

На правах рукописи

НАДЕЖДИНА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

**ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА
ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.02 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**МОСКВА
2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Григорьев Андрей Юрьевич**
доктор медицинских наук

Научный консультант: **Реброва Ольга Юрьевна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Астафьева Людмила Игоревна** - доктор
медицинских наук, профессор кафедры
нейрохирургии и нейронаук ФГАУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Романцова Татьяна Ивановна – доктор
медицинских наук; профессор кафедры
эндокринологии №1 лечебного факультета ФГАОУ
ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в __ часов на
заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России по
адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России или на сайте www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – тяжелое многосистемное заболевание гипоталамо-гипофизарного происхождения, клинические проявления которого обусловлены гиперсекрецией кортизола корой надпочечников. Причиной заболевания чаще является опухоль гипофиза, приводящая к повышенной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [Марова Е.И. и соавт., 2012; Мельниченко Г.А. и соавт., 2015]. Болезнь быстро прогрессирует и в большинстве случаев может приводить к стойкой инвалидизации, поэтому все больные с выявленным гиперкортицизмом должны подвергаться активному лечению в кратчайшие сроки [Жимирикина М.Л. и соавт., 2007].

Эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия является методом выбора в лечении БИК [Lonser R. и соавт., 2017]. Несмотря на высокие показатели ремиссии, порядка 60-90% [Nameed N. и соавт., 2013], частота рецидивов заболевания после первоначально успешной (с развитием послеоперационной ремиссии) трансназальной аденомэктомии варьирует от 10 до 47% [Petersenn S. и соавт., 2015]. Большая часть рецидивов после нейрохирургического лечения возникает в первые 4 года. По данным литературы около 30 лет назад частота рецидивов достигала 5-10% в течение первых 10 лет после операции [Fahlbusch R. и соавт., 1985], однако современные данные показывают, что частота рецидивов может быть намного выше и достигать 25% за такой же период наблюдения [Ferone D. и соавт., 2014].

При оценке прогноза рецидива болезни Иценко-Кушинга исследователи выделяли ряд факторов (пол, возраст, длительность заболевания, послеоперационные уровни АКТГ и кортизола, визуализация аденомы, размер и инвазия аденомы гипофиза) [Марова Е.И. и соавт., 2012; Lonser R. и соавт., 2017], однако единого мнения о значимости того или иного фактора получено не было.

Таким образом, учитывая высокую частоту рецидивов болезни Иценко-Кушинга, актуальным остается уточнение предикторов рецидива (до-, интра- и послеоперационных) и разработка на их основе способа прогнозирования рецидива либо ремиссии после нейрохирургического лечения.

Цель работы

Определить факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко-Кушинга после успешной трансфеноидальной аденомэктомии, и разработать на их основе способы прогнозирования.

Задачи исследования

1. Оценить различные клинические и лабораторные показатели в качестве предикторов послеоперационной ремиссии и рецидива БИК (пол, возраст, длительность заболевания, данные МРТ головного мозга, до- и послеоперационные показатели гормонов).
2. Изучить динамику концентраций АКТГ и кортизола в интраоперационном периоде в качестве возможных предикторов радикальности удаления опухоли.
3. Уточнить частоту рецидивов после успешной трансназальной аденомэктомии и установить оптимальные сроки обследования после нейрохирургического лечения для выявления рецидива БИК.
4. Разработать способ прогнозирования рецидивов и ремиссий на основе комплекса показателей.
5. Предложить алгоритм персонализированного ведения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга после первичной трансназальной аденомэктомии на основе оценки вероятности возникновения рецидива либо сохранения ремиссии.

Научная новизна

Впервые разработан способ прогнозирования рецидива болезни Иценко-Кушинга после успешного нейрохирургического лечения и выявлены предикторы рецидива (послеоперационные уровни АКТГ и кортизола) после трансназальной аденомэктомии и их оптимальные отрезные точки. Впервые разработана математическая модель прогнозирования рецидива БИК на основе искусственной нейронной сети (ИНС).

Практическая значимость

Предложен алгоритм, основанный на эффективном прогнозировании течения БИК после успешного первичного нейрохирургического лечения, позволяющий осуществлять персонализированный подход к ведению пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предикторами рецидива после успешной трансназальной аденомэктомии являются послеоперационные концентрации утренних АКТГ и кортизола.
2. Сочетания уровней послеоперационного утреннего АКТГ менее 7 пг/мл и/или послеоперационного утреннего кортизола менее 123 нмоль/л с вероятностью 99% [97%; 100%] прогнозируют у пациента ремиссию в течение 1 года и с вероятностью 86% [80%; 91%] - в течение 3 лет после успешной нейрохирургической операции по поводу БИК.

3. Математическая модель прогнозирования рецидива БИК в срок до 3 лет правильно прогнозирует ремиссию длительностью не менее 3 лет в 93% [89%; 96%] случаев, рецидив в срок до 3 лет – в 85% [71%; 94%] случаев.

Апробация

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 5 февраля 2019 г. на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии и детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Материалы работы представлены на 16-м конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (г. Вроцлав, Польша, 2014), на конференции Европейского общества молодых эндокринологов (г. Порту, Португалия, 2017), на 20-м конгрессе Европейской ассоциации эндокринологов (г. Барселона, Испания, 2018), на семинаре «Анализ данных в медицине - 2018» (г. Москва, Россия, 2018), на конференции Европейского общества молодых эндокринологов (г. Познань, Польша, 2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, описание материалов и методов проведенного исследования, собственные результаты и их обсуждение, заключение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 137 источников (из них 20 отечественных и 117 зарубежных). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 23 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для включения в исследование скринировались пациенты с болезнью Иценко-Кушинга, которым в период с 2007 по 2014 гг. выполнена эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Операции были проведены в нейрохирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделением – д.м.н. А.Ю. Григорьев).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст от 15 лет и старше,
- 2) лабораторно подтвержденная послеоперационная (до 10 суток) ремиссия заболевания, проявлявшаяся надпочечниковой недостаточностью или нормализацией гормональных показателей (АКТГ, кортизола в плазме и сыворотке крови соответственно); при повышенных показателях АКТГ и кортизола ремиссия оценивалась в совокупности с другими лабораторными тестами (измерение свободного кортизола в слюне, свободного кортизола в суточной моче).

Критерии исключения:

Критерием исключения было проведенное ранее патогенетическое (нейрохирургическое или лучевое) лечение БИК.

Из 498 пациентов, подвергшихся трансназальной аденомэктомии в период с 2007 по 2014 гг., критериям включения и исключения в основное исследование соответствовали 349 пациентов (52 мужчины, 297 женщин).

Дизайн исследования: ретроспективный («случай-контроль»).

