – пациенты с вторичной надпочечниковой недостаточностью, подтвержденной клинической картиной и уровнем кортизола меньше 50 нмоль/л; вторая группа – с нормализацией уровней АКТГ и кортизола; третья – с персистенцией болезни Иценко–Кушинга. Оценена динамика снижения уровней АКТГ и кортизола во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Группу составили 38 женщин и 12 мужчин в возрасте от 15 до 66 лет. Заборы крови для оценки уровней АКТГ и кортизола производились из периферической вены: первый – на этапе разреза твердой мозговой оболочки, второй – сразу после удаления опухоли и заключительный – через 20 мин после удаления аденомы. Затем исследование вышеуказанных гормонов проводилось всем пациентам через сутки после операции. Уровни АКТГ и кортизола определялись путем иммунохемилюминесцентного анализа на автоматизированной системе Cobas 6000 (Roche, Франция). Референсные интервалы АКТГ – 0–30 нг/мл, кортизола – 123–626 нмоль/л.

Результаты. Не получено четкой зависимости между изменениями уровня исследуемых гормонов в интра- и раннем послеоперационном периоде (20 мин после удаления опухоли) и вероятностью наступления ремиссии заболевания ($p > 0,0125$). Результаты гормонального исследования через сутки коррелировали с частотой послеоперационной ремиссии ($p < 0,0125$). В послеоперационном периоде из 50 пациентов у 41 (82%) развилась надпочечниковая недостаточность, у 5 (10%) пациентов показатели нормализовались и у 4 (8%) пациентов наблюдалась персистенция гиперкортицизма.

Заключение. Интраоперационное определение уровней АКТГ и кортизола не является целесообразным для оценки радикальности удаления опухоли.

Ключевые слова: лечение болезни Иценко–Кушинга, эндоскопическая аденомэктомия, АКТГ-секретирующая аденома гипофиза, кортизол.

The role of intra- and postoperative ACTH and cortisol levels measurement in patients with Cushing's disease as an early predictors of remission

Elena Y. Nadezhdina*, Zhanna E. Belaya, Ludmila Y. Rozhinskaya, Vilen N. Azyzjan, Oksana V. Ivashenko, Aleksandr V. Ilyin, Galina S. Kolesnikova, Irina V. Stanoevich, Anastasia M. Lapshina, Andrey Y. Grigoriev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Objectives. The aim of this research was to study the dynamic changes of intra- and early postoperative hormonal parameters (ACTH and cortisol) as predictors of hypercorticism remission.

Material and methods. 50 patients with confirmed Cushing's disease (CD) were sampled for this research. The patients were divided into 3 groups depending on the outcome of the operation. The first group – patients with secondary adrenal insufficiency confirmed by clinical picture and the level of cortisol less than 50 nmol/l; the second group – with normalization of levels of ACTH and cortisol; the third – with the persistence of the CD. The results of intraoperative studies during the transnasal adenomectomy were then studied. The group sample consisted of 38 women and 12 men, aged 15–66 years. To assess the levels of ACTH and cortisol blood sampling was performed from a peripheral vein. The first sample was taken during the

incision of the Dura mater, the second – immediately after removal of the tumor and the last – 20 minutes after the removal of the adenoma. Then, 1 day after the surgery the hormones mentioned above were studied in all patients. The levels of ACTH and cortisol were measured by immunochemiluminescent analysis on the automated system Cobas 6000 (Roche, France). Reference intervals ACTH 0–30 ng/ml, cortisol 123–626 nmol/l.

Results. The analysis of the obtained data did not suggest a relationship between the changes of intraoperative indicators of hormonal status and the likelihood of disease remission ($p > 0.125$). In the postoperative period, of the 50 patients, 41 (82%) developed adrenal insufficiency, 5 (10%) showed normalization and in 4 patients (8%) adrenal insufficiency was not observed. The results of the hormonal research after 1 day had a correlation with the frequency of postoperative remission ($p < 0.125$).

Conclusion. Intraoperative measurement of levels of ACTH and cortisol is not appropriate and cannot serve as guidance for further tactics of the surgeon to define the totality of tumor removal.

Key words: the treatment of Cushing's disease, endoscopic adenomectomy, ACTH secreting pituitary adenoma, cortisol.

Обоснование

Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит в свою очередь к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма [1].

