

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НАДЕЖДИНА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

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

14.01.02 - ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: проф., д.м.н. Григорьев А.Ю.

Научный консультант: д.м.н. Реброва О.Ю.

Москва, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Болезнь Иценко-Кушинга	9
1.1.1. Определение	9
1.1.2. Эпидемиология	9
1.1.3. Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга	9
1.1.4. Диагностика эндогенного гиперкортицизма	10
1.2. Предикторы рецидива и ремиссии	14
1.2.1. Пол. Возраст. Длительность заболевания	14
1.2.2. Кортизол сыворотки крови	16
1.2.3. Адrenокортикотропный гормон	19
1.2.4. Свободный кортизол в суточной моче	22
1.2.5. Тест с кортиколиберином	23
1.2.6. Стимулирующий тест с десмопрессином	23
1.2.7. Размер аденомы гипофиза	24
1.2.8. Визуализация опухоли по данным МРТ	25
1.2.9. Наличие инвазии опухоли в структуры основания черепа	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Пациенты, включенные в исследование	29
2.2. Лабораторные методы исследования	32
2.3. Инструментальные методы исследования	33
2.4. Нейрохирургическое вмешательство	35
2.5. Статистический анализ данных	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1. Характеристика пациентов	40
3.2. Анализ интраоперационных предикторов эффективности нейрохирургического лечения.....	46

3.3. Анализ факторов, влияющих на возникновение рецидива в срок до 3 лет.....	50
3.4. Анализ факторов, влияющих на срок рецидива	52
3.5. Поиск отрезных точек для послеоперационных утренних АКТГ и кортизола	71
3.6. Анализ подгрупп пациентов с различными сроками рецидива	77
3.7. Анализ прогностической ценности сочетаний уровней АКТГ и кортизола	79
3.8. Анализ связи вероятности рецидива с комплексом показателей	83
3.9. Алгоритм ведения пациентов после успешной нейрохирургической операции по поводу БИК	86
ОБСУЖДЕНИЕ	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
Приложение 1. Систематический поиск и отбор публикаций о предикторах рецидива и ремиссии.....	119
Приложение 2. Функция времени до события (анализ Каплана-Мейера)	122
Приложение 3. Программный код разработанной искусственной нейронной сети.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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) [11, 13, 94]. 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 [6, 80].

Эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия является методом выбора в лечении БИК [36, 58, 70, 81, 83]. Несмотря на высокие показатели ремиссии, порядка 60-90% [39, 65, 89, 117, 129], частота рецидивов заболевания после первоначально успешной (с развитием послеоперационной ремиссии) трансназальной аденомэктомии варьирует от 10 до 47% [26, 29, 33, 99]. 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 [39, 59], однако современные данные показывают, что частота рецидивов может быть намного выше и достигать 25% за такой же период наблюдения [42, 60, 96, 124].

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), имеющих большую или меньшую прогностическую значимость [11, 18, 39, 74, 83, 89, 100], 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 исследования

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 гормональные показатели).
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 исследования

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

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

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично участвовал в сборе анамнеза пациентов, ведении больных в послеоперационном периоде и при динамическом наблюдении. Автор выполнил обзор литературы по проблеме, собрал и систематизировал данные историй болезни, провел большую часть статистического анализа данных.

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 результатов работы

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).

Внедрение результатов работы

Разработанный способ прогнозирования рецидива БИК используется в работе отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Болезнь Иценко-Кушинга

1.1.1. Определение

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) - тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ аденомой гипофиза. Эти опухоли составляют примерно 10-12% от всех аденом гипофиза [75]. Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [18, 92, 102]. БИК составляет порядка 80-85% случаев всего эндогенного гиперкортицизма [34, 41, 93, 95]. Показатель смертности при БИК выше в 4,8 раза, чем общий показатель у населения [31, 69].

1.1.2. Эпидемиология

Распространённость болезни Иценко-Кушинга составляет 39,1 случаев на миллион населения, заболеваемость 0,7 - 2,4 случаев на миллион в год [58, 62, 65, 75, 80]. Соотношение женщин и мужчин по данным разных авторов колеблется от 3:1 до 8:1. Болезнь диагностируется с пиковой частотой в 3-м или 4-м десятилетии жизни [6, 75, 94, 100, 136].

1.1.3. Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга

Клиническая картина заболевания очень разнообразна. Больные могут предъявлять различные жалобы, такие как повышение артериального давления, увеличение массы тела, нарушение менструального цикла у женщин и снижение либидо и потенции у мужчин, боли в пояснице, появление отеков, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Также пациенты обращают внимание на изменение внешности («лунообразное» гиперемированное лицо, увеличение живота за счет подкожно-жировой

клетчатки на фоне относительно худых конечностей), изменение, истончение и «нечистоту» кожных покровов (сухость, стрии, акне)

Сопутствующие при БИК осложнения включают в себя нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию, системный остеопороз и др. Помимо этого, могут наблюдаться психические расстройства (беспокойство, депрессия, бессонница, кратковременные нарушения памяти) [6, 10, 11, 13, 18, 103, 136].

1.1.4. Диагностика эндогенного гиперкортицизма

При диагностики эндогенного гиперкортицизма рекомендуется соблюдать следующий алгоритм.

1) Пациентам с клинической картиной и симптомами гиперкортицизма необходимо исключить прием глюкокортикоидных препаратов (ГК). Сдача анализов рекомендована только после выведения используемого препарата сроком не менее, чем через 24 часа.

2) В линейку тестов первой линии входят: определение свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00 и проведение ночного подавляющего теста с дексаметазоном (измерение концентрации кортизола в сыворотке крови утром после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00).

При дискордантных результатах определения кортизола в вечерней слюне и ночного подавляющего теста необходимо проведение дополнительных исследований (определение кортизола в суточной моче и вечернего кортизола в крови). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ пациентам показано направление в специализированное учреждение для дальнейшей диагностики заболевания.

3) Следующим этапом исследуют уровень АКТГ для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого эндогенного гиперкортицизма. При нормальном или повышенном уровнях АКТГ пациенту устанавливается диагноз: «АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм», и пациент направляется на проведение магнитно-резонансной томографии

(МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью более 1,0 Тл с контрастным усилением.

4) При отсутствии визуализации опухоли на МРТ (или ее размера менее 6 мм), пациенту рекомендовано проведение селективного забора крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином (кортиколиберин в настоящее время не зарегистрирован в РФ). Получение градиента уровней АКТГ между (в одном или обоих) НКС и периферической кровью ≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции свидетельствует о гиперкортицизме центрального генеза (БИК).

5) При невозможности проведения селективного забора крови из НКС, пациенту целесообразно провести большую дексаметазоновую пробу (БДП), положительный результат которой может свидетельствовать в пользу центрального генеза гиперкортицизма [5, 13, 71].

1.1.5. Этапы развития нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга

Хирургическое лечение опухолей гипофиза берет свое начало с 1889 года, когда хирург королевского госпиталя V. Horsley осуществил первую операцию на гипофизе при помощи транскраниального субфронтального доступа. Он был первым в мире хирургом, назначенным на должность в больнице в качестве «brain surgery», и, несмотря на то, что он выполнил за всю свою карьеру всего 10 вмешательств на хиазмально-селлярной области по поводу аденом гипофиза и краниофарингиом, он сумел достичь рекордных по тем временам показателей летальности - 20%, значительно улучшив результаты своих современников (частота летальных исходов в то время составляла порядка 50-80%) [67, 91].

В России первая транскраниальная операция была осуществлена Н.Ф. Богоявленским в 1911 году в городе Владимире в больнице «Красного креста» (ныне Владимирская городская клиническая больница скорой помощи) [20]. В марте 1906 года в Инсбруке (Австрия) Н. Schloffer

осуществил первый трансфеноидальный подход к турецкому седлу трансмаксиллярно-трансэтмоидальный доступом. Доступ представлял собой отведение носа в сторону на кожном лоскуте и был достаточно травматичным, что побудило его соплеменников к разработке более щадящих подходов [115].

Первый трансназально-трансфеноидальный доступ к турецкому седлу в 1910 году выполнил оториноларинголог О. Hirsh из Вены, положив начало трансназально-трансфеноидальной хирургии гипофиза.

С этого момента трансфеноидальная хирургия гипофиза стала активно развиваться и один из величайших хирургов того времени Н. Cushing, применяя трансназальный доступ, сумел снизить частоту летальности до 5,6%, что было невероятным успехом того времени [1]. Помимо этого, в 1912 году он впервые описал клиническую картину пациента с гиперкортицизмом, а в 1932 году опубликовал свой трактат: «Базофильные аденомы гипофиза и их клиническое значение» [55, 91, 116]. В России впервые это заболевание было описано неврологом Н.М. Иценко из Одессы в 1924 г [137].

В период развития трансназальной хирургии того времени было разработано немало различных подходов, в том числе и отечественными учеными, такими как В.Н. Шевкуненко, который разработал глоточный доступ. В России одним из первых, кто применил трансфеноидальный доступ был С.П. Федоров, работая на посту начальника кафедры госпитальной хирургии Военно-Медицинской академии в 1912 году [8].

Несмотря на очевидный прогресс в хирургии этой области, Н. Cushing отказался от этого доступа в пользу транскраниального, мотивируя это лучшим обзором и меньшим количеством инфекционных осложнений, что привело к постепенному угасанию интереса к трансназальной хирургии.

Несмотря на такое развитие событий, одним из немногих, кто продолжал использовать трансфеноидальный доступ был шотландский нейрохирург N. Dott. Собственно говоря, продолжая применять трансфеноидальный доступ он практически возродил его, передав впоследствии свои умения французскому нейрохирургу G. Giot, который внедрил в 1950-х годах

интраоперационную радиофлюороскопию. Его последователь, J. Hardi из Канады усовершенствовал его, введя бинокулярный микроскоп и селективную аденомэктомию [91].

С 1970-х годов трансназальная хирургия активно развивается в России, огромный вклад в развитии этого направления принадлежит Ю.К. Трунину. Этот период характеризуется активным вытеснением транскраниальных вмешательств, а частота летальности снижается практически до 1% [3].

Развитие эндоскопии шло по пути усовершенствования источников света и оптики. Изобретателем эндоскопа по праву считается Р. Bozzini, который сконструировал первый в мире эндоскопический прибор, названный им «LichtLeiter», никогда не применявшийся на людях. И только в 1853 году А. Desormeaux осуществил первую эндоскопическую процедуру и ввел термин: «l'endoscopie», в качестве источника света он использовал спиртовую горелку, которая впоследствии была заменена на электрическую лампочку. Первая идея передачи света по гибким стеклянным волокнам была предложена в 1927 году, однако, свое активное развитие она получила после публикации В. Hirschowitz и др. в 1958 году работ, посвященных практическому применению гибкого фиброгастроскопа, что совершило революцию в мире эндоскопии. В 1966 году английский физик Н. Hopkins предложил систему стержневых линз, которые значительно увеличили угол обзора, что позволило внедрить эндоскопию в нейрохиргию.

До 1992 года эндоскоп в трансфеноидальной хирургии использовался как вспомогательный инструмент в дополнение к микроскопу, пока R. Jankowski с коллегами не осуществил чисто эндоскопический доступ, используя эндоскоп как единственный оптический инструмент. Последующие года характеризовались расширением показаний к проведению эндоскопических трансфеноидальных вмешательств и в настоящее время практически вся хиазмально-селлярная область доступна эндоскопическому контролю. К сегодняшнему моменту эндоскопические технологии активно

вытеснили уже трансфеноидальные вмешательства, осуществляемые под контролем микроскопа [104].

Эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия в настоящее время является методом выбора в лечении болезни Иценко-Кушинга [36, 81, 115, 120, 126]. Этот вид лечения считается патогенетическим, достаточно безопасным и высокоэффективным. Аденомэктомия характеризуется минимальной частотой интра- и послеоперационных тяжелых осложнений и низкой послеоперационной летальностью (0–1%) [1, 9, 25, 121].

1.2. Предикторы рецидива и ремиссии

Для поиска публикаций о предикторах рецидива и ремиссии БИК после нейрохирургических операций был выполнен систематический поиск и отбор публикаций, методика которого описана в Приложении 1. В результате были отобраны для рассмотрения 22 публикации [12, 15, 19, 23, 25, 29, 32, 37, 55, 56, 61, 62, 65, 73, 76, 77, 81, 90, 111, 116, 121, 130]. Несколько релевантных публикаций было обнаружено в пристатейных списках.

1.2.1. Пол. Возраст. Длительность заболевания

По данным литературы влияния пола, возраста и длительности заболевания на вероятность развития рецидива или сохранения ремиссии неоднозначны.

Так, А. Ammini с коллегами провели проспективное исследование, в котором за период с 2000 по 2009 годы был прооперирован 81 пациент с диагнозом БИК в возрасте от 8 до 63 лет. Ранняя ремиссия (ремиссия, развившаяся у пациентов в течение первых двух недель после операции), развивалась у 54 пациентов (67%), персистенция сохранилась у 27 пациентов (33%). Концентрации АКТГ и кортизола оценивали через 24 часа после аденомэктомии. Период наблюдения за пациентами составил от 1,5 до 10 лет. У 44 пациентов (82%) сохранилась ремиссия в этот период, у 10 больных (18%) возник рецидив болезни. В результате исследования получены данные,

что женский пол и молодой возраст пациентов были ассоциированы с более высокой вероятностью ремиссии заболевания. Так, частота ремиссии у женщин была почти в 3 раза выше, чем у мужчин [28].

Данные насчет возраста подтверждаются в ретроспективном исследовании G. Aranda и соавторов. В период с 1974 по 2011 годы 41 пациенту (средний возраст 34 года) была выполнена трансфеноидальная аденомэктомия. Период наблюдения в среднем составил 7 лет. Послеоперационная ремиссия развилась у 32 пациентов (78%). У 21 пациента (66%) возник рецидив заболевания в течение 5 лет. Получены данные, что у пациентов молодого возраста (возраст на момент установления диагноза) частота ремиссии была выше, а вероятность возникновения рецидива ниже [29].

G. Hammer с коллегами провели ретроспективное исследование 289 пациентов (239 женщин и 50 мужчин), которым была проведена трансназальная аденомэктомия одним хирургом в 1875-1988 гг. У 236 пациентов (82%) развилась ранняя послеоперационная ремиссия, у 53 пациентов сохранилась персистенция заболевания. В работу были включены 150 пациентов с периодом наблюдения от 6 месяцев до 24 лет. Рецидив возник у 13 пациентов (8,7%). По данному исследованию мужской пол являлся неблагоприятным фактором для сохранения ремиссии заболевания и возникновения рецидива [66].

По данным работы J. Lambert, включавшей в себя 346 пациентов (265 женщин и 81 мужчина), пол, возраст и длительность заболевания не влияли на вероятность возникновения рецидива БИК. Возраст пациентов на момент установления диагноза колебался от 7 до 77 лет, длительность заболевания от начала клинических симптомов до подтверждения диагноза составляла от 1 месяца до 30 лет. Пациенты были прооперированы одним нейрохирургом в период с 1980 по 2011 годы. Послеоперационная ремиссия наступила у 292 пациентов (83%). Рецидив произошел в 73 случаях (25%) в течение 29 лет [77].

P. Bansal и P. Jonston в своих работах подтверждают вышеуказанные результаты об отсутствии влияния пола, возраста и длительности заболевания на вероятность развития рецидива [32, 73].

В одноцентровом ретроспективном исследовании N. Nameed прооперированы 43 пациента в 2006 – 2011 гг. Двадцать семь пациентов из 43 (63%) имели послеоперационную ремиссию заболевания, у 16 пациентов (37%) ремиссии заболевания не было. При сравнении групп с ремиссией и без с точки зрения возраста пациентов (46 против 41 лет) не было отмечено статистически значимой разницы [65].

Профессором Е.И. Маровой с коллегами было проведено моноцентровое ретроспективное исследование 84 пациентов (80 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 18 до 58 лет, наблюдавшихся в 2001–2016 гг. Минимальный срок наблюдения после трансанзальной аденомэктомии составил 3 года. У 54 пациентов (64%) была послеоперационная ремиссия, у 30 пациентов (36%) ремиссии заболевания не было. У 19 больных (35%) возник рецидив в среднем через 2 года после операции. Между группами пациентов с ремиссией и без не было выявлено статистически значимой разницы по полу, возрасту и длительности гиперкортицизма [12].

В ряде других исследований также не было получено влияния пола и возраста на вероятность возникновения рецидива БИК [87, 119, 123].

1.2.2. Кортизол сыворотки крови

Большое количество исследований описывают наличие зависимости между гормональными показателями и частотой возникновения ремиссии и рецидива заболевания.

Среди прогностических критериев ремиссии, по мнению A. Krikorian и D. AbdelMannan, послеоперационный уровень кортизола в сыворотке менее 2 мкг/дл (55 нмоль/л), измеренный в течение первых 48 часов после аденомэктомии, является надежным маркером длительной ремиссии БИК [3, 22].

В исследовании F. Galiana приняли участие 20 пациентов, прооперированных в 2005-2009 годы в возрасте от 17 до 63 лет. После оперативного лечения пациентам проводили забор крови для измерения концентраций АКТГ и кортизола каждые 4-6 часов в течение 3 суток. Рецидив произошел у 4 пациентов в сроки от 1 года до 4 лет. В результате исследования получены данные, что концентрация послеоперационного кортизола менее 2 мкг/дл может свидетельствовать о длительной ремиссии, но не исключать рецидива болезни [62]. J. Lindsay в своей работе (331 пациент) представляет такие же результаты: послеоперационный кортизол ниже 2 мкг/дл предсказывает долговременную ремиссию после аденомэктомии, но не исключает рецидив [81].

B. Biller в консенсусе по лечению АКТГ-зависимого гиперкортицизма подтверждает в качестве предиктора ремиссии заболевания концентрацию кортизола на первые послеоперационные сутки ниже 2 мкг/дл [36], что также совпадает с данными других исследователей [65, 80, 97, 106, 114, 121].

В то же время в работе G. Aranda с соавт. сообщается о величине послеоперационного кортизола до 3 мкг/дл. При проведении ретроспективного исследования 41 пациента было выявлено, что значимым предиктором ремиссии после первичной аденомэктомии является послеоперационный уровень кортизола 3 мкг/дл (83 нмоль/л) и ниже [29].

Представляет интерес исследование J. Chen, проводимое в течение 20 лет, в котором участвовали 174 пациента с периодом наблюдения не менее 5 лет. Пациентам выполняли транссфеноидальную аденомэктомию сублабиальным доступом с применением микроскопа. Уровень кортизола оценивался на 3 сутки, так как по протоколу в интраоперационном периоде и в первые двое суток после операции больным проводилась заместительная глюкокортикоидная терапия. В результате исследования у пациентов с послеоперационными уровнями кортизола менее 3 мкг/дл ремиссия в течение 5 лет сохранилась в 93% случаев. У пациентов с послеоперационными

уровнями кортизола в пределах нормы (3-8 мкг/дл) возник рецидив (7%) [37, 42, 45].

В исследовании профессора Е.И. Маровой в качестве предиктора длительной ремиссии после трансназальной аденомэктомии был получен уровень кортизола менее 100 нмоль/л (3,6 мкг/дл) [12].

В работе доктора F. Esposito и соавт., утренний уровень кортизола, равный 138 нмоль/л (менее 5 мкг/дл) в послеоперационном периоде ассоциируется с высокой частотой возникновения ремиссии заболевания (до 97%) и является предиктором ремиссии в течение 2 - 2,7 лет. В ретроспективном исследовании принимали участие 40 пациентов, средний возраст которых составил 39 лет. Определение концентраций кортизола проводили на 1 и на 2 сутки после операции. Послеоперационная ремиссия развилась у 32 пациентов (80%). Далее ремиссию оценивали через 3, 6, 12 месяцев. Период наблюдения за пациентами составил от 1 года до 5,5 лет. Только у одного пациента (3,1%) через 21 месяц после операции возник рецидив [57]. Такие же данные по концентрации послеоперационного кортизола, равного 138 нмоль/л и ниже, в качестве предиктора ремиссии были получены в работах A. Pereira и G. Rollin [98, 108].

В проспективном исследовании R. Starke принимал участие 61 пациент с периодом наблюдения от 1 года до 6 лет. Послеоперационный уровень кортизола сыворотки менее 5,7 мкг/дл (157 нмоль/л) был лучшим предиктором послеоперационной ремиссии и коррелировал с последующей частотой рецидивов [121].

В работе N. Simmons с соавторами был исследован уровень кортизола у 27 пациентов каждые 6 часов в течение 3 дней после операции. Авторы получили данные, что при уровне кортизола менее 276 нмоль/л в послеоперационном периоде у 21 пациента наблюдалась ремиссия в течение 2,0-2,5 лет, а уровень кортизола менее 205 нмоль/л на 10-12 день после операции может предсказывать ремиссию более 2,5 лет [118].

F. Costanero с коллегами определяли концентрации кортизола у 108 пациентов в раннем послеоперационном периоде (от 48 часов до 14 суток). Проведенный анализ позволил авторам сделать вывод, что уровень кортизола в крови менее 189 нмоль/л в течение 10-12 дней после операции является предиктором длительной ремиссии, а уровень кортизола 270 нмоль/л и более на 10-12 день после операции определяет неэффективность оперативного лечения [48].

P. Bansal с соавторами провели ретроспективное исследование 230 пациентов, наблюдавшихся в период с 1987 по 2015 гг. Во время операции и в сам операционный день пациенты получали внутривенно глюкокортикоиды, замененные на пероральные таблетированные препараты во второй и третий послеоперационные дни. Забор крови для измерения концентраций АКТГ и кортизола осуществляли в первую послеоперационную неделю (через 48 часов от приема последней дозы глюкокортикоидов (обычно на пятый день в 8:00)). Пациенты, имеющие концентрацию кортизола менее 5 мкг /дл, продолжали получать глюкокортикоиды. Послеоперационная ремиссия была отмечена у 151 пациента (66%), персистенция болезни у 79 (34%). Длительный период наблюдения (от 1 года до 22,5 лет) был только у 117 пациентов. Рецидив болезни возник в период от 8 месяцев до 8 лет у 48 из 117 больных (41%). В исследовании обнаружено, что степень гипокортицизма не имела значительную прогностическую ценность, но наблюдалась тенденция к снижению частоты рецидивов у пациентов с ранней ремиссией, имеющих сывороточный кортизол менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) по сравнению с пациентами, имевшими сывороточный кортизол в пределах 1,8 - 4,9 мкг/дл (50 – 135 нмоль/л). Длительность послеоперационного гипокортицизма 13 месяцев и более предсказывала устойчивую ремиссию со 100% специфичностью и чувствительностью 46% [32].

1.2.3. Адrenокортикотропный гормон

Адrenокортикотропный гормон также может выступать в качестве предиктора ремиссии БИК. P. Johnston и N. Nameed указывают в своих

исследованиях о концентрации АКТГ 5 пг/мл и ниже как о предикторе длительной ремиссии [65, 73].

