

На правах рукописи

Добрева Екатерина Александровна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
МЕТОДОВ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

(14.01.02 – Эндокринология)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик И.И. Дедов)

Научные руководители:

Кузнецов Николай Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор

Рожинская Людмила Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Древаль Александр Васильевич –

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Егоров Алексей Викторович –

доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкологическим хирургическим отделением Клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Университетской клинической больницы № 1 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2015 г. в часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « » _____ 2015 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Суркова Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одним из наиболее сложных вариантов эндогенного гиперкортицизма с точки зрения диагностики и лечения является АКТГ-эктопический синдром, который обусловлен развитием внегипофизарных опухолей различного гистогенеза и локализации, продуцирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ) и значительно реже – кортикотропинрилизинг гормон (КРГ). Распространенность этого заболевания низкая – всего 4–12 случаев на 10 млн населения (Марова Е.И. и соавт., 2002; Бритвин Т.А. и соавт., 2003; Kola Vlerina, 2008), но клиническая значимость в связи с высокой смертностью и обилием диагностических ошибок высока.

Сложность диагностики внегипофизарных АКТГ-продуцирующих опухолей связана с тем, что большая часть этих образований имеет столь малые размеры, что они могут быть пропущены при стандартных методиках исследования. Несмотря на наличие современных рентгенологических и радиоизотопных методов топической диагностики, ни один из них не обладает стопроцентной точностью и специфичностью. Не существует единого алгоритма диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей. У значительного числа пациентов (12,5 %) источник эктопической продукции АКТГ остаётся невыясненным (Isidori A.M., Kaltsas G.A., Pozza C. и соавт., 2006).

Мировой опыт показывает, что пациенты с неясной локализацией опухоли рано или поздно подвергаются билатеральной адреналэктомии для устранения гиперкортицизма, причём это может произойти за 10–20 лет до выявления локализации опухоли (Zeiger M.A., Fraker D.L., Pass H.I. и соавт., 1993). Выживаемость пациентов без хирургического вмешательства составляет в среднем 0,6 года, что значительно меньше, чем в группе пациентов, которым была произведена билатеральная адреналэктомия (4,9 года)

(Aniszewski J.P. и соавт., 2008). Удаление опухоли внегипофизарной секретирующей АКТГ остаётся единственным – радикальным и эффективным – методом лечения АКТГ-эктопического синдрома. При невозможности установить источник эктопии методом выбора для спасения жизни пациента является двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией кортикостероидами.

Одним из основных критериев оценки эффективности любой операции являются её отдалённые результаты. Работы, посвящённые изучению качества жизни больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу АКТГ-эктопического синдрома, крайне малочисленны (Мельниченко Г.А., Павлова М.Г., Ветшев П.С. и соавт., 2006). До сих пор обсуждаются и уточняются сроки проведения операции, объём хирургического вмешательства, эффективность операции, причины и частота рецидивов. Но отдалённые результаты, как правило, остаются за пределами научного и врачебного интереса.

С учётом всех изложенных выше фактов нам представляется актуальным определить оптимальный диагностический алгоритм, изучить отдалённые результаты хирургического лечения АКТГ-эктопического синдрома с оценкой качества жизни пациентов.

Цель исследования

Определение чувствительности и специфичности различных методов топической диагностики АКТГ-продуцирующих внегипофизарных опухолей и разработка оптимального диагностического алгоритма АКТГ-эктопического синдрома.

Анализ отдалённых результатов лечения и оценка качества жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом.

Задачи исследования

1. Определить частоту локализации нейроэндокринной опухоли с внегипофизарной секрецией АКТГ.
2. Сравнить чувствительность и специфичность различных диагностических методов для установления локализации эктопического очага АКТГ-секреции.
3. Разработать диагностический алгоритм топической диагностики при АКТГ-эктопическом синдроме.
4. Определить тактику лечения пациентов с неустановленным источником секреции АКТГ и показания к двусторонней адреналэктомии.
5. Проанализировать отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом.
6. Оценить качество жизни пациентов до и после хирургического лечения при синдроме АКТГ-эктопической продукции.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом проведено сравнение различных методов топической диагностики при этом заболевании; разработан оптимальный алгоритм поиска эктопического очага, секретирующего АКТГ.

На основании проведённого исследования проанализированы отдалённые результаты хирургического лечения и проведена оценка качества жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, определены роль и место двусторонней адреналэктомии в лечении.

Практическая значимость

На основании сравнения информативности различных методов топической диагностики разработан оптимальный диагностический алгоритм, применение которого позволяет улучшить отдалённые результаты лечения при АКТГ-эктопическом синдроме. Показано, что раннее проведение

двусторонней адреналэктомии при неустановленном источнике секреции АКТГ улучшает прогноз и качество жизни данной категории пациентов.

Выделен предиктор летального исхода у больных с АКТГ-эктопическим синдромом, которым стал уровень вечернего кортизола крови. Пациентам высокого риска на этом основании должно быть выполнено оперативное лечение в короткие сроки.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее эффективным и точным методом топической диагностики эктопических АКТГ-продуцирующих опухолей всех локализаций является МСКТ с контрастированием ввиду высоких показателей чувствительности и специфичности.
2. При длительном, тяжёлом течении гиперкортицизма, при неустановленном источнике эктопической секреции АКТГ наиболее патогенетически обоснованной операцией является двусторонняя адреналэктомия, после чего нужно продолжить поиск первичного опухолевого очага.
3. Пациенты с уровнем вечернего кортизола в сыворотке крови более 1370 нмоль/л имеют наиболее высокий риск неблагоприятного (летального) исхода заболевания, в связи с чем необходимо решать вопрос о проведении билатеральной адреналэктомии в ближайшие сроки.
4. Выполнение двусторонней адреналэктомии повышает выживаемость пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, т.к. устраняет патологическое звено, обуславливающее тяжёлую картину гиперкортицизма.
5. Своевременное хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома приводит к повышению качества жизни пациентов.

Апробация работы и публикации

Официальная апробация работы состоялась 7 апреля 2015 года на расширенном заседании Межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (протокол № 4).

Результаты исследования доложены на 2-м Европейском Конгрессе молодых эндокринологов (Сербия, Белград, 2014), на 22-м (24) Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.» (Россия, Санкт-Петербург, 2014), на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии" (Россия, Москва, 2014); на 16-м Европейском конгрессе эндокринологии, диабета и метаболизма (Греция, Афины, 2015).

Научная ценность работы отмечена присуждением победы в конкурсе грантов на 22-м (24) Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014 гг.».

Постерные доклады выполнены в рамках Европейского конгресса эндокринологов (Польша, Вроцлав, 2014), 96-го Международного конгресса эндокринологов (США, Чикаго, 2014), 97-го Международного конгресса эндокринологов (США, Сан-Диего, 2015), 17-го Европейского конгресса эндокринологов (Ирландия, Дублин, 2015), 24-го Ежегодного конгресса американской ассоциации клинических эндокринологов (США, Нэшвилл, 2015).

По теме диссертации опубликованы: 12 печатных работ, в том числе четыре в центральных медицинских журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования РФ; одна – в зарубежном научном издании, включённом в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, тезисы, напечатанные за рубежом и в сборниках российских конференций, а также доклады.

Практические рекомендации, сформулированные в ходе исследования, внедрены в клиническую практику отделения хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах, состоит из введения, пяти основных глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и трёх приложений. Диссертация проиллюстрирована таблицами (5), рисунками (48), описанием шести клинических случаев и одной схемой. Список литературы содержит 21 отечественный и 149 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, включённые в исследование

В основу настоящей работы положены результаты обследования и хирургического лечения 70 пациентов с АКТГ-продуцирующими опухолями различной локализации в период с 2000 по 2014 гг. Возраст больных варьировал от 17 до 64 лет; практически равное соотношение мужчин и женщин. В ходе исследования проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом, подвергшихся хирургическому лечению, а также обследование пациентов с АКТГ-продуцирующими опухолями до и после операций (удаление первичного источника, билатеральная адреналэктомия).