Эпидемиологические исследования последних 20 лет свидетельствуют о росте числа диагностированных случаев БИК более чем в 2 раза, что связано с усовершенствованием методов диагностики кортикотропином и информированием врачей общей практики об этом заболевании. Так, количество вновь выявленных случаев БИК в год, по данным российских исследователей, выросло с 1,5 до 3,9 на 1 млн населения [2].

Течение болезни характеризуется быстрым прогрессированием и нарастанием клинической симптоматики. В большинстве случаев БИК быстро приводит к стойкой инвалидизации. Как показывает богатый мировой опыт, все пациенты с выявленным гиперкортицизмом должны подвергаться активному лечению в максимально короткие сроки [2].

В настоящее время методом выбора лечения БИК является эндоскопическая трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия [3, 4]. Этот вид лечения считается патогенетическим, достаточно безопасным и высокоэффективным. Аденомэктомия характеризуется минимальной частотой интра- и послеоперационных тяжелых осложнений и низкой послеоперационной летальностью

(0–1%) [3, 5]. Метод практически не имеет противопоказаний, кроме наличия крайне тяжелых сопутствующих соматических заболеваний, а также отсутствия желания пациента подвергаться хирургическому лечению.

Несмотря на высокие показатели ремиссии (порядка 70–90%), описываемые большинством исследователей, часть пациентов не достигает последней. Частота рецидивов заболевания после первоначально успешной трансназальной аденомэктомии варьирует от 7 до 35%, по данным разных авторов [6–8]. Так, при проведении метаанализа данных 44 исследований, включающих 6400 пациентов, S. Petersenn и соавт. получили широкие диапазоны ремиссии (42–96,6%) и рецидива (0–47,4%) после первичной трансназальной аденомэктомии [9].

На ремиссию БИК влияют такие факторы, как размер опухоли, наличие инвазивного и инфильтративного роста, что ставит перед хирургом такие задачи как проведение тщательной ревизии турецкого седла на предмет выявления инфильтрации окружающих тканей опухолью и удаление этих участков путем иссечения, коагуляции твердой мозговой оболочки, выполнения частичной гипофизэктомии.

Столь пристальное внимание к радикальности удаления кортикотропином уделяется из-за высокой биоактивности опухоли. Неполное удаление опухолевой ткани, оставление микроскопических фрагментов опухоли или фрагментов гиперплазированной ткани гипофиза в конечном итоге приведут либо к краткосрочной ремиссии заболевания, либо к ее отсутствию.

Цель

Учитывая столь сложную задачу, как своевременная интра- и максимально ранняя оценка степени радикальности хирургического вмешательства, целью нашего исследования было изучение динамики интра- и ранних послеоперационных гормональных показателей АКТГ и кортизола и оценка возможности использования показателей изменения их концентрации в динамике как предикторов развития ремиссии болезни Иценко–Кушинга.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование. Всем участникам выполнено интра- и послеоперационное определение концентрации АКТГ и кортизола.

Критерии соответствия

В исследовании принимали участие пациенты с верифицированным диагнозом БИК, перенесшие трансфеноидальную аденомэктомию в качестве хирургического метода лечения.

В исследование не включали пациентов с аденомой гипофиза смешанной секреции.

Диагноз БИК был подтвержден на основании клинической картины заболевания, лабораторных данных (исследование ритмов АКТГ и кортизола в плазме и сыворотке крови соответственно, определение уровня свободного кортизола в слюне и уровня свободного кортизола в суточной моче), результатов диагностических тестов (малая и большая пробы с дексаметазоном) и инструментальных методов исследования (МРТ головного мозга).

В случаях сомнительности диагноза центрального генеза гиперкортицизма в виде неоднородности гипофиза, размеров аденомы менее 6 мм в диаметре проводился селективный забор крови из нижних каменистых синусов – 11 наблюдений [10].

Продолжительность исследования

Исследование было проведено в 2013 г. с января по сентябрь включительно.

Описание медицинского вмешательства

С целью удаления опухоли всем больным было проведено хирургическое вмешательство – эндоскопическая трансназальная аденомэктомия в положении лежа на спине под сбалансированной многокомпонентной анестезией с искусственной вентиляцией легких.