J. Acebes и соавт. провели ретроспективное исследование 44 пациентов, прооперированных в 1997-2005 годы. Средний возраст больных составил 42 года, период наблюдения после аденомэктомии был от 1,5 до 8,5 лет. Уровень АКТГ оценивался в 8 утра на следующий день после операции. Ремиссия наступила у 39 пациентов (89%), персистенция у 5 больных (11%). Рецидив возник у 3 пациентов (7,7%) в течение всего периода наблюдения. Концентрация АКТГ менее или равная 5,9 пг/мл свидетельствовала о ремиссии заболевания [24].

В ретроспективном исследовании профессора Е.И. Маровой упоминается о значении АКТГ менее 10 пг/мл как о предикторе ремиссии [12].

В работе D. Abdelmannan ранний послеоперационный уровень АКТГ менее 20 пг/мл был предложен в качестве дополнительного критерия, предсказывающего долгосрочную ремиссию [21].

При этом F. Esposito и С. Куо утверждают, что послеоперационный АКТГ не является предиктором долгосрочной ремиссии [57, 76]. Такие же данные получены в работе M. Fleserei [61].

В литературе встречается несколько работ, в которых совместно с АКТГ оценивали концентрации дегидроэпиандростендиона (ДГЭА) и дегидроэпиандростендиона-сульфата (ДГЭА-С). Так С. Куо с коллегами провели анализ историй болезни 41 пациента в возрасте от 5 до 66 лет с длительностью наблюдения от 6 месяцев до 19 лет. Послеоперационная ремиссия была у 34 пациентов (83%), долгосрочная ремиссия наблюдалась у 27 пациентов (79%), у 7 (21%) возник рецидив. Исходя из его работы получены данные, что предоперационный уровень АКТГ выше нормальных значений (10 - 65 пг/мл) статистически значимо влиял на возникновение рецидива болезни. Также дооперационные значения ДГЭА-С были ниже у пациентов с ремиссией, чем у пациентов с рецидивом [76].

В работе N. Asmar были исследованы концентрации до- и послеоперационных АКТГ, ДГЭА и ДГЭА-С у 79 пациентов. У 84% была послеоперационная ремиссия. Средний период наблюдения составил 11 лет. У 17% возник рецидив, у 83% сохранилась ремиссия заболевания. Дооперационные концентрации АКТГ, ДГЭА и ДГЭА-С статистически не отличались между группами пациентов с ремиссией и рецидивом, в то время как послеоперационные концентрации АКТГ (33 нг/л против 12,1 нг/л), ДГЭА (3,8 нг/мл против 1,2 нг/мл) и ДГЭА-С (144 мкг/дл против 49 мкг/дл) были выше у пациентов с рецидивом, чем с ремиссией [56].

В литературе присутствуют лишь несколько работ по динамике интраоперационных концентраций АКТГ в качестве предикторов успешности нейрохирургического лечения.

В исследовании S. Czirják 7 пациентам со средним возрастом 27 лет были проведены измерения АКТГ плазмы крови до, во время и после трансназальной аденомэктомии. Взятие крови осуществлялось до проведения эндотрахеального наркоза, после эндотрахеального наркоза, во время резекции клиновидной кости, после завершения удаления опухоли, на следующие сутки после операции в 8:00 утра. Отмечались очень изменчивые концентрации АКТГ в венозной плазме на разных этапах операции, однако, стойкое снижение было отмечено через 2 часа после операции (более 50%) и к 1 суткам у 6 пациентов, у которых впоследствии развилась ремиссия. Исходя из работы, статистически значимые результаты снижения АКТГ получены только к первым суткам после аденомэктомии, что свидетельствует о полном удалении АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза и подтверждает медленное исчезновение АКТГ из кровообращения после успешной аденомэктомии [49].

В работе F. Pimentel-Filho 14 пациентам были выполнены заборы крови для определения уровня АКТГ до оперативного лечения, в течение 5 часов после резекции опухоли и на 1 сутки после операции. У 6 пациентов наступила послеоперационная ремиссия заболевания. Между концентрациями АКТГ в

различные временные промежутки в течение 5 часов после операции статистически значимых различий не получено (АКТГ у пациентов с послеоперационной ремиссией составил в среднем 39 пг/мл, у пациентов без ремиссии 41 пг/мл), в то время как к 1 суткам уровень АКТГ был заметно ниже у пациентов с ремиссией, чем у пациентов с рецидивом (5 пг/мл против 16 пг/мл) [101].

К. Graham с коллегами проводили измерения концентраций АКТГ 18 пациентам каждые 10 минут в течение часа после удаления аденомы гипофиза. Уровни АКТГ оценивались на процентное снижение по сравнению с исходным уровнем в каждый момент времени. У 11 пациентов наступила послеоперационная ремиссия, у 7 сохранилась персистенция заболевания. При проведении ROC-анализа, снижение по меньшей мере на 40%, лучше всего предсказывало, у каких пациентов была ремиссия, а у каких не было. Этот уровень редукции наблюдался у 82% излеченных пациентов, а снижение менее 40% наблюдалось у 71% пациентов без ремиссии. Диагностическая точность составила 78%. Снижение концентрации АКТГ во время трансназальной аденомэктомии не позволяло точно предсказать полную резекцию опухоли и, тем самым, не могло служить предиктором эффективности проведенной операции [64].

1.2.4. Свободный кортизол в суточной моче

Измерение свободного кортизола в суточной моче после операции может являться дополнительным критерием при сомнительном значении уровня кортизола сыворотки крови. Концентрация свободного кортизола в суточной моче менее 55 нмоль/сутки предполагает ремиссию заболевания, тогда как нормальные значения в диапазоне 55 - 276 нмоль/сутки являются неоднозначными [36, 71].

N. Sonino в исследовании 103 пациентов со средним периодом наблюдения 7 лет отмечает зависимость концентрации дооперационного кортизола в суточной моче с вероятностью развития рецидива гиперкортицизма: при значениях 690 нмоль/сут и менее вероятность рецидива

была 4,5 %, концентрации в пределах 690-1379 нмоль/сут ассоциированы с частотой рецидива 21%, уровни выше 1389 нмоль/сутки указывает на рецидив до 40%. Послеоперационный свободный кортизол в суточной моче показал схожую тенденцию: частота рецидивов была 11,1% для уровней 55 нмоль/сут и менее, 14,8% для уровней 55 - 96 нмоль/сут и 36% рецидива для уровней выше 96 нмоль /сут [119].

1.2.5. Тест с кортиколиберином

У пациентов с БИК введение кортиколиберина приводит к увеличению АКТГ и кортизола. С. Invitti с коллегами впервые подтвердили корреляцию между повышением риска развития рецидива БИК и увеличением уровней АКТГ и кортизола (более чем на 50%) в плазме и сыворотки крови соответственно после введения КРГ [71, 97]. Этот результат был подтвержден несколькими последующими исследованиями [49, 57, 81]. При этом ряд авторов не получили такой закономерности [30, 112, 116, 131]. В целом, результаты тестов с кортиколиберином были весьма изменчивы и неоднозначны в определении полезных критерии для оценки данных стимуляции. Никакого дополнительного преимущества по сравнению со статическими уровнями кортизола в сыворотке.

1.2.6. Стимулирующий тест с десмопрессином

У пациентов с наличием АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза стимуляция десмопрессином приводит к значительному увеличению уровней АКТГ и кортизола [86]. Эта закономерность используется для оценки радикальности удаления кортикотропиномы [43, 47, 50, 109, 127, 129].

D. Vassiliadi с соавт. провели ретроспективный анализ 39 пациентов с послеоперационной ремиссией БИК. В послеоперационном периоде забор крови проводился на 0 минуте и каждые 15 минут в течение 2 часов после введения десмопрессина. Средний период наблюдения был 63 месяца. Помимо процентного прироста кортизола, все остальные критерии десмопрессинового теста (пиковый кортизол, пиковый АКТГ, абсолютный прирост кортизола, абсолютное изменение АКТГ и процентное абсолютное изменение АКТГ)

были значимыми предикторами ремиссии. Отсутствие повышения уровней АКТГ и кортизола в ответ на введение десмопрессина указывает на благоприятный прогноз, что при использовании в дополнении к определению базального уровня кортизола, повышает точность послеоперационной оценки БИК [130].

Тем не менее, в некоторых наблюдениях отмечался рецидив заболевания, несмотря на отсутствие выброса АКТГ и кортизола при стимуляции десмопрессином. Так, в серии из более чем 100 пациентов с БИК, М. Losa и соавторы получили результаты, что у 50 из 87 пациентов имелось полное исчезновение положительного предоперационного ответа на десмопрессин после операции, однако у 4 из них вскоре после операции развился рецидив. Кроме того, 18 из 37 пациентов с сохраняющимся положительным ответом на десмопрессин (повышение АКТГ и кортизола в ответ на его введение) в послеоперационном периоде были в конечном итоге были признаны находящимися в стадии ремиссии в результате ночного подавляющего теста [63]. Таким образом, нет никаких убедительных доказательств того, что тест стимуляции десмопрессином в послеоперационном периоде дает какое-либо прогностическое преимущество по сравнению с обычными статическими уровнями кортизола в сыворотке крови в прогнозировании ремиссии и рецидива заболевания [27, 63, 84, 85].

P. LeMarc'hadour с коллегами сравнили результаты дексаметазон-десмопрессинового и десмопрессинового тестов, проведенных у 67 пациентов с послеоперационной ремиссией. При прогнозе отсутствия рецидива в последующие 3 года после операции дексаметазон-десмопрессиновый тест был более точным (100% отрицательная прогностическая ценность), чем тест с десмопрессином [79].

1.2.7. Размер аденомы гипофиза

Данные по размеру аденом гипофиза в качестве предиктора ремиссии и рецидива были неоднозначны и противоречивы. Так, в ретроспективном исследовании Е.И. Маровой у пациентов с ремиссией заболевания чаще

встречались микроаденомы гипофиза (54%), в то время как у пациентов с персистенцией были выявлены макроаденомы в 63% случаев [12].

В работах P. Jonston, S. Cannavo и J. Chen наличие макроаденомы являлось неблагоприятным прогностическим фактором и было связано с низким уровнем послеоперационной ремиссии и большой вероятностью рецидива [42, 45, 73].

В исследовании G. Hammer частота возникновения ремиссии у пациентов с микроаденомами и макроаденомами составила 86% и 83% соответственно [66]. Подобные результаты представлены в работе N. Nameed: частота ремиссии у пациентов с микроаденомами составила 86%, в то время как показатель ремиссии у пациентов с макроаденомами составил 75% [65].

В исследовании A. Ammini, в котором участвовали 54 пациента, напротив, группа пациентов с микроаденомами не отличалась от группы пациентов с макроаденомами по вероятности возникновения ремиссии [28].

В исследовании L. Blevins несмотря на то, что частота рецидивов была значительно выше у пациентов с макроаденомами, чем у пациентов с микроаденомами (36% против 12%) и у пациентов с макроаденомами рецидив развивался раньше (16 против 49 месяцев), однако, это было статистически незначимо [37].

1.2.8. Визуализация опухоли по данным МРТ

Разрешающая способность 1,5 Тл МРТ не всегда достаточна для визуализации фокуса опухоли.

В работе П.М. Хандаевой было изучено 105 пациентов, из которых у 35 опухоль по данным МРТ не визуализировалась. Через 5 лет после первичной и повторной аденомэктомий ремиссия сохранилась у 76 пациентов (73%), включая 27 пациентов из 35 (77%), не имевших аденомы гипофиза по результатам МРТ, и у 49 пациентов из 70 (70%) с выявленной при МРТ аденомой гипофиза. У 36 пациентов развился рецидив. В ходе исследования не было выявлено связи между обнаружением аденомы по данным МРТ на

дооперационном этапе и частотой развития ремиссии и рецидива после аденомэктомии [19].

В исследовании Р. Johnston были оценены результаты лечения 101 пациента, которые подверглись трансназальной аденомэктомии, выполненной одним нейрохирургом в 2004 -2013 гг, с минимальным периодом наблюдения после операции - 1 год. Средний возраст пациентов составил 47 лет, длительность наблюдения составляла от 1 года до 10 лет. У 49 пациентов (49%) была выявлена микроаденома гипофиза, у 25 пациентов (25%) визуализации по данным МРТ не было, у 27 (26%) – макроаденома. У пациентов с микроаденомами ремиссия была в 92% случаев (45 из 49); с макроаденомами 63% (17 из 27). Пациенты, у которых не было визуализации аденомы, имели начальную ремиссию 84% (21 из 25) и аналогичную позднюю частоту рецидива 4% (1 из 25) по сравнению с теми, у которых опухоль на МРТ визуализировалась (3 из 49, или 6%). В работе не было получено зависимости между визуализацией аденомы по данным МРТ и вероятностью возникновения ремиссии и рецидива БИК [73].

В работах других исследователей частота ремиссии у больных с предоперационной идентификацией опухоли варьировала от 53 до 100%, что составило в среднем 80%. При этом частота ремиссии у пациентов без визуализации опухоли до операции колебалась от 50 до 95% и составила в среднем 68% [22, 26, 35, 39, 44, 46, 52, 54, 70, 71, 72, 91, 106, 107, 113, 117, 125, 132, 134, 135]. Эти исследования, по мнению R. Pivonello, подкрепляют гипотезу о том, что отсутствие визуализации опухоли на дооперационном этапе является неблагоприятным фактором наступления ремиссии [103], в то же время ряд других исследователей не выявил эту зависимость [26, 105, 134].

1.2.9. Наличие инвазии опухоли в структуры основания черепа

По данным литературы ряд исследователей отмечает зависимость частоты наступления ремиссии заболевания от наличия инвазивного роста опухоли, однако эти данные противоречивы.

Так инвазивный рост опухоли в кавернозный синус или костные структуры основания черепа является фактором, заметно снижающим вероятность наступления ремиссии [24, 35, 37, 38, 40, 42, 45, 51, 53, 66, 78, 82, 87, 90, 106, 122, 128]. Р. Bansal в ретроспективном исследовании 230 пациентов и Р. Johnston в исследовании 101 пациента выявили, что частота ремиссии снижается при наличии у пациентов инвазии опухоли в кавернозный синус [32, 73].

При этом D. Vochicchio с коллегами в многоцентровом исследовании 668 пациентов получили результаты об отсутствии влияния инвазивности опухоли и экстракеллярного роста на результаты операции [39]. При этом С. Dimoroulou в исследовании 121 пациента также не обнаружил такой зависимости [54].

В таблице №1 обобщены результаты некоторых рассмотренных исследований по основным предикторам рецидива и ремиссии. Знаком «+» обозначено влияние фактора на рецидив/ремиссию, знаком «-» - отсутствие влияния. В столбцах с уровнями гормонов приведены оценивавшиеся отрезные точки.

Таким образом, в литературе описаны результаты, которые можно использовать для предикции рецидива и ремиссии болезни Иценко-Кушинга. Но, тем не менее, эти результаты очень противоречивы, что побуждает к продолжению работ в этом направлении.

Таблица 1. Результаты исследований предикторов рецидива и ремиссии

	N	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, пг/мл	Пол	Воз- раст	Длительн. заболев.	Хар-ки МРТ
Bansal et al. [32]	230	<50		-	-	-	
Jonston et al. [73]	101		<5	-	-	-	+
Kuo et al. [76]	41		-				
Хандаева и др. [19]	105						-
Марова и др. [12]	84	<100	<10	-	-	-	
Costanero et al. [48]	108	<189					
Lambert et al. [77]	346			-	-	-	
Starke et al. [121]	61	<157					
Hameed et al. [65]	52		<5				+
Aranda et al. [29]	41	<83					
Galiana et al. [62]	20	<55					
AbdelMannan et al. [21]	55		< 20				
Lindsay et al. [81]	331	<55					
Ammini et al. [28]	54			+	+		-
Acebes et al. [24]	44		<5,9				
Esposito et al. [57]	40	<138	-				
Hammer et al. [66]	178			+			-
Rollin et al. [108]	41	<138					
Chen et al. [45]	174	< 83		+			
Pereira et al. [98]	78	<138					
Simmons et al. [118]	27	< 205					
Sonino et al. [119]	103			-	-		

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пациенты, включенные в исследование

С 2007 по 2014 гг. в отделении нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (ранее ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России), г. Москва, было прооперировано 498 пациентов с диагнозом БИК.

Диагноз устанавливался на основании клинической картины заболевания, лабораторных данных (суточные ритмы АКТГ и кортизола, свободный кортизол в слюне, свободный кортизол в суточной моче), результатов диагностических тестов (малая проба с дексаметазоном (МДП) или ночной подавляющий тест, большая дексаметазоновая проба (БДП)), а также инструментальных методов исследования (МРТ головного мозга, МСКТ головного мозга и надпочечников), показателей АКТГ в крови, полученных при проведении селективного забора крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином [5]. Диагноз верифицировался различными морфологическими исследованиями (световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование образцов удаленной опухоли).

Всем больным в 2007-2014 гг. была выполнена эндоскопическая трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. Операции были проведены в нейрохирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделением – д.м.н., проф. А.Ю. Григорьев).

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

В основной фрагмент исследования были включены прооперированные по поводу подтвержденной БИК пациенты, соответствовавшие следующим критериям включения:

- 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 сыворотки 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).

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

Процесс формирования выборки 349 пациентов представлен на рис. 1. Способ формирования выборки – сплошной.



Рисунок 1. Формирование выборки из общей популяции пациентов, оперированных по поводу БИК в НМИЦЭ в 2007-2014 гг.

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 сыворотки 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.

Критерием рецидива являлось:

- 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 являются дополнительными и могут косвенно свидетельствовать о начале рецидива БИК.

Отсутствие рецидива расценивалось как ремиссия.

В дополнительный фрагмент исследования последовательно включены 50 пациентов с подтвержденной болезнью Иценко-Кушинга, которым в период с января по сентябрь 2013 г. было 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).

2.2. Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования выполнялись в клинико-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) в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Оценивались:

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

Референсные интервалы, используемые в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»:

- кортизол сыворотки крови (утро) - 123 – 626 нмоль/л,
- кортизол сыворотки крови (вечер) - 46 – 270 нмоль/л,
- АКТГ плазмы крови (утро) - 7 – 66 пг/мл,
- АКТГ плазмы крови (вечер) - 0,5 – 30 пг/мл,
- свободный кортизол в слюне (вечер) – 0,5 - 9,4 нмоль/л,
- свободный кортизол в слюне (утро) – 6,8 - 25,4 нмоль/л,
- свободный кортизол в суточной моче - 60 – 413 нмоль/сут.

Для подтверждения диагноза «болезнь Иценко-Кушинга» (МКБ E24.0) 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. Описания методик этих исследований широко представлены в литературе [18, 103, 111].

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 трех этапах операции (разрез твердой мозговой оболочки (ТМО), сразу после удаления опухоли и через 20 минут после удаления опухоли). Семи из 50 пациентов удалось взять кровь из кавернозного синуса.

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.

2.3. 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).

Краниография

Проводилась всем больным для выявления возможных изменений структуры турецкого седла и прилежащих костных образований, характерных для аденомы гипофиза (изменение формы и увеличение седла, углубление дна, остеопороз спинки и передних наклоненных отростков и т.д.). Размеры седла определялись по срединной сагиттальной краниограмме, сделанной с фокусного расстояния не менее 80 см, что позволяет получить изображение турецкого седла, наиболее приближенное к истинному размеру, сделанному с помощью патоморфологических исследований.

Рентгенография придаточных пазух носа

Проводилась части больных, планирующимся на проведение нейрохирургического вмешательства трансназальным доступом для исключения воспалительных изменений, кист и т.п. в придаточных пазухах носа.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ)

МРТ-исследование головного мозга выполнено на магнитно-резонансном томографе General Electric 450 W 1,5 Тл.

МРТ проводилась 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.

При распределении опухолей по размеру на две группы мы использовали классификацию аденом гипофиза J. Hardy (1970г) в модификации С. Wilson (1979г) [68, 133]:

Расположение опухоли:

а) турецкое седло нормальных размеров или фокально изменено, размер опухоли менее 10 мм.

б) турецкое седло увеличено, опухоль более 10 мм.

Дополнительно была сформирована третья группа пациентов, у которых не визуализировалась аденома гипофиза на МРТ.

Двухсторонний селективный забор из нижних каменистых синусов

Проводился 80 пациентам для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма. При сомнении в наличии гиперкортицизма центрального генеза (отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ, размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл), проводился селективный забор крови из нижних каменистых синусов со стимуляцией десмопрессином [5, 18]. После подтверждения диагноза выполнялось нейрохирургическое вмешательство

(эндоскопическая трансназальная аденомэктомия) с целью удаления опухоли гипофиза.

Всем больным проведено базовое комплексное обследование в виде осмотра нейрохирурга, нейроофтальмолога, отоневролога, нейроэндокринолога, которое при необходимости дополнялось осмотром других специалистов и обследований.

Мультиспиральная компьютерная томография надпочечников (МСКТ)

Проводилась более чем половине пациентов для выявления гиперплазии, опухолевых новообразований надпочечников на дооперационном этапе [9].

Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (МСКТ)

Проводилась 3 больным на дооперационном этапе для подтверждения диагноза в связи с противопоказанием к проведению МРТ головного мозга.

КТ-цистернография

КТ-цистернография с эндолюмбальным введением водорастворимого рентгеноконтрастного вещества (омнипак) проводилась 6 пациентам при подозрении на назальную ликворею в послеоперационном периоде.

2.4. Нейрохирургическое вмешательство

Все операции проводились с применением эндоскопических технологий и с использованием интубационного наркоза в положении пациента лежа на спине с незначительно приподнятым головным концом (15–30°) и слегка повернутой головой в сторону хирурга. Выбор носового хода осуществлялся в зависимости от состояния носовых раковин, стороны искривления носовой перегородки, наличия костных шипов, проходимости среднего носового хода и удобства для хирурга. Для профилактики инфекционных осложнений проводилось периодическое орошение полости носа антисептическими растворами. Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде проводили антибиотикопрофилактику для снижения риска инфекционных осложнений.

Все трансназальные операции проводили с использованием эндоскопов разных углов направленности оптики (0° , 30° , 45° , 70°), это позволяло хорошо освещать и визуализировать «операционное поле» и прилежащие структуры околоселлярного пространства.

Эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ состоит из следующих этапов:

- 1) назальный - санация носовых ходов и осуществление доступа к передней стенке основной пазухи посредством удаления (рассечения) слизистой оболочки в области соустья основной пазухи;
- 2) сфеноидальный - трепанация передней стенки основной пазухи, удаление или коагуляция слизистой оболочки основной пазухи;
- 3) селлярный этап - трепанация передней стенки и, при необходимости, дна турецкого седла и последующее удаление опухоли с использованием гипофизарных кюреток, ложек, аспираторов. После удаления опухоли проводят ревизию полости турецкого седла (при необходимости — с применением угловой оптики) с целью выявления остатков последней. Затем проводят гемостаз с использованием гемостатических средств.

Удаленную опухоль отправляли на гистологическое исследование в отдел фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующий отделом — д.м.н., профессор А.Ю. Абросимов) для гистологической верификации опухоли.