Большая часть пациентов обследована и наблюдается на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик, д.м.н., проф. И.И. Дедов; зав. отделением – д.м.н., проф. Л.Я. Рожинская). Хирургическое удаление нейроэндокринной опухоли, продуцирующей АКТГ, было выполнено 69 пациентам с последующим морфологическим исследованием удалённой ткани. Различные виды оперативных вмешательств выполнены в отделении

эндокринной хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (зав. отделением – д.м.н., проф. Н.С. Кузнецов), в хирургическом торакальном отделении Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова (зав. отделением – д.м.н., проф. А.Ю. Аблицов), в торакальном отделении Института хирургии им. А.В. Вишневского (зав. отделением – к.м.н. А.А. Печетов), в отделении эндокринной хирургии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (зав. отделением – к.м.н. Л.И. Ипполитов), на базе отделения торакальной онкологии торако-абдоминального отдела Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (зав. отделением – д.м.н., проф. Б.Е. Полоцкий).

Период наблюдения пациентов после хирургического лечения составил от одного года до 13 лет.

Лабораторные исследования

Наличие эндогенного гиперкортицизма устанавливали на основании повышенного уровня кортизола в суточном анализе мочи, нарушения ритма секреции кортизола крови и отрицательной малой дексаметазоновой пробы, и в ряде случаев определением свободного кортизола в слюне в 23 часа (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., 2000; Марова Е.И., 1999; Nieman L.K. и соавт., 2008; Белая Ж.Е. и соавт., 2011). АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм диагностировали при нормальном или повышенном уровне АКТГ крови и повышенном уровне кортизола в крови и моче. Для подтверждения АКТГ-зависимого гиперкортицизма наблюдался суточный ритм секреции адренокортикотропного гормона в цельной крови с этилендиамин-тетрауксусной кислотой (*EDTA*) и кортизола в сыворотке крови в 8.00 и 23.00 часа. Исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии и лаборатории гормонального анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (зав. лабораториями – А.В. Ильин и проф. Н.П. Гончаров).

Гормональные исследования кортизола крови и свободного кортизола слюны проводились стандартными наборами на электрохемилюми-

несцентном анализаторе Cobas 601 (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария). Сбор слюны производился в 23.00 два дня подряд с использованием системы Salivette (Sarstedt, Германия). Забор крови из периферической вены выполнялся утром натощак в период с 8.00 до 10.00, за исключением определения уровней вечернего кортизола и АКТГ, которые проводили в промежутке между 21.00 и 23.00 часами. Определение свободного кортизола в суточной моче проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате VitrosECi (Ortho Clinical Diagnostics Johnson & Johnson, США) с предварительной экстракцией диэтиловым эфиром. Сбор суточной мочи проводили по стандартной методике. Избыточными считали уровни АКТГ выше 66,0 пг/мл в 8.00 и выше 30,0 пг/мл в 23.00, кортизола – выше 626,0 нмоль/л в 8.00 и выше 270,0 нмоль/л в 23.00 часа. В слюне избыточным считали уровень кортизола выше 9,4 нмоль/л; в суточной моче – более 413 нмоль/сутки.

Малую дексаметазоновую пробу выполняли по стандартной методике. Для этого в 23.00 пациент принимал 1 мг дексаметазона, после чего в 8.00 следующего дня проводили забор крови с последующим определением концентрации кортизола. Пробу считали положительной в случае снижения уровня кортизола < 50 нмоль/л (принятая точка разделения для выявления эндогенного гиперкортицизма по современным клиническим рекомендациям (Nieman L.K. и соавт., 2008). Отрицательные результаты пробы подтверждали наличие эндогенного гиперкортицизма. Ночной большой подавляющий тест проводили по аналогичному протоколу, с тем отличием, что доза дексаметазона составляла 8 мг (16 таблеток). Проба считалась положительной при снижении уровня кортизола крови более чем на 60 % от исходного. Подавление секреции кортизола менее 60 % свидетельствовало в пользу АКТГ-эктопического синдрома.

Инструментальные исследования

Для исключения наличия опухоли гипофиза всем пациентам проводили МРТ головного мозга с введением контрастных препаратов по показаниям на

магнитно-резонансном томографе Magnetom Harmony (Siemens, Германия) в отделении магнитно-резонансной томографии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н., проф. А.В. Воронцов). В случае отсутствия опухоли в гипофизе или при её размере менее 6 мм и отрицательном большом дексаметазоновом тесте проводили селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) на васкулярной рентгеновской системе визуализации для инвазивных и диагностических процедур AlluraXper FD20 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Нидерланды). При базальном градиенте концентрации АКТГ (между периферической кровью и кровью, оттекающей из синусов) > 2 , а после стимуляции десмопрессином в дозе 8 мкг при градиенте АКТГ > 3 инициировали дальнейший поиск нейроэндокринной опухоли, секретирующей АКТГ.

Во время исследования сочетали различные методы топической диагностики. Поиск новообразования, секретирующего АКТГ, включал проведение рентгенографии органов грудной клетки (Axiom Icons R200, Siemens, Германия), УЗИ щитовидной железы, молочных желёз, почек, органов брюшной полости и малого таза (Voluson E8 General Electric, APLIO 500, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), видеофиброгастродуодено- или ректосигмоколоноскопии (Olimpus GIF Type 1 TQ 160, Olympus CF Type Q160 AL, Япония).

На следующем этапе топической диагностики, согласно современным стандартам ведения пациентов с нейроэндокринными опухолями неизвестной локализации, приступали к выполнению МСКТ/МРТ (Ricke J., Klose K.J., 2000). На базе отделения рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением – д.м.н., проф. О.В. Ремизов) проводили МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с введением контрастного препарата «Оптирей 300» (Tayco Healthcare, Канада) на аппарате Aquilion One (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). МРТ-исследования выполняли на аппаратах Magnetom Harmony (Siemens, Германия). Стандартная программа обследования пациента на

магнитно-резонансном томографе состояла из получения МР-изображений в трёх плоскостях, как минимум в режимах T1 и T2.

Сцинтиграфия всего тела/брюшной полости и забрюшинного пространства проводилась при помощи однофотонного эмиссионного компьютерного томографа (гамма-камера) (LFOV Searl, США). В качестве радиофармпрепарата использовались октреотид, меченный радионуклеидом ^{111}In (Фарм Синтез, Россия), метайодбензилгуанидин, меченный радионуклеидом ^{123}I (Медрадиопрепарат, Россия), или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфотех (Диамед, Россия). Данный метод исследования применяли в качестве дополнительной визуализации опухоли в случаях, когда МСКТ/МРТ давали сомнительные результаты, требующие подтверждения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) проводилась на аппарате Biograph-64 (Siemens, Германия) в режиме 3D-сканирования с внутривенным контрастированием ^{18}F дезоксифторглюкозой. Этот метод был применен только у четырёх пациентов при получении сомнительных результатов МСКТ/МРТ-исследований.

В случае, если применение визуализирующих методов топической диагностики позволяло выявить источник эктопической продукции АКТГ, и в отсутствие противопоказаний прибегали к хирургическому лечению.

Хирургическое лечение

Объём операции определялся исходя из размеров опухоли, её локализации и наличия/отсутствия метастатического процесса. Критерием эффективности хирургического лечения являлось падение уровня утреннего АКТГ ниже референсного диапазона (7,0–66,0 пг/мл) в течение первых суток после операции. По показаниям группе пациентов выполнена билатеральная адреналэктомия.

Морфологическое исследование

Морфологический анализ послеоперационного материала включал гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Они проводились в отделении патоморфологии ФГБУ ЭНЦ (зав. отделением –

А.Ю. Абросимов); на базе отделений патологической анатомии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (рук. отделения – д.м.н., проф. И.А. Казанцева), Первого Московского Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (рук. отделения – к.м.н. Л.Д. Козьмин). Изготовление и окраска препаратов производились по стандартной методике. Морфологическая оценка образцов проводилась в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ для опухолей лёгочной локализации (2004) и органов желудочно-кишечного тракта (2010).

Индекс пролиферативной активности рассчитывали как процентное отношение числа Ki-67-позитивных клеток ($\times 400$) к общему числу опухолевых клеток в проанализированных полях зрения.

Анкетирование пациентов

Из группы пациентов, которым предстояло оперативное лечение, случайным образом было отобрано 27 участников анкетирования по оценке качества жизни на до- и послеоперационном этапах. Контрольный опрос проводился через полгода в рамках повторной госпитализации либо по телефону.