Гормональный анализ проводился из образцов крови, полученных в три этапа. Все заборы крови производились из периферической вены: первый – на этапе разреза твердой мозговой оболочки, второй – сразу после удаления опухоли и заключительный – через 20 мин после удаления аденомы. Затем определение концентрации АКТГ и кортизола проводили всем пациентам через сутки после операции – ожидаемое время развития клинико-гормональных признаков надпочечниковой недостаточности. При более раннем развитии клинических признаков гипокортицизма (появление патологической слабости, тошноты, отсутствие аппетита, снижение артериального давления) кровь на анализ брали до окончания первых суток с последующим назначением заместительной терапии. Критерием развития надпочечниковой недостаточности являлось снижение концентрации АКТГ и кортизола ниже надпорогового по данным лаборатории ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России.

Помимо этого 7 пациентам был проведен интраоперационный забор крови из кавернозных синусов для определения концентрации АКТГ в центральной крови на момент удаления опухоли.

Основной исход исследования

В рамках исследования оценивали содержание АКТГ и кортизола в крови интраоперационно (во время разреза твердой мозговой оболочки, сразу после удаления опухоли, через 20 мин после удаления опухоли) и в раннем послеоперационном периоде.

Дополнительные исходы исследования

В процессе исследования были оценены следующие параметры: среднее время опе-

рации, объем удаленной опухоли. Фиксировались случаи появления интраоперационной ликвореи, оценен средний объем кровопотери во время операции.

Помимо этого фиксированы послеоперационные осложнения: несахарный диабет, гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гайморит, риносинусит.

Проводилось гистологическое исследование биоптата.

Методы регистрации исходов

Определение АКТГ и кортизола интра- и послеоперационно выполнялось путем иммунохемилюминесцентного анализа на автоматизированной системе Cobas 6000 (Roche, Франция). Референсные значения концентрации в крови: АКТГ – 0–30 нг/мл, кортизол – 123–626 нмоль/л.

Для подтверждения диагноза “аденома гипофиза” проводилось гистологическое исследование удаленного при аденомэктомии биоматериала.

Методика приготовления гистологических препаратов. Образцы ткани удаленной опухоли помещают в 10% нейтральный забуференный формалин (не более 72 ч). Далее производится вырезка операционного материала, фрагменты удаленной ткани переносятся в гистологические кассеты и помещаются в гистопроцессор (Leica ASP200S), где происходит проводка материала в абсолютных спиртах (изопропиловый спирт) в течение 12 ч. Далее материал извлекается и заливается в парафиновые блоки. Затем из парафиновых блоков на микротоме готовят и помещают на предметные стекла срезы ткани толщиной не более 5 мкм. После этого срезы депарафинируют, окрашивают гематоксилином и эозином, обезживают в спиртах и ксилолах (в автоматизированной системе Leica AUTOSTAINER XL), заключают под покровное стекло. Врач-патологоанатом проводит морфологическую диагностику материала на световом микроскопе.

Анализ в подгруппах

Для оценки возможности использования показателей концентрации АКТГ и кортизола в крови в качестве предикторов развития

ремиссии БИК были сформированы группы участников:

- группа 1 – пациенты, у которых после хирургического лечения была достигнута ремиссия БИК и развилась надпочечниковая недостаточность;
- группа 2 – пациенты, у которых после хирургического лечения ремиссия БИК не развилась;
- группа 3 – пациенты, у которых после хирургического лечения наблюдалась нормализация показателей АКТГ и кортизола в крови.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, выписка из протокола №19 от 26.12.2012. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на участие.

Статистический анализ

Все необходимые расчеты проводили с помощью пакета программы Statistica 7,0, сравнения групп проводились методом Уилкоксона, сравнение двух независимых групп проводилось с использованием метода Манна–Уитни, сравнение трех независимых групп – с использованием метода Крускала–Уоллиса. Различия между группами по оцениваемым показателям считались значимыми при $p < 0,0125$ – в случае сравнения 4 групп (коррекцию уровня значимости провели с использованием поправки Бонферрони), $p < 0,05$ – в случае сравнения двух групп. Данные представлены в виде медианы (Mediana) и интерквартильного размаха [25%; 75%].