В случае развития интраоперационной ликвореи проводили пластику дефекта основания черепа с использованием «заплат» из аутоматериалов (слизисто-периостальный лоскут с носовой перегородки, фасция, фрагмент жировой ткани, тахокомб) и/или синтетических материалов.

Первые сутки после операции пациентам проводили мониторинг жизненно важных функций в условиях реанимационного отделения (оценка гемодинамики, выявление и купирование ранних послеоперационных осложнений (надпочечниковая недостаточность, несахарный диабет и др.)).

После операции в течение 1-2 месяцев пациент находился под наблюдением оториноларинголога, эндокринолога, нейроофтальмолога (по показаниям).

Для профилактики развития назальной ликвореи в течение 8–10 недель пациентам был рекомендован щадящий режим в виде ограничения физических нагрузок, чихания, сморкания и т.п. В последующем рекомендовано проведение динамического МРТ-исследования (через 6–12–24 мес.) головного мозга для выявления продолженного роста опухоли в совокупности с исследованием гормонального фона [3, 4, 7].

Критерием эффективности нейрохирургического лечения являлось развитие надпочечниковой недостаточности и/или нормализация гормональных показателей после нейрохирургического лечения в раннем послеоперационном периоде (до 10 суток).

2.5. Статистический анализ данных

Анализ данных выполнялся в соответствии с рекомендациями [17].

Распределения количественных признаков представлены медианами (Me) и интерквартильными интервалами [Q1; Q3], 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 и Хи-квадрат (для качественных признаков), лог-ранговый тест (при анализе времени до события). 95% ДИ для отношений шансов (ОШ) рассчитывали с использованием интернет-калькулятора <http://statpages.info/ctab2x2.html> [110].

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.

Логистическая регрессия – метод математического моделирования, позволяющий прогнозировать значение бинарного признака по набору качественных и количественных признаков.

ИНС — класс методов математического моделирования, в основе которого лежит бионический принцип сети узлов (нейронов) с множественными входными сигналами (дендритами) и одним выходным сигналом (аксоном). На входной слой сети подаются данные, выходным сигналом является моделируемый отклик. Преимуществом данного класса методов является возможность использовать сочетание любых признаков как в качестве предикторов, так и в качестве откликов моделей, а также высокая эффективность результирующих моделей. Ранее было показано, что ИНС являются ценным инструментом создания математических моделей прогнозирования при решении медицинских задач, особенностью которых служит малое число наблюдений и необходимость совместного использования качественных и количественных предикторов [2, 16]. В качестве топологий сети тестировались многослойные (3- и 4-слойные) персептроны (МСП), радиальные базисные функции, байесовские и линейные нейронные сети.

Качество моделирования оценивали путем проведения ROC-анализа, расчета операционных характеристик моделей (чувствительность (Ч), специфичность (С), прогностические ценности положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР)) и их 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона.

Ч — доля пациентов с положительным результатом теста (прогнозируемым рецидивом) среди всех пациентов с изучаемым состоянием (рецидивом).

С — доля пациентов с отрицательным результатом теста (прогнозируемой

ремиссией) среди всех пациентов с ремиссией.

ПЦПР – доля пациентов с изучаемым состоянием (рецидивом) среди всех пациентов с положительным результатом теста (прогнозируемым рецидивом).

ПЦОР – доля пациентов без изучаемого состояния (ремиссией) среди всех пациентов с отрицательным результатом теста (прогнозируемой ремиссией).

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.

В анализе времени до рецидива участвовали все 349 наблюдений. В поперечном сравнении групп рецидива и ремиссии на срок 1 год участвовало 262 наблюдения (исключены 87 выбывших к 1 году пациентов), на срок 3 года – 223 наблюдения (исключены 126 выбывших к 3 годам пациентов) (пояснения в разделе 3.1). Многомерный анализ выполнен на 219 наблюдениях, т.к. 4 из 223 наблюдений были получены после окончания выполнения этих видов анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика пациентов

В основную часть исследования включено 349 пациентов (52 мужчин, 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. 2.

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 катamnестические 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 квартили - 774 [512; 1062] (рисунок 2а). У 291 пациента сохранилась ремиссия (срок наблюдения – от 5 до 4006 дней, медиана и квартили - 1192 [236; 1869]) (рисунок 2б). Различия сроков наблюдения статистически незначимы ($P=0,149$, тест Манна-Уитни).

Таблица 2. Общая характеристика 349 пациентов, включенных в исследование

Показатели	Me [Q1; Q3], (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	215, 61,6%
Макроаденома	93, 26,6%
Невизуализируемая	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

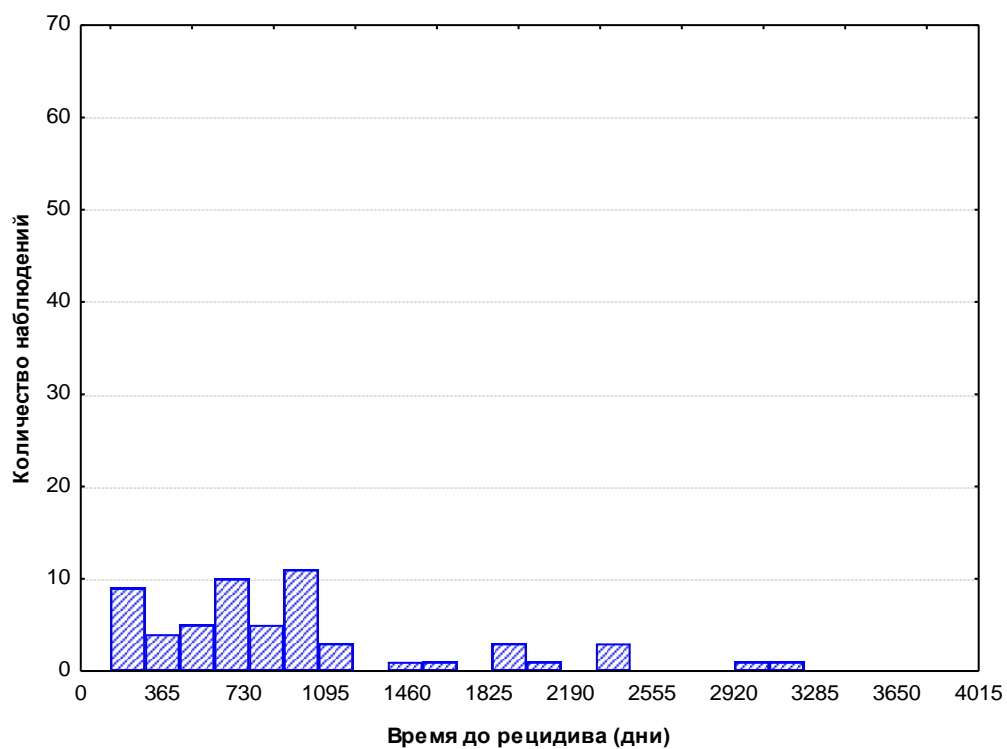


Рисунок 2а. Распределение пациентов (n=58) по срокам рецидивирования после оперативного лечения

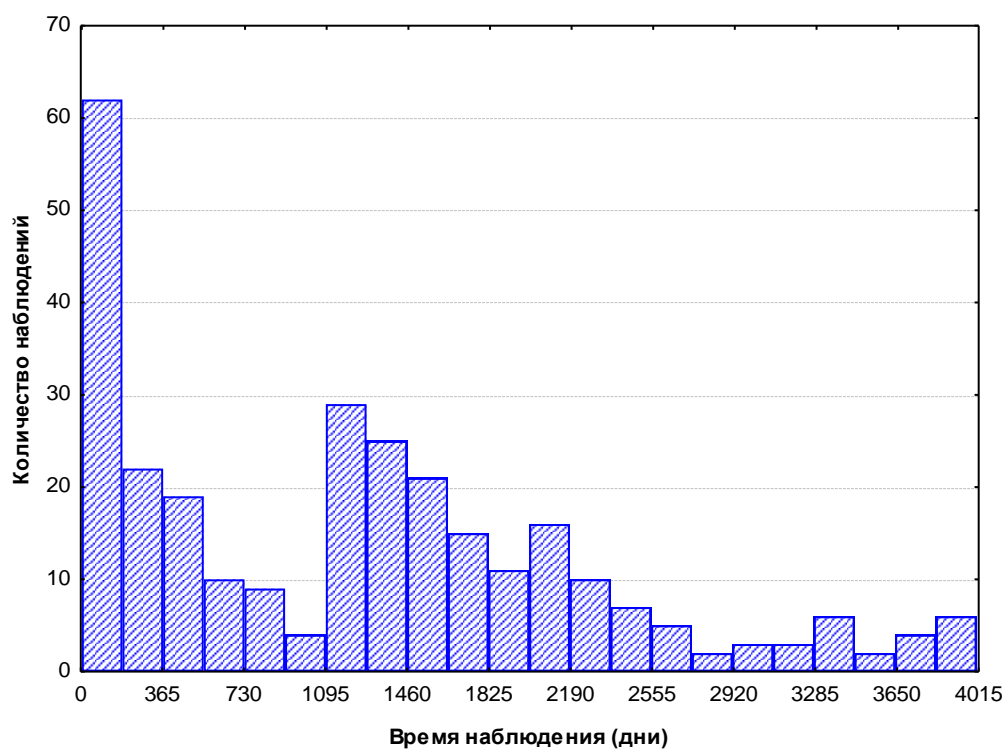


Рисунок 2б. Распределение пациентов без рецидива (n=291) по срокам наблюдения после оперативного лечения

Распределение пациентов по времени до рецидива представлено на рисунке 3 (кривая Каплана-Мейера) и в табличной форме в Приложении 2.

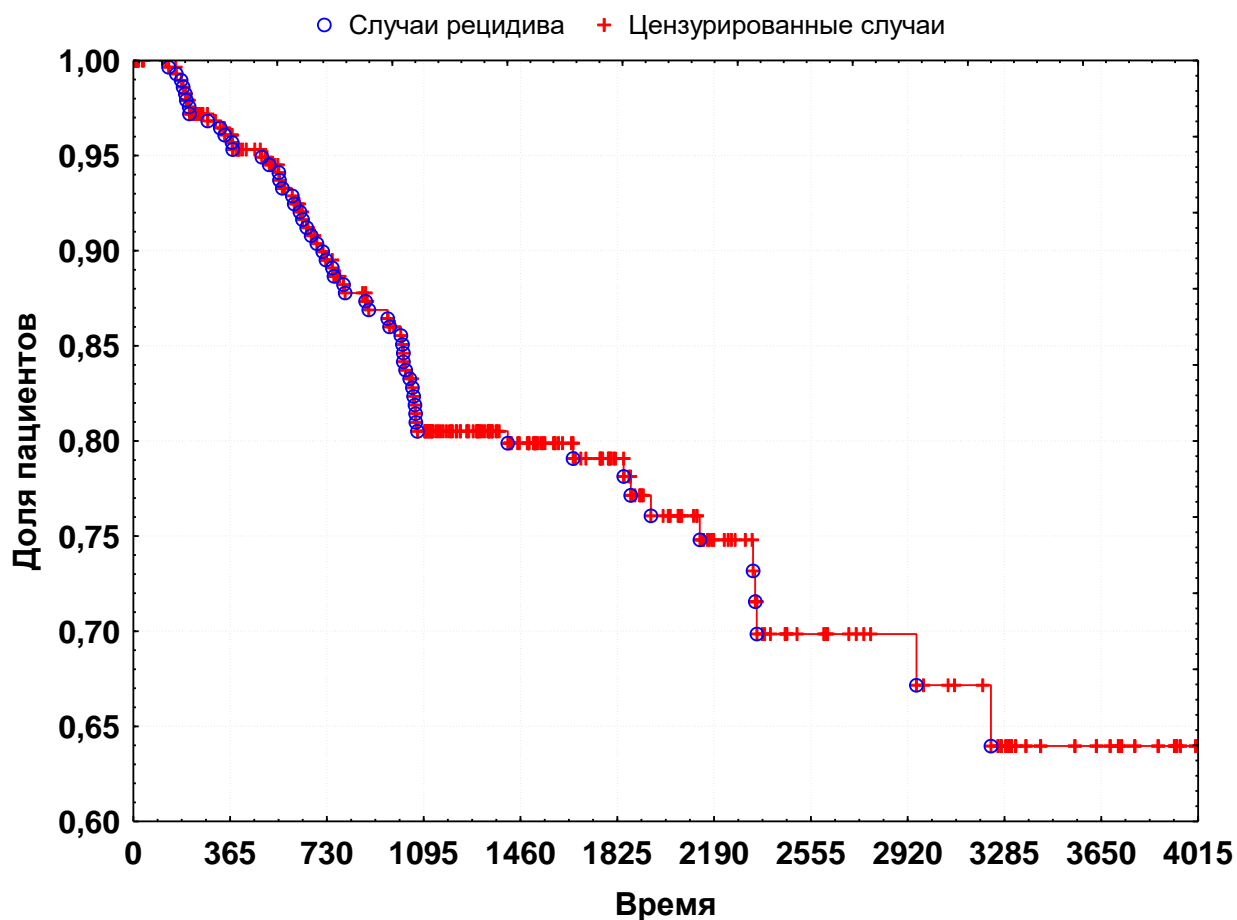


Рисунок 3. Распределение пациентов по времени до рецидива после успешного нейрохирургического лечения в общей группе больных БИК (кривая Каплана-Мейера) (n=349)

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 (табл. 3). Первый рецидив выявлен на 133 день после операции, т.е. примерно через 4,5 месяца после операции. После рецидива на 374 день выявлен значительный перерыв до следующего рецидива на 485 день

– 111 дней (почти 4 месяца), поэтому рецидивы на 372 и 374 дни отнесены нами условно к первому году сроков рецидива.

Таблица 3. Сроки 13 рецидивов в первый год после трансанальной аденомэктомии

Срок наступления рецидива, дни	Число пациентов
133	1
162	1
180	1
188	1
196	1
200	1
210	1
211	1
281	1
328	1
345	1
372*	1
374*	1

*Отнесены к 1 году (пояснение в тексте)

Распределение пациентов по дискретным периодам наблюдения ремиссии либо возникновения рецидива представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение 349 пациентов по дискретным срокам наступления рецидива либо наблюдения ремиссии

Срок	Наступление рецидива, n	Наблюдение ремиссии, n	Всего
1 год и менее	13	87	100
От 1 года до 3 лет включительно	34	39	173
Более 3 лет	11	165	176
Всего	58	291	349

В связи с разными сроками наблюдения случаев ремиссии различные виды статистического анализа выполнялись на разных наборах данных:

- 1) все 349 включенных в исследование наблюдений,
- 2) 262 наблюдения, имевшиеся к сроку 1 год (исключены 87 пациентов, выбывших из-под наблюдения ранее 1 года после операции),
- 3) 223 наблюдения, имевшиеся к сроку 3 года (исключены 87 и 39 пациентов, выбывшие из-под наблюдения ранее 3 лет после операции).

Таким образом, анализ в срок 1 год был возможен для 262 пациентов, в срок 3 года – для 223 пациентов.

3.2. Анализ интраоперационных предикторов эффективности нейрохирургического лечения

Целью интраоперационного исследования было изучение концентраций АКТГ и кортизола на разных этапах операции для возможного использования их в качестве предикторов эффективности нейрохирургического лечения.

Интраоперационное исследование было проведено в период с января по сентябрь 2013г., в него включено 50 пациентов (12 мужчин и 38 женщины) в возрасте от 15 до 66 лет (медиана 39,5 лет, интерквартильный интервал [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. Описательная статистика и результаты сравнения этих групп представлены в таблице 5.

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 снижение концентраций АКТГ и кортизола у пациентов с послеоперационной ремиссией заболевания по сравнению с пациентами без ремиссии.

Таблица 5. Описательная статистика* и сравнение групп** по концентрациям 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 минут 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 первые сутки после удаления опухоли (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	

*Описательная статистика представлена медианами, интерквартильными интервалами, минимумами и максимумами - Me [Q1; Q3], (min; max).

** Сравнение двух независимых групп по АКТГ и кортизолу проводилось при помощи теста Манна-Уитни. Пороговый $P_0=0,0125$ (после применения поправки Бонферрони)

Были также проанализированы динамические изменения уровней гормонов в группе пациентов с ремиссией (табл. 6). Получено статистически значимое различие между уровнями АКТГ сразу после удаления опухоли и через 20 минут при отсутствии различия по уровням кортизола. После удаления опухоли отмечалось повышение концентрации кортизола, что, вероятнее всего, связано с повышенным выбросом АКТГ в кровь и последующим за ним увеличением уровня кортизола. Затем происходило постепенное снижение уровней АКТГ и кортизола. К первым суткам отмечалось статистически значимое снижение концентраций АКТГ и кортизола ($p < 0,001$) по сравнению со значениями на момент разреза ТМО.

Таблица 6. Результаты анализа динамики концентраций АКТГ (пг/мл) и кортизола (нмоль/л) у пациентов с ремиссией ($n=46$) в интраоперационном периоде и на 1 сутки после трансназальной аденомэктомии (представлены рассчитанные с применением теста Вилкоксона уровни значимости*)

АКТГ	Кортизол
$P_{1-2 \text{ этапы}}=0,074$	$P_{1-2 \text{ этапы}}<0,001$
$P_{1-3 \text{ этапы}}=0,188$	$P_{1-3 \text{ этапы}}= 0,003$
$P_{1-4 \text{ этапы}}<0,001$	$P_{1-4 \text{ этапы}}<0,001$
$P_{2-3 \text{ этапы}}<0,001$	$P_{2-3 \text{ этапы}}=0,016$
$P_{2-4 \text{ этапы}}<0,001$	$P_{2-4 \text{ этапы}}<0,001$
$P_{3-4 \text{ этапы}}<0,001$	$P_{3-4 \text{ этапы}}<0,001$

* Пороговый $P_0=0,008$ (после применения поправки Бонферрони)

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

В послеоперационном периоде у 41 из 50 пациентов (82%) развилась надпочечниковая недостаточность, у 5 (10%) пациентов отмечена

нормализация показателей кортизола и АКТГ в крови, у 4 (8%) пациентов сохранялась персистенция гиперкортицизма.

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 (4 пациента).

Представленные в данном разделе результаты являются частью ранее опубликованного исследования [14].

3.3. 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. 7.

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 7. 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 операции	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

*Для количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал

** Пороговый $P_0=0,004$ (после применения поправки Бонферрони)

***В случаях использования других статистических тестов они дополнительно указаны.

3.4. 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 [6, 75, 94, 100], длительность заболевания [29]), или на основании используемых границ референсных интервалов (для лабораторных показателей).

В табл. 8 представлена описательная статистика и результаты сравнения подгрупп. Сроки рецидива не различались в зависимости от возраста, пола, длительности заболевания, типа аденомы, 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).

Далее приведены детальные результаты проведенного анализа сроков рецидива в подгруппах пациентов, сформированных по значениям отдельных признаков - качественных (пол, МРТ-характеристика аденомы) и количественных (возраст, длительность заболевания, лабораторные показатели). Для всех изучаемых предикторов был проведен анализ времени до события методом Каплана-Майера.

Таблица 8. Сроки рецидива в подгруппах 349 пациентов, сформированных по значениям отдельных потенциальных предикторов

Показатель	Подгруппы	Срок рецидива, дни (медиана и квартили)*	P, лог- ранговый тест**
Возраст*, годы	≤ 40 лет (n=211) > 40 лет (n=138)	--- (1935; ---) --- (2016; ---)	0,345
Пол	муж. (n= 52) жен. (n=297)	--- (1920; ---) 2926 (2178; ---)	0,498
*Типы аденом	Микроаденома (n=215) Макроаденома (n=93) Невизуализируемая (n=41)	--- (---; ---) --- (---; ---) --- (---; ---)	0,554
Длительность заболевания /годы	< 5 лет (n=213) 5-10 лет (n=71) 10-22 лет (n=65)	--- (1914; ---) 3157 (1567; ---) --- (---; ---)	0,277
Кортизол утро до операции, нмоль/л	123-626 нмоль/л (n=105) > 626 нмоль/л (n=244)	--- (2066; ---) --- (1966; ---)	0,265
Кортизол вечер до операции, нмоль/л	46-270 нмоль/л (n=14) >270 нмоль/л (n=330)	--- (---; ---) --- (2200; ---)	0,584
Кортизол утро после операции, нмоль/л	< 123 нмоль/л (n=276) 123-626 нмоль/л (n=73)	--- (2625; ---) 2163 (604; ---)	<0,001
Кортизол вечер после операции, нмоль/л	< 46 пг/мл (n=38) 46-270 пг/мл (n=63) > 270 пг/мл (n=22)	--- (---; ---) --- (1013; ---) --- (664-; ---)	0,007

Продолжение табл. 8

Показатель	Подгруппы	Срок рецидива, дни (медиана и квартили)*	P, лог-ранговый тест**
АКТГ утро до операции, пг/мл	7-66 пг/мл (n=127) > 66 пг/мл (n=222)	3057 (1819; ---) --- (---; ---)	0,130
АКТГ вечер до операции, пг/мл	0,5-30 пг/мл (n=29) >30 пг/мл (n=310)	--- (---; ---) --- (2007; ---)	0,236
АКТГ утро после операции, пг/мл	<7 пг/мл (n=291) 7-66 пг/мл (n=58)	--- (---; ---) --- (1054; ---)	<0,001
АКТГ вечер после операции, пг/мл	0,5-30 пг/мл (n=141) > 30 пг/мл (n=8)	--- (1276; ---) 636 (500; ---))	0,007
Свободный кортизол в слюне (утро) до операции	6,8-25,9 нмоль/л (n=17) >25,9 нмоль/л (n=21)	--- (---; ---) --- (---; ---)	0,770
Свободный кортизол в слюне (вечер) до операции	0,5-9,4 нмоль/л (n=22) >9,4 нмоль/л (n=138)	--- (---; ---) --- (1071; ---)	0,194
Свободный кортизол в моче до операции	60-413 нмоль/сут (n=14) >413 нмоль/сут (n=335)	--- (---; ---) --- (---; ---)	0,263
Свободный кортизол в моче после операции	< 60 нмоль/сут (n=19) 60-413 нмоль/сут (n=5)	--- (---; ---) --- (---; ---)	0,453

*Часть описательных статистик не могла быть вычислена в связи с недостижением соответствующих процентилей распределений функциями времени до рецидива.

** Пороговый $P_0=0,003$ (после применения поправки Бонферрони)

Пол

Все пациенты ($n=349$) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от пола (52 мужчин, 297 женщин).

Показано, что пол не влияет вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 7 из 52 мужчин (13,5% [5,6%; 25,8%]) и у 51 из 297 женщин (17,2% [13%; 22%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,498$, лог-ранговый тест) (рисунок 4).