В дополнительный фрагмент исследования последовательно включены 50 пациентов с подтвержденной болезнью Иценко-Кушинга, которым в период с января по сентябрь 2013 г. проведено интраоперационное исследование уровней АКТГ и кортизола крови на разных этапах эндоскопической трансназальной аденомэктомии. Критерий включения: возраст от 15 лет. Критериев исключения не было. Из 50 больных, включенных в исследование, у 4 в анамнезе было лечение (1 пациент - гамма-терапия + левосторонняя адреналэктомия, 1 пациент - гамма-терапия, 2 пациента - трансназальная аденомэктомия)

Клиническое обследование

В рамках клинического обследования и при ретроспективном анализе историй болезни изучены демографические сведения о пациентах (пол, возраст), данные анамнеза (продолжительность заболевания, предшествующее лечение), размеры аденомы гипофиза по данным МРТ и МСКТ при их визуализации, результаты гормональных анализов на дооперационном этапе, включающих

определение концентраций АКТГ и кортизола в плазме и сыворотке крови соответственно, свободного кортизола в слюне утром и вечером, свободного кортизола в суточной моче, а также на послеоперационном этапе (ритмы АКТГ и кортизола в плазме и сыворотке крови соответственно, при необходимости концентрации свободного кортизола в слюне вечером и свободного кортизола в суточной моче), гистологические заключения удаленных опухолей.

Сбор катamnестической информации осуществлялся при помощи анкетирования путем рассылки электронных и бумажных писем, смс-сообщений, телефонных переговоров, личного контакта.

Критериями рецидива являлись:

- 1) повышение кортизола в слюне (вечером),
- 2) отрицательная малая проба с дексаметазоном,
- 3) повышение свободного кортизола в суточной моче
- 4) нарушение ритмов АКТГ и кортизола,
- 5) возврат клинической картины гиперкортицизма.

Любые два критерия из пунктов 1-3 свидетельствовали о рецидиве заболевания. Критерии 4 и 5 являлись дополнительными и могли косвенно свидетельствовать о начале рецидива БИК. Отсутствие рецидива расценивалось как ремиссия.

Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования выполнялись в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий лабораторией – А.В. Ильин, с 2017г – к.м.н. Л.В. Никанкина). Определение концентраций гормонов выполнялось иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Cobas 600 (Roche, Франция). Оценивались:

- свободный кортизол в слюне (утром/вечером),
- свободный кортизол в суточной моче,
- АКТГ в плазме и кортизол в сыворотке крови утром и вечером.

Для подтверждения диагноза «болезнь Иценко-Кушинга» на дооперационном этапе выполнялись следующие анализы и диагностические пробы: суточный ритм АКТГ и кортизола, свободный кортизол в слюне, свободный кортизол в суточной моче, МДП или ночной подавляющий тест, БДП. Взятие проб проводилось в сроки от 2 недель до 2 месяцев до оперативного лечения.

Вышеперечисленные лабораторные анализы выполнены не всем пациентам, поскольку назначались по индивидуальным показаниям.

В целях интраоперационного исследования 50 пациентам проводилось взятие крови из вены для определения концентраций АКТГ и кортизола на этапе

разреза твердой мозговой оболочки (ТМО), сразу после удаления опухоли и через 20 минут после удаления опухоли.

Для оценки эффективности трансназальной аденомэктомии определялись концентрации АКТГ и кортизола в крови. При сомнении в наличии послеоперационной ремиссии заболевания дополнительно были выполнены анализы на свободный кортизол в суточной моче, свободный кортизол в слюне. В послеоперационном периоде взятие проб выполнялось на 1 сутки, при нормализации показателей – через сутки вплоть до выписки пациента из стационара. При снижении показателей ниже нормы пациенту назначалась заместительная терапия глюкокортикоидами.

Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделением – д.м.н., проф. А.В. Воронцов).

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) выполнялась на томографе General Electric 450 W 1,5 Тл всем больным при отсутствии противопоказаний на дооперационном этапе для подтверждения диагноза, а также на послеоперационном этапе при динамическом наблюдении минимум через 6 месяцев после оперативного лечения. По показаниям части больных выполнялись следующие исследования: краниография, рентгенография придаточных пазух носа, двухсторонний селективный забор из нижних каменистых синусов, мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, КТ-цистернография.

Статистический анализ результатов исследования

Распределения количественных признаков представлены медианами (Me) и интерквартильными интервалами $[Q_1; Q_3]$, качественных признаков – абсолютными и относительными частотами, их 95% доверительными интервалами (ДИ), рассчитанными по методу Клоппера-Пирсона. Для сравнения групп использовались тесты Манна-Уитни, Вилкоксона, Краскела-Уоллиса (для количественных признаков), точный критерий Фишера (ТКФ) и Хи-квадрат (для качественных признаков), лог-ранговый тест (в анализе времени до события). 95% ДИ для отношений шансов (ОШ) рассчитывали с использованием интернет-калькулятора <http://statpages.info/ctab2x2.html>. Пороговым уровнем статистической значимости P_0 считали 0,05. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Для построения многомерных моделей применялись два метода – логистическая регрессия и искусственные нейронные сети (ИНС). В обоих случаях откликом служил

бинарный признак — рецидив в течение 3 лет. Поскольку при многомерном анализе критичным является число наблюдений, в качестве предикторов использовались признаки, по которым отсутствовали пропуски в данных. Качество моделирования оценивали путем проведения ROC-анализа, расчета операционных характеристик моделей (чувствительность (Ч), специфичность (С), прогностические ценности положительного и отрицательного результатов) и их 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона.

ROC-анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v.18 (IBM, США), остальные методы анализа реализовывали в пакете программ Statistica v.13 (StatSoft, Inc., США). Многомерный анализ выполнялся совместно с д.м.н. О.Ю. Ребровой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основную часть исследования включено 349 пациентов (52 мужчины, 297 женщин) в возрасте от 15 до 66 лет с длительностью заболевания от 4 месяцев до 22 лет. Часть этих пациентов (n=46) также включена и в интраоперационное исследование. Общая характеристика 349 пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика 349 пациентов, включенных в исследование

Показатели	Me [Q ₁ ; Q ₃], (min; max) или абс. и отн. частоты
Возраст, годы	38 [29; 48], (15; 66)
Пол (муж., n,%)	52, 14,9%
Длительность заболевания, годы	4 [2; 8], (0,33; 22)
Типы аденом (n,%): Микроаденома Макроаденома Невизуализируемая	215, 61,6% 93, 26,6% 41, 11,8%
До операции	
Кортизол утро, нмоль/л	760 [582; 941], (219; 1880)
Кортизол вечер, нмоль/л	629 [462; 836], (88; 1702), n=344*
АКТГ утро, пг/мл	78 [54; 112], (14; 499), n=348
АКТГ вечер, пг/мл	67 [46; 97], (12; 290), n=338
Свободный кортизол в слюне (утро), нмоль/л	26 [17; 51], (3; 513), n=40
Свободный кортизол в слюне (вечер) и, нмоль/л	19 [13; 31], (1; 292), n=160
Свободный кортизол в моче, нмоль/сут	1366 [874; 2398], (97; 19560)
После операции	
Кортизол утро, нмоль/л	57 [38; 103], (8; 590)
Кортизол вечер, нмоль/л	99 [40; 222], (10; 363), n=123
АКТГ утро, пг/мл	8 [3; 16], (1; 55)
АКТГ вечер, пг/мл	3 [1; 13], (1; 35), n=149
Свободный кортизол в слюне (вечер), нмоль/л	7 [3; 7], (1; 8), n=7
Свободный кортизол в моче, нмоль/сут	115 [64; 176], (8; 381), n=24

* Указано число пациентов, если оно было меньше 349

Сроки наблюдения за пациентами варьировали от 5 до 4006 дней. Два пациента, наблюдавшиеся только 5 дней - это пациенты, прооперированные на коммерческой основе, у которых развилась надпочечниковая недостаточность в пятидневный период, и катамнестические сведения о которых не были доступны.

