

УДК 616.453-008.61:612.018.2-089.162.1

DOI: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112888

Наримова Г.Дж.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Оценка эффективности хирургического лечения АКТГ-зависимого синдрома Кушинга в раннем и позднем послеоперационном периоде

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:440-44. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112888

Резюме. Актуальность. АКТГ-зависимый синдром Кушинга (СК) — тяжелое эндокринное заболевание, характеризующееся хроническим избытком кортизола из-за АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза. **Целью работы** является оценка эффективности проводимого лечения АКТГ-зависимого СК в раннем и позднем послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 234 пациента, средний возраст мужчин составил $26,38 \pm 3,40$ года, женщин — $27,58 \pm 3,40$ года. Всем больным выполнялся комплекс исследований, включавший общеклинические, биохимические, гормональные анализы, а также магнитно-резонансная томография головного мозга, рентгенография органов грудной клетки, денситометрия. **Результаты.** Трансназальная аденомэктомия гипофиза (ТАГ) была выполнена первично у 200 пациентов, из них вторично — у 34. При этом ремиссия у пациентов, подвергнутых ТАГ по поводу АКТГ-зависимого СК, наступила у 42 %, рецидив развился у 5 %, ремиссия не достигнута у 46 %. Определена достоверность различий между такими параметрами, как число пациентов в период ремиссии и число рецидивов после ТАГ, уровень свободного кортизола плазмы и гликемии натощак у больных в период ремиссии и рецидива. Изучена корреляционная связь между уровнем свободного кортизола плазмы в раннем послеоперационном периоде после ТАГ и частотой рецидивов. **Выводы.** Наиболее достоверным, информативным прогностическим маркером рецидива опухоли является уровень кортизола плазмы в раннем послеоперационном периоде: чем ниже уровень кортизола, тем более стойкой наблюдается ремиссия. Непосредственные результаты хирургического лечения СК зависят от размеров опухоли, степени тяжести общего состояния пациента, наличия нейроэндокринных и костно-метаболических осложнений.

Ключевые слова: АКТГ-зависимый синдром Кушинга; хирургическое лечение

Введение

АКТГ-зависимый синдром Кушинга (СК) — тяжелое эндокринное заболевание, характеризующееся хроническим избытком кортизола из-за АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза [1, 2].

Синдром Кушинга любой этиологии (надпочечниковой, гипофизарной или эктопической) негативно сказывается на здоровье и качестве жизни пациентов в фазе как активного гиперандренокортицизма, так и ремиссии [3, 4]. Независимо от основной причины СК связан со значительной заболеваемостью и смертностью.

Анализ литературы показывает, что имеется определенный разрыв между результатами непо-

средственного хирургического лечения и изучением отдаленных результатов операций на гипофизе [5, 6]. С нашей точки зрения, до сих пор нет единого стратегического подхода к ведению больных этой группы в до- и послеоперационном периоде, нет обобщающих международных стандартов по разработке достоверных критериев по оценке эффективности проведенного лечения.

Поэтому изучение отдаленных результатов лечения и разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения с учетом современной классификации эндогенного гиперкортицизма является актуальным как в научном, так и в практическом плане.

Целью данной работы является оценка эффективности проводимого лечения АКТГ-зависимого СК в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В отделе нейроэндокринологии и нейрохирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии МЗ РУз по поводу АКТГ-зависимого СК в период с 2000 по июнь 2017 года было обследовано 234 пациента, из них женщин — 160, мужчин — 74. Средний возраст мужчин составил $26,38 \pm 3,40$ года, женщин — $27,58 \pm 3,40$ года. Дети и подростки составили 31 (13,2 %) случай, из них 13 мальчиков и 18 девочек. Взрослые — 203 (86,7 %) случая, все трудоспособного возраста — от 18 до 59 лет. Давность заболевания колебалась в пределах от 4 месяцев до 25 лет. В группу контроля вошло 20 здоровых женщин соответствующего возраста.

Состояние пациентов оценивалось в ближайшие сроки после операции — одна неделя, 1, 3 и 6 месяцев, а также в отдаленный послеоперационный период — через 1, 3 года и более.