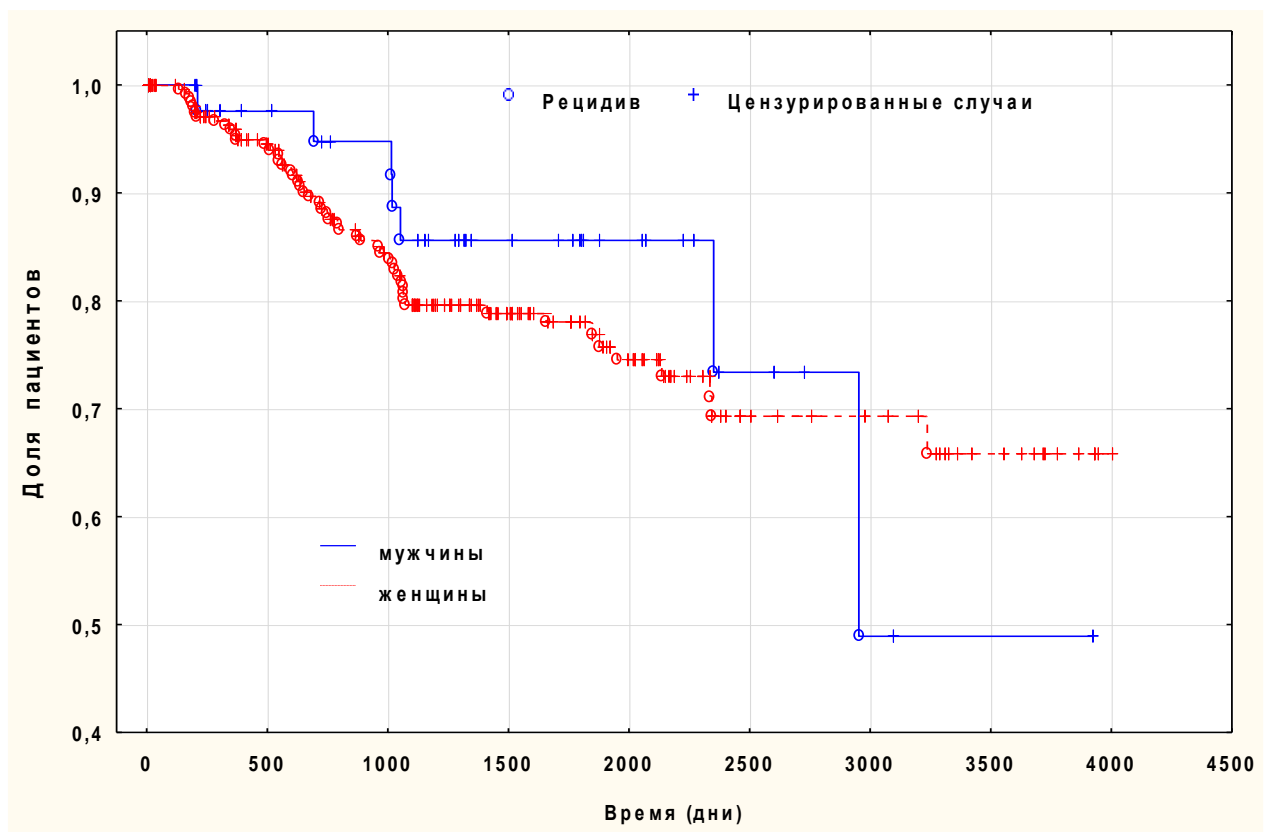


Рисунок 4. Время до рецидива в подгруппах мужчин и женщин (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

Характеристика аденомы

Все пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от данных МРТ головного мозга: пациенты с микроаденомами - 215 случаев, пациенты с макроаденомами - 93 случая и пациенты, у которых аденома не визуализировалась - 41 случай.

Показано, что МРТ-характеристики аденомы не ассоциированы с вероятностью рецидива: в течение всего периода наблюдения рецидив произошел у 35 из 215 пациентов с микроаденомами (16,3% [11,6%; 21,9%]), 17 из 93 пациентов с макроаденомами (18,3% [11%; 27,7%]) и 6 из 41 пациента, у которых аденома по данным МРТ не визуализировалась 14% [5,6%; 29,2%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p = 0,554$, тест χ^2) (рисунок 5).

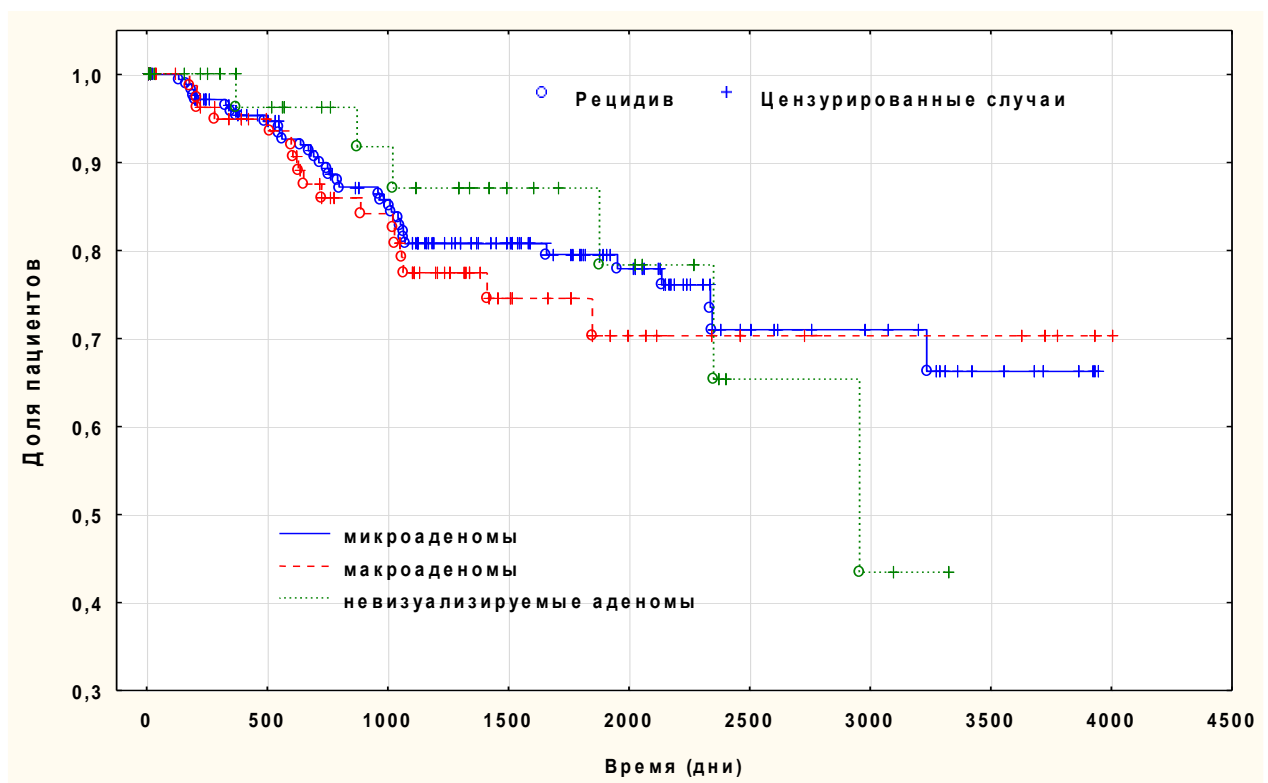


Рисунок 5. Время до рецидива в подгруппах, сформированных в зависимости от МРТ-характеристик аденом гипофиза (кривые Каплана-Майера, n=349)

Возраст

Многие авторы отмечают, что БИК чаще страдают люди в возрасте от 20 до 40 лет [9, 11, 14, 93], в связи с этим все пациенты нами были разделены на 3 подгруппы: младше 20 лет ($n=8$) наблюдений, 20-40 лет ($n=203$), старше 40 лет ($n=138$), однако в связи с малым количеством наблюдений в группе младше 20 лет, мы решили объединить эту подгруппу с подгруппой 20-40 лет. В итоге в подгруппе моложе 40 лет оказалось 211 наблюдений, в подгруппе старше 40 лет - 138 наблюдений.

Показано, что возраст не влияет вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив у 38 пациентов с возрастом до 40 лет (18% [13%; 23,9%]) и у 20 пациентов старше 40 лет (14,5% [9,1%; 21,5%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,345$, лог-ранговый тест) (рисунок 6).

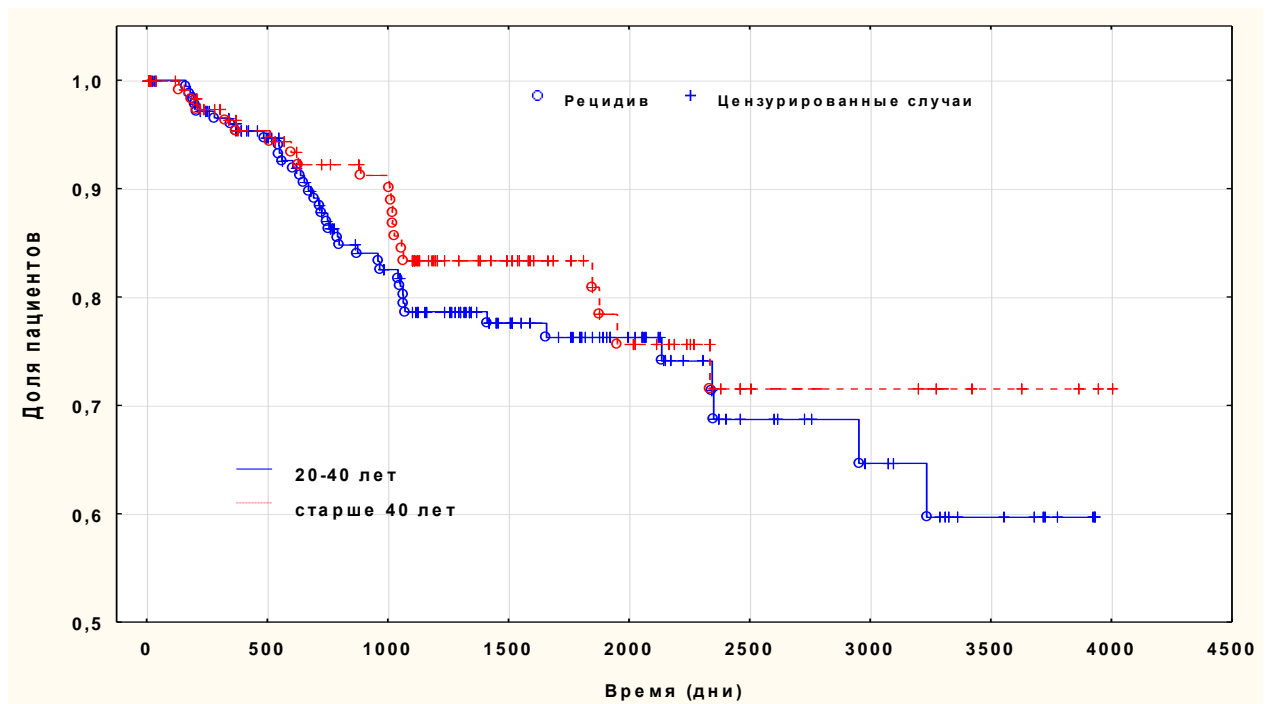


Рисунок 6. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от возраста пациента (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

Длительность заболевания

Анализ времени до рецидива был проведен для пациентов с разной длительностью заболевания: с длительностью заболевания менее 5 лет - 213 случаев, 5-10 лет - 71 случай, 10-20 лет - 61 случай и более 20 лет - 4 случая.

Показано, что длительность заболевания не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошёл у 39 пациентов с длительностью заболевания меньше 5 лет (18,3% [13,4%; 24,2%]), у 12 пациентов с длительностью заболевания 5-10 лет (16,9% [9,1%; 27,7%]), у 6 пациентов с длительностью заболевания от 10 до 20 лет (9,8% [3,7%; 20,2%]) и у 1 пациента с длительностью заболевания более 20 лет (25% [0,6%; 80,6%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,277$, тест χ^2) (рисунок 7). При этом длительность заболевания, как и возраст пациентов, существенно варьирует – от 4 месяцев до 22 лет.

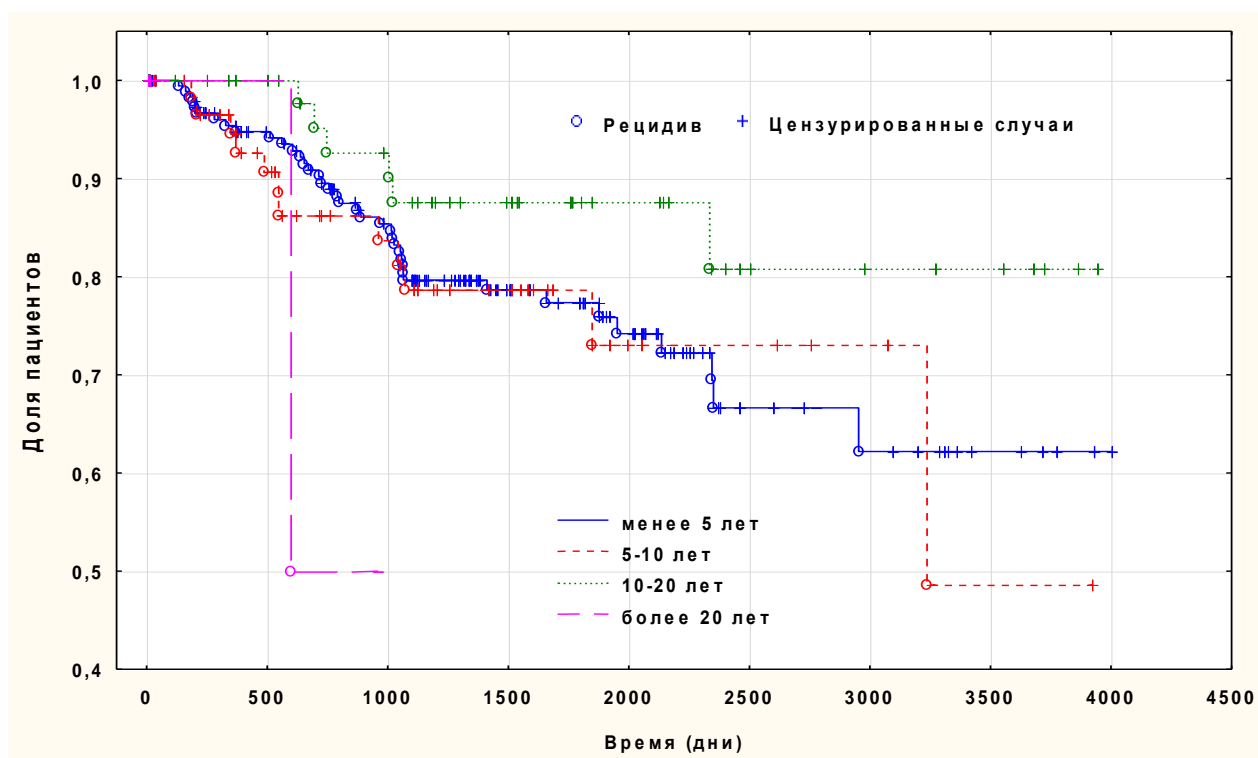


Рисунок 7. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от длительности заболевания (кривая Каплана-Майера, $n=349$)

Утренний кортизол до операции

Для проведения анализа влияния уровня утреннего кортизола на время до рецидива пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от концентраций дооперационного утреннего кортизола: 123-626 нмоль/л - 105 наблюдений и более 626 нмоль/л - 244 наблюдения.

Показано, что утренний кортизол до операции не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошёл у 13 пациентов с нормальным кортизолом - (12,4% [6,8%; 20,3%]) и у 45 пациентов с повышенным кортизолом (18,4% [13,8%; 23,9%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,265$, лог-ранговый тест) (рисунок 8).

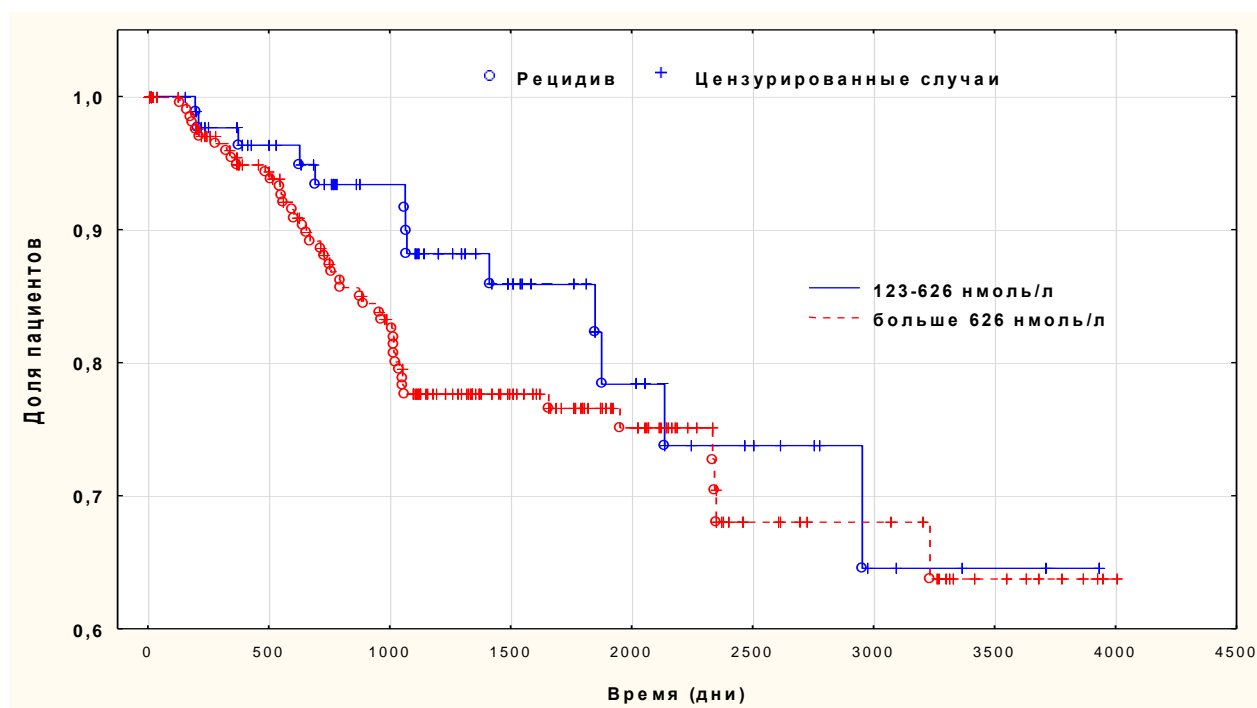


Рисунок 8. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня дооперационного утреннего кортизола (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

Вечерний кортизол до операции

Для анализа связи уровня кортизола и срока рецидива пациенты были разделены на 2 подгруппы: нормальные показатели кортизола (46-270 нмоль/л) – 14 наблюдений, повышенные показатели кортизола (более 270 нмоль/л) – 330 наблюдений.

Показано, что вечерний кортизол не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 1 пациента с нормальным вечерним кортизолом (0% [0,18%; 33,9%]) и у 56 пациентов с повышенным вечерним кортизолом (17% [13,1%; 21,5%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,584$, лог-ранговый тест) (рисунок 9).

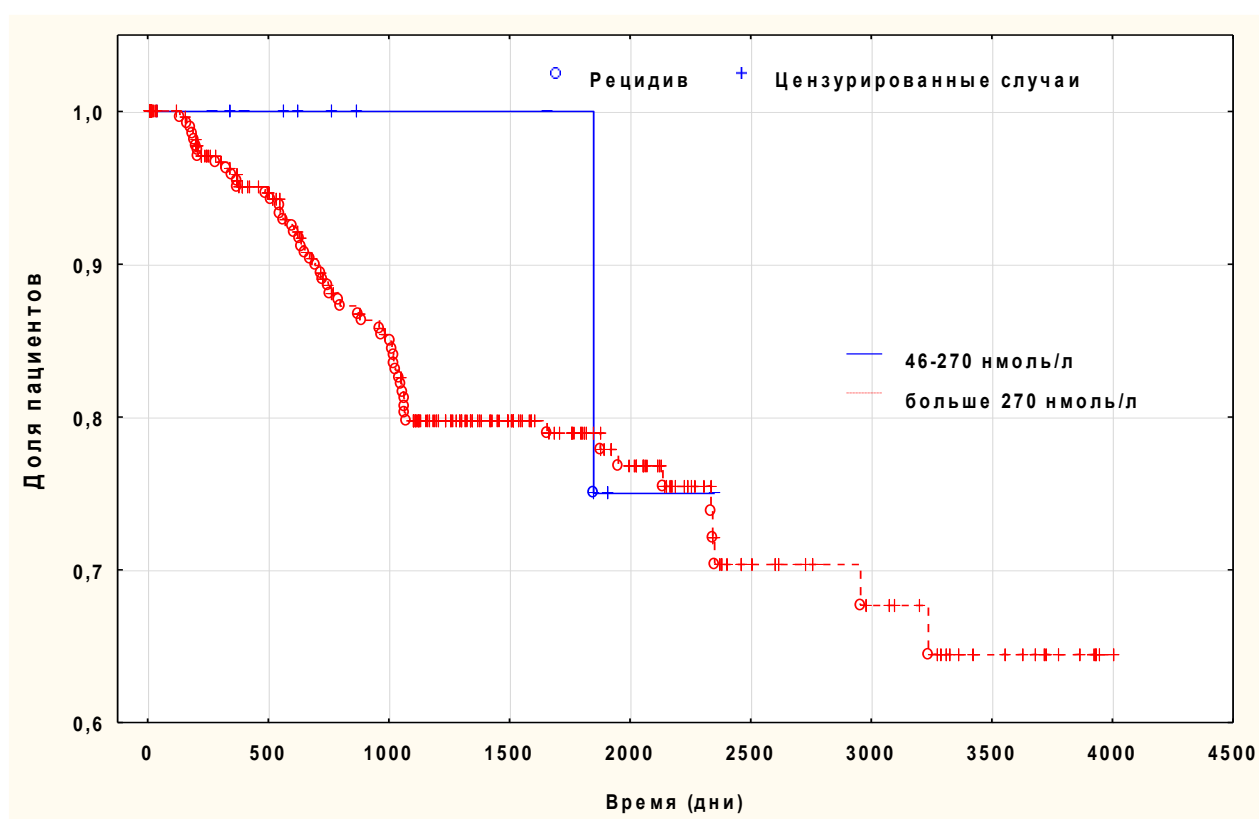


Рисунок 9. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня дооперационного вечернего кортизола (кривые Каплана-Майера, $n=344$)

Утренний АКТГ до операции

Для анализа связи срока рецидива с концентрацией утреннего дооперационного АКТГ пациенты были разделены на следующие подгруппы: нормальные уровни АКТГ (7-66 пг/мл) – 127 наблюдений, повышенный АКТГ (более 66 пг/мл) – 222 наблюдений.

Показано, что утренний дооперационный АКТГ не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 26 пациентов с нормальным утренним АКТГ (20,5% [13,8%; 28,5%]) и у 32 пациентов с повышенным утренним АКТГ (14,4% [10,1%; 19,7%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,130$, лог-ранговый тест) (рисунок 10).