Из 349 пациентов, включенных в исследование, у 58 развился рецидив в сроки от 133 до 3234 дней, медиана и квантили - 774 [512; 1062]. У 291 пациента сохранилась ремиссия (срок наблюдения – от 5 до 4006 дней, медиана и квантили - 1192 [236; 1869]). Различия сроков наблюдения статистически незначимы ($P=0,149$, тест Манна-Уитни).

Распределение пациентов по времени до рецидива представлено на рисунке 1 (кривая Каплана-Мейера).

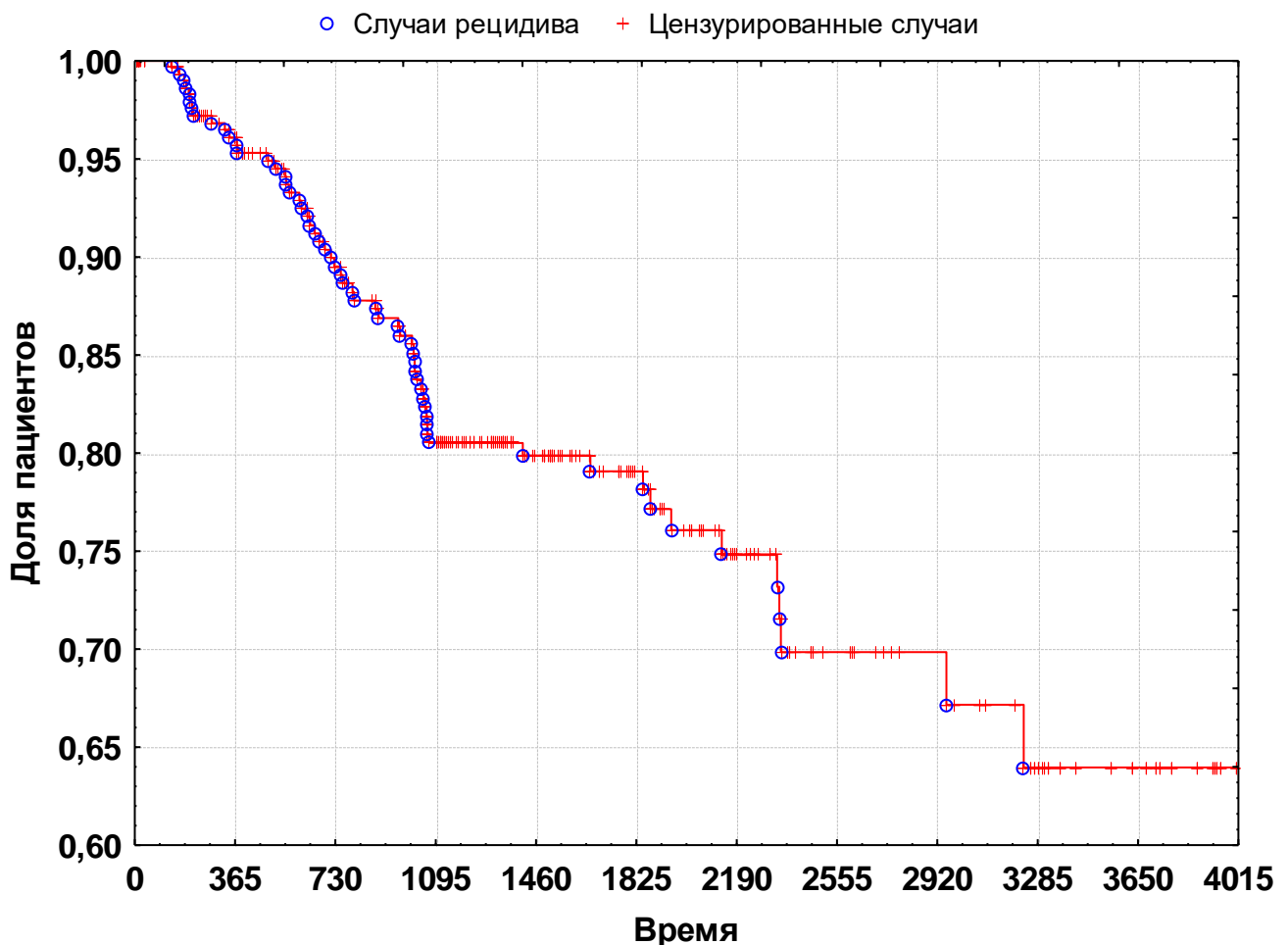


Рисунок 1. Распределение пациентов по времени до рецидива после успешного нейрохирургического лечения в общей группе больных БИК (кривая Каплана-Мейера) (n=349)

Исходя из анализа времени до события методом Каплана-Мейера, частота наступления рецидива в срок до 1 года составила 4,7% [2,2%; 7,2%], 2 лет – 10,5% [6,7%; 14,2%], 3 лет – 19,5% [14,4%; 24,5%], 4 лет – 20,1% [15,0%; 25,3%], 5 лет – 20,9% [15,6%; 26,3%].

В начальный период катamnестического наблюдения (до 374 дня) произошли 13 рецидивов. Первый рецидив выявлен на 133 день после операции, т.е. примерно через 4,5 месяца после операции.

К сроку 1 год из-под наблюдения выбыли 87 пациентов, к сроку 3 года – 126 пациентов без установленных рецидивов.

Анализ интраоперационных предикторов эффективности нейрохирургического лечения

Для изучения возможности использования концентраций АКТГ и кортизола на разных этапах операции в качестве предикторов эффективности нейрохирургического лечения в период с января по сентябрь 2013 г. в интраоперационное исследование включено 50 пациентов (12 мужчин и 38 женщины) в возрасте от 15 до 66 лет (39,5 [27; 52]). Длительность их заболевания (с момента появления его первых признаков до постановки диагноза) составила от 6 месяцев до 22 лет. Пациентам был проведен забор крови из кубитальной вены для определения концентраций АКТГ и кортизола на трех этапах интраоперационного периода (в момент разреза ТМО, после удаления аденомы гипофиза и через 20 мин после удаления опухоли), а также в 1 сутки после операции. Послеоперационная ремиссия (оцениваемая в первые 10 суток) была у 46 пациентов, у 4 пациентов наблюдалась персистенция гиперкортицизма. С целью оценки интраоперационных гормональных показателей как предикторов эффективности операции были ретроспективно сформированы 2 группы пациентов (табл. 2). На всех этапах интраоперационного периода статистически значимых различий концентраций гормонов у пациентов с ремиссией и без ремиссии получено не было. Только на 1 сутки после операции получено статистически значимое различие групп.

Таким образом, нам не удалось определить, могут ли определенные интраоперационно концентрации АКТГ и кортизола выступать в качестве предикторов эффективности операции, а именно тотальности удаления опухоли, возможно в связи с тем, что группа пациентов без ремиссии была слишком маленькой.