Оценку качества жизни пациентов определяли при помощи универсального опросника SF-36 и специализированных опросников Tübingen CD-25 и CushingQoL, разработанных для пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Результаты представлены в виде их самостоятельных оценок в баллах отдельно для каждой подгруппы вопросов, а также суммарно по итогам всего анкетирования.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica Windows 6.0 (StatSoft, США) и MedCalc 7.0 (MedCalc Software, Бельгия). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-я и 75-я процентиль – Q25-Q75). При наличии нормального распределения результаты представлены в виде среднего (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для представления качественных параметров

использовались абсолютные значения и доли, выраженные в процентах. Для сравнения двух зависимых групп использовали *W*-критерий Уилкоксона. Для выявления различий между несколькими независимыми группами использовали тест Краскела–Уоллиса. При сравнении двух независимых групп для нормального распределения по непрерывным признакам использовали критерий Манна–Уитни. Зависимость одной переменной от другой рассчитывалась при помощи регрессионного анализа. Наличие корреляции между двумя выборками для ненормального распределения оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для расчёта чувствительности и специфичности методов топической диагностики применяли *ROC*-анализ. Результаты представлены в виде показателя *AUC* и доверительного интервала (CI). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты анкетирования с помощью опросников рассчитывали в соответствии с инструкцией по обработке полученных данных (<http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. В исследование включено 70 пациентов; соотношение мужчин и женщин 1:1,7. Заболевание встречалось чаще среди людей наиболее трудоспособного и репродуктивного возраста. Медиана длительности заболевания на момент проведения исследования – 24 месяца.

Медиана длительности периода от момента появления клинической симптоматики до постановки диагноза пациентам с АКТГ-эктопическим синдромом составила 13 месяцев (Q25–Q75; 6–38 мес.). На момент установления диагноза «АКТГ-эктопический синдром» наиболее распространёнными симптомами в порядке снижения частоты встречаемости были: повышение артериального давления (93 %), увеличение массы тела (89 %), гиперпигментация (78 %), утомляемость (69 %), мышечная слабость

периферических отделов конечностей (65 %), головная боль (57 %), округление лица (51 %).

Наиболее распространёнными осложнениями гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом в порядке снижения частоты встречаемости оказались: артериальная гипертензия (93 %), избыточная масса тела/ожирение (77 %), нарушение костного обмена (66 %) и сахарный диабет (53 %). Необходимо также выделить ассоциированное с гиперкортицизмом нарушение менструального цикла, которое встречалось почти у 60 % женщин с АКТГ-эктопическим синдромом, а также депрессивные расстройства. Все описанные выше данные характерны для эндогенного гиперкортицизма любой этиологии и согласуются с результатами других исследователей (Putignano P. и соавт., 2000; Beuschlein F., Hammer G.S., 2002; Ilias I. и соавт., 2005; Isidori A.M. и соавт., 2006; Isidori A.M., Lenzi A., 2007). В трёх случаях заболевание имело циклическое течение, что было подтверждено анамнестически и лабораторно. Длительность эпизодов гиперкортицизма составила в среднем около 6 месяцев, периоды нормокортизолемии продолжались от 3 недель до 34 месяцев.

Результаты чувствительности фармакологических диагностических тестов, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с данными научной литературы. Так, чувствительность для большой дексаметазоновой пробы составила 82 %; при селективном заборе крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином мы получили чувствительность метода 90 %, что сочетается с данными отечественных учёных (Рожинская Л.Я. и соавт., 2011; Белая Ж.Е., 2013).

При проведении *топической диагностики* АКТГ-продуцирующих опухолей лёгочной локализации чувствительность и специфичность мультиспиральной компьютерной томографии составляют соответственно 83 и 40,7 %.

Рентгенография лёгких обладает значительно меньшей чувствительностью, но большей специфичностью, чем МСКТ (15,2 и 81,9 % соответственно). Однако показатель площади под *ROC*-кривой (*AUC*) для МСКТ был значительно выше такового для рентгенографии при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей лёгочной локализации – соответственно 0,704 (95 %, доверительный интервал *CI* 0,585–0,805) против 0,521 (95 % *CI* 0,400–0,639), что по шкале значений *AUC* можно интерпретировать как метод «хорошего» и «неудовлетворительного» качества (рис. 1). При этом различия в точности методов были статистически достоверными ($p < 0,05$; 95 % *CI* 0,003–0,364).

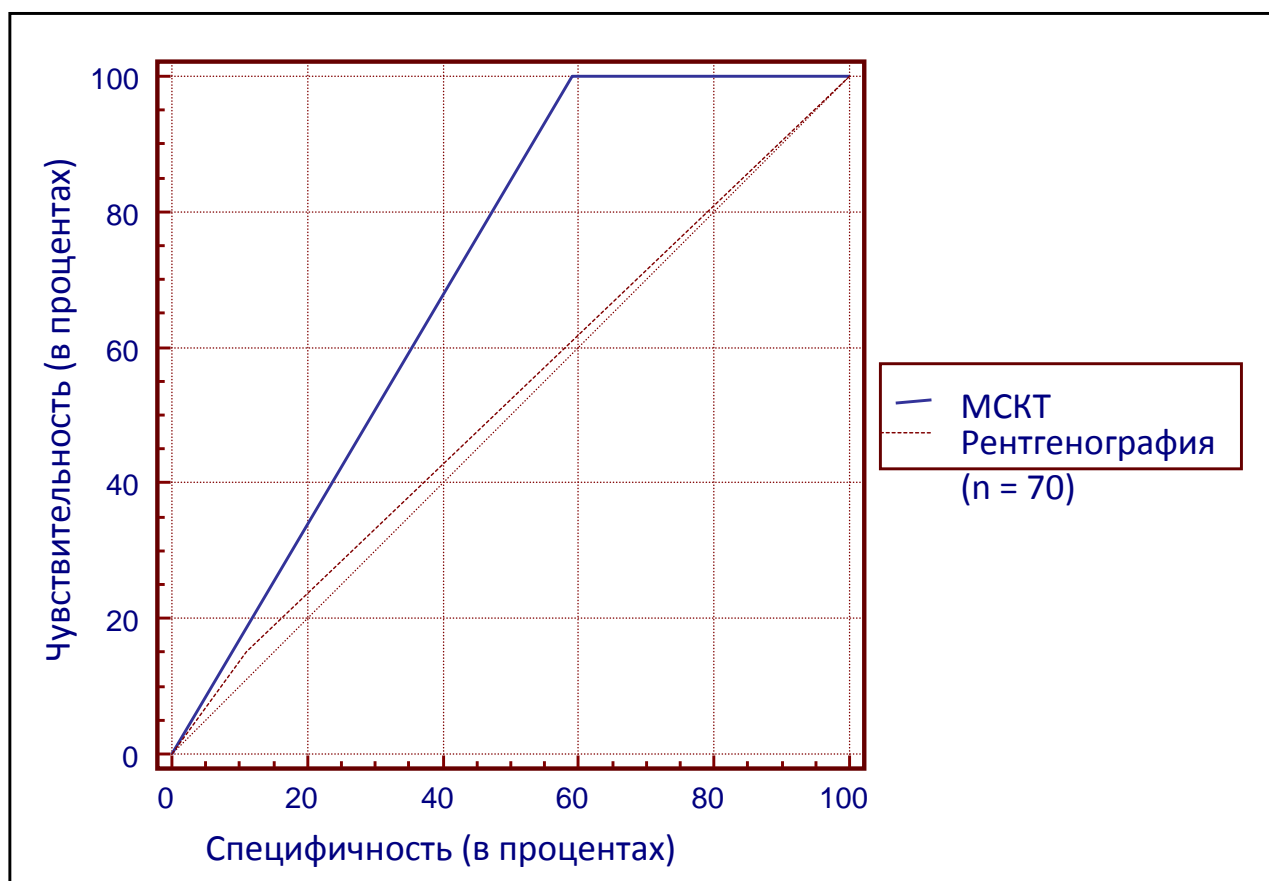


Рис. 1. Чувствительность и специфичность МСКТ и рентгенографии при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в лёгких

Чувствительность и специфичность рентгенографии органов грудной клетки (лёгкие и тимус) составляют 9,5 и 93,7 % соответственно; для МСКТ органов грудной клетки данные показатели достигают 75,7 и 93,7 % соответственно. Таким образом, при одинаковой специфичности,

чувствительность МСКТ значительно превышает таковую для рентгенографии в отношении нейроэндокринной опухоли (НЭО) грудной клетки (рис. 2).