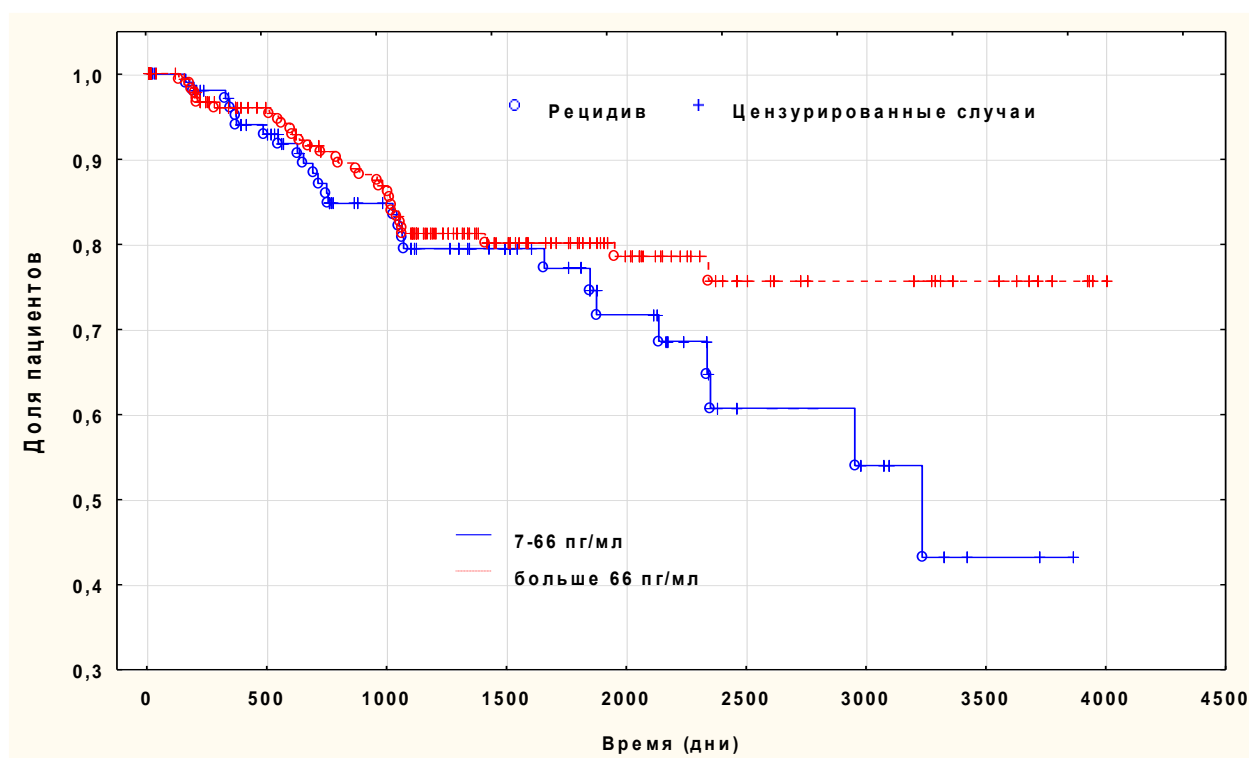


Рисунок 10. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня дооперационного утреннего АКТГ (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

Вечерний АКТГ до операции

Для анализа связи срока рецидива с концентрацией вечернего дооперационного АКТГ пациенты были разделены на 2 подгруппы: с нормальными уровнями (0,5-30 пг/мл) - 28 наблюдений, и повышенными уровнями (более 30 пг/мл) – 310 наблюдений.

Показано, что вечерний дооперационный АКТГ не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 4 пациентов с нормальным вечерним АКТГ (13,8% [3,9%; 31,7%]) и у 54 пациентов с повышенным утренним АКТГ (17,4% [13,4%; 22,1%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,236$, лог-ранговый тест) (рисунок 11).

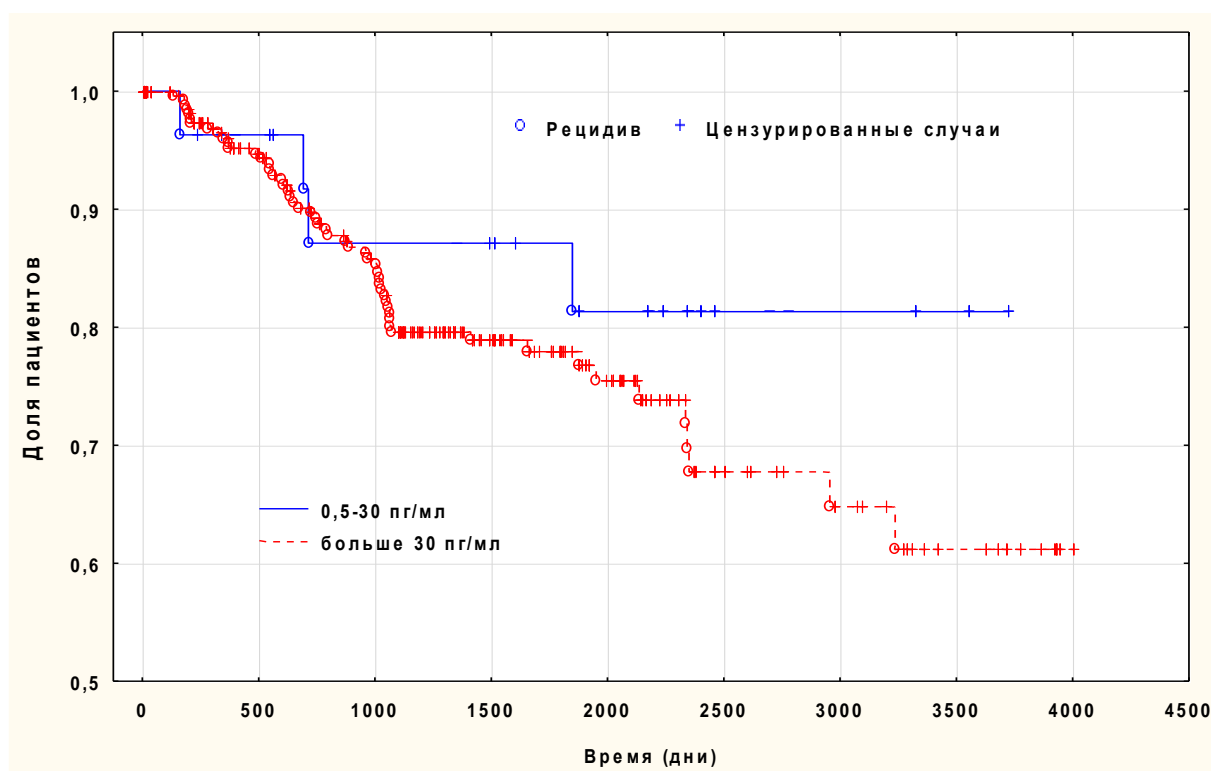


Рисунок 11. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня дооперационного вечернего АКТГ (кривые Каплана-Майера, n=338)

Утренний свободный кортизол в слюне до операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнем кортизола в слюне до операции были сформированы 2 подгруппы: с нормальными показателями (6,8-25,9) – 19 наблюдений и с повышенными (более 25,9 нмоль/л) – 21 наблюдение.

Показано, что утренний кортизол в слюне не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 2 пациентов с нормальным утренним кортизолом в слюне (11,8% [1,5%; 36,4%]) и у 3 пациентов с повышенным утренним кортизолом в слюне (14,3% [3,1%; 36,3%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,770$, лог-ранговый тест) (рисунок 12).

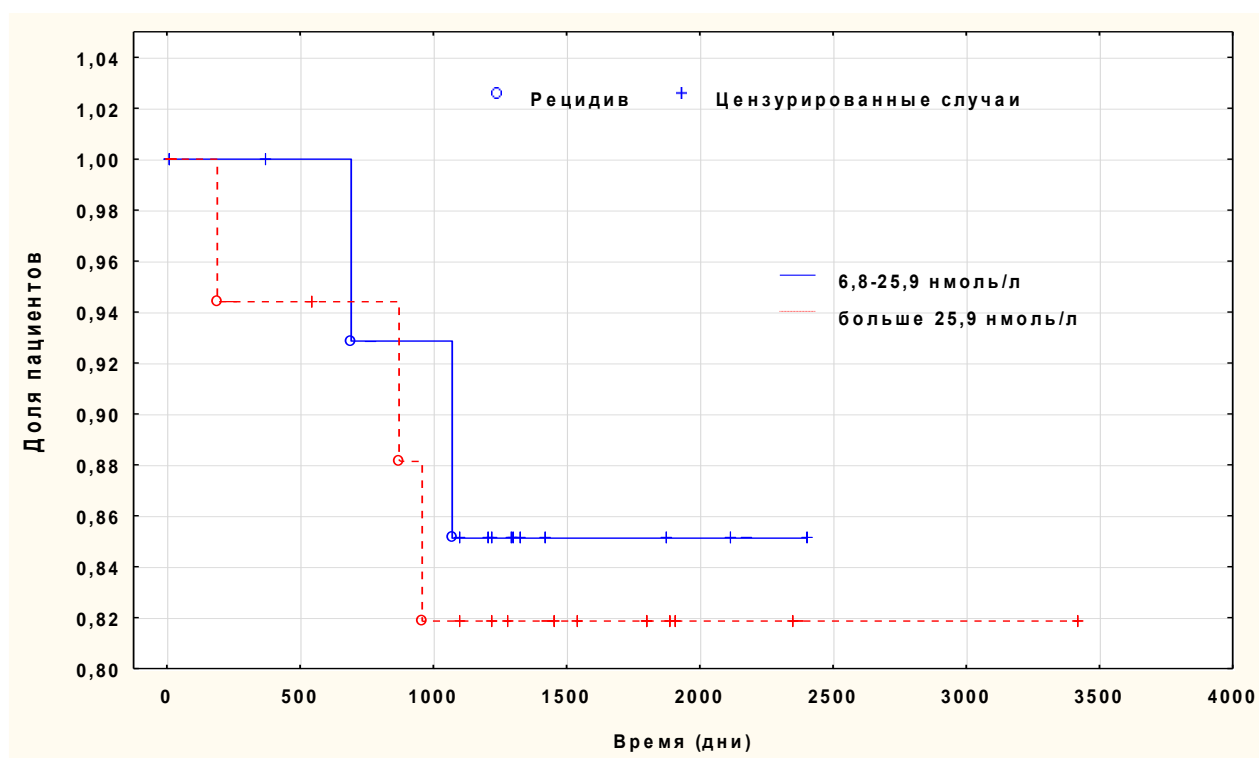


Рисунок 12. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня утреннего кортизола в слюне (кривые Каплана-Майера, $n=40$)

Свободный вечерний кортизол в слюне до операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнем вечернего кортизола в слюне пациенты были разделены на 2 подгруппы: с нормальными уровнями (до 9,4 нмоль/л) - 22 наблюдения, и повышенными уровнями (более 9,4 нмоль/л) – 138 наблюдений.

Показано, что вечерний кортизол в слюне не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 2 пациентов с нормальным вечерним кортизолом (9,1% [1,1%; 29,2%]) и у 29 пациентов с повышенным вечерним кортизолом (21% [14,6%; 28,8%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,194$, лог-ранговый тест) (рисунок 13).

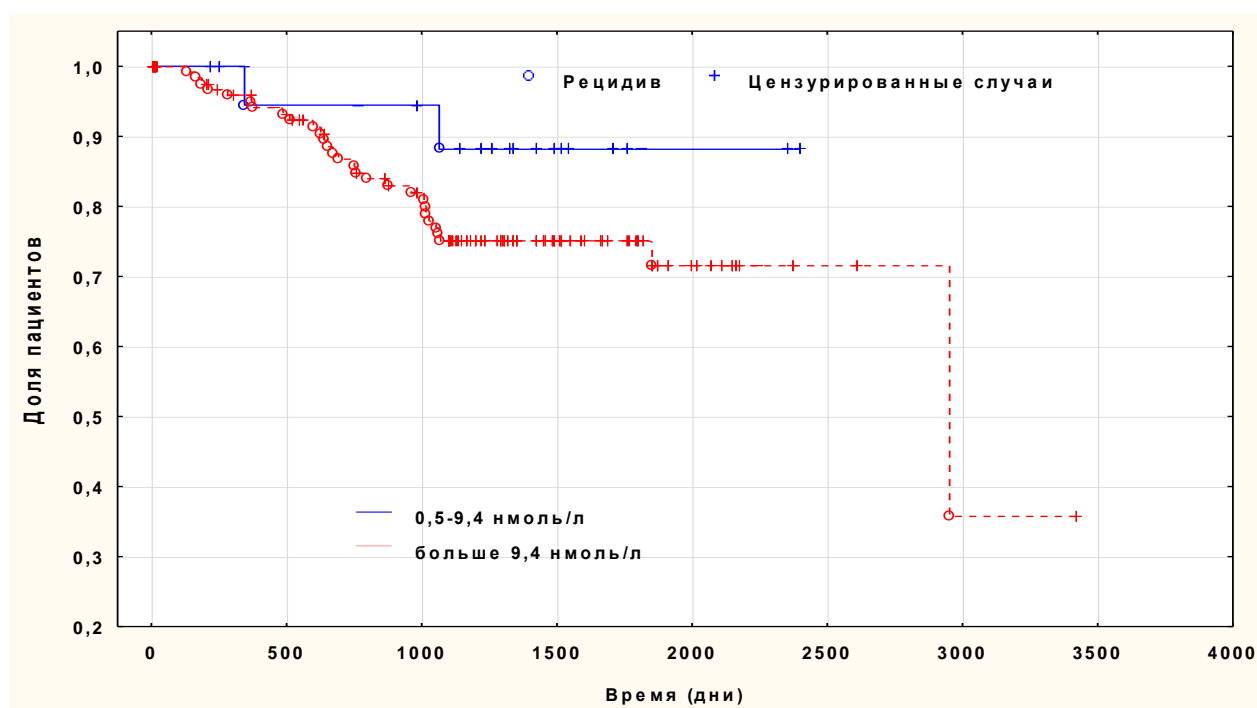


Рисунок 13. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня дооперационного вечернего кортизола в слюне (кривые Каплана-Майера, $n=160$)

Свободный кортизол в суточной моче до операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнем кортизола пациенты были разделены на 2 подгруппы: с нормальными уровнями (60-413 нмоль/сут) - 14 наблюдений, и повышенными уровнями (более 413 нмоль/сут) – 335 наблюдений.

Показано, что уровень свободного кортизола в суточной моче не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 3 пациентов с нормальным кортизолом в суточной моче (21,4% [4,7%; 50,8%]) и у 55 пациентов из группы с повышенным вечерним кортизолом-группа 2 (16,4% [12,6%; 20,8%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,263$, лог-ранговый тест) (рисунок 14).

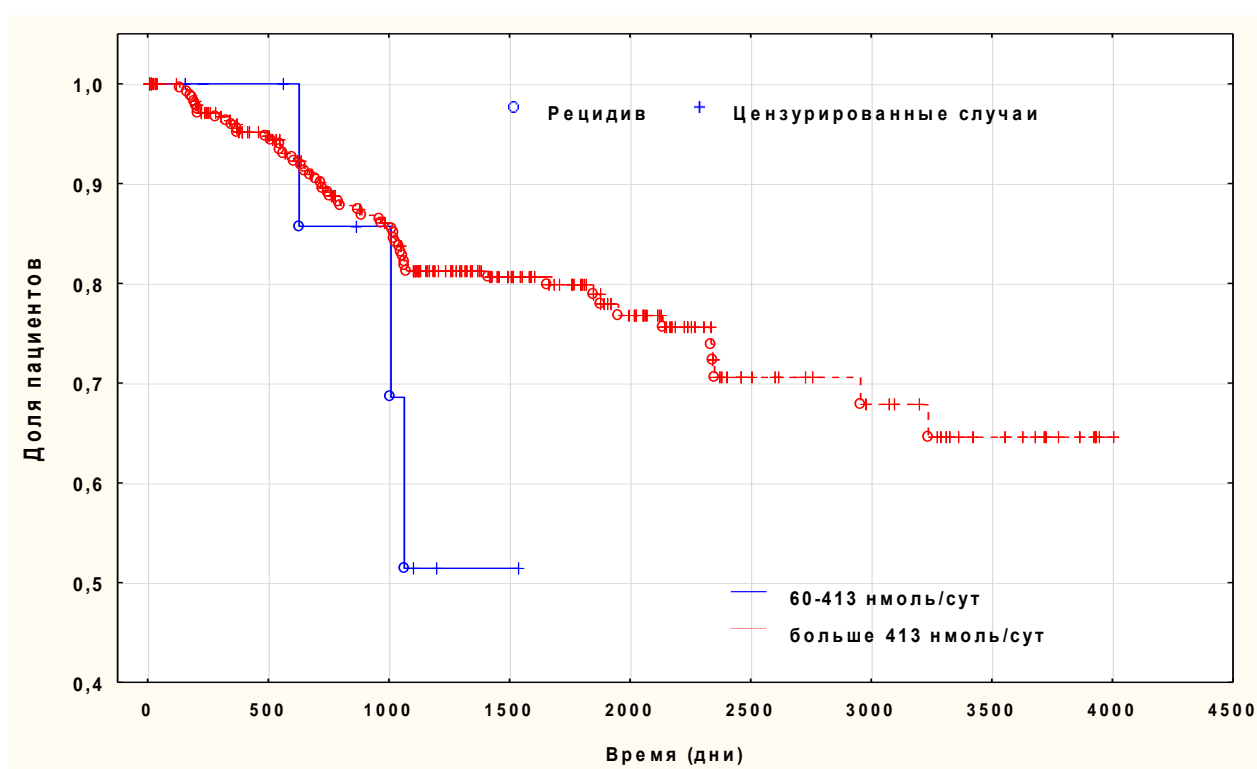


Рисунок 14. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня свободного кортизола в суточной моче до операции (кривые Каплана-Майера, n=349)

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.

Показано, что уровень утреннего послеоперационного кортизола влияет на вероятность рецидива: за 3 года рецидив произошел у 31 пациентов со сниженным кортизолом (11,2% [7,8%; 15,6%]) и у 27 пациентов с значениями кортизола в пределах нормы (37% [26%; 49%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически значимы ($p < 0,001$, лог-ранговый тест) (рисунок 15).

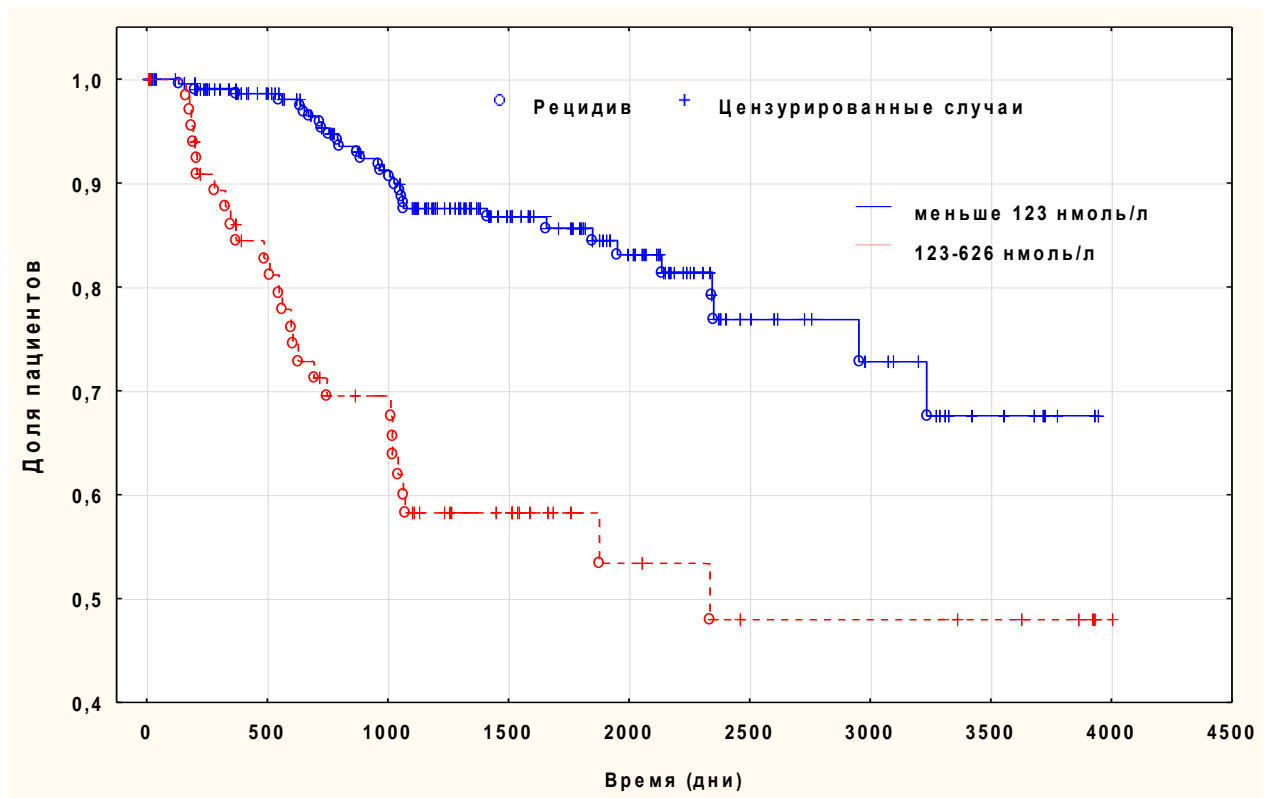


Рисунок 15. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня послеоперационного утреннего кортизола (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

Вечерний кортизол после операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнем кортизола пациенты были разделены на 3 подгруппы: с пониженными значениями – 38 наблюдений, с нормальными уровнями (46-270 нмоль/л) - 63 наблюдения, с повышенными уровнями (более 270 нмоль/л) – 22 наблюдения.

Показано, что вечерний кортизол не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошёл у 5 пациентов с вечерним кортизолом ниже нормы (13,2% [4,4%; 28,1%]), у 18 пациентов с вечерним кортизолом в пределах референсных значений (28,6% [17,9%; 41,4%]) и у 6 пациентов с повышенным уровнем кортизола (27,3% [10,7%; 50,2%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,422$, тест χ^2) (рисунок 16).