Таблица 2. Концентрации АКТГ (пг/мл) и кортизола (нмоль/л) у пациентов с ремиссией и без ремиссии в интраоперационном периоде и на 1 сутки после трансназальной аденомэктомии (n=50)

	АКТГ		Кортизол	
	Пациенты с ремиссией (n=46)	Пациенты без ремиссии (n=4)	Пациенты с ремиссией (n=46)	Пациенты без ремиссии (n=4)
Разрез ТМО (1 этап)	126 [67; 184]* (9; 850)	230 [199; 739] (197; 1217)	780 [570; 1107] (62; 1750)	1055 [555; 1592] (432; 1750)
	p=0,024**		p=0,546	
Сразу после удаления (2 этап)	139 [72; 315] (9; 1739)	500 [320; 839] (240; 1077)	1021 [764; 1319] (125; 1699)	1309 [880; 1718] (827; 1750)
	p=0,017		p=0,272	
Через 20 мин. после удаления опухоли (3 этап)	96 [52; 189] (13; 1016)	284 [210; 415] (136; 545)	906 [707; 1278] (253; 1740)	1288 [866; 1718] (842; 1750)
	p=0,036		p=0,153	
На 1 сут. (4 этап)	14 [6; 28] (1; 73)	74 [42; 109] (37; 118)	95 [51; 285] (16; 1123)	1739 [1192; 1150] (656; 1750)
	p=0,0006		p=0,0002	

* Me [Q₁; Q₃], (min; max).

** Тест Манна-Уитни. Пороговый P₀=0,0125 (поправка Бонферрони)

Анализ факторов, влияющих на возникновение рецидива в срок до 3 лет

На основной группе пациентов проведен анализ отдельных потенциальных предикторов рецидива в срок до 3 лет (n=223). Описательная статистика и результаты сравнения групп пациентов с рецидивом в течение 3 лет (n=47) и ремиссией не менее 3 лет (n=176) по изученным показателям представлены в табл. 3.

Пациенты с рецидивом в срок до 3 лет и ремиссией в течение не менее 3 лет после операции не различались по возрасту, полу, длительности заболевания, типу аденом, дооперационным показателям кортизола (утро, вечер), АКТГ (утро, вечер), свободного кортизола в слюне (вечер), свободного кортизола в моче. В то же время послеоперационные уровни кортизола (утро), АКТГ (утро, вечер) статистически значимо различались в сравниваемых группах.

Таблица 3. Описательная статистика и сравнение пациентов с ремиссией не менее 3 лет и рецидивом в срок до 3 лет после операции

Признаки	Ремиссия не менее 3 лет, n=176	Рецидив в срок до 3 лет, n=47	P**, тест Манна-Уитни***
Возраст*, годы	38 [29; 48] min=15, max=64	36 [29; 47] min=15, max=63	0,506
Пол (муж., n,%)	27, 15,7%	5, 10,6%	0,257, ТКФ
Типы аденом (n,%): Микроаденома Макроаденома Невизуализируемая	109, 63% 44, 26% 19, 11%	29, 62% 15, 32% 3, 6%	0,520, тест χ^2 Пирсона
Длительность заболевания /годы	4 [2; 8] min=0,3 max=19	4 [2; 7] min=0,5 max=22	0,724
Кортизол утро до операции, нмоль/л	777 [583; 928]	850 [700; 1050]	0,082
Кортизол вечер до операции, нмоль/л	621 [447; 828] n=171	672 [475; 854]	0,308
Кортизол утро после операции, нмоль/л	56 [35; 96]	147 [48; 390]	<0,001
Кортизол вечер после операции, нмоль/л	111 [40;199] n=58	165 [59; 270] n=26	0,094
АКТГ утро до операции, пг/мл	81 [54; 116]	69 [46; 100]	0,159
АКТГ вечер до операции, пг/мл	65 [45; 99] n=171	66 [43;85]	0,660
АКТГ утро после операции, пг/мл	2,5 [1; 9]	21 [11; 29]	<0,001
АКТГ вечер после операции, пг/мл	2,5 [1; 9]	15 [7; 25] n=27	<0,001
Свободный кортизол в слюне (вечер) до опер.	19 [14; 31] n=89	21 [13; 28] n=29	0,901
Свободный кортизол в моче до операции	1364 [874; 2383]	1372 [849; 2952]	0,766

* Me [Q₁; Q₃],

** Пороговый P₀=0,004 (после применения поправки Бонферрони)

***В случае других статистических тестов они дополнительно указаны.

Анализ факторов, влияющих на срок рецидива

Далее для всех пациентов основной группы (n=349) было проведено сравнение сроков рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от значений отдельных потенциальных предикторов. Для предикторов, являющихся количественными показателями, распределение на подгруппы проведено с использованием отрезных точек, известных из литературы (для признаков возраст [Pettersen J. и соавт., 2015], длительность заболевания [Aranda G. и соавт., 2015]), или на основании используемых границ референсных интервалов (для лабораторных показателей).

Сроки рецидива не различались (метод Каплана-Майера) в зависимости от возраста, пола, длительности заболевания, типа аденом, дооперационных показателей кортизола (утро, вечер), АКТГ (утро, вечер), свободного кортизола в слюне (утро, вечер), свободного кортизола в моче, послеоперационных вечерних АКТГ и кортизола. В то же время сроки рецидива статистически значимо различались у пациентов с разными послеоперационными уровнями кортизола (утро), АКТГ (утро).

Утренний АКТГ после операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнем АКТГ пациенты были разделены на 2 подгруппы: с пониженными уровнями (до 7 пг/мл) - 154 наблюдения, нормальными уровнями (7-66 пг/мл) – 195 наблюдений. Различия сроков рецидива в подгруппах статистически значимы ($p < 0,001$, лог-ранговый тест) (рисунок 2).

Утренний кортизол после операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнями кортизола пациенты были разделены на 2 группы: с пониженными уровнями (ниже 123 нмоль/л) - 276 наблюдений, и нормальными уровнями (123-626 нмоль/л) – 73 наблюдения. Различия сроков рецидива в подгруппах статистически значимы ($p < 0,001$, лог-ранговый тест) (рисунок 3).