Полученные данные подтверждает и показатель *AUC*, который составил 0,847 (95 % CI 0,771–0,906) для МСКТ и 0,516 (95 % CI 0,424–0,607) для рентгенографии органов грудной клетки. Согласно шкале значений *AUC*, МСКТ и рентгенография представляют собой соответственно методы «высокого» и «неудовлетворительного» качества в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в грудной клетке ($p < 0,05$; 95 % CI 0,242–0,420).

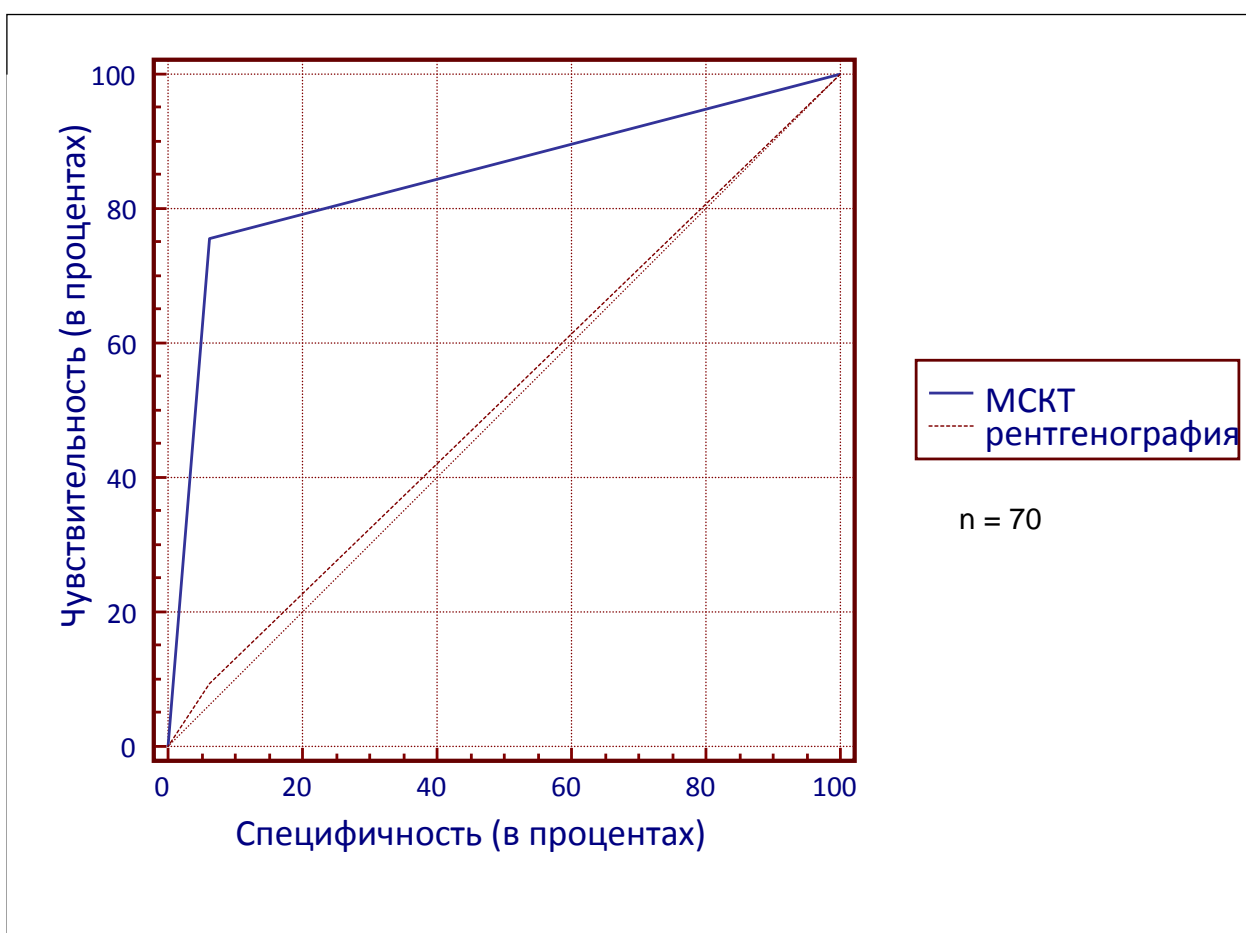


Рис. 2. Чувствительность и специфичность МСКТ и рентгенографии при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в органах грудной клетки

Чувствительность и специфичность МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей указанной локализации составляют 89 и 87 % соответственно. При сравнении

точности мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового исследования в ходе топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в брюшной полости и забрюшинном пространстве было установлено, что УЗИ обладает сопоставимой с МСКТ специфичностью – 88 %, но значительно уступает МСКТ по чувствительности – 50 % (рис. 3).

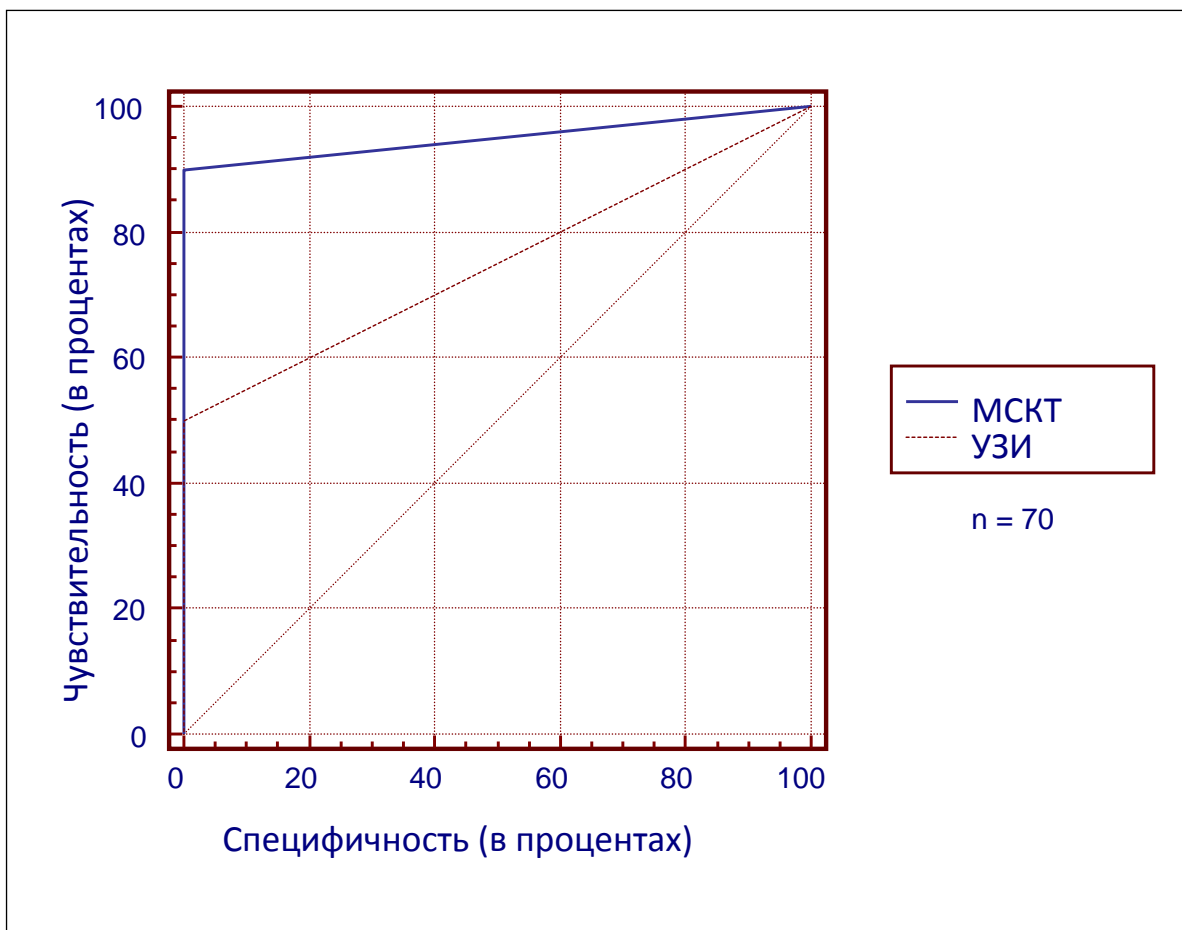


Рис. 3. Чувствительность и специфичность МСКТ и УЗИ при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в брюшной полости и забрюшинном пространстве

Показатель *AUC* для мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства был значительно выше такового для ультразвукового исследования – 0,950 (95 % CI 0,838–0,992) против 0,750 (95 % CI 0,793–0,978), что, согласно шкале значений *AUC*, можно интерпретировать как метод «отличного» и «хорошего» качества соответственно. Различия в точности методов были статистически достоверными ($p < 0,05$; 95 % CI 0,001–0,401).