Оценка послеоперационного периода проведена по следующим критериям: тяжесть течения послеоперационного периода, тяжесть появившихся проходящих осложнений, тяжесть осложнений, сохранившихся на момент оценки результата операции (на момент выписки больного).

Учитывая, что восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит в течение 11–14 месяцев, в группу с окончательной ремиссией вошло 42 пациента, сроки ремиссии которых составили 12 месяцев и более.

Всем больным выполнялся комплекс исследований: общеклинические, биохимические (глюкоза, электролиты крови, мочевины, креатинин, липидный спектр), гормональные (адренкортикотропный, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны, пролактин, свободный тестостерон, кортизол крови, инсулин) анализы, ультразвуковое исследование внутренних органов и органов малого таза, а также магнитно-резонансная томография турецкого седла и компьютерная томография надпочечников, рентгенография органов грудной клетки, денситометрия. Кроме того, у пациентов проводили исследование ритма секреции суточного кортизола в крови, определение свободного кортизола в суточной моче, а также большую пробу с дексаметазоном. При необходимости выполняли глюкозотолерантный тест.

Статистический анализ проведен в программной среде Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel-2003 и Statistica version 6.0, 2003. Полученные данные отражены в исследовании в виде $M \pm m$, где M — среднее значение вариационного ряда, m — стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу Манна — Уитни и Стьюденту, в оценке

динамики в парных рядах использован критерий Вилкоксона. Достоверность различий между средними принимали при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 приведено распределение больных с АКТГ-зависимым СК по возрасту.

Трансназальная аденомэктомия гипофиза (ТАГ) была выполнена первично у 100 пациентов, из них вторично — у 34. При этом ремиссия у пациентов, подвергнутых ТАГ по поводу АКТГ-зависимого СК, наступила у 42 (42 %), рецидив развился у пяти (5 %), ремиссия не достигнута у 46 (46 %), о 7 (7 %) больных нет информации.

Повторно оперировано 5 (5 %) больных, во всех случаях после операции достигнута ремиссия, но у 2 в среднем через 15 месяцев вновь развился рецидив.

Смертность в раннем послеоперационном периоде составила 1 % (один случай), в отдаленном послеоперационном периоде — 6,8 % (16 случаев).

Следующим шагом исследований явился поиск наиболее достоверно значимого маркера, играющего прогностическую роль в группе больных с ремиссией и рецидивом опухоли после ТАГ.

В табл. 2 приводится анализ предрасполагающих факторов в исследованных группах с ремиссией и рецидивом болезни после ТАГ.

Как видно из табл. 2, была определена достоверность различий между такими параметрами, как число пациентов в период ремиссии и число рецидивов после ТАГ, уровень свободного кортизола плазмы и гликемии натощак у больных в период ремиссии и рецидива, между уровнем артериального давления ($p < 0,05$).

После анализа данных по частоте ремиссий и рецидивов у больных выборочно была изучена корреляционная связь между уровнем свободного кортизола плазмы в раннем послеоперационном периоде после ТАГ и частотой рецидивов. Эти результаты представлены в табл. 3.

В табл. 4 представлена частота ремиссии у пациентов с АКТГ-зависимым СК в зависимости от вида предшествующего лечения.

Таблица 1. Распределение больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга по полу и возрасту, n (%)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
1–3	1 (1,3)	–
4–7	–	3 (1,9)
8–12	3 (1,9)	2 (1,3)
12–16	10 (6,5)	12 (7,5)
17–21	8 (5,2)	14 (8,8)
22–29	36 (11,7)	69 (43,1)
30–44	13 (8,4)	52 (32,5)
45–59	3 (1,9)	8 (5)
Всего	74 (36,3)	160 (63,7)

Обсуждение

Результаты наших исследований подтверждают данные литературы [7, 8], где была найдена прямая корреляционная связь между концентрацией кортизола мочи в раннем послеоперационном периоде и частотой ремиссий, а именно: у пациентов с наименьшим содержанием кортизола мочи (менее 2 мкг/дл) в раннем периоде после ТАГ ремиссия наступала в 58 % случаев, уменьшаясь по мере возрастания средних значений кортизола.