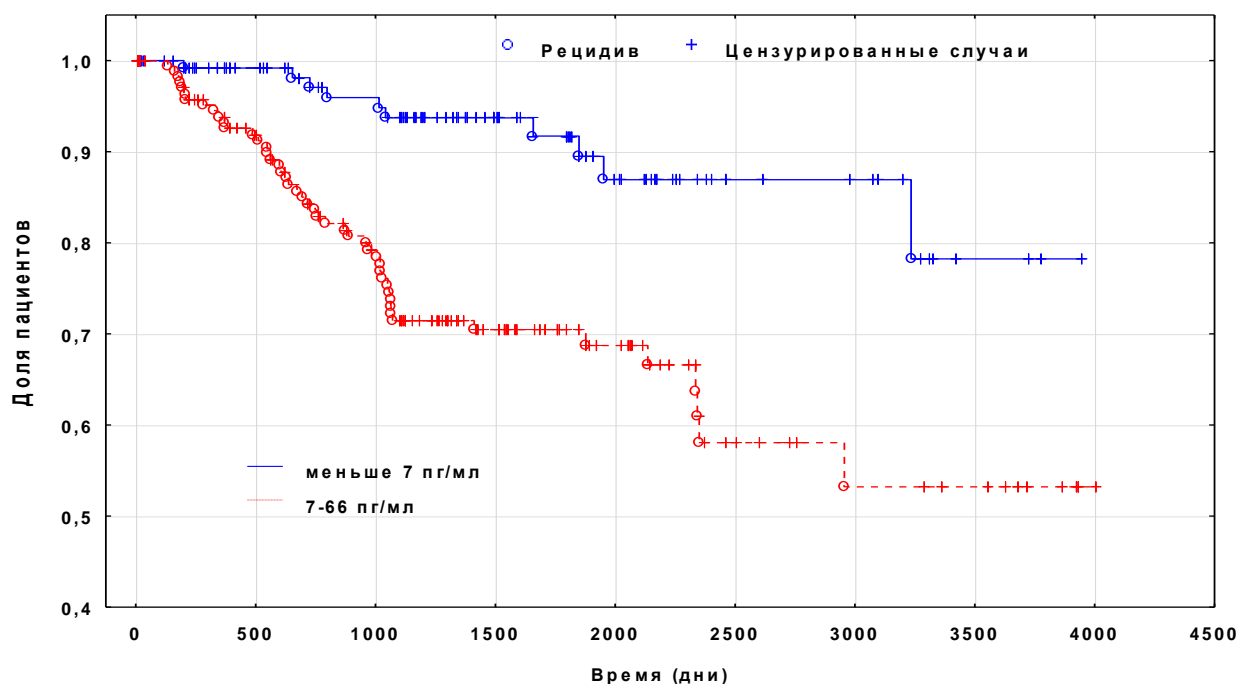


Рисунок 2. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня послеоперационного утреннего АКТГ (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

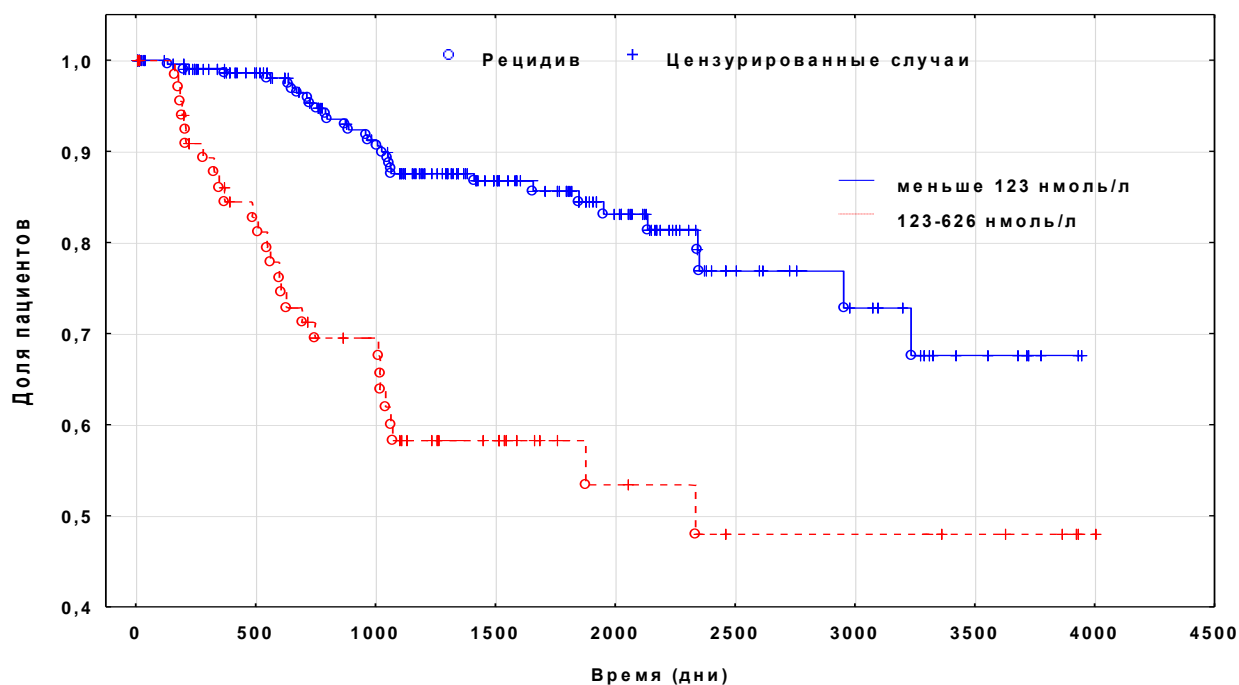


Рисунок 3. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня послеоперационного утреннего кортизола (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

Поиск отрезных точек для послеоперационных утренних АКТГ и кортизола

Для двух предикторов, связанных как с вероятностью рецидива в срок до 3 лет, так и со сроком рецидива – послеоперационных утренних АКТГ и кортизола – был выполнен поиск оптимальных отрезных точек с применением ROC-анализа. Это связано с тем, что в научной литературе имеются разногласия по этому вопросу. Результаты представлены в таблице 4. Оба показателя являются статистически значимыми предикторами рецидива.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа утренних кортизола и АКТГ после операции как потенциальных предикторов рецидива

Признаки	N	AUC	SE	P	Асимпт. 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Кортизол (утро), нмоль/л	223	0,706	0,047	<0,001	0,613	0,799
АКТГ (утро) пг/мл	223	0,725	0,043	<0,001	0,640	0,810

Проанализированы разные отрезные точки утренних уровней кортизола: 123 нмоль/л (нижняя граница референсного интервала), 75 нмоль/л, 50 нмоль/л для кортизола. По критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности оптимальной отрезной точкой для кортизола оказалась 123 нмоль/л. При значениях кортизола ниже 123 нмоль/л вероятность развития рецидива в течение первых 3 лет составила 13% [8%; 19%], при значениях ≥ 123 нмоль /л – 45% [31%; 59%], $P < 0,001$ (ТКФ), ОШ – 0,19 [0,09; 0,38].

Были также проанализированы две отрезные точки утренних уровней АКТГ в отношении эффективности прогноза рецидива: 3 пг/мл и 7 пг/мл (нижняя граница референсного интервала). Для АКТГ сравнение двух изученных отрезных точек показывает сходную чувствительность, но большую специфичность для отрезной точки 7 пг/мл. Вероятность развития рецидива при значениях 7 пг/мл и менее составила 7% [3%; 14%], при уровне ≥ 7 пг/мл – 31% [23%; 39%], $P < 0,001$ (ТКФ), ОШ 0,16 [0,07; 0,41].

Таким образом, для кортизола и АКТГ, определенных иммунохемилюминесцентным методом, оптимальными отрезными точками, ассоциированными с развитием рецидива либо сохранением ремиссии в ближайшие 3 года после операции, являются 123 нмоль/л и 7 пг/мл соответственно.