У нас имеется опыт применения радиоизотопных методов топической диагностики. Такие дорогостоящие исследования, как позитронно-эмиссионная томография и сцинтиграфия проводились пациентам только в спорных случаях, когда результаты выполненных ранее МСКТ или МРТ представлялись недостаточными или сомнительными. Сцинтиграфия была выполнена только у 20 % пациентов ($n = 14$), ПЭТ – лишь у 6 % ($n = 4$), поэтому анализ точности методов в зависимости от локализации опухоли не представлялся возможным.

Чувствительность и специфичность сцинтиграфии для АКТГ-продуцирующих опухолей любой локализации составляет лишь 30 и 75 % соответственно. Неудовлетворительные результаты применения данного метода исследования подтверждаются также расчётом показателя *AUC*, который не превышал 0,525 (95 % CI 0,251–0,788).

Выполнение нами ПЭТ с целью топической диагностики НЭО не дало положительных результатов ни разу. Во всех случаях исследование проводилось с ^{18}F дезоксифторглюкозой.

Оценка точности мультиспиральной компьютерной томографии для выявления локализации метастазов АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей дала неудовлетворительные результаты, что было подтверждено при анализе показателя *AUC*, который составил 0,500 (95 % CI 0,201–0,799). В ходе исследования по результатам проведения ПЭТ однократно были выявлены метастазы НЭО. Кроме того, дважды проводилась сцинтиграфия, по результатам которой у одного пациента были достоверно обнаружены метастазы в лимфатические узлы, лёгкое и плевру, в то время как у другого больного с метастазами в лимфатические узлы при помощи данного метода отмечено отсутствие накопления радиофарм-препарата в области метастазирования.

Результаты оценки точности методов топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей представлены в табл. 1.

Таблица 1. Чувствительность и специфичность различных методов топической диагностики

Метод исследования	Локализация опухоли	Чувствительность	Специфичность	AUC (95 % CI)
Рентгенография (n = 70)	Лёгкие	15,2 %	81,9 %	0,521 (0,400–0,639)
	ОГК* (лёгкие и тимус)	9,5 %	93,7 %	0,516 (0,424–0,607)
МСКТ (n = 70)	Лёгкие	83 %	40,7 %	0,704 (0,585–0,805)
	ОГК * (лёгкие и тимус)	75,7 %	93,7 %	0,847 (0,771–0,906)
	ОБП и ЗП *	89 %	87 %	0,950 (0,838–0,992)
УЗИ (n = 70)	ОБП и ЗП	50 %	88 %	0,750 (0,793–0,978)
¹¹¹ In сцинтиграфия всего тела (n=14)	Любая	30 %	75 %	0,525 (0,251–0,788)

* ОГК – органы грудной клетки; ОБП – органы брюшной полости; ЗП – забрюшинное пространство

В мировой литературе данные по чувствительности и специфичности сцинтиграфии и позитронно-эмиссионной томографии в отношении АКТГ-продуцирующих опухолей чрезвычайно разнородны. Некоторые учёные указывают на высокую точность данных методов исследования (Orlefors H. и соавт., 2005; Gabriel M. и соавт., 2007), в других работах утверждается, что чувствительность и специфичность ПЭТ и сцинтиграфии не превышает таковых при выполнении МСКТ или МРТ (Kaltsas G. и соавт., 2004; Pacak K. и соавт., 2004; Plias I. и соавт., 2005).

Учитывая мировой опыт и результаты собственного исследования, мы разработали алгоритм диагностики при подозрении на наличие у пациента АКТГ-эктопического синдрома. Он представлен на схеме 1.



Схема 1. Алгоритм диагностики АКТГ-эктопического синдрома

Локализация источника АКТГ-эктопической секреции. В нашем исследовании наиболее часто источником эктопической продукции АКТГ являлись новообразования органов грудной клетки. АКТГ-продуцирующие опухоли лёгкого выявлены более чем у половины пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (n = 39). АКТГ-продуцирующие опухоли средосте-

ния диагностированы в 8,6 % случаев (n = 6). АКТГ-продуцирующая опухоль надпочечника встречалась у 2,9 % пациентов (n = 2), при этом в каждом случае новообразование указанной локализации являлось редким вариантом АКТГ-продуцирующей опухоли хромоаффинной ткани надпочечника. АКТГ-продуцирующие опухоли органов брюшной полости встречались сравнительно редко (5,6 %, n = 4). Их распространённость не превышала 1,5 % для каждого из источников в отдельности, среди которых можно выделить печень, поджелудочную железу, слепую кишку и червеобразный отросток.

У 27,1 % пациентов (n = 19) источник эктопической продукции АКТГ так и не был установлен.

Локализация и распространённость метастазирования АКТГ-продуцирующих опухолей. Метастазирование АКТГ-продуцирующих опухолей было выявлено у 18,6 % пациентов (n = 13), среди них доля больных с метастатическим поражением одного или нескольких органов составила 61,5 и 38,5 % соответственно. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы диагностировано у 54 % пациентов; отдалённые метастазы – у 76,9 % больных, их локализация: печень, лёгкие, плевра, кости, мышцы и брюшина.

Метастазы обнаружены в среднем через 57 (SD ± 45,7) месяцев после появления первых симптомов заболевания и через 7–48 месяцев после постановки диагноза. У трёх пациентов наличие метастазов было установлено одновременно с первичным очагом; ещё у троих – во время операции по удалению первичного очага (в двух случаях метастазы в лимфатические узлы, в одном – в плевру). У четырёх больных метастазы выявили во время динамического наблюдения через 12–57 месяцев после проведения оперативного вмешательства по поводу АКТГ-продуцирующей опухоли, при этом у трёх из них метастазирование сопровождалось рецидивом АКТГ-эктопического синдрома. Ещё у трёх пациентов с неустановленной локализацией опухоли были обнаружены метастазы в

лимфатические узлы, кости, брюшину, лёгкие, печень и мышцы, в то время как источник эктопической продукции АКТГ к моменту завершения исследования так и не был установлен.

Нейроэндокринные опухоли с локализацией в тимусе сопровождаются метастазированием в большинстве случаев (67 %), при этом чаще всего обнаруживались множественные метастазы различной локализации (лимфатические узлы, лёгкие, плевра, кости, печень). По нашим данным, при АКТГ-продуцирующих опухолях лёгких метастазы встречаются всего у 13 % пациентов. Спектр локализации метастазов при данной патологии ограничивается плеврой, печенью и регионарными лимфатическими узлами. Выявлен единичный случай метастазирования АКТГ-продуцирующей опухоли слепой кишки в регионарные лимфатические узлы.

АКТГ-продуцирующие опухоли прочих локализаций, по результатам нашего исследования, не метастазировали за всё время наблюдения.

Хирургическое лечение провели у 98,6 % пациентов (n = 69), среди них лапароскопическая двусторонняя адреналэктомия была выполнена у 54,3 % больных (n = 38), удаление очага эктопической продукции АКТГ – у 72,9 % (n = 51), оба вида оперативного лечения метакронно применены у 28,6 % пациентов (n = 20).

В рамках удаления первичного очага АКТГ-продуцирующей опухоли пациентам были выполнены несколько видов хирургического лечения, подавляющее большинство из них – на лёгких (79,8 %). В структуре этих операций можно выделить типичную и атипичную резекцию доли лёгкого – 22,9 % (n = 11) и 42,7 % (n = 21) соответственно; типичную и атипичную резекцию сегмента лёгкого – 10,2 % (n = 5) и 4 % (n = 2) соответственно.