Согласно результатам других авторов [9–11], послеоперационная гипокортизолемиа в первые часы после ТАГ без соответствующей заместительной терапии (< 50 нмоль/л) представляет со-

бой надежный маркер длительной ремиссии. Авторы подчеркивают, что хорошие результаты ТАГ наблюдаются и в тех случаях, когда уровень кортизола плазмы в утренние часы после ТАГ достигает 140 нмоль/л [12, 13]. Если уровень кортизола плазмы через 6 недель после ТАГ будет в пределах 140 нмоль/л, то это требует тщательного обследования больного и наблюдения за ним, особенно через 6–9 месяцев, когда возможен рецидив. Кроме того, рекомендуется после ТАГ с целью определения состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси проведение глюкозотолерантного теста с определением уровня кортизола: если он превышает 500 нмоль/л, это подтвержда-

Таблица 2. Анализ предрасполагающих факторов в исследованных группах (n = 100) у больных, подвергнутых ТАГ

Параметр	Ремиссия (n = 42)	Рецидив (n = 5)	P
Возраст, годы	26,98 ± 0,10	25,64 ± 0,80	> 0,5
Число пациентов	151 (74 %)	5 (2,5 %)	< 0,05
Свободный кортизол плазмы до операции, нмоль/л	965,98 ± 7,10	958,14 ± 3,20	> 0,5
Свободный кортизол плазмы после операции, нмоль/л	49,5 ± 0,6	825,2 ± 1,2	< 0,001
АКТГ плазмы до операции, пг/мл	62,3 ± 0,2	65,7 ± 0,1	> 0,5
АКТГ плазмы после операции, пг/мл	22,5 ± 0,6	59,8 ± 0,1	< 0,05
Микроаденома	123 (81 %)	3 (60 %)	< 0,05
Макроаденома	28 (18,5 %)	2 (40 %)	< 0,5
Уровень артериального давления, мм рт.ст.	128,5/71,3 ± 1,6	174,5/92,1 ± 1,9	< 0,05
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	3,5 ± 0,2	7,5 ± 0,4	< 0,05
Давность заболевания, годы	3,5 ± 0,7	4,8 ± 0,3	> 0,5
Заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами, мес.	1–48	1–24	–
Сроки наблюдения, мес.	1–48	1–48	–
Исходная степень тяжести состояния пациентов, оцененная как удовлетворительная	139	Нет	< 0,05

Примечание: p — достоверность различий по сравнению с данными у больных при ремиссии и рецидиве опухоли.

Таблица 3. Послеоперационный уровень кортизола плазмы и результаты ТАГ больных с синдромом Кушинга (200 операций)

Параметр	Постоперационный кортизол плазмы, нмоль/л			P
	49,5 ± 0,6	84,7 ± 0,9	136,7 ± 1,3	
Число больных	22	7	8	
Ремиссия, %	59,4	18,9	21,6	< 0,05
Сроки, мес.	48,3 ± 0,1	23,5 ± 0,2	28,3 ± 0,1	–
Рецидив (%)	2 (16,6)	2 (16,6)	8 (83,3)	< 0,01
Заместительная гормональная терапия, мес.	1–48	1–24	1–24	–

Примечание: p — достоверность различий по сравнению с данными при ремиссии и рецидиве опухоли.

Таблица 4. Частота ремиссии у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга в зависимости от вида предшествующего лечения, n (%)

Предшествующее лечение	Непосредственно после операции	Через 12 мес. после операции
Лучевое	10 из 12 (83)	3 из 5 (60)
Комбинированное	9 из 10 (90)	2 из 4 (50)

ет адекватный резерв гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [14].