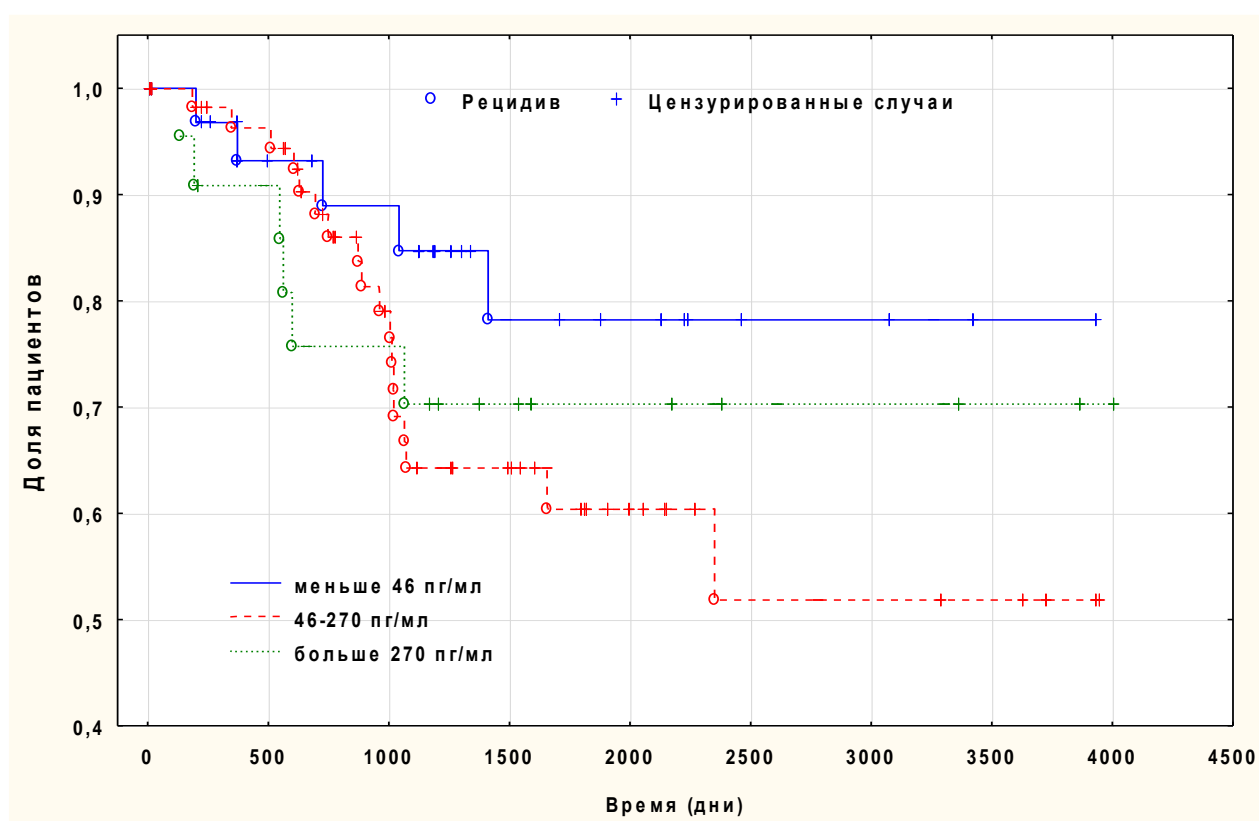


Рисунок 16. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня послеоперационного вечернего кортизола (кривые Каплана-Майера, $n=123$)

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.

Показано, что утренний послеоперационный АКТГ влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошёл у 10 пациентов со сниженным уровнем АКТГ (6,5% [3,2%; 11,6%]) и у 48 пациентов с значениями АКТГ в пределах нормы (24,6% [18,7%; 31,3%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически значимы ($p < 0,001$, лог-ранговый тест) (рисунок 17).

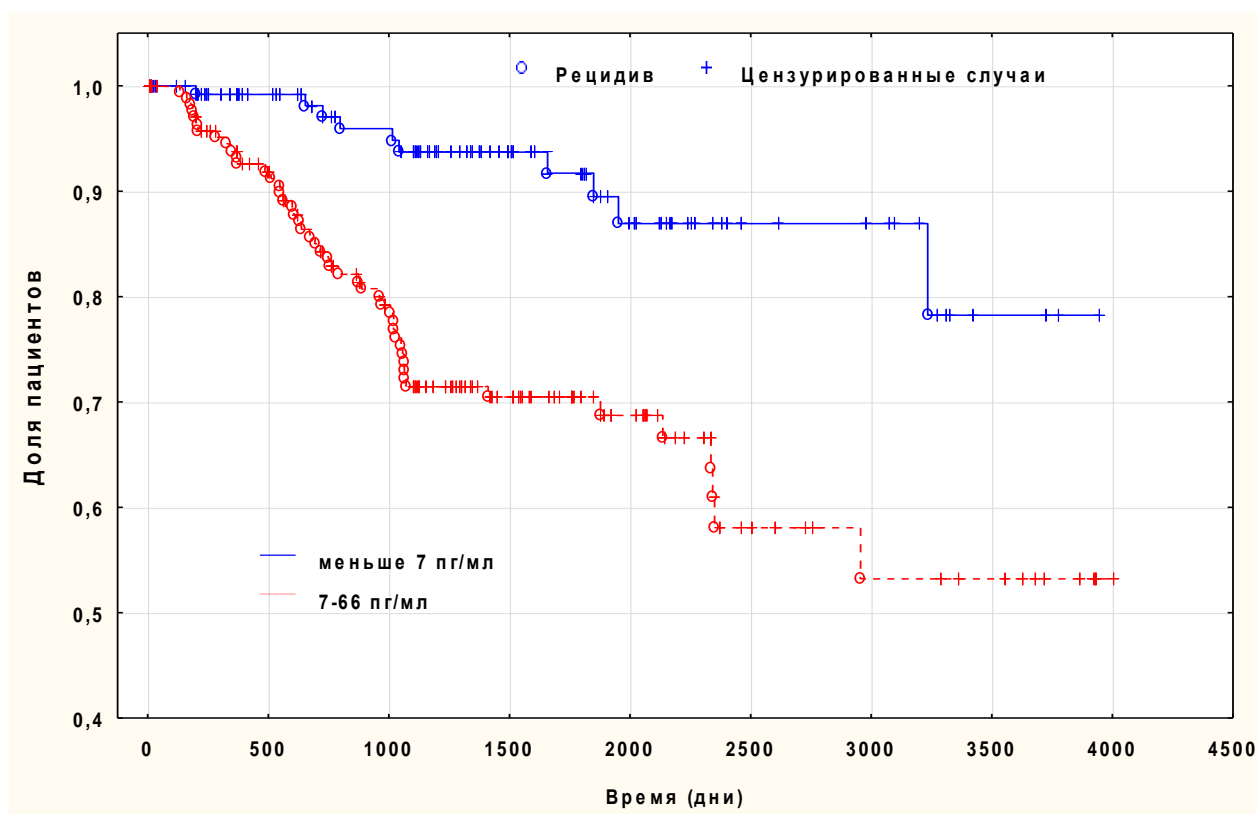


Рисунок 17. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня послеоперационного утреннего АКТГ (кривые Каплана-Майера, $n=349$)

Вечерний АКТГ после операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнем АКТГ пациенты были разделены на 2 подгруппы: нормальные уровни АКТГ (0,5-30 пг/мл) - 141 наблюдение, повышенный уровень (более 30 пг/мл) – 8 наблюдений.

Показано, что вечерний послеоперационный АКТГ влияет на вероятность рецидива: за весь период рецидив произошёл у 26 пациентов с нормальным уровнем АКТГ (18,4% [12,4%; 25,8%]) и у 5 пациентов с повышенным уровнем АКТГ (62,5% [24,5%; 91,5%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,007^1$, лог-ранговый тест) (рисунок 18).

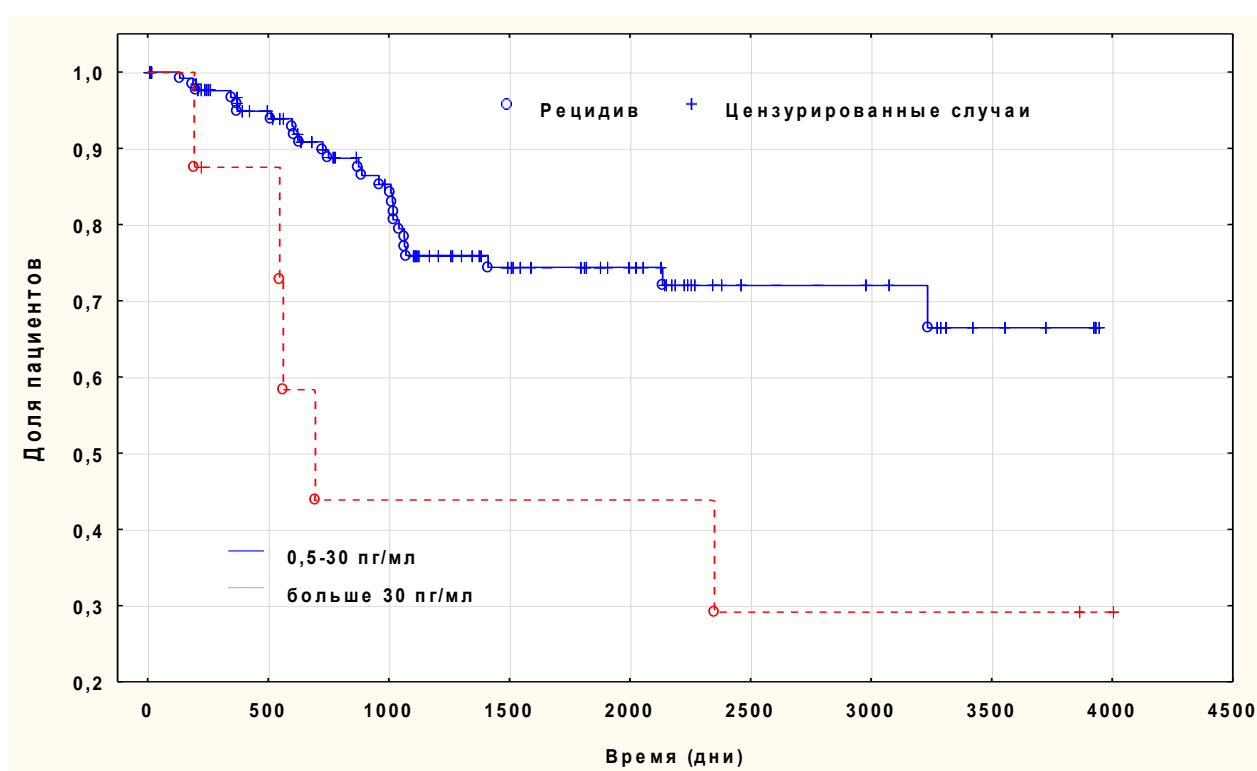


Рисунок 18. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня послеоперационного вечернего АКТГ (кривые Каплана-Майера, $n=149$)

¹ Пороговый $P_0=0,003$ (после применения поправки Бонферрони)

Свободный кортизол в суточной моче после операции

Для анализа связи срока рецидива с уровнем кортизола в суточной моче пациентов разделили на 2 подгруппы: пониженные уровни (до 60 нмоль/сут) – 5 наблюдений, нормальные уровни (60-413 нмоль/сут) - 19 наблюдений.

Показано, что свободный послеоперационный кортизол в суточной моче не влияет на вероятность рецидива: за весь период наблюдения рецидив произошел у 1 пациентов с пониженными значениями (0,25% [6,3%; 80,6%]) и у 2 пациентов с нормальными значениями (10,5% [1,3%; 33,1%]).

Различия сроков рецидива в подгруппах статистически незначимы ($p=0,453$, лог-ранговый тест) (рисунок 19).

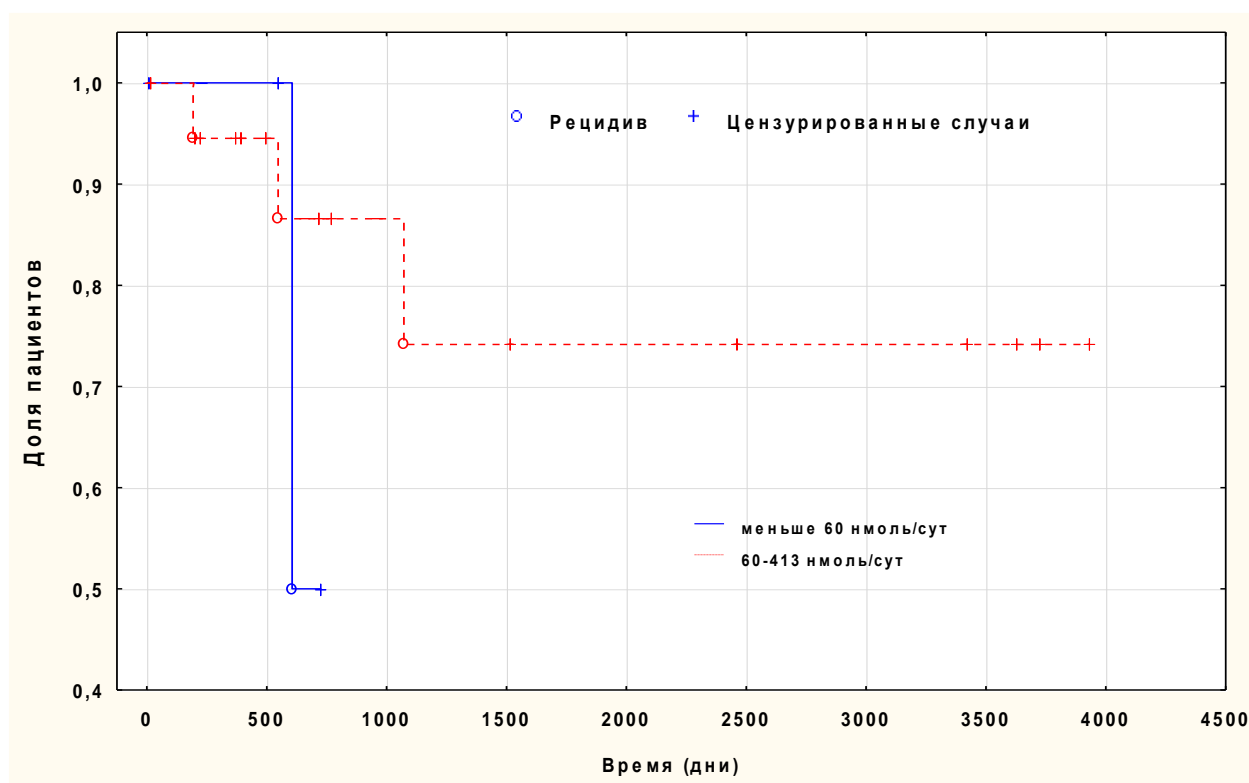


Рисунок 19. Время до рецидива в подгруппах пациентов, сформированных в зависимости от уровня послеоперационного свободного кортизола в суточной моче (кривые Каплана-Майера, $n=24$)

3.5. 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 (см. Главу 1).

В связи с тем, что ROC-анализ выполняется для бинарных состояний (есть либо нет искомого состояния), он выполнялся на срок катамнеза 3 года, и в анализе участвовали 223 наблюдения.

Утренний кортизол после операции

Для поиска оптимальной отрезной точки послеоперационного утреннего кортизола в качестве потенциального предиктора рецидива был проведен ROC-анализ для пациентов с рецидивом в срок не более 3 лет либо сроком наблюдения в ремиссии не менее 3 лет ($n=223$). Результаты представлены в таблице 9 и на рис. 20.

Таблица 9. Результаты ROC-анализа с утреннего кортизола после операции как потенциального предиктора рецидива

Признаки	N	Площадь под кривой	Станд. ошибка	Р	Асимпт. 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Кортизол (утро), нмоль/л	223	0,706	0,047	<0,001	0,613	0,799

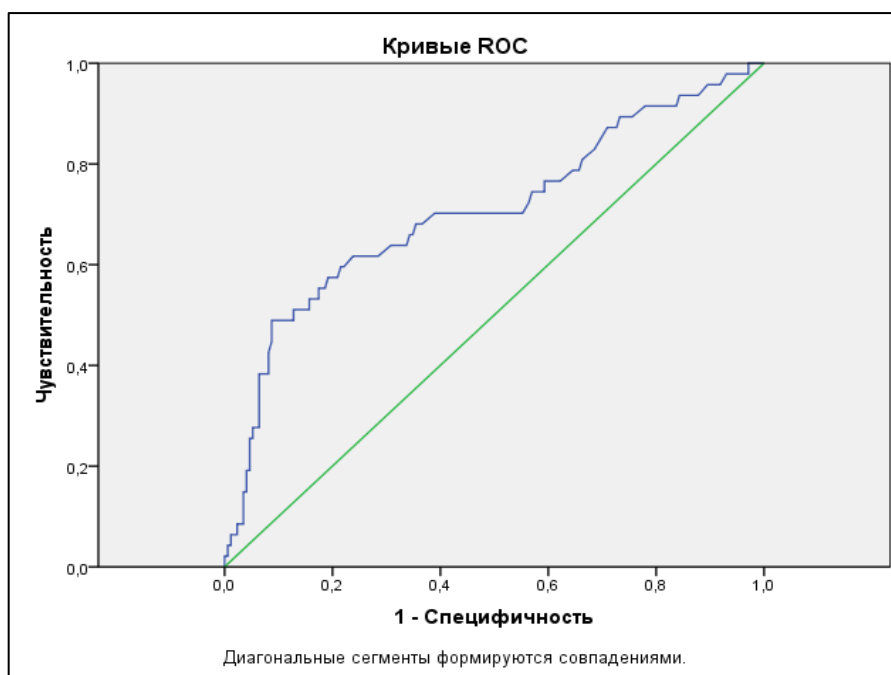


Рисунок 20. ROC-кривая для утреннего кортизола после операции как потенциального предиктора рецидива (n=223)

Подтверждено, что утренний послеоперационный кортизол является предиктором рецидива – площадь под кривой статистически значимо отличалась от индифферентной величины 0,5. Проанализированы разные отрезные точки утренних уровней кортизола 123 нмоль/л (нижняя граница референсного интервала), 75 нмоль/л, 50 нмоль/л для кортизола. Для этих отрезных точек были оценены значения Ч и С, вычислены 95% ДИ, а также выполнено сравнение времени до рецидива в соответствующих подгруппах пациентов (табл. 10).

Таблица 10. Чувствительность и специфичность отрезных точек для послеоперационного кортизола (утро) (n=223)

Отрезная точка	Чувствительность, 95% ДИ	Специфичность, 95% ДИ	Р, лог-ранговый тест
50 нмоль/л	73% [67%; 79%]	43% [36%; 50%]	0,022
75 нмоль/л	70% [63%; 76%]	61% [54%; 67%]	<0,001
123 нмоль/л	53% [46%; 60%]	83% [77%; 88%]	<0,001

Отрезная точка 50 нмоль/л для кортизола имеет низкую Ч, а С вовсе отсутствует (95% ДИ включает 50%), при этом уровень значимости при сравнении подгрупп с низкими и высокими относительно данной отрезной точки значениями по времени до рецидива близок к пороговому. Отрезная точка 75 нмоль/л имеет более сбалансированные по сравнению с двумя другими отрезными точками значения Ч и С, однако оба они низкие. Для отрезной точки 123 нмоль/л Ч отсутствует, но зато С достаточно высока (83%). В данной точке также максимальна сумма Ч и С - 136%. Таким образом, оптимальной отрезной точкой для кортизола представляется 123 нмоль/л (нижняя граница референсного диапазона).

Число пациентов с различными уровнями (относительно отрезной точки 123 нмоль/л) утреннего кортизола в послеоперационном периоде приведены в таблице 11. 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].

Таблица 11. Количество пациентов с различными уровнями кортизола в послеоперационном периоде (n=223).

	Рецидив в течение 3 лет	Ремиссия не менее 3 лет
Кортизол <123 нмоль/л	22	145
Кортизол ≥ 123 нмоль/л	25	31

Утренний АКТГ после операции

Для поиска оптимальной отрезной точки послеоперационного утреннего АКТГ в качестве потенциального предиктора рецидива был проведен ROC-анализ для пациентов с рецидивом либо сроком наблюдения в ремиссии не менее 3 лет (n=223). Результаты представлены на рис. 21 и в табл. 12.

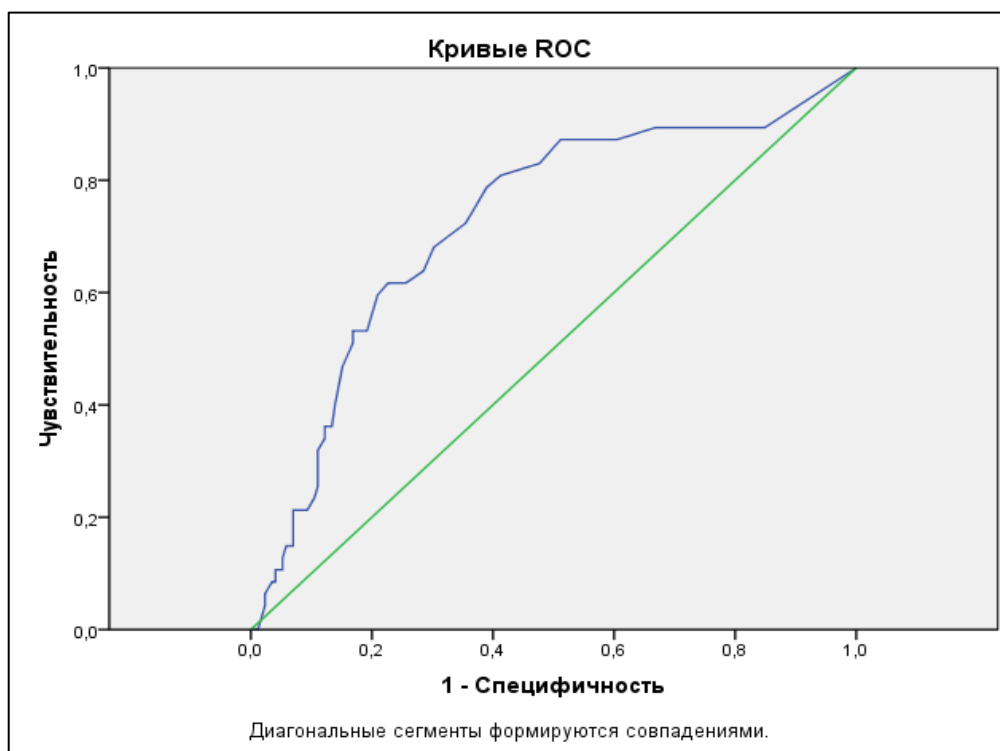


Рисунок 21. ROC-кривая для утреннего АКТГ после операции как потенциального предиктора рецидива (n=223)

Таблица 12. Результаты ROC-анализа утреннего АКТГ после операции как потенциального предиктора рецидива

Признаки	N	Площадь под кривой	Станд. ошибка	Р	Асимпт. 95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
АКТГ (утро) после операции, пг/мл	223	0,725	0,043	<0,001	0,640	0,810

Подтверждено, что послеоперационный утренний АКТГ является предиктором рецидива – площадь под кривой статистически значимо

отличалась от индифферентной величины 0,5.

Далее были проанализированы две отрезные точки утренних уровней АКТГ в отношении эффективности прогноза рецидива: 3 пг/мл и 7 пг/мл (нижняя граница референсного интервала). Для этих отрезных точек были оценены значения Ч и С, вычислены их 95% ДИ, а также выполнено сравнение времени до рецидива в соответствующих подгруппах (таблица 13).