Анализ подгрупп пациентов с различными сроками рецидива

За весь период наблюдения произошло 58 рецидивов в срок от 133 до 3234 дней. Предполагая, что пациенты, развивающие рецидивы в разные сроки, могут отличаться, мы разделили пациентов на подгруппы в зависимости от времени наступления рецидива:

- подгруппа 1 - пациенты, у которых рецидив возник в первый год после операции (в эту группу мы включили также 2 пациентов, у которых рецидив возник на 372 и 374 дни) - 13 случаев (22,4%);
- подгруппа 2 - пациенты, у которых рецидив возник в течение 2 и 3 года после операции - 34 случая (58,6%),
- подгруппа 3 - пациенты, у которых рецидив возник по прошествии 3 лет после операции - 11 пациентов (19%).

В таблице 5 представлена описательная статистика и сравнение пациентов с рецидивами в разные сроки по полу, возрасту, длительности заболевания, данным МРТ и послеоперационным утренним концентрациям АКТГ и кортизола. Подгруппы пациентов с рецидивами в разные сроки не различаются ни по одному из проанализированных признаков.

Таблица 5. Описательная статистика (Me [Q₁; Q₃], абс. и отн. частоты) и сравнение* пациентов с рецидивами в разные сроки наблюдения

Признак	Подгруппа 1: Рецидив в срок ≤374 дней (n=13)	Подгруппа 2: Рецидив в срок 375-1095 дней (n=34)	Подгруппа 3: Рецидив в срок >1095 дней (n=11)
Пол, муж. (n, %)	1, 7,7% P ₁₋₂ =0,923 P ₁₋₃ =0,181	4, 11,8% P ₂₋₃ =0,818	2, 18,2%
Возраст, годы	39 [33; 47] P ₁₋₂ =1 P ₁₋₃ =1	34,4 [29; 45] P ₂₋₃ =1	34 [24; 52]
Длительность заболевания, годы	3 [3; 6] P ₁₋₂ =1 P ₁₋₃ =1	4 [1; 8] P ₂₋₃ =1	2 [2; 6]
МРТ: Микроаденома Макроаденома Не визуализируемая	8, 61,5% 4, 30,8% 1, 7,7% P ₁₋₂ =0,118 P ₁₋₃ =0,718	21, 61,8% 11, 32,3% 2, 5,9% P ₂₋₃ =0,654	6, 54,5% 2, 18,2% 3, 27,3%

Продолжение табл. 5

Признак	Подгруппа 1: Рецидив в срок ≤374 дней (n=13)	Подгруппа 2: Рецидив в срок 375-1095 дней (n=34)	Подгруппа 3: Рецидив в срок >1095 дней (n=11)
Кортизол утро после операции, пг/мл	288 [202; 394] $P_{1-2}=0,292$ $P_{1-3}=0,123$	105,5 [43; 261] $P_{2-3}=1$	59 [46; 96]
АКТГ утро после операции, нмоль/л	23 [16; 40] $P_{1-2}=0,992$ $P_{1-3}=0,507$	17 [10; 47] $P_{2-3}=1$	9 [6; 30]

*ANOVA Краскела-Уоллиса с последующими post-hoc сравнениями (для количественных признаков), тест χ^2 Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера (для качественных признаков).

Анализ прогностической ценности сочетаний уровней АКТГ и кортизола

При анализе как сроков рецидива, так и факта рецидива в период до 3 лет статистически значимыми предикторами оказались послеоперационные утренние показатели кортизола и АКТГ. Эти два показателя можно было бы использовать для прогнозирования рецидива, однако их значения в 41% случаев $((133+11)/349=41\%)$ оказались диссоциированными, т.е. противоречивыми в отношении прогноза рецидива (табл. 6).

Таблица 6. Число пациентов с различными уровнями утренних АКТГ и кортизола в послеоперационном периоде (n=349)

	Кортизол <123	Кортизол ≥123	Всего
АКТГ<7	143	11	154
АКТГ≥7	133	62	195
Всего	276	73	349

Это делает невозможным изолированное использование любого из этих показателей для прогнозирования рецидива и обосновывает анализ прогностической ценности сочетаний их уровней, потенциально ассоциированных с возникновением рецидива после нейрохирургического лечения.

С целью поиска правил прогнозирования рецидива в разные сроки нами проанализированы различные сочетания послеоперационных утренних уровней АКТГ и кортизола в отношении прогнозирования рецидива в срок до 1 года и пациентов по ячейкам) таблицы кросстабуляции (табл. 7 и 8 соответственно).

Из результатов, представленных в таблице 7, следует, что можно предложить способ прогнозирования рецидива/ремиссии в срок 1 год по сочетаниям уровней АКТГ и кортизола. Чувствительность такого способа в отношении прогнозирования рецидива в срок до 1 года составляет 77%, 95% ДИ [46%; 95%], специфичность – 83% [78%; 88%], прогностическая ценность положительного результата – 19% [9%; 32%], прогностическая ценность отрицательного результата – 99% [97%; 100%]. Общая точность составляет 82% [77%; 86,9%].

Исходя из полученных величин показателей эффективности, можно предложить следующее правило для персонализированного ведения пациента:

«Если хотя бы один из двух гормонов имеет пониженное значение, пациент с вероятностью 99% [97%; 100%] будет иметь ремиссию в течение 1 года».

Поскольку доля пациентов с отрицательным прогнозом достаточно велика (209/262=80%), то такое правило потенциально может позволить организовать более клинико-экономически эффективное послеоперационное ведение пациентов.

Таблица 7. Количество пациентов с рецидивом либо его отсутствием к сроку 1 год в зависимости от сочетаний послеоперационных утренних уровней АКТГ и кортизола (n=262)

	Рецидив до 1 года	Отсутствие рецидива в 1 год (рецидив после 1 года либо ремиссия более 1 года)
АКТГ \geq 7 пг/мл и кортизол \geq 123 нмоль/л	10	43
АКТГ \geq 7 пг/мл и кортизол<123 нмоль/л	3	206
АКТГ<7 пг/мл и кортизол \geq 123 нмоль/л		
АКТГ<7 пг/мл и кортизол<123 нмоль/л		
Всего	13	249

Из результатов, представленных в таблице 8, следует, что чувствительность способа прогнозирования рецидива в срок до 3 лет по уровням двух гормонов составляет 49% [36%; 61%], специфичность – 86% [82%; 89%], прогностическая ценность положительного результата – 48% [36%; 60%], прогностическая ценность отрицательного результата – 86% [80%; 91%]. Общая точность модели составляет 78% [72%; 83%].

Исходя из полученных величин показателей эффективности, можно предложить следующее правило для персонализированного ведения пациента:

«Если хотя бы один из двух гормонов имеет пониженное значение, пациент с вероятностью 86% [80%; 91%] будет иметь ремиссию в течение 3 лет».

Поскольку доля пациентов с отрицательным прогнозом достаточно велика ($175/223=78\%$), такое правило также потенциально может позволить организовать более клинико-экономически эффективное послеоперационное ведение пациентов.