На долю других хирургических вмешательств с целью удаления первичного очага АКТГ-продуцирующей опухоли приходится 20,2 % операций. В их структуре можно выделить тимэктомию (10,2 %, n = 5), адреналэктомию (4 %, n = 2), гемиколонэктомию (4 %, n = 2) и гемигепатэктомию (2 %, n = 1).

Не удалось выполнить радикальную операцию трём пациентам с локализацией очага в лёгком (тотальное поражение ткани лёгкого с имплантационными метастазами по всей поверхности плевры), в тимусе (инвазия в брахиоцефальную вену) и поджелудочной железе (неоперабельное новообразование головки и тела поджелудочной железы размерами 7,5 × 8,6 × 9,6 см).

Изучение в динамике гормонального профиля у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом показало, что оперативное вмешательство у таких больных приводит к статистически достоверному снижению уровня АКТГ в сыворотке крови ($p < 0,05$).

По результатам морфологического исследования гистологических препаратов удалённых новообразований было установлено, что среди нейроэндокринных опухолей лёгкого в 68 % случаев выявлен типичный карциноид лёгкого; атипичный карциноид встречался в 29 % случаев. Мелкоклеточный рак лёгкого был выявлен только у одного пациента с АКТГ-эктопическим синдромом.

В структуре морфологических заключений об АКТГ-продуцирующих опухолях с локализацией в тимусе наибольшую распространённость получил атипичный карциноид (66,6 %). В 1/3 случаев при гистологическом исследовании выявлены низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (крупноклеточный и мелкоклеточный варианты).

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта были представлены двумя случаями: НЭО аппендикса, G2 (с прорастанием в слепую кишку, жировую клетчатку и метастазами в лимфатические узлы брыжейки) и НЭО слепой кишки (с метастазами в лимфатические узлы брыжейки, инвазией подвздошной кишки, жировой клетчатки).

Кроме того, по итогам гистологического и иммуногистохимического заключений у двух пациентов с АКТГ-продуцирующей опухолью надпочечника была выявлена феохромоцитома. В остальных случаях однократно были получены такие заключения, как НЭО печени и

поджелудочной железы. Определение маркера клеточной пролиферации Ki-67 проводилось в 41 случае. Для опухолей лёгких в 23 типичных карциноидах индекс Ki-67 был низким, в интервале от 0 до 5 % (Me = 1,0 %; 0,25–2,5; Q25-Q75), а в 8 атипичных карциноидах – в пределах 5–18 %. При этом было выявлено статистически значимое различие между значениями индекса Ki-67 для типичных и атипичных карциноидов лёгких.

В высокодифференцированных атипичных карциноидах тимуса индекс пролиферации Ki-67 составил 10, 10 и 15 %. В низкодифференцированной крупноклеточной нейроэндокринной карциноме тимуса индекс Ki-67 равен 33 %; в мелкоклеточной – 17,5 %.

В НЭО аппендикса показатель Ki-67 составил 18,7 %, а в опухоли слепой кишки, несмотря на наличие региональных метастазов, был равен 0. В двух случаях АКТГ-продуцирующих опухолей хромаффинной ткани надпочечников индекс пролиферации не превысил 4 %.

Отдалённые результаты хирургического лечения; качество жизни у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом.

В результате хирургического лечения удалось достигнуть ремиссии основного заболевания у 53,6 % пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (n = 37). Не удалось проследить в динамике 11,6 % пациентов (n = 8), в связи с чем мы не располагаем информацией об успешности у них проведённого лечения.

Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям была выполнена у 19 % больных (n = 13) с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ.

Рецидив заболевания наступил у 7,2 % больных (n = 6). Рецидивы после удаления первичного очага в лёгких диагностировали у четырёх пациентов как при типичных (2 случая), так и атипичных карциноидах (2 случая). Рецидивирующие нейроэндокринные опухоли тимуса в обоих случаях по гистологическому строению представляли собой атипичный карциноид. Метастазы в печень были выявлены у одного пациента с АКТГ-

продуцирующей опухолью лёгкого и у одного с АКТГ-продуцирующей опухолью тимуса – в кости, лимфатические узлы. Медиана наступления рецидива составила 22 месяца (Q25-Q75; 13,5–48 мес.).

Летальный исход наступил у 8,7 % пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (n = 5). У двоих из них при проведении аутопсии локализация АКТГ-продуцирующей опухоли осталась не установленной; причём в одном случае причиной смерти являлся ДВС-синдром, развившийся на десятые сутки после двусторонней адреналэктомии; в другом случае причиной смерти стала полиорганная недостаточность, развившаяся на девятые сутки после выполнения двусторонней адреналэктомии.

У двух других пациентов новообразование располагалось в лёгком. В одном случае смерть наступила в результате тромбоэмболии лёгочной артерии в течение суток после удаления опухолевого очага, в другом – в результате острого инфаркта миокарда на фоне стероидной кардиомиопатии через 24 месяца после выполнения адреналэктомии.

У одного больного опухоль располагалась в тимусе. У него же было обнаружено метастазирование в региональные лимфатические узлы средостения, в лёгкие и кости. Смерть произошла в результате полиорганной недостаточности на фоне рецидива основного заболевания через 14 недель после удаления первичного очага эктопической продукции АКТГ.

Достоверной корреляции между локализацией первичного очага, степенью дифференцировки НЭО и риском возникновения *рецидива* заболевания установлено не было. Обособленное положение занимают опухоли тимуса, поскольку при данной локализации более чем в половине случаев у пациентов были выявлены метастазы.

Была предпринята попытка выделить отличительные особенности пациентов, которые могли впоследствии привести к развитию того или иного исхода. Для этого всех исследуемых разделили на группы: с ремиссией/ без ремиссии; с летальным исходом/с нелетальным исходом; с рецидивом/без рецидива; с установленным источником/с неустановленным источником.

Анализ полученных данных показал наличие статистически достоверных различий на момент постановки диагноза по уровню вечернего кортизола у пациентов с летальным исходом и выживших ($p < 0,05$) (рис. 4).

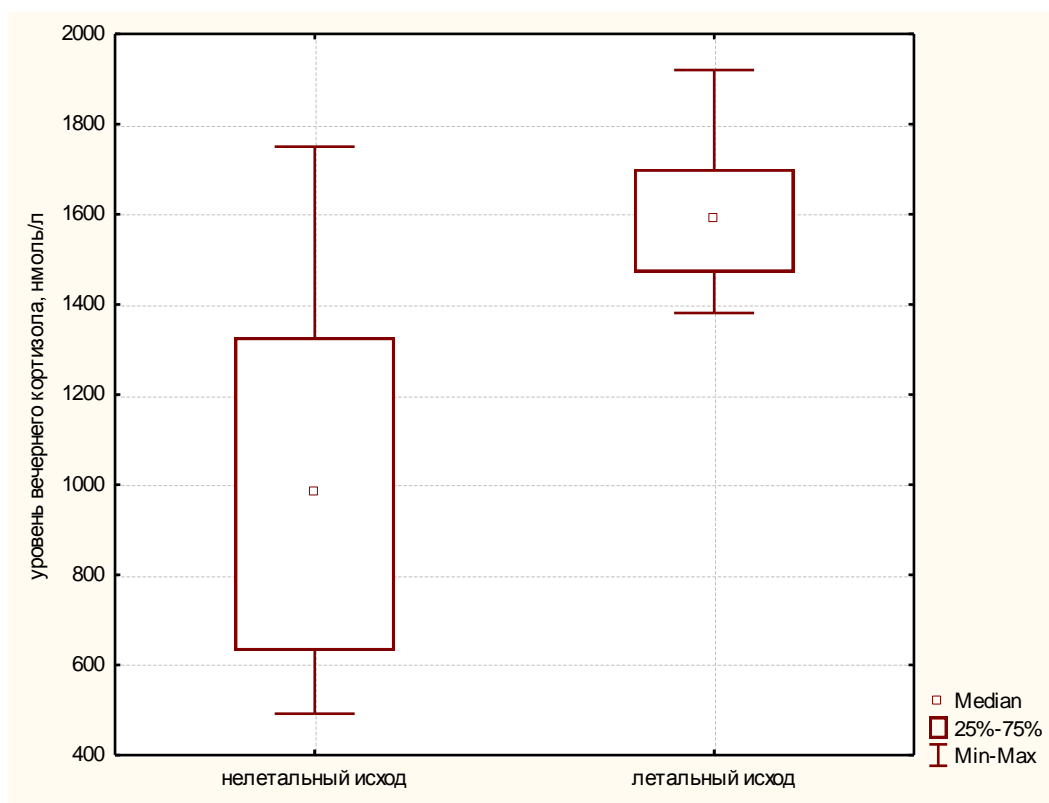


Рис. 4. Уровни вечернего кортизола при постановке диагноза пациентам с летальным и нелетальным исходом