Результаты

Объекты исследования

В исследовании участвовали 50 пациентов (12 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 15 до 66 лет (медиана 39,5 лет, интерквартильный размах [27; 52]) с подтвержденным гиперкортицизмом центрального генеза. Длительность заболевания (с момента появления его первых признаков до постановки

Таблица 1. Динамика медианы и интерквартильного размаха АКТГ в пред- и раннем послеоперационном периодах (нг/мл), $n = 50$

	Медиана	Интерквартильный размах
До удаления опухоли	146,15	[67,5; 206,7]
Сразу после удаления опухоли	157,2	[72,35; 356,4]
Через 20 мин после удаления опухоли	113,05	[53; 264,5]
На первые сутки после удаления опухоли	16,93*	[7,05; 33,16]

* Различия между интраоперационными показателями АКТГ и показателями в первые сутки после операции статистически значимы на первые сутки после удаления опухоли ($p < 0,00001$).

Таблица 2. Динамика медианы и интерквартильного размаха кортизола в пред- и раннем послеоперационном периодах (нмоль/л), $n = 50$

	Медиана	Интерквартильный размах
До удаления опухоли	779,95	[569,5; 1114]
Сразу после удаления опухоли	1020,5	[765,7; 1347]
Через 20 мин после удаления опухоли	910,55	[711,4; 1354]
На первые сутки после удаления опухоли	115,65*	[51,3; 514]

* Различия между интраоперационными показателями кортизола и показателями в первые сутки после операции статистически значимы на первые сутки после удаления опухоли ($p < 0,00001$).

диагноза) от 6 мес до 23 лет. Ранее одному пациенту были проведены гамма-терапия и односторонняя адреналэктомия, второму – только гамма-терапия.

Наиболее часто больные предъявляли жалобы на изменение внешности (78%), повышение артериального давления (64%), увеличение массы тела (58%), нарушение менструального цикла (34%), боли в спине (32%).

Основные результаты исследования

Основные результаты динамики гормонального статуса представлены в виде ме-

диан и интерквартильного размаха (табл. 1, 2, рис. 1, 2).

При сравнении показателей АКТГ до удаления опухоли и сразу после удаления опухоли, до удаления опухоли и через 20 мин после удаления опухоли, а также сразу после удаления опухоли и через 20 мин после удаления опухоли не получено статистически значимой разницы ($p = 0,1328$; $p = 0,5898$; $p = 0,0502$ соответственно).

При сравнении показателей кортизола до удаления опухоли и сразу после удаления опухоли, до удаления опухоли и через 20 мин после удаления опухоли, а также сразу после удаления опухоли и через 20 мин после уда-

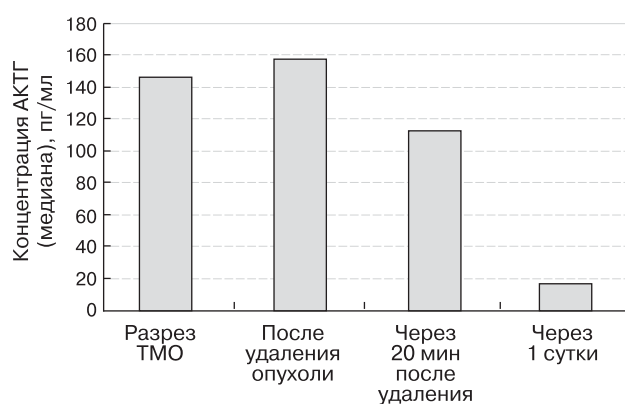
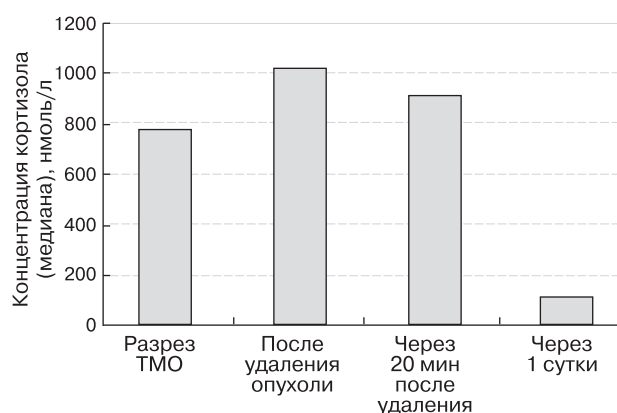
**Рис. 1.** Динамика медианы АКТГ в интра- и раннем послеоперационном периодах.**Рис. 2.** Динамика медианы кортизола в интра- и раннем послеоперационном периодах.