В другом многоцентровом исследовании [15] определены результаты ТАГ у 124 больных с АКТГ-зависимым СК за период 6 лет. Послеоперационный уровень кортизола составлял < 50 нмоль/л. Ремиссия характеризовалась гипокортизолемией, а для рецидива характерны резистентность к дексаметазону и гиперкортизолемия. После ТАГ ремиссия была достигнута у 72,8 % больных со 103 микроаденомами и у 42,9 % с 21 макроаденомой. Анализ показал, что время, необходимое для восстановления гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, является одним из важных прогностических факторов возможного рецидива. Через 3 года после ТАГ у 31,3 % больных с тотальной гипофизэктомией не было рецидива; у 42 % пациентов с селективной аденомэктомией и 26 % с гемигипофизэктомией наблюдался рецидив — 31 и 13 % соответственно [16].

По данным исследователей [11, 16], для получения хороших результатов ТАГ важно наблюдать за уровнем кортизола плазмы и свободного кортизола в моче, а также проводить тест с определением устойчивости АКТГ к десмопрессину в первые 7–10 дней после операции. Заместительную гормональную терапию рекомендуют назначать на пятый день после ТАГ. Авторы также рекомендуют следовать таким границам кортизола плазмы, которые обеспечивают длительную ремиссию после ТАГ: < 166,5 нмоль/л — в плазме и 41 нмоль/л — в моче.

Таким образом, основными факторами, определяющими неблагоприятный прогноз у больных с СК, являются тяжелое течение заболевания, длительность заболевания более двух лет, большие (более 3 см) размеры опухоли. Непосредственные результаты хирургического лечения СК зависят от размеров опухоли, степени тяжести общего состояния пациента, наличия нейроэндокринных и костно-метаболических осложнений.

Выводы

Наиболее достоверным, информативным прогностическим маркером рецидива опухоли является уровень кортизола плазмы в раннем послеоперационном периоде: чем ниже уровень кортизола, тем более стойкой наблюдается ремиссия.

Непосредственные результаты хирургического лечения СК зависят от размеров опухоли, степени тяжести общего состояния пациента, наличия нейроэндокринных и костно-метаболических осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Castinetti F, Martinie M, Morange I, et al. A combined dexamethasone desmopressin test as an early marker of postsurgical recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1897-903. doi: 10.1210/jc.2008-2234.

2. Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, Ferreira NP. Criteria of cure and remission in Cushing's disease: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Nov;51(8):1362-72. PMID: 18209875.

3. Flesteriu M. Medical management of persistent and recurrent Cushing disease. *Neurosurg Clin N Am.* 2012 Oct;23(4):653-68. doi: 10.1016/j.nec.2012.06.012.

4. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1194-201. doi: 10.1210/jc.2011-2957.

5. Findling JW, Raff H. Diagnosis of endocrine disease: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol.* 2017 May;176(5):R205-R216. doi: 10.1530/EJE-16-0946.

6. Kuan EC, Yoo F, Kim W, et al. Anatomic Variations in Pituitary Endocrinopathies: Implications for the Surgical Corridor. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2017 Apr;78(2):105-11. doi: 10.1055/s-0036-1585588.

7. Koutourousiou M, Winstead WI. Endoscopic Endonasal Surgery for Remission of Cushing Disease Caused by Ectopic Intracavernous Macroadenoma: Case Report and Literature Review. *World Neurosurg.* 2017 Feb;98:870.e5-870.e10. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.021.

8. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1022-30. doi: 10.1210/jc.2012-2893.

9. Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, Weil RJ, DeVroom HL, Oldfield EH. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):892-901. doi: 10.1210/jc.2012-3604.

10. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):2057-64. doi: 10.1210/jc.2011-0456.

11. Melo-Leite AF, Elias PC, Teixeira SR, et al. Adrenocortical neoplasms in adulthood and childhood: distinct presentation. Review of the clinical, pathological and imaging characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;30(3):253-76. doi: 10.1515/jpem-2016-0080.

12. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017 Mar;8(3):33-48. doi: 10.1177/2042018816687240.

13. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM, Katznelson L, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2008 Aug;63(2):266-70; discussion 270-1. doi: 10.1227/01.NEU.0000313117.35824.9F.

14. Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, et al. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jul;69(1):117-22. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03168.x.

15. Santos A, Crespo I, Aulinas A, Resmini E, Valassi E, Webb SM. Quality of life in Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2015 Apr;18(2):195-200. doi: 10.1007/s11102-015-0640-y.

16. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):601-10. doi: 10.1210/jc.2009-1672.

Получено 01.09.2017 ■

Наримова Г.Дж.

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології МОЗ РУз,
м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Оцінка ефективності хірургічного лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга в ранньому і пізньому післяопераційному періоді

Резюме. Актуальність. АКТГ-залежний синдром Кушинга (СК) — тяжке ендокринне захворювання, що характеризується хронічним надлишком кортизолу внаслідок АКТГ-секретуючої аденоми гіпофіза. **Метою роботи** є оцінка ефективності проведеного хірургічного лікування АКТГ-залежного СК в ранньому і пізньому післяопераційному періоді. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 234 пацієнти, середній вік чоловіків становив $26,38 \pm 3,40$ року, жінок — $27,58 \pm 3,40$ року. Усім хворим виконувався комплекс досліджень, що містив загальноклінічні, біохімічні, гормональні аналізи, а також магнітно-резонансна томографія головного мозку, рентгенографія органів грудної клітки, денситометрія. **Результати.** Трансназальна аденомектомія гіпофіза (ТАГ) була виконана первинно у 200 пацієнтів, з них повторно — у 34. При цьому ремісія у пацієнтів, які зазнали ТАГ з приводу АКТГ-залежного СК, настала у 42 %, рецидив розвинувся

у 5 %, ремісія не досягнута у 46 %. Визначена вірогідність відмінностей між такими параметрами, як число пацієнтів в період ремісії і число рецидивів після ТАГ, рівень вільного кортизолу плазми і глікемії натще у хворих в період ремісії і рецидиву. Вивчений кореляційний зв'язок між рівнем вільного кортизолу плазми в ранньому післяопераційному періоді після ТАГ і частотою рецидивів. **Висновки.** Найбільш вірогідним, інформативним прогностичним маркером рецидиву пухлини є рівень кортизолу плазми в ранньому післяопераційному періоді: чим нижче рівень кортизолу, тим стійкішою спостерігається ремісія. Безпосередні результати хірургічного лікування СК залежать від розмірів пухлини, ступеня тяжкості загального стану пацієнта, наявності нейроендокринних і кістково-метаболічних ускладнень.

Ключові слова: АКТГ-залежний синдром Кушинга; хірургічне лікування

G.J. Narimova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Evaluating the efficiency of surgical treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome in the early and late postoperative period

Abstract. Background. Adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome (ACTH-dependent CS) is a form of endogenous CS caused by abnormal production of ACTH, in 80 % of cases — due to ACTH oversecretion by a pituitary adenoma (Cushing's disease), and in 20 % of cases — as a result of ectopic ACTH secretion by an extrapituitary tumor or, very rarely, due to a tumor secreting both ACTH and corticotropin-releasing hormone. The purpose of our study was to evaluate the efficiency of the treatment for ACTH-dependent CS in the postoperative period. **Materials and methods.** Under supervision, there were 234 patients, out of them 160 women and 74 men aged 26.38 ± 3.40 years. The set of researches included clinical, biochemical, hormonal studies and also magnetic resonance imaging. **Results.** Transnasal transsphenoidal adenomectomies were performed ini-

tially for 200 patients, out of them for the second time — in 34 persons. The significance of differences was certain between such parameters, as a number of patients in the period of remission and number of relapses after transnasal transsphenoidal adenomectomy, level of free plasma cortisol and glycemia in the period of remission. After analyzing the data on the remissions and relapses, the correlation between free plasma cortisol level in the early postoperative period after transnasal transsphenoidal adenomectomy and the incidence of relapses was selectively studied in patients. **Conclusions.** The most significant, informing prognostic marker of tumor relapse is the level of plasma cortisol in the early postoperative period.

Keywords: ACTH-dependent Cushing's syndrome; surgical treatment