Таблица 8. Количество пациентов с рецидивом либо его отсутствием к сроку 3 года в зависимости от сочетаний послеоперационных утренних уровней АКТГ и кортизола (n=223)

	Рецидив до 3 лет	Отсутствие рецидива в 3 года (рецидив после 3 лет либо ремиссия более 3 лет)
АКТГ \geq 7 пг/мл и кортизол \geq 123 нмоль/л	23	25
АКТГ \geq 7 пг/мл и кортизол $<$ 123 нмоль/л АКТГ $<$ 7 пг/мл и кортизол \geq 123 нмоль/л АКТГ $<$ 7 пг/мл и кортизол $<$ 123 нмоль/л	24	151
Всего	47	176

Анализ связи вероятности рецидива с комплексом показателей

Правила, описанные в предыдущем разделе, обладают низкими прогностическими ценностями положительного результата, т.е. приводят к существенной гипердиагностике, поэтому для поиска более точного способа прогнозирования рецидива в срок 3 года был выполнен многомерный анализ изучаемых показателей. В качестве предикторов использованы 6 признаков: пол, возраст, длительность болезни, МРТ-характеристика аденомы, послеоперационные утренние уровни АКТГ и кортизола.

В целях построения и валидации многомерных моделей 219 наблюдений были случайным образом разделены на обучающую, контрольную и тестовую выборки в соотношении 70:15:15 (155, 32 и 32 наблюдения, включавшие 36 (23%), 6 (19%) и 5 (16%) случаев рецидива соответственно).

При построении математических моделей методом логистической регрессии статистически значимых регрессионных моделей получить не удалось. Далее строились ИНС различных топологий. Наилучшие результаты были получены на модели трехслойного персептрона, содержащего 9 нейронов

во входном слое, 30 нейронов в скрытом слое, 2 нейрона в выходном слое. Точность прогнозирования на обучающей выборке составила 94%, на тестовой – 87,5%, на контрольной – 84%.

ROC-анализ модели продемонстрировал ее большую эффективность – площадь под ROC-кривой составила 0,912. Обобщенная матрица классификации модели приведена в таблице 9.

Таблица 9. Матрица классификации ИНС (n=219)

		Наблюдаемые значения	
		Рецидив (n=47)	Ремиссия (n=172)
Прогнозируемые значения	Рецидив (n=41)	35	6
	Ремиссия (n=178)	12	166

Чувствительность модели составляет 75% [60%; 86%], специфичность – 97% [93%; 99%], прогностическая ценность положительного результата – 85% [71%; 94%], прогностическая ценность отрицательного результата – 93% [89%; 96%]. Таким образом, модель гипердиагностирует (прогнозирует рецидив при фактической ремиссии) в 15% случаев, гиподиагностирует (прогнозирует ремиссию при фактическом рецидиве) – в 7% случаев, т.е. ошибка гипердиагностики больше, чем ошибка гиподиагностики. Такая тактика соответствует высокой настороженности в отношении рецидивов. Общая точность модели составляет 92% [87%; 95%].

Таким образом, на основании данной модели могут быть предложены следующие два правила прогнозирования:

- «Если математической моделью прогнозируется ремиссия, то пациент с вероятностью 93% [89%; 96%] будет иметь ремиссию в течение 3 лет»,
- «Если математической моделью прогнозируется рецидив, то пациент с вероятностью 85% [71%; 94%] будет иметь рецидив в срок до 3 лет».

Алгоритм ведения пациентов после успешной нейрохирургической операции по поводу БИК

На основании разработанного правила прогнозирования на 1 год, выявленных сроков рецидивирования в первый год после операции, а также учитывая наличие у пациентов множественных осложнений гиперкортицизма, можно предложить следующий алгоритм персонализированного ведения пациента после операции (рис. 4):

1. Измеряются послеоперационные утренние уровни АКТГ и кортизола.

2. Если хотя бы один из двух гормонов ниже нормы (т.е. прогнозируется ремиссия в течение 1 года с вероятностью 99% [97%; 100%]), то пациента рекомендуется приглашать на контроль для оценки ремиссии, коррекции заместительной гормональной терапии и контроля регресса осложнений гиперкортицизма через 1 год.
3. Если оба гормона в норме, пациенту рекомендован контроль гормональных анализов крови не позднее 6 месяцев после операции с последующим обследованием в стационаре через 1 год.
4. При возобновлении у больного симптомов гиперкортицизма необходимо незамедлительное обращение пациента в специализированный стационар.