Таблица 3. Динамика частоты развития гипокортицизма в раннем послеоперационном периоде

Сутки после операции	Степень надпочечниковой недостаточности		
	Развилась	Нормализация	Отсутствие
0–1	50%	–	8%
2–4	28%	2%	8%
5–7	4%	4%	8%
8–13	–	4%	8%
Всего	82%	10%	8%

ления опухоли не получено статистически значимой разницы ($p = 0,0382$; $p = 0,0699$; $p = 0,7903$ соответственно).

Только при сравнении интраоперационных показателей гормонов с показателями через сутки после операции получена статистически значимая разница ($p < 0,00001$).

При анализе динамики медианы концентрации как кортизола, так и АКТГ, представленной на рис. 1 и 2, отмечается некоторое повышение содержания в крови гормонов на момент удаления опухолевой ткани. Вероятнее всего, повышение показателей происходит в результате стрессового выброса гормонов, происходящего в процессе хирургического удаления аденомы. Двадцатиминутный период характеризуется постепенным закономерным снижением концентрации гормонов, однако статистически значимым это снижение становится только к концу первых суток после операции.

При анализе изменений концентрации кортизола у оперированных пациентов видно, что содержание кортизола сразу после удаления опухоли и через 20 мин кардинально не меняется, а, наоборот, становится выше по сравнению с показателями кортизола до операции. В большинстве случаев видно

снижение концентрации кортизола к концу первых суток после операции. При этом концентрация АКТГ меняется более динамично – можно отметить четкое снижение содержания гормона через 20 мин после удаления опухоли. С одной стороны, это свидетельствует об исчезновении патологического источника выброса АКТГ, с другой – о нарушении гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений и замедленной следовой реакции органов-мишеней.

В послеоперационном периоде из 50 пациентов у 41 (82%) развилась надпочечниковая недостаточность: у 25 (50%) больных – на 0–1-е сутки, у 14 (28%) – на 2–4-е сутки (28%), у 2 (4%) – на 7-е сутки; у 5 (10%) пациентов отмечена нормализация показателей кортизола и АКТГ в крови на 3, 5, 6, 8, 13-е сутки. У 4 (8%) пациентов сохранялась персистенция гиперкортицизма (табл. 3, рис. 3).

При анализе графика наступления надпочечниковой недостаточности (рис. 3) видно, что у большинства пациентов клиническая картина гипокортицизма, подтвержденная гормональными методами исследования, развивается к концу первых суток после операции, т.е. еще на момент пребывания больного в реанимации, где он находится под круглосуточным надзором медперсонала, и пациенту в плановом порядке назначается заместительная терапия. Все пациенты на вторые сутки переводятся из отделения реанимации в хирургическое и/или нейроэндокринологическое отделение и 50% из них требуют еще более пристального внимания со стороны медперсонала, поскольку пациенты начинают постепенно “уходить” с постельного режима, что вызывает стрессовую реакцию и может ускорить темп развития надпочечниковой недостаточности и появления других симптомов гипопитуитаризма.

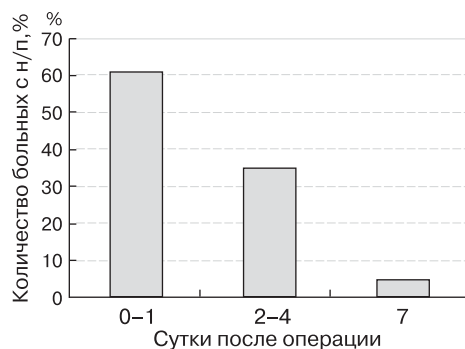
**Рис. 3.** Динамика развития надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 4. Динамика изменения содержания АКТГ в трех группах пациентов (пг/мл)

Время	Группа			p*
	1	2	3	
До операции (0)	151 [72; 207]	230 [198,5; 738,5]	66 [61; 95]	0,0134
В момент удаления опухоли (1)	143 [76; 345]	500 [319,5; 839]	72 [56; 208]	0,0418
Через 20 мин после удаления опухоли (2)	96 [56; 179]	284 [209; 415]	34 [34; 251]	0,0776
Через сутки после удаления (3)	13 [6; 22]	73,5 [42; 109]	34 [33; 43]	0,0003
Δ0–1	–30 [–114; 31]	–89,5 [–301,5; 80]	–11 [–176; 21]	0,9217
Δ0–2	19 [–19; 64]	19,5 [–85,5; 398]	27 [–156; 32]	0,7528
Δ1–2	39 [2; 129]	216 [109; 425]	24 [11; 25]	0,0268

* Сравнение трех независимых групп проводилось по методу Крускала–Уоллиса.