Таблица 13. Чувствительность и специфичность отрезных точек для послеоперационного АКТГ (утро) (n=223)

Отрезная точка	Чувствительность, 95% ДИ	Специфичность, 95% ДИ	P, лог-ранговый тест
3 пг/мл	89% [84%; 93%]	25% [20%; 31%]	0,017
7 пг/мл	87% [82%; 91%]	48% [41%; 55%]	<0,001

Для АКТГ сравнение двух изученных отрезных точек показывает сходную Ч, но большую С для отрезной точки 7 пг/мл.

Распределение пациентов по уровням утреннего АКТГ в послеоперационном периоде (с использованием отрезной точки 7 пг/мл) приведено в таблице 14. 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].

Таблица 14. Количество пациентов с различными уровнями АКТГ в послеоперационном периоде (n=223)

	Рецидив в течение 3 лет	Ремиссия не менее 3 лет
АКТГ < 7 пг/мл	6	83
АКТГ ≥ 7 пг/мл	41	93

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.

3.6. 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 16 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 16. Описательная статистика (медиана и интерквартильный интервал либо 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%
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]

*Группы по количественным признакам сравнивались методом Краскела-Уоллиса, по качественным признакам - при помощи теста χ^2 Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера.

3.7. 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. 15).

Таблица 15. 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 до 3 лет и сформированы оптимальные (в смысле распределения числа пациентов по ячейкам) таблицы кросстабуляции (табл. 17 и 18 соответственно).

Таблица 17. 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 17, 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 модели составляет 82% [77%; 86,9%].

Исходя из полученных величин показателей эффективности, можно сформулировать 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 18. 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	24	151
АКТГ<7 пг/мл и кортизол \geq 123 нмоль/л		
АКТГ<7 пг/мл и кортизол<123 нмоль/л		
Всего	47	176

Из результатов, представленных в таблице 18, 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 сформулировать 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.

3.8. Анализ связи вероятности рецидива с комплексом показателей

Правила, описанные в разделе 3.5, 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. Поскольку при многомерном анализе критичным является число наблюдений, в качестве предикторов использовались только те признаки, по которым отсутствуют пропуски в данных. Для построения многомерной математической модели использовались следующие переменные модели (описательная статистика представлена выше в таблице 7):

а) отклик - рецидив в течение 3 лет (бинарный признак)

б) предикторы:

- пол (бинарный признак),
- возраст (годы, непрерывный признак),
- длительность болезни (месяцы, непрерывный признак),
- результат МРТ головного мозга (категориальный признак, 3 значения: макроаденома, микроаденома, невизуализируемая аденома),
- АКТГ в раннем послеоперационном периоде (непрерывный признак),
- кортизол в раннем послеоперационном периоде (непрерывный признак).

Несмотря на то, что, как ранее было показано, группы пациентов не различались по первым четырем предикторам (пол, возраст, длительность заболевания, данные МРТ головного мозга), мы все же решили попробовать их использовать в многомерной модели в связи с их высокой вариабельностью.

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. Программный код разработанной ИНС представлен в Приложении 3. 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 (рисунок 22). Обобщенная матрица классификации модели приведена в таблице 19.

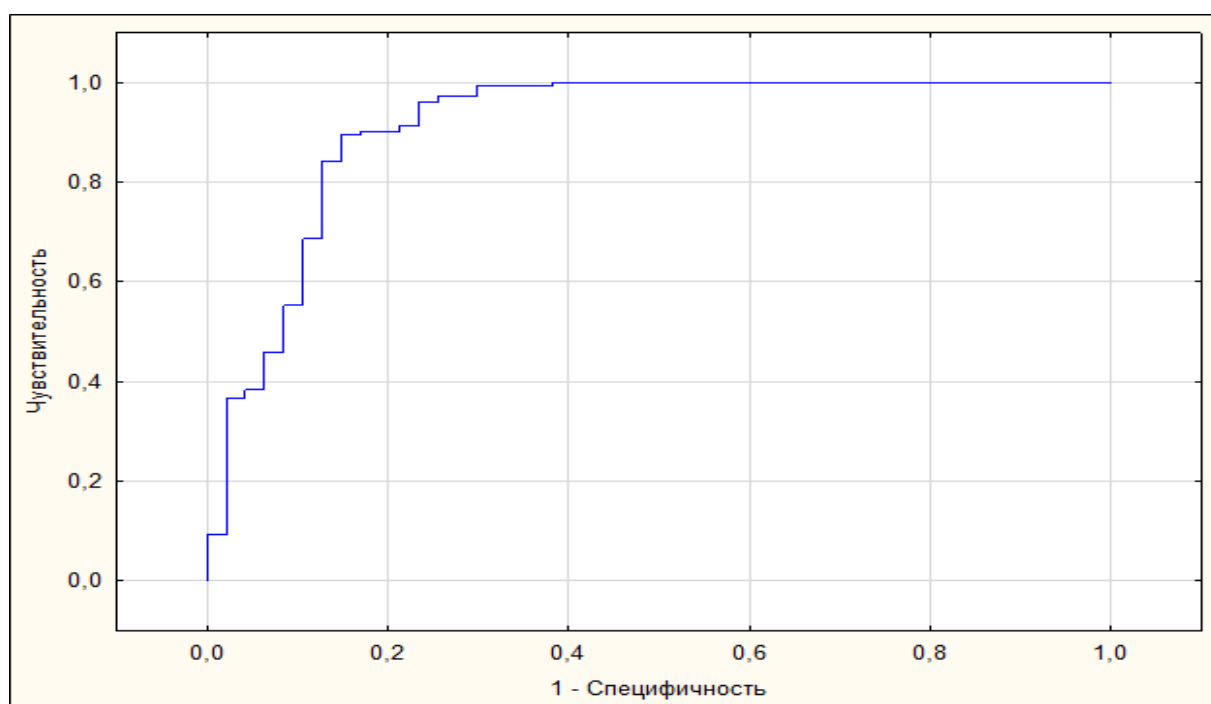


Рисунок 22. ROC-кривая для ИНС (площадь под кривой=0,912)

Таблица 19. 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».

3.9. Алгоритм ведения пациентов после успешной нейрохирургической операции по поводу БИК

В результате анализа данных получены три правила прогнозирования (см. разделы 3.5, 3.6), обладающие следующими операционными характеристиками (табл. 20).

Таблица 20. Эффективность разработанных правил прогнозирования.

Правило	Срок прогноза	N	Общая точность, 95% ДИ	Ч, 95% ДИ	ПЦПР, 95% ДИ	С, 95% ДИ	ПЦОР, 95% ДИ
1. По уровням АКТГ и кортизола	1 год	262	82% [77%; 86,9%]	77% [46%; 95%]	19% [9%; 32%]	83% [78%; 88%]	99% [97%; 100%]
2. По уровням АКТГ и кортизола	3 года	223	78% [72%; 83%]	49% [36%; 61%]	48% [36%; 60%]	86% [82%; 89%]	86% [80%; 91%]
3. ИНС	3 года	219	92% [87,3%; 95%]	75% [60%; 86%]	85% [71%; 94%]	97% [93%; 99%]	93% [89%; 96%]

ИНС имеет преимущества над способом прогноза на 3 года по уровням двух гормонов (№2) по общей точности, специфичности и ПЦПР, однако сопоставима с ним по чувствительности и ПЦОР.

На основе полученных способов прогнозирования и их наилучших операционных характеристик, нами сформулированы следующие правила прогнозирования:

1. Если послеоперационный утренний АКТГ менее 7 пг/мл и/или послеоперационный утренний кортизол менее 123 нмоль/л, то пациент с вероятностью 99% [97%; 100%] будет иметь ремиссию в течение 1 года и с вероятностью 86% [80%; 91%] будет иметь ремиссию в течение 3 лет.

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

Правила №2 и №3 прогнозируют ремиссию в течение 3 лет и более с примерно равной эффективностью, при этом правило №2 существенно проще в применении, хотя и обладает недостаточно высокими другими операционными характеристиками. Прогнозирование рецидива возможно только с помощью математической модели, более сложной в практическом применении.

На основании разработанного правила прогнозирования на 1 год, выявленных сроков рецидивирования в первый год после операции (см. раздел 3.1), а также учитывая наличие у пациентов множественных осложнений гиперкортицизма, можно предложить следующий алгоритм персонализированного ведения пациента после операции (рис. 23):

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.

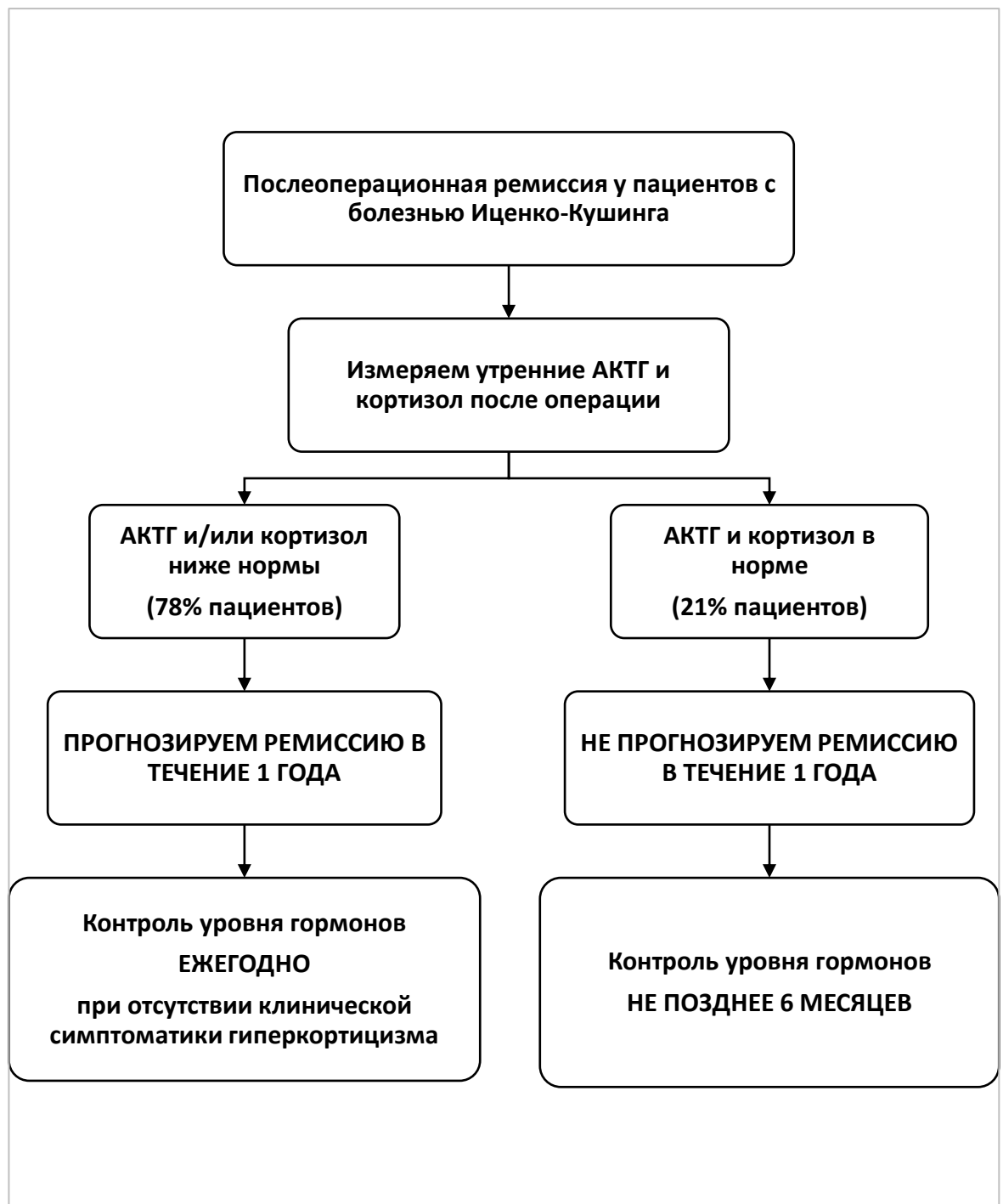


Рисунок 23. Алгоритм персонализированного ведения пациентов с БИК после успешной первичной трансназальной аденомэктомии в зависимости от прогноза ремиссии заболевания

3.10. Клинические случаи

Приводим клинические случаи, которые демонстрируют работоспособность предложенных нами правил прогнозирования по различным сочетаниям уровней АКТГ и кортизола.

Клинический случай № 1

Пациентка М., 39 лет, госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на выпадение волос на голове, интенсивный рост волос на спине, лице, общую слабость, слабость в ногах, увеличение размера живота, наличие стрий и гнойничковых высыпаний на теле; повышение АД до максимальных цифр 220/120 мм. рт. ст., отеки нижних конечностей, бессонницу, повышение гликемии до 23 ммоль/л; болезненность по ходу ребер с правой стороны, ухудшение зрения, склонность к образованию гематом.

Вышеуказанные жалобы появились 4 года назад после родов. По результатам обследования отмечено повышение уровня свободного кортизола в суточном анализе мочи до 3291 нмоль/сут., нарушенный ритм секреции АКТГ и кортизола (утро/вечер) (АКТГ - 91/60 пг/мл, кортизол - 1092/734 нмоль/л). МДП отрицательная, БДП положительная. По данным МРТ головного мозга выявлена микроаденома гипофиза 9 мм.

Больной с установленным центральным генезом гиперкортицизма была проведена трансназальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде диагностирована надпочечниковая недостаточность (кортизол - 51 нмоль/л, АКТГ - 9 пг/мл), была назначена заместительная терапия глюкокортикоидами. Поскольку кортизол <123 нмоль/л и АКТГ >7 пг/мл, то в соответствии с предложенным нами правилом прогнозирования если один из гормонов имел пониженное значение относительно отрезных точек, пациент должен с вероятностью 99% иметь ремиссию минимум в течение года после операции.

Действительно, в течение последующих 2 лет у пациентки была ремиссия, рецидив был диагностирован почти через 3 года после оперативного лечения.

Клинический случай № 2

Пациент К., 26 лет, госпитализирован в отделение нейроэндокринологии и остеопатий «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на прибавку в весе, появление стрий багрового цвета на животе, бедрах, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, округление лица, выраженную слабость. Длительность заболевания от начала первых симптомов установления диагноза до составила 2 года.

По результатам обследования: суточный ритм секреции (утро/вечер) кортизола 926/539 нмоль/л и АКТГ 222/153 пг/мл, свободный кортизол в суточной моче 421 нмоль/сут, МДП отрицательная, БДП положительная. По данным МРТ головного мозга - микроаденома гипофиза.

Пациенту с БИК было проведено нейрохирургическое лечение - эндоскопическая трансназальная аденомэктомия. На вторые сутки после операции развились клинические признаки надпочечниковой недостаточности. По данным гормонального анализа крови кортизол-178 нмоль/л, АКТГ-1 пг/мл), пациенту была назначена терапия глюкокортикоидами. В соответствии с предложенными нами правилами прогнозирования кортизол >123 нмоль/л, АКТГ <7 пг/мл., у пациента с вероятностью 99% прогнозировалась ремиссия в течение года, с вероятностью 86% - в течение 3 лет. Действительно, после операции прошло более 10 лет, и у пациента у пациента сохраняется ремиссия заболевания. Гормонально-заместительная терапия была отменена через 2 года после операции.

Клинический случай № 3

Пациентка В., 52 лет, госпитализирована в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на повышение АД до 200/110 мм. рт. ст., сухость во рту, общую слабость, утомляемость, гиперемия лица, увеличение массы тела, повышение гликемии в течение дня до 10 ммоль/л. Длительность заболевания составила 7 лет.

По результатам обследования: суточный ритм секреции (утро/вечер) кортизола 524/413 нмоль/л и АКТГ 64/61 пг/мл, свободный кортизол в суточной моче 810 нмоль/сут, свободный кортизол в вечерней слюне-14 нмоль/л, малая дексаметазоновая проба отрицательная, БДП отрицательная. По данным МРТ головного мозга микроаденома 3 x 7 мм. В связи с отрицательной БДП для подтверждения генеза заболевания проведен селективный забор крови из нижних каменистых синусов, по результатам которого подтвержден центральный генез гиперкортицизма.

Была проведена эндоскопическая трансназальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде по результатам гормонального анализа кортизол - 202 нмоль/л, АКТГ - 14 пг/мл. Поскольку оба гормона имеют концентрации выше нижней границы референсного диапазона, то в соответствии с предложенным нами правилом у пациента отдаленная ремиссия маловероятна. Действительно, через год после операции у пациентки развился рецидив заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ведущих методов лечения болезни Иценко-Кушинга является нейрохирургическое удаление опухоли. Эффективность современных эндоскопических вмешательств может достигать 90%. Однако, несмотря на такую высокую эффективность, у значительной части пациентов развивается рецидив болезни в разные сроки после операции. В ряде работ изучали факторы, ассоциированные с развитием рецидива либо сохранением ремиссии БИК после эндоскопической аденомэктомии - пол, возраст, длительность заболевания, размер аденомы при ее визуализации, многочисленные гормональные показатели [12, 23, 57, 75, 88, 111]. Выявлено, что ряд вышеперечисленных факторов, в том числе утренние послеоперационные концентрации АКТГ и кортизола, являются предикторами рецидива/ремиссии, однако единого мнения о комплексе предикторов до настоящего времени не сложилось. Противоречивость результатов, приводимых в литературе, были поводом для настоящего исследования, в которое вошли вышеуказанные предикторы.

Наши результаты сопоставимы с результатами других исследований в отношении того, что факторами предикции рецидива являются утренние уровни АКТГ и кортизола [12, 24, 32, 36, 45, 62, 65]. По данным ряда исследователей разные послеоперационные уровни утреннего кортизола прогнозируют ремиссию у пациентов с БИК - ниже 1,8 - 2 мкг/дл (50-55 нмоль/л) [22, 32, 36, 62, 75, 81], ниже 3 мкг/дл (84 нмоль/л) [37, 42, 45], ниже 100 нмоль/л [12, 25], ниже 138 нмоль/л [57, 108], ниже 157 нмоль/л [121], ниже 189 нмоль/л [48], ниже 205 нмоль/л [118]. В нашем исследовании оптимальной отрезной точкой оказалась 123 нмоль/л: вероятность рецидива в 5 раз выше при значениях кортизола ≥ 123 нмоль/л, чем при кортизоле < 123 нмоль/л. Аналогично с отрезными точками для АКТГ: разными авторами предлагались точки 5 пг/мл [65, 73], 5,9 пг/мл [24], 10 пг/мл [12]. Ряд авторов не считали АКТГ предиктором рецидива [57, 61, 76]. В нашей работе оптимальной

оказалась отрезная точка 7 пг/мл: вероятность рецидива при значениях $АКТГ \geq 7$ пг/мл в 6 раз выше, чем при $АКТГ < 7$ пг/мл.

Влияние на вероятность рецидива таких факторов как пол, возраст, длительность заболевания нами не выявлено, как и у других авторов [12, 32, 65, 73, 77, 87, 119, 123].

Каждый из двух показателей – кортизол (утро) и АКТГ (утро) в раннем послеоперационном периоде - можно было бы использовать для прогнозирования рецидива, однако их значения в значительной доле случаев (41%) противоречивы, что препятствует практическому применению каждого (любого) из них отдельно. Другими исследователями ранее также не предлагался какой-либо способ использования этих показателей как инструментов прогноза. В связи с этим нами был проведен поиск возможных правил прогнозирования рецидива на основе анализа сочетаний уровней этих двух гормонов. В результате были построены правила прогнозирования рецидива в срок 1 год и 3 года по этим двум показателям: при пониженном уровне хотя бы одного из двух гормонов прогнозируется ремиссия в течение 1 года с ПЦОР 99%, в течение 3 лет – с ПЦОР 86%. Несмотря на высокую ПЦОР, эти правила обладают низкими значениями чувствительности, специфичности и ПЦПР, в связи с чем далее с целью поиска более точного правила был проведен многомерный анализ ряда прогностических факторов, потенциально совместно влияющих на возникновение рецидива. В результате была разработана высокоэффективная математическая модель (искусственная нейронная сеть), являющаяся хорошим методом прогнозирования рецидива в 3-летний срок после трансназальной аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Показатели точности этой модели приведены в таблице 20. Вместе с тем, ПЦОР модели не превышает таковую для простых правил на основе анализа двух гормонов, а ее практическое использование принципиально сложнее (требовалось бы обращение к программному калькулятору), в связи с чем было решено включить в алгоритм

персонализированного ведения пациентов простое правило, основанное на анализе утренних уровней АКТГ и кортизола в послеоперационном периоде.

Таким образом, на основе разработанных правил впервые предложен алгоритм персонализированного ведения пациентов, подвергшихся нейрохирургическому лечению по поводу БИК.

В ходе интраоперационного исследования изучалась возможность прогнозирования тотальности удаления опухоли, и были измерены концентрации АКТГ и кортизола для оценки возможности их применения как предикторов. Различий этих гормонов в группах с послеоперационной ремиссией и ее отсутствием выявить не удалось, возможно в связи с малым числом наблюдений персистенции ($n=4$).

Ограничения исследования

В интраоперационном исследовании количество участников с отсутствием ремиссии было слишком малым, и возможно в связи с этим оценка прогностической ценности уровней гормонов в отношении эффективности операции была безрезультатной.

Исследование является ретроспективным, поэтому нельзя исключить историческое смещение в оценке лабораторных показателей.

С ретроспективным дизайном связано и значительное количество пропусков в данных, не позволившее включить в многомерный анализ, в частности, такой перспективный предиктор как вечерний уровень АКТГ в раннем послеоперационном периоде, поскольку при многомерном анализе исключаются наблюдения с пропусками.

С частью пациентов, первоначально запланированных для включения в исследование, связаться не удалось, и соответственно невозможно было подтвердить или опровергнуть ремиссию заболевания в трехлетний период наблюдения, что привело к ограничению объема выборки. При этом относительно низкая скорость возникновения изучаемых событий (рецидивов) определяет необходимость весьма длительного сбора данных для получения

большого числа позитивных случаев, и хотя в данном исследовании используются данные за 11 лет наблюдений, этого все же не вполне достаточно для построения высокоэффективных многомерных моделей. Перечисленные ограничения не позволили получить еще более эффективную математическую модель, т.к. продуктивность многомерного анализа принципиально зависит от объема выборки.

Направления дальнейших исследований

- 1) В целях разработки способа интраоперационного прогнозирования успешности операции рекомендуется продолжить сбор наблюдений с целью получения достаточного количества случаев с неуспешными операциями.
- 2) Целесообразен дальнейший сбор данных о пациентах, прооперированных после 2014 г., с целью увеличения объема выборки катamnестического наблюдения, что позволит в дальнейшем построить более эффективные прогностические правила для реализации персонализированного ведения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены предикторы рецидива болезни Иценко-Кушинга после успешной трансназальной аденомэктомии, включавшие в себя до- и послеоперационные данные. Выявлено, что отдельно каждый из таких показателей, как пол, возраст, длительность заболевания, данные МРТ головного мозга, дооперационные значения гормонов (утренние и вечерние концентрации АКТГ и кортизола, свободный кортизол в слюне, свободный кортизол в суточной моче) не ассоциирован с вероятностью возникновения рецидива или сохранения ремиссии заболевания. В то же время послеоперационные концентрации утренних АКТГ и кортизола статистически значимо связаны с вероятностью возникновения рецидива в течение 3 лет после трансназальной аденомэктомии. Для поиска оптимальных отрезных точек в отношении прогноза рецидива был выполнен ROC-анализ, по результатам которого такими точками оказались 7 пг/мл для АКТГ (утро) и 123 нмоль/л для кортизола (утро).