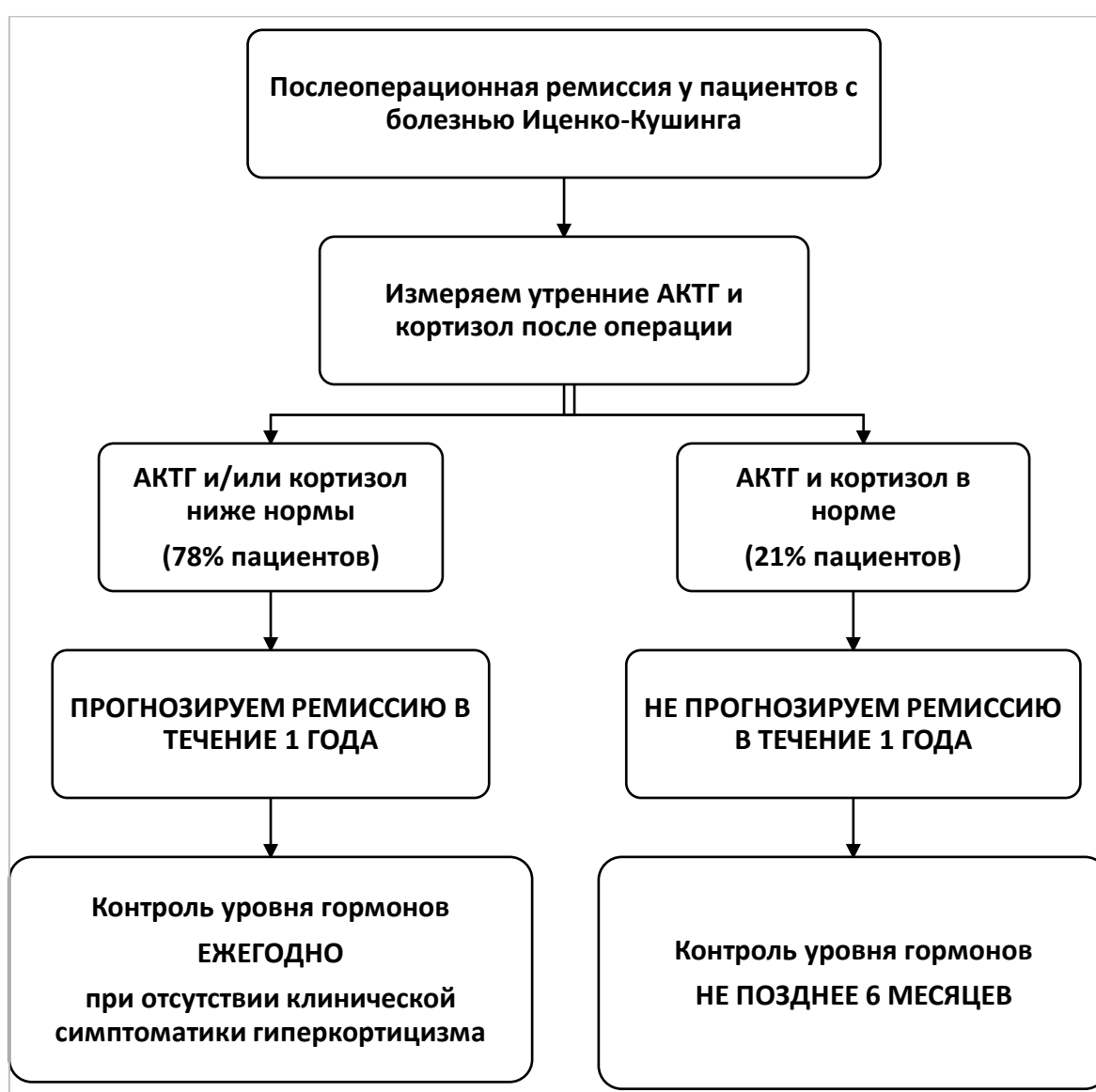


Рисунок 4. Алгоритм персонализированного ведения пациентов с БИК после успешной первичной трансназальной аденомэктомии в зависимости от прогноза ремиссии заболевания

ВЫВОДЫ

1. После успешной первичной трансназальной аденомэктомии частота развития рецидива в срок до 1 года составила 4,7%, 2 лет – 10,5%, 3 лет – 19,5%, 4 лет – 20,1%, 5 лет - 20,9%.
2. Предикторами рецидива после успешной нейрохирургической операции по поводу БИК являются послеоперационные концентрации утренних АКТГ и кортизола. Пол, возраст, длительность заболевания, данные МРТ головного мозга, дооперационные концентрации АКТГ, кортизола, послеоперационные концентрации вечерних АКТГ и кортизола, свободного кортизола в слюне и свободного кортизола в суточной моче не могут использоваться в качестве изолированных предикторов рецидива БИК.
3. Для кортизола и АКТГ, определенных иммунохемилюминесцентным методом, оптимальными отрезными точками, ассоциированными с развитием рецидива либо сохранением ремиссии в ближайшие 3 года после операции, являются 123 нмоль/л и 7 пг/мл соответственно.
4. При послеоперационном утреннем АКТГ менее 7 пг/мл и/или послеоперационном утреннем кортизоле менее 123 нмоль/л пациент с вероятностью 99% [97%; 100%] будет иметь ремиссию в течение 1 года и с вероятностью 86% [80%; 91%] - в течение 3 лет.
5. Математическая модель прогнозирования рецидива БИК в срок до 3 лет, основанная на искусственной нейронной сети и включающая в качестве учитываемых параметров возраст пациента, длительность заболевания, данные МРТ, послеоперационные утренние концентрации АКТГ и кортизола, правильно прогнозирует ремиссию сроком не менее 3 лет в 93% [89%; 96%] случаях, рецидив в срок до 3 лет – в 85% [71%; 94%] случаев.
6. Интраоперационные предикторы наступления ранней послеоперационной ремиссии БИК (тотальности удаления опухоли) установить не удалось вероятнее всего из-за малого размера выборки пациентов с отсутствием ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предлагается следующий алгоритм ведения пациентов после успешной нейрохирургической операции по поводу БИК:

1. Если хотя бы один из двух гормонов ниже нормы, то пациента рекомендуется приглашать на контроль для оценки ремиссии, коррекции

- заместительной гормональной терапии и контроля регресса осложнений гиперкортицизма через 1 год;
2. Если оба гормона в норме, пациенту рекомендован контроль гормональных анализов крови не позднее 6 месяцев после операции с последующим обследованием в стационаре через 1 год;
 3. При возобновлении у больного симптомов гиперкортицизма необходимо незамедлительное обращение пациента в специализированный стационар.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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.
2. **Надеждина Е.Ю.**, Реброва О.Ю., Иващенко О.В., Азизян В.Н., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко-Кушинга в течение 3 лет после успешного нейрохирургического лечения // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – №2. – С. 70–80. doi: 10.14341/serg9761.
3. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., **Надеждина Е.Ю.** Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга // Нейрохирургия. - 2014. - № 2. - С. 49-53. doi: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-49-53.
4. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., **Надеждина Е.Ю.**, Кутин М. Основные принципы гемостаза в эндоскопической трансназальной хирургии образований хиазмальной области // Нейрохирургия. - 2017. - № 4. – С. 3-10.
5. Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Азизян В.Н., **Надеждина Е.Ю.** Сравнение результатов трансфеноидальной хирургии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга детского возраста и взрослых // Сборник тезисов VI Международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи, 2018, Москва, с. 22.
6. **Nadezhdina E.**, Grigoriev A., Rozhinskaya L., Azizjan V., Ivashenko O., Ilyin A. The role of intraoperative hormone levels as predictors of Cushing's disease remission // 16th European Congress of Endocrinology, 2014, Wrocław, Poland,

- Endocrine Abstracts (2014) 35, P 730. doi: 10.1530/endoabs.35. P730
7. **Nadezhdina E.Y.**, Rebrova O.Yu., Ivaschenko O.A., Azizyan V.N., Grigoryev A.Y. The probability of recurrence of the Cushing's disease within three years after surgical treatment depends on the ACTH and cortisol levels in early post-surgery period // 20th European Congress of Endocrinology, 2018, Barcelona, Spain, Endocrine Abstracts (2018) 56, P 747. doi: 10.1530/endoabs.56.P747
 8. Grigoriev A.Yu., Ivaschenko O.V., Azizyan V.N., **Nadezhdina E.Yu.**, Strebkova N.A., Osipets E.A. Results of transsphenoidal surgery of Pediatric Cushing's disease // Abstract book of 18th European Congress of Neurosurgery, 2018, Brussels, Belgium, EP 4102, p. 122
 9. **Nadezhdina E.Y.**, Rebrova O.Yu., Ivaschenko O.A., Azizyan V.N., Grigoryev A.Y. The impact of postoperative ACTH and cortisol levels on the probability of recurrence of Cushing's disease for 3 years after transnasal endoscopic adenomectomy // Abstract book of 6th European Young Endocrine Scientists Meeting, 2018 Poznan, Poland, p. 28-29.
 10. **Nadezhdina E.**, Grigoriev A., Azizyan V., Ivashenko O. The Role of Intra and Postoperative ACTH and Cortisol Levels Measurement in Patients with Cushing's Disease as an Early Predictors of Remission // Abstract book of 5th European Young Endocrine Scientists Meeting, 2017, Porto, Portugal - OC 30, p. 16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон
 БДП – большая дексаметазоновая проба
 БИК – болезнь Иценко-Кушинга
 ДИ – доверительный интервал
 ИНС – искусственная нейронная сеть
 МДП – малая проба с дексаметазоном
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 ОШ – отношение шансов
 ТКФ – точный критерий Фишера
 ТМО – твердая мозговая оболочка
 ЭГ – эндогенный гиперкортицизм
 AUC – площадь под кривой (area under curve)
 ROC – операционная кривая теста (receiver operator curve)
 SE – стандартная ошибка (standard error)