Таблица 5. Динамика изменения содержания АКТГ в группах пациентов в зависимости от ремиссии (пг/мл)

Время	Группа		p*
	Ремиссия	Персистенция	
До операции (0)	126 [67; 184]	230 [198,5; 738,5]	0,0261
В момент удаления опухоли (1)	138,5 [72; 315]	500 [319,5; 839]	0,0201
Через 20 мин после удаления опухоли (2)	95,5 [52; 189]	284 [209; 415]	0,0380
Через сутки после удаления (3)	14 [6; 28]	73,5 [42; 109]	0,0006
Δ0–1	–25 [–176; 31]	–89,5 [–301,5; 80]	0,6940
Δ0–2	–21,5 [–27; 64]	19,5 [–85,5; 398]	0,7206
Δ1–2	36 [2; 81]	216 [109; 425]	0,0187

* Сравнение двух независимых групп проводилось по методу Манна–Уитни.

Истинную значимость показателей концентрации АКТГ и кортизола в крови до и во время операции (а также их динамику) для прогнозирования дальнейшего течения заболевания определить не удалось ввиду малого числа участников исследования, у которых не развилась ремиссия в послеоперационном периоде. Так, нам не удалось обнаружить значимых различий в концентрации кортизола в крови до операции, в момент удаления опухоли и через 20 мин у пациентов, у которых впоследствии развилась и не развилась ремиссия болезни Иценко–Кушинга. При статистическом анализе также не удалось обнаружить значимых отличий (концентрация кортизола до, во время удаления опухоли и через 20 мин) у пациентов, у которых впоследствии развилась надпочечниковая недостаточность. В то же время нами обнаружены значимые различия между группами пациентов по концентрации АКТГ (табл. 4).

При сравнении групп пациентов по содержанию АКТГ в динамике в зависимости от развития в послеоперационном периоде надпочечниковой недостаточности значимой

разницы нам найти не удалось. В то же время при аналогичном сравнении пациентов в зависимости от развития ремиссии БИК (в эту объединенную группу вошли участники и с развившейся надпочечниковой недостаточностью, и с нормализацией показателей АКТГ и кортизола в крови после хирургического лечения) было обнаружено, что у пациентов, у которых после операции заболевание персистировало, исходно до операции, в момент удаления опухоли, через 20 мин после удаления опухоли и, разумеется, через сутки после удаления опухоли концентрация АКТГ в крови была достоверно выше. Также обращает внимание значимо более выраженное падение концентрации АКТГ в крови за первые 20 мин после удаления опухоли у пациентов, у которых в последующем не развивалась ремиссия заболевания (табл. 5).

Дополнительные результаты исследования

Среднее время операции составило 90 мин (40–205 мин), среднее время наркоза – 129 мин (70–235 мин). Объем удаленной опухоли составил от 0,3 до 3,0 мм³. Геми-

гипофизэктомия или частичное иссечение гипофиза и его гиперплазированных участков проводились 15 (30%) пациентам. Появление ликвореи было отмечено в 12 (24%) случаях. Пластика дна турецкого седла губкой Тахокомб проводилась в 14 (28%) случаях.

Кровотечение разной степени интенсивности из межкавернозных синусов развилось в 14 (28%) случаях, кровотечение из *a. sphenopalatina* и ее ветвей – в 13 (26%). Средний объем кровопотери во время операции составил 177,9 мл.

По результатам гистологического исследования диагноз аденомы гипофиза подтвержден у 47 (94%) пациентов (из них в одном случае выявлена гиперплазия гипофиза, в одном – смешанная опухоль (аденома + краниофарингиома)). В 3 случаях гистологическое исследование было неинформативно.