ROC-анализ кривых операционных характеристик распределения уровня вечернего кортизола в крови у пациентов с летальным и без летального исхода позволил рассчитать точку разделения, равную 1370 нмоль/л. Несмотря на относительно невысокие значения чувствительности (76,7 %) и специфичности (83,3 %) данного теста, обращает на себя внимание высокая предикторная способность (93,89 %) и статистически значимое соотношение шансов выживания и высокого риска, благодаря чему с высокой долей достоверности можно заключить, что пациенты с уровнем вечернего кортизола выше 1370 нмоль/л имеют больший риск развития летального исхода в будущем. Таким образом, еще на дооперационном этапе имеется возможность выявления пациентов с потенциально неблагоприятным прогнозом, что позволяет своевременно предпринять меры по

нивелированию негативного влияния избыточного кортизола и при необходимости прибегнуть к двусторонней адреналэктомии.

В нашем исследовании двусторонняя адреналэктомия была произведена у 54,3 % пациентов (n = 38), из них у 47,4 % больных источник эктопической продукции АКТГ так и не был установлен в течение всего периода наблюдения. Медиана периода выполнения адреналэктомии составила 40 месяцев от начала заболевания (Q25-Q75; 15–72 мес.).

Пациентам с неустановленным/установленным источником эктопической продукции адреналэктомии выполнили в среднем через 60/37 месяцев соответственно после дебюта заболевания.

Среди пациентов с установленным источником заболевания и выполненной адреналэктомией ремиссия была достигнута у 13 человек, рецидив произошёл у трёх, летальный исход – у одного; исход заболевания остался неизвестным у трёх пациентов.

Среди пациентов с ремиссией адреналэктомия была выполнена в среднем через 23,5 месяца после постановки диагноза. В данной группе семи пациентам удаление первичного очага произведено после адреналэктомии (через 19–180 мес.); пяти больным адреналэктомия выполнена до оперативного удаления первичного очага (за 1–8 мес. до второй операции).

Среди больных с рецидивом первичной опухоли двум из них адреналэктомии выполнили через 27–37 месяцев после оперативного удаления первичного опухолевого очага, причём у одного операция состоялась через 22 месяца после адреналэктомии.

Проанализировав полученные данные, установили, что выполнение двусторонней адреналэктомии позволяет существенно уменьшить выраженность осложнений гиперкортицизма. Так, медианы систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД соответственно) на момент постановки диагноза составили соответственно 170 (Q25-Q75; 160–220 мм рт. ст.) и 125 мм рт. ст. (Q25-Q75; 110–140 мм рт. ст.). Выполнение двусторонней адреналэктомии привело к статистически достоверному

снижению указанных параметров, так как антигипертензивная терапия проводилась в одинаковом объёме до и после операции: САД 100 мм рт. ст. (Q25-Q75; 100–120 мм рт. ст.); ДАД 80 мм рт. ст. (Q25-Q75; 75–87,5 мм рт. ст.); $p < 0,05$.

Анализ гликемического профиля у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом до и после адреналэктомии также продемонстрировал выраженную положительную динамику. Выполнение двусторонней адреналэктомии у больных привело к статистически достоверному снижению медианы уровня глюкозы натощак в течение первых двух–трёх суток после оперативного вмешательства: соответственно 9,8 ммоль/л (Q25-Q75; 8,4–13 ммоль/л) и 5,4 (Q25-Q75; 3,8–6 ммоль/л) до и после операции; $p < 0,05$. Снижение массы тела было отмечено у 61 % больных данного профиля.

Выполнение адреналэктомии способствовало также восстановлению менструального цикла у 47 % женщин с АКТГ-эктопическим синдромом уже через два–три месяца после хирургического вмешательства. У женщин отмечено также повышение медианы минеральной плотности костной ткани, которая повысилась с -2,1 (Q25-Q75; -2,9–2,1) до -1,35 (Q25-Q75; -2,35–0,35).

Анализ выживаемости пациентов, прооперированных по поводу АКТГ-эктопического синдрома, позволяет утверждать, что её уровень был выше у тех, кому своевременно выполнили двустороннюю адреналэктомию. Таким образом, пятилетняя выживаемость пациентов с адреналэктомией составила 65 %, без адреналэктомии – 58 % ($p > 0,05$). Десятилетняя выживаемость показала еще более внушительные результаты: у больных с адреналэктомией она составила 22 %, без адреналэктомии – всего 12 % ($p > 0,05$).

Оценка качества жизни пациентов на дооперационном этапе при помощи опросника Tübinger CD-25. Результаты суммарного подсчёта демонстрируют крайне низкое качество жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом на дооперационном этапе.

Оценка качества жизни пациентов в послеоперационный период при помощи опросника SF-36 также показала определённое снижение качества

жизни пациентов в послеоперационном периоде. При оценке пациентами физического компонента отмечается выраженное уменьшение средних значений по шкале ролевого функционирования, что свидетельствует о том, что повседневная деятельность пациентов ещё существенно ограничена их физическим состоянием, и даже в послеоперационном периоде в указанной сфере жизни не удалось добиться полного восстановления.

Сравнение уровня качества жизни пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом на до- и послеоперационном этапе при помощи опросника CushingQoL свидетельствует о том, что хирургическое лечение приводит не только к улучшению качества жизни, но и позволяет добиться смещения его уровня в сторону благополучия. По итогам статистической обработки данных выявлена также статистически достоверная стойкая обратная корреляционная связь между уровнями АКТГ и кортизола в сыворотке крови и слюне и качеством жизни анкетированных пациентов ($p < 0,05$).

Таким образом, анализируя различные возможности своевременной постановки диагноза и адекватного лечения, на большой когорте пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом в проведённой работе показаны трудности в установлении локализации эктопического очага АКТГ-секреции. Между тем ранняя и точная диагностика может в значительной степени улучшить прогноз этого тяжёлого заболевания. Оперативное удаление источника эктопической секреции АКТГ остаётся единственным радикальным и эффективным методом лечения пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Остаётся дискуссионным вопрос о сроках выполнения билатеральной адреналэктомии в случае невозможности установить источник эктопической продукции АКТГ. С нашей точки зрения, операция не должна откладываться. Таким образом, нами сделан вывод, что своевременная диагностика и хирургическое лечение приводят к значительному улучшению качества и продолжительности жизни прооперированных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой локализацией опухоли, секретирующей внегипофизарный АКТГ, являются лёгкие (55,7 %); значительно реже тимус (8,6 %), органы брюшной полости (5,6 %) и хромаффинная опухоль надпочечника (2,9 %). В 27,2 % случаев (19 пациентов) источник эктопической продукции АКТГ не установлен.
2. Оптимальным методом топической диагностики эктопических АКТГ-продуцирующих опухолей любой локализации является мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием, превосходящая диагностические возможности УЗИ, сцинтиграфии с октреотидом для выявления внегипофизарно расположенных АКТГ-продуцирующих опухолей. Чувствительность и специфичность МСКТ для АКТГ-продуцирующих опухолей с локализацией в лёгких составила 83 и 40,7 %; в тимусе – 71,4 и 86,7 %; в органах брюшной полости и забрюшинного пространства – 89 и 87 % соответственно.
3. Хирургическое лечение пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом при установленной топике заболевания приводило к ремиссии гиперкортицизма в 81 % случаев; рецидив наблюдался в 13 % случаев. При радикальном хирургическом лечении наиболее часто (50 %) рецидивируют опухоли тимуса с медианой развития рецидива – 22 месяца.
4. При невыявленной АКТГ-продуцирующей опухоли и/или крайне тяжёлом течении гиперкортицизма показано выполнение двусторонней адреналэктомии, что статистически достоверно повышает выживаемость пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом. Пятилетняя выживаемость пациентов с адреналэктомией составила 65 %, без адреналэктомии – 58 % ($p < 0,05$). Десятилетняя выживаемость больных с адреналэктомией составила 22 %, без адреналэктомии – 12 %.