У 7 пациентов, которым удалось произвести забор из кавернозного синуса в момент удаления опухоли, концентрация АКТГ во всех образцах была значительно высокой (более 2000 нг/мл).

Нежелательные результаты исследования

К анестезиологическим осложнениям можно отнести сложности при интубации трахеи (две и более попыток интубации) вследствие анатомических особенностей пациентов (избыточная масса тела и короткая малоподвижная шея) – 5 (10%) наблюдений. Из ранних послеоперационных осложнений отмечались следующие: сахарный диабет (транзиторный – у 3 (6%) пациентов, постоянный, т.е. сохраняющийся на момент выписки из стационара, – у 13 (26%) больных), вторичный гипотиреоз – у 4 (8%) пациентов, гипогонадотропный гипогонадизм – у 5 (10%), гайморит – у 2 (4%), риносинусит – у 1 (2%) пациента.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Определенные интраоперационно концентрации АКТГ и кортизола в крови, а также

их динамика в ходе хирургического вмешательства не могут выступать в роли предикторов развития ремиссии заболевания.

Обсуждение основного результата исследования

На основании проведенного исследования динамики концентрации АКТГ и кортизола в крови в интра- и раннем послеоперационном периодах было отмечено некоторое повышение содержания гормонов на этапе удаления опухоли и их снижение в течение 20-минутного периода. Однако эти колебания не имели статистически значимой разницы ($p > 0,0125$), что не позволяет ориентироваться на эти данные для прогноза развития надпочечниковой недостаточности в интраоперационном периоде. Исследований, посвященных динамике интраоперационной концентрации АКТГ в процессе удаления кортикотропиномы, практически нет, кроме одного: S. Czirják и соавт. отмечают очень изменчивые концентрации АКТГ в венозной плазме на разных этапах операции. Однако уменьшение концентрации АКТГ в венозной плазме более чем на 50% наблюдалось через 2 ч после окончания операции у 86% больных [4].

Разница во времени наступления надпочечниковой недостаточности у трети пациентов диктует необходимость тщательного мониторинга концентрации АКТГ и кортизола с оценкой клинической картины у пациентов в течение первых 7 сут после операции и при ее развитии – максимально быстрого определения гормонального статуса для назначения и последующей коррекции заместительной терапии.

Ограничения исследования

В нашем исследовании количество участников, в послеоперационном этапе не достигших ремиссии заболевания, было недостаточно большим, чтобы считать результаты статистической обработки достаточно надежными, а выявленные закономерности достоверными. Однако обнаруженная разница в показателях не должна быть трактована лишь как случайная находка и может лечь в основу будущих проспективных многоцентровых клинических исследований, которые

расширяют совокупную выборку пациентов и позволят с большей уверенностью экстраполировать выводы на общую популяцию.

Заключение

Интраоперационное определение концентрации АКТГ и кортизола в крови не является целесообразным и не может служить руководством для дальнейшей тактики хирурга в качестве определения тотальности удаления опухоли.

У 40% пациентов снижение концентрации кортизола, подтверждающее наступление ремиссии гиперкортицизма и развитие надпочечниковой недостаточности, происходит на 2–7-е сутки после нейрохирургического вмешательства, что требует в этот период тщательного наблюдения за клинической картиной и гормональными показателями в условиях эндокринологического стационара не менее 1 нед.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарность

Филлипову Юрию Ивановичу за помощь и коррекцию в написании статистической части работы.

Список литературы (References)