5. Наиболее значимым предиктором высокого риска летального исхода является выраженность гиперкортицизма (высокий уровень кортизола в крови – более 1300 нмоль/л), что диктует необходимость проведения билатеральной адреналэктомии в более ранние сроки.
6. Хирургическое лечение АКТГ-эктопического синдрома как после удаления опухоли, продуцирующей АКТГ, так и после двусторонней адреналэктомии с неустановленным источником гиперсекреции АКТГ, приводит к статистически достоверному повышению качества жизни пациентов, особенно физического функционирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учётом выявленной частоты локализации АКТГ-эктопических опухолей для первичного поиска новообразований пациентов с подтверждённым АКТГ-эктопическим синдромом необходимо безотлагательно направлять на МСКТ грудной клетки и средостения с контрастным усилением. При невизуализируемых опухолях должно проводиться УЗИ органов брюшной полости и малого таза, а также МСКТ с контрастным усилением, при необходимости – использование МРТ и эндоскопических методов исследования (схема 1).
2. При выявлении новообразования пациентам показано радикальное удаление опухоли с обязательным гистологическим исследованием для определения степени злокачественности и дальнейшим динамическим наблюдением ввиду вероятности рецидива заболевания. Пациенты с локализацией опухоли в органах грудной клетки требуют более частого наблюдения в отдалённом послеоперационном периоде.
3. Во избежание длительного воздействия на организм гиперкортицизма и возникновения тяжёлых и необратимых осложнений пациентам с неустановленным источником эктопической продукции АКТГ необходимо выполнять двустороннюю адреналэктомию в наиболее ранние сроки, после чего нужно продолжить поиск первичного

опухолевого очага. Выполнение хирургического вмешательства в объеме двусторонней адреналэктомии следует считать операцией выбора при АКТГ-эктопическом синдроме с неустановленным источником секреции АКТГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы)/ Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., **Добрева Е.А.**// Эндокринная хирургия – 2012 – № 1 – С. 43–58.
2. АКТГ-продуцирующая феохромоцитома/ Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В., **Добрева Е.А.**, Крылов В.В., Кац Л.Е., Ремизов О.В., Воронкова И.А.// Эндокринная хирургия – 2012 – № 2 – С. 43–50.
3. Методы топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей различной локализации (обзор литературы)/ Латкина Н.В., **Добрева Е.А.**, Кузнецов Н.С.// Эндокринная хирургия – 2012 – № 4 – С. 4–10.
4. АКТГ-продуцирующая опухоль слепой кишки. Клинический случай/ Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В., Латкина Н.В., Воскобойников В.В., **Добрева Е.А.**, Крылов В.В., Воронкова И.А.// Эндокринная хирургия – 2013 – № 2 – С. 39–44.
5. АКТГ-продуцирующая опухоль кишечника/ Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В., Латкина Н.В., Воскобойников В.В., **Добрева Е.А.**, Крылов В.В., Воронкова И.А.// Уральский научный вестник (Казахстан) – 2013 – № 26 (74) – С. 18–20.
6. АКТГ-продуцирующая опухоль редкой локализации/ Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Ремизов О.В., Латкина Н.В., **Добрева Е.А.**, Воскобойников В.В., Крылов В.В., Воронкова И.А.// Проблемы эндокринологии – 2014 – № 1 – С. 46–50.

7. АКТГ-продуцирующая феохромоцитома. Клинический случай/ Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В., **Добрева Е.А.**, Крылов В.В., Кац Л.Е., Ремизов О.В., Воронкова И.А.// Проблемы непрерывного медицинского образования и науки (Харьков, Украина) – 2014 – № 1 – С. 73–8.
8. Трудности в диагностике АКТГ-эктопических опухолей. Клинический случай/ Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В., Ланцаков К.В., **Добрева Е.А.**, Крылов В.В.// Эндокринная хирургия – 2014 – № 2 – С. 9–13.
9. АКТГ-продуцирующие опухоли бронхо-лёгочной локализации/ Пикунов М. Ю., Кузнецов Н. С., Латкина Н. В., **Добрева Е. А.**, Ремизов О. В.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2014 – № 5 – С. 21–7.
10. Нейроэндокринные АКТГ-продуцирующие опухоли лёгких/ Пикунов М. Ю., **Добрева Е. А.**, Кузнецов Н. С., Латкина Н. В.// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена – 2014 – Том 2 – № 2 – С. 54–8.
11. Хирургия АКТГ-продуцирующей нейроэндокринной опухоли тимуса/ Черноусов А.Ф., Паршин В.Д., Кузнецов Н.С., Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Полунин Г.В., **Добрева Е.А.**, Крылов В.В., Латкина Н.В.// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2015 – № 4 – С. 58–62.
12. АКТГ-эктопический синдром: клинические особенности, диагностика, лечение и долгосрочное наблюдение/ **Добрева Е.А.**, Крылов В.В., Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В.// 22-й (24) Российский симпозиум по эндокринной хирургии с международным участием «Эндокринная хирургия 2003–2014» – 2014 – Сборник тезисов – С. 84–5.
13. АКТГ-эктопический синдром: клинические особенности, диагностика, лечение и долгосрочное наблюдение/ **Добрева Е. А.**// Доклад на II Всероссийском конгрессе с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» – 2014 – 5 с.

14. ACTH-Secreting Pheochromocytoma/ Krylov V., **Dobreva E.**, Kuznetsov N., Marova E., Latkina N.// 16th European Congress of Endocrinology – 2014 – Endocrine Abstracts – 2014 – Vol. 35 – P. 4.
15. Cushing syndrome due to ACTH ectopic pheochromocytoma/ **Dobreva E.**, Krylov V., Kuznetsov N., Marova E., Latkina N.// 16th International Congress of Endocrinology & The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, ICE/ENDO 2014 – Abstract № 11342; Poster presentation.
16. ACTH-ectopic syndrome. Clinical features, diagnosis, treatment and long-term observation/ **Dobreva E.**, Krylov V., Kuznetsov N., Marova E., Latkina N.// 2nd EYES meeting – 2014 – Oral presentation – Abstract book – P. 45.
17. Case report of pheochromocytoma in combination with ACTH-ectopic tumour/ Krylov V., **Dobreva E.**, Marova E., Kuznetsov N., Ippolitov L., Voronkova I.// 16th ESE Postgraduate Training Course on Endocrinology, Diabetes, Metabolism – 2014 – Abstract book – P. 85.
18. Ectopic ACTH-syndrome: clinical features, diagnosis, treatment and observation/ Krylov V., **Dobreva E.**, Kuznetsov N., Marova E., Ippolitov L., Latkina N.// The Endocrine Society's 97th Annual Meeting & Expo, ENDO 2015 – 2015 – Poster presentation; Abstract book – abstract № SAT – 485.
19. Ectopic ACTH-syndrome: clinical features, diagnosis, treatment and longterm observation/ **Dobreva E.**, Krylov V., Kuznetsov N., Marova E., Kats L., Remizov O.// 24th Annual Scientific and Clinical Congress AACE – 2015 Annual Meeting – Poster presentation; abstract № 823, Abstract book – P. 158.
20. Ectopic ACTH-syndrome: clinical features, diagnosis, treatment and observation/ Krylov V., **Dobreva E.**, Kuznetsov N., Marova E., Ippolitov L.// 17th European Congress of Endocrinology – 2015 – Poster presentation, Abstract – № 650 – P. E228.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренкортикотропный гормон

БДП – большая дексаметазоновая проба

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЗП – забрюшинное пространство

КРГ – кортикотропинрилизинг гормон

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НКС – нижний каменистый синус

НЭО – нейроэндокринная опухоль

ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

САД – систолическое артериальное давление

УЗИ – ультразвуковое исследование

AUC – показатель площади под *ROC*-кривой (*Area Under ROC Curve*)

POMC – проопиомеланокортин (*proopiomelanocortine*)

ROC-кривая – рабочая характеристика графика, позволяющая оценить качество бинарной классификации (*Receiver Operating Characteristic*)