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №2. – С. 55–77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77. (in Russ.)] doi: 10.14341/probl201561255-77.
2. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., и др. Практическое руководство для врачей: Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, лечение. / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2012. – С. 22–32. [Marova EI, Arapova SD, Belaya JE, et al. *The Itsenko-Cushing's Disease: clinic, diagnostics, treatment*. Ed. by Dedov II, Melnichenko GA. Moscow; 2012. p. 22-32. (in Russ.)]
3. Арапова С.Д., Григорьев А.Ю. Результаты нейрохирургического лечения. В кн.: Болезнь Иценко–Кушинга / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2011. – С. 215–235. [Arapova SD, Grigorjev AU. The results of neurosurgical treatment. In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. *The Itsenko-Cushing's Disease*. Moscow; 2011. p. 215-235 (in Russ.)]
4. Czirkák S, Bezzegh A, Gál A, Rácz K. Intra- and postoperative plasma ACTH concentrations in patients with Cushing's disease cured by transsphenoidal pituitary surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(10):971-977. doi: 10.1007/s00701-002-0984-8.
5. Марова Е.И. Болезнь Иценко–Кушинга. В кн.: Клиническая нейроэндокринология / под ред. академика РАН и РАМН И.И. Дедова. – М., 2011. [Marova EI. Cushing's disease. In: Dedov II, editor. *Clinical neuroendocrinology*. Moscow; 2011. (in Russ.)]
6. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocr Metab*. 2008;93(2):358-362. doi: 10.1210/jc.2007-2013.
7. Knappe UJ, Lüdecke DK. Persistent and recurrent hypercortisolism after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. In: Fahlbusch R, Bock WJ, Brock M, et al., editors. *Modern neurosurgery of meningiomas and pituitary adenomas*. Vienna: Springer Vienna; 1996. p. 31-34. doi: 10.1007/978-3-7091-9450-8_10.
8. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg*. 1989;71(4):520-527. doi: 10.3171/jns.1989.71.4.0520.
9. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, 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):R227-239. doi: 10.1530/EJE-14-0883.
10. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., и др. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменных синусов в России (клиническое наблюдение). // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – №6. – С. 11–16. [Dedov II, Sitkin II, Belaya ZE, et al. The first experience with selective blood collection from the inferior petrosal sinuses in Russia (case reports). *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):11-16. (in Russ.)] doi: 10.14341/probl200955611-16.

Информация об авторах (Authors info)

***Надеждина Елена Юрьевна**, аспирант [**Elena Y. Nadezhdina**, MD, PhD-student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9459-6428>; eLibrary SPIN: 8578-0277; e-mail: gleam-of-hope@yandex.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий [**Zhanna E. Belaya**, PhD, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [**Ludmila Y. Rozhinskaya**, PhD, MD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: rozhinskaya@rambler.ru

Азизян Вилен Неронович, к.м.н., нейрохирург [**Vilen N. Azyzjan**, PhD, MD, neurosurgeon]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9718-6099>; eLibrary SPIN: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

Иващенко Оксана Владимировна, врач-нейрохирург [**Oksana V. Ivashenko**, MD, neurosurgeon]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6109-7550>; eLibrary SPIN: 7031-3273; e-mail: leviv@rambler.ru

Ильин Александр Викторович, заведующий лабораторией клинической биохимии [**Aleksandr V. Ilyin**, head of the laboratory of clinical biochemistry]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3259-4443>; eLibrary SPIN: 3182-5396; e-mail: alexilin@yandex.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н., гл.н.с. [**Galina S. Kolesnikova**, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8698-0681>; eLibrary SPIN: 7716-9680; e-mail: kolesnikova21@yandex.ru

Станоевич Ирина Васильевна, д.м.н., доцент [**Irina V. Stanoevich**, PhD, MD]; ORCID: 0000-0002-9681-672X; eLibrary SPIN: 2977-8789; e-mail: ugljesha@mail.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [**Anastasia M. Lapshina**, PhD]; ORCID: 0000-0003-4353-6705; eLibrary SPIN: 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент АЭН, заведующий отделением нейрохирургии [**Andrey Y. Grigoriev**, PhD, MD, professor, head of the department of neurosurgery]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; eLibrary SPIN: 8910-8130; e-mail: medway@list.ru

Как цитировать

Надеждина Е.Ю., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Ильин А.В., Колесникова Г.С., Станоевич И.В., Лапшина А.М., Григорьев А.Ю. Роль интра- и послеоперационных показателей АКТГ и кортизола в качестве предикторов ремиссии у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №1. – С.28–37. doi: 10.14341/serg2017128-37

To cite this article

Nadezhdina EY, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Azyzjan VN, Ivashenko OV, Ilyin AV, Kolesnikova GS, Stanoevich IV, Lapshina AM, Grigoriev AY. The role of intra- and postoperative ACTH and cortisol levels measurement in patients with Cushing's disease as an early predictors of remission. *Endocrine Surgery*. 2017;11(1):28-37. doi: 10.14341/serg2017128-37

Рукопись получена: 21.05.2017. **Рукопись одобрена:** 07.07.2017.

Received: 21.05.2017. **Accepted:** 07.07.2017.