Прогноз рецидива либо ремиссии отдельно по уровням АКТГ и кортизола построить оказалось невозможно, т.к. их значения в значительной части случаев диссоциированы относительно отрезных точек. В связи с этим нами были проанализированы сочетания их уровней и построены правила для прогнозирования ремиссии в течение 1 года и 3 лет после операции (см. табл. 17, 18). Правила имеют высокие значения ПЦОР – 99% и 86%, однако в то же время имеют низкие показатели ПЦПР, поэтому нами также была предпринята попытка построения более эффективной многомерной математической модели прогнозирования рецидива БИК. Построенная искусственная нейронная сеть действительно обладает высокой ПЦПР (85%) и включает в качестве предикторов следующие параметры: пол пациента, возраст, длительность заболевания, данные МРТ головного мозга, утренние концентрации АКТГ и кортизола после операции. Оценки эффективности трех моделей приведены в таблице 20. Хотя ИНС обладает более высокими

значениями общей точности, специфичности и ПЦПР, простые модели имеют сравнимые ПЦОР, что и предлагается использовать на практике для персонализированного послеоперационного ведения пациентов (см. рис. 23 - алгоритм).

Интраоперационные предикторы наступления ранней послеоперационной ремиссии БИК (тотальности удаления опухоли) установить не удалось вероятнее всего из-за малого размера выборки пациентов с отсутствием ремиссии.

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:

- a.** 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;
- b.** 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;
- c.** При возобновлении у больного симптомов гиперкортицизма необходимо незамедлительное обращение пациента в специализированный стационар.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

БДП – большая дексаметазоновая проба

БИК – болезнь Иценко-Кушинга

ДГЭА – дигидроэпиандростерон

ДГЭА-С – дигидроэпиандростерон-сульфат

ДИ – доверительный интервал

ИНС – искусственная нейронная сеть

ИХЛА – иммунохемилюминисцентный анализ

КРГ – кортиколиберин

МДП – малая проба с дексаметазоном

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МСП – многослойный персептрон

НКС – нижний каменистый синус

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

С – специфичность

ТМО – твердая мозговая оболочка

Ч – чувствительность

ЭГ – эндогенный гиперкортицизм

ROC - операционная кривая теста (receiver operator curve)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арапова С.Д., Григорьев А.Ю. Результаты нейрохирургического лечения. В кн.: Болезнь Иценко–Кушинга // Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2011. – С. 215–235.
2. Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Реброва О.Ю., Ширяева Т.Ю. Математические модели для прогнозирования конечного роста и его коэффициента стандартного отклонения у детей с дефицитом гормона роста российской популяции // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 282—290. doi: 10.14341/probl2017635282-290
3. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н. Эндоскопическая хирургия аденом гипофиза (практическое руководство для врачей) // Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова. – М.: УП Принт, 2011.
4. Григорьев А.Ю. Осложнения в ранние сроки после операции у больных с аденомами гипофиза: Дис. канд. мед. наук. - Москва; 2003.
5. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменистых синусов в России (клиническое наблюдение) // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – №6. – С. 11–16. doi: 10.14341/probl200955611-16
6. Жимирикина М.Л., Александров А.А., Марова Е.И. Гиперкортицизм: заболеваемость, смертность и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. — 2007. — №5. — С. 14—16
7. Кадашев Б.А. Показания к различным методам лечения аденом гипофиза: Дис. на соискание докт. мед. наук. – Москва; 1992.
8. Кондаков Е.Н. Закладные камни нейрохирургии. – С-П.: Л-принт, 2016.
9. Марова Е.И., Арапова С.Д., Манченко О.В. Достижения в лечении болезни Иценко–Кушинга. В кн.: Избранные лекции по эндокринологии // Под ред. Аметова А.С. – М., 2009. – С. 196–216.

10. Марова Е.И., Арапова С.Д., Жимирикина М.Л., Роживанов Р.В.. Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга. В кн.: болезнь Иценко-Кушинга // Под ред. академика Дедова И.И. – М., 2011. – С. 141–173.
11. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение (практическое руководство для врачей) // Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.; 2012. — С. 22-32.
12. Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., Григорьев А.Ю., Лапшина А.М., Мельниченко Г.А. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко–Кушинга // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10. – No4. – С. 20–30. doi: 10.14341/serg2016420-30
13. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – No2. – С. 55–77. doi.org/10.14341/probl201561255-77
14. 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. – No1. – С.28–37. doi: 10.14341/serg2017128-37
15. 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. – No2. – С.70–80. doi: 10.14341/serg9761
16. Реброва О.Ю. Применение методов интеллектуального анализа данных для решения задачи медицинской диагностики // Новости искусственного интеллекта. — 2004. — No3. — С. 76-80.

17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2003.
18. Российские клинические рекомендации. Эндокринология // Под ред. акад. РАН И.И. Дедова, акад. РАН Г.А. Мельниченко. — М.: Издательская группа «Гэотар - Медиа», 2016.
19. Хандаева П.М., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Воронцов А.В., Григорьев А.Ю., Воронкова И.А., Лапшина А.М., Ситкин И.И., Мельниченко Г.А. Оценка исходов нейрохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга в зависимости от наличия визуализации аденомы при МРТ. Пятилетнее наблюдение // Проблемы Эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – №5. – С.276–281. doi: 10.14341/probl2017635276-281
20. Титова В.И. Больница Красного Креста вчера, сегодня. – Владимир : «Транзит-икс», 2004
21. Abdelmannan D, Chaiban J, Selman WR, Arafah BM. Recurrences of ACTH-secreting adenomas after pituitary adenomectomy can be accurately predicted by perioperative measurements of plasma ACTH levels // J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1458-1465. doi: 10.1210 / jc.2012-3910
22. AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Peri-operative management of Cushing's disease // Rev Endocr Metab Disord. 2010; 11(2): 127-34. doi: 10.1007/s11154-010-9140-6
23. Abu Dabrh AM, Singh Ospina NM, Al Nofal A, Farah WH, Barrionuevo P, Sarigianni M, Mohabbat AB, Benkhadra K, Carranza Leon BG, Gionfriddo MR, Wang Z, Mohammed K, Ahmed AT, Elraiyah TA, Haydour Q, Alahdab F, Prokop LJ, Murad MH. Predictors of biochemical remission and recurrence after surgical and radiation treatments of Cushing disease: a systematic review and meta-analysis // Endocr Pract. 2016; 22(4): 466-75. doi: 10.4158/EP15922.RA

24. Acebes JJ, Martino J, Masuet C, Montanya E, Soler J. Early post-operative ACTH and cortisol as predictors of remission in Cushing's disease // *Acta neurochirurgica* 2007; 149(5). doi: 10.1007/s00701-007-1133-1
25. Alahmadi H, Cusimano MD, Woo K, Mohammed AA, Goguen J, Smyth HS, Macdonald RL, Muller PJ, Horvath E, Kovacs K. Impact of technique on Cushing disease outcome using strict remission criteria // *The Canadian journal of neurological sciences*. 2013; 40(3): 334-341. doi: 10.1017/s031716710001427x
26. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin I, et al: Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study // *Eur J Endocrinol* 168: 639–648, 2013 doi: 10.1530/EJE-12-0921
27. Alwani RA, de Herder WW, van Aken MO, van den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AHG, et al: Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease // *Neuroendocrinology*. 2010; 91: 169–178. doi: 10.1159/000258677
28. Ammini AC, Bhattacharya S, Sahoo JP, Philip J, Tandon N, Goswami R, Jyotsna VJ, Khadgawat R et al. Cushing's disease: results of treatment and factors affecting outcome // *Hormones (Athens)*. 2011; 10(3): 222–229
29. Aranda G, Enseñat J, Mora M, Puig-Domingo M, Martínez de Osaba MJ, Casals G, et al: Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up // *Pituitary*. 2015; 18: 142–149. doi: 10.1007/s11102-014-0567-8
30. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Oldfield EH, Loriaux DL, Cutler GB Jr: The corticotropin-releasing hormone test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 906–913. doi: 10.1210/jcem-65-5-906
31. Ayala A, Manzano AJ. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery // *J Neurooncol*. 2014; 119(2): 235–242 doi: 10.1007/s.11060-014-1508-0

32. Bansal P, Lila A, Goroshi M, Jadhav S, Lomte N, Thakkar K, Goel A, Shah A, Sankhe S, Goel N, Jaguste N, Bandgar T, Shah N. Duration of post-operative hypocortisolism predicts sustained remission after pituitary surgery for Cushing's disease // *Endocr Connect*. 2017; 6(8): 625-636. doi: 10.1530/EC-17-0175
33. Barbetta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B. Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing's disease // *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 143: 477-482. doi: 10.1007/S007010170077
34. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23(5): 607-23. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.001
35. Bigos ST, Somma M, Rasio E, et al. Cushing's disease: management by transsphenoidal pituitary microsurgery // *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50(2): 348–354. doi: 10.1210/jcem-50-2-348
36. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement // *Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2454-2462. doi: 10.1210/jc.2007-2734
37. Blevins LS, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(1): 63–67. doi: 10.1210/jcem.83.1.4525
38. Blevins LS, Sanai N, Kunwar S, Devin JK. An approach to the management of patients with residual Cushing's disease // *J Neurooncol*. 2009; 94(3): 313–319. doi: 10.1007 / s11060-009-9888-2
39. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group // *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 3114–3120 doi: 10.1210 / jcem.80.11.7593411

40. Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. Report of 100 cases // *J Neurosurg.* 1983; 59(2): 195–200. doi: 10.3171/jns.1983.59.2.0195
41. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome // *Lancet.* 2001; 357: 783-791. doi: 10.1016 / S0140-6736 (00)04172-6
42. Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, Corsello S, Lovicu RM, De Menis E, Trimarchi F and Ambrosi B. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas // *Italy European Journal of Endocrinology.* 2003; 149(3): 195–200. doi: 10.1530/eje.0.1490195
43. Castinetti F, Martinie M, Morange I, Dufour H, Sturm N, Passagia JG, et al: A combined dexamethasone desmopressin test as an early marker of postsurgical recurrence in Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1897–1903, 2009 doi: 10.1210/jc.2008-2234
44. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? // *Clin Endocrinol.* 2001; 54(5): 617– 626. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001-01261.x
45. Chen JC, Amar AP, Choi S et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test // *Neurosurg.* 2003; 98: 967–973. doi: 10.3171/jns.2003.98/5/0967
46. Ciric I, Zhao JC, Du H, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients // *Neurosurgery.* 2012; 70(1): 70 – 80. doi: 10.1227 / NEU.0b013e31822dda2c
47. Colombo P, Dall'Asta C, Barbetta L, Re T, Passini E, Faglia G, et al: Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease // *Eur J Endocrinol.* 2000; 143: 227–234. doi: 10.1530/eje.0.1430227
48. Costenaro F, Rodrigues TC, Rollin GA, et al. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol

- dynamics // Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80(3): 411-418. doi: 10.1111/cen.12300
49. Czirják S., Bezzegh A., Gál A., et al. Intra- and postoperative plasma ACTH concentrations in patients with Cushing's Disease cured by transsphenoidal pituitary surgery // Acta Neurochir (Wien). 2002; 144(10): 971-977. doi: 10.1007/s00701-002-0984-8
 50. Dall'asta C, Barbetta L, Bonavina L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B: Recurrence of Cushing's disease preceded by the reappearance of ACTH and cortisol responses to desmopressin test // Pituitary. 2004; 7(3): 183–188. doi: 10.1007/s1102-005-0425-9
 51. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, Diallo A, Laws ER JR. Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome // J Neurosurg. 2005; 103(5): 825-830. doi: 10.3171 / jns.2005.103.5.0825
 52. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series // Neurosurgery. 2008; 62(5): 1006 –1015. doi: 10.1227/01.neu.0000325862.83961.12
 53. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery // J Neurosurg. 2002; 97(6): 1343–1349. doi: 10.3171/jns.2002.97.6.1343
 54. Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W, et al. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region // Eur J Endocrinol. 2014; 170(2): 283–292. doi: 10.1530 / eje-13-0634
 55. Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA, Han J, Laws ER. A brief history of endoscopic transsphenoidal surgery— from Philipp Bozzini to the First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery // Neurosurg Focus. 2005; 19 (6). doi: 10.3171/foc.2005.19.6.4

56. El Asmar N, Rajpal A, Selman WR, Arafah BM. The value of perioperative levels of ACTH, DHEA, and DHEA-S and tumor size in predicting recurrence of Cushing Disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(2): 477-485. doi: 10.1210/jc.2017-01797
57. Esposito F, Dusick Joshua R, Cohan P, et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's Disease // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006; 91(1): 7–13. doi10.1210/jc.2005-1204
58. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach // *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 40(4): 479-484. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x
59. Fahlbusch R, Buchfelder M, Müller OA. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *J Roy Soc Med.* 1985; 79: 262–269. doi: 10.1177/014107688607900504
60. Ferone D, Pivonello C, Vitale G, Zatelli MC, Colao A, Pivonello R. Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease // *Endocrine.* 2014; 46(2): 181-98. doi: 10.1007/s12020-013-0098-5
61. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L; American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease // *Endocr Pract.* 2016; 22(12): 1436-1448. doi: 10.4158 / EP161512.DSCR
62. Galiana PA, Montañana CF, Riesgo Suárez PA, et al. Predictors of long-term remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease // *Endocrinología y Nutrición.* 2013; 60(8), 475-482 doi: 10.1016/j.endonu.2012.09.009
63. Giordano R, Picu A, Bonelli L, Balbo M, Berardelli R, Marinazzo E, et al: Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68: 935–941. doi: 10.1111/j1365-2265.2007.03141.x

64. Graham KE, Samuela MH, Raff H, Barnwell SL, Cooc DM. Intraoperative adrenocorticotropin levels during transsphenoidal surgery for Cushing's disease do not predict cure // *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1776–1779 doi: 10.1210/jcem.82.6.4005
65. Hameed N, Yedinak CG, Brzana J, et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience // *Pituitary.* 2013; 16: 452–458, 2013 doi: 10.1007/s11102-012-0455-z
66. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(12): 6348 – 6357. doi: 10.1210/jc.2003-032180
67. Handelsmann, Horsley V: Preliminary note on experimental investigations on the pituitary body. // *Br Med J.* 1911; 2 (2653): 1150–1151.
68. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. // *Advneuro.* 1976; 15: 261-273
69. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): 1194 –1201. doi: 10.1210/jc.2011-2957
70. Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Muller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years // *J Neurosurg.* 2008; 108(1): 9 –18. doi: 10.3171/JNS/2008/108/01/0009
71. Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(2): 440 – 448. doi: 10.1210/jcem.84.2.5465
72. Jagannathan J, Smith R, Devroom HL, et al. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease // *J Neurosurg.* 2009; 111: 531–539. doi: 10.3171/2008.8.JNS08339

73. Johnston PC, Kennedy L, Hamrahian AH, Sandouk Z, Bena J, Hatipoglu B, Weil RJ. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: the Cleveland clinic experience // *Pituitary*. 2017; 20(4): 430-440. doi: 10.1007/s11102-017-0802-1.
74. Kim JH, Shin CS, Paek SH. et al. Recurrence of Cushing's disease after primary transsphenoidal surgery in a university hospital in Korea // *Endocr J*. 2012; 59(10): 881-8. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0109
75. Krikorian A, Abdellmannan D, Selman WR, Arafah BM. Cushing disease: use of perioperative serum cortisol measurements in early determination of success following pituitary surgery // *Neurosurg Focus* 2007; 23 (3): E6. doi: 10.3171/FOC-07/09/E6
76. Kuo CH, Shih SR, Li HY, Chen SC, Hung PJ, Tseng FY, Chang TC. Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease // *J Formos Med Assoc*. 2017; 116 (6): 441-447. doi: 10.1016 / j.jfma.2016.08.008
77. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3): 1022-30. doi: 10.1210/jc.2012-2893
78. Lamberts SW, de Lange SA, Stefanko SZ. Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or the intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion // *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54(2): 286 –291. doi: 10.1210/jcem-54-2-286
79. Le Marc'hadour P, Muller M, Albarel F, Coulon AL, Morange I, Martinie M, Gay E, Graillon T, Dufour H, Conte-Devolx B, Chabre O, Brue T, Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison // *Clinical Endocrinology* 2015; 83(2): 216-22. doi: 10.1111/cen.12739

80. Lindholm J., Juul S., Jorruensen J.O. et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(1): 117-23. doi: 10.1210/jcem.86.1.7093
81. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, Nieman LK. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 2057-64. doi: 10.1210/jc.2011-0456
82. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery // *Neurosurg Focus.* 2007; 23(3): E8. doi: 10.3171 / foc.2007.23.3.10
83. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH: Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management // *J Neurosurg.* 2017; 126(2): 404-417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152
84. Losa M, Bianchi R, Barzaghi R, Giovanelli M, Mortini P: Persistent adrenocorticotropin response to desmopressin in the early postoperative period predicts recurrence of Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 94 (9): 3322–3328, 200 doi: 10.1016/s0084-3741(10)79576-7
85. Losa M, Mortini P, Dylgjeri S, Barzaghi R, Franzin A, Mandelli C, et al: Desmopressin stimulation test before and after pituitary surgery in patients with Cushing's disease // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55: 61–68. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01324.x
86. Malerbi DA, Mendonça BB, Liberman B, Toledo SP, Corradini MC, Cunha-Neto MB, et al: The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 38: 463–472. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb00341.x
87. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases // *Ann Intern Med.* 1988; 109: 487–493 doi: 10.7326 / 0003-4819-109-6-487

88. McCance DR, Besser M, Atkinson AB. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Jan. 44(1): 1-6. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.614436.x
89. McCance DR, Gordon DS, Fannin TF, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, et al. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 38: 79–86. doi: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb00976.x
90. McLaughlin N, Kassam AB, Prevedello DM, Kelly DF. Management of Cushing's disease after failed surgery—a review // *Can J Neurol Sci*. 2011; 38(1): 12–21.
91. Mehta GU, Lonser RR, Oldfield EH. The history of pituitary surgery for Cushing disease // *J Neurosurg*. 2012; 116: 261–268. doi: 10.3171/2011.8.jns102005
92. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome // *Lancet*. 2006; 367(9522): 1605–1617. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68699-6
93. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states // *Endocr Rev*. 1998; 19: 647-672. doi: 10.1210 / edrv.19.5.0346
94. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5): 1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
95. Orth DN. Cushing's syndrome // *N Engl J Med*. 1995; 332: 791-803. doi: 10.1056 / NEJM199503233321207
96. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery // *J Clin Endocr Metab*. 2008; 93(2): 358-362. doi: 10.1210/jc.2007-2013
97. Pendharkar AV, Sussman ES, Ho AL, Hayden Gephart MG, Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment // *Neurosurg Focus*. 2015; 38(2): E13. doi: 10.3171/2014.10

98. Pereira A, van Aken MO, Dulken HV, et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. 2003; 88(12): 5858-64. doi: 10.1210/jc.83.1.2003-030751
99. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence // *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(6): 227-239. doi: 10.1530/EJE-14-0883
100. Pettersen J, Halvorsen H, Evang JA, Roning P, Hol K, Bollerslev J, Berg-Johnsen J, Helseth E. Low immediate postoperative serum-cortisol nadir predicts the short-term, but not long-term, remission after pituitary surgery for Cushing's disease // *BMC Endocrine Disorders*. 2015; 15: 62. doi: 10.1186/s12902-015-0055-9.
101. Pimentel-Filho FR, Cukiert A, Miyashita F, Huayllas MKP, Knoepfelmacher M, Salgado LR, Liberman B. Adrenocorticotropin levels do not change during early recovery of transsphenoidal surgery for ACTH-secreting pituitary tumors // *Journal of Endocrinological Investigation*. 2001; 24(2), 83–87. doi:10.1007/bf03343818
102. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37(1): 135–149. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.010
103. Pivonello R, Monica De Leo M, Cozzolino A, et al. The treatment of Cushing's Disease // *Endocrine Reviews*. 2015; 36(4): 385–486, 2015. doi: 10.1210/er.2013-1048
104. Prevedello DM, Doglietto F, Jane JA Jr, Jagannathan J, Han J, Laws ER Jr. History of endoscopic skull base surgery: its evolution and current reality // *J Neurosurg*. 2007; 107(1):206-13. doi: 10.3171/JNS-07/07/0206
105. Prevedello DM, Pouratian N, Sherman J, et al. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary

- magnetic resonance imaging // J Neurosurg. 2008; 109(4): 751–759. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0751
106. Rees DA, Hanna FW, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission // Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 56(4): 541–551. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x
 107. Rollin G, Ferreira NP, Czepielewski MA. Prospective evaluation of transsphenoidal pituitary surgery in 108 patients with Cushing's disease // Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007; 51(8):1355–1361. doi: 10.1590 / S0004-27302007000800022
 108. Rollin GA, Ferreira NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease // J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 1131–1139 doi: 10.1210 / jc.2003-031170
 109. Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, et al: Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease // Clin Endocrinol (Oxf) 69: 117– 122, 2008 doi: 10.1111/j13652265.2007.03168.x
 110. Rosner B., Fundamentals of Biostatistics, 6th Ed., 2006
 111. Rutkowski MJ, Breshears JD, Kunwar S, Aghi MK, Blevins LS. Approach to the postoperative patient with Cushing's disease. Pituitary. 2015; 18(2): 232-7. doi: 10.1007/s11102-015-0644-7
 112. Salem V, Dhillon WS, Meeran K, Donaldson M, Martin NM: Dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone-stimulation test does not reliably diagnose or predict recurrence of Cushing disease // Clin Chem. 2010; 56: 1031–1034. doi: 10.1373/clinchem.2010.143263
 113. Salenave S, Gatta B, Pecheur S, et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas // J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(7): 3371–3376. doi: 10.1210/jc.2003-031908

114. Salmon PM, Loftus PD, Dodd RL, Harsh G, Chu OS, Katznelson L. Utility of Adrenocorticotrophic hormone in assessing the response to transsphenoidal surgery for Cushing's Disease // *Endocr Pract.* 2014; 20: 1159-1164. doi: 10.4158/EP.0.14140.OR
115. Schmidt RF, Choudhry OJ, Takkellapati, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Hermann Schloffer and the origin of transsphenoidal pituitary surgery // *Neurosurg Focus.* 2012; 33(2): E5. doi: 10.3171/2012.5.FOCUS12129
116. Schrell U, Fahlbusch R, Buchfelder M, Riedl S, Stalla GK, Müller OA. Corticotropin-releasing hormone stimulation test before and after transsphenoidal selective microadenomectomy in 30 patients with Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 1150–1159. doi: 10.1210/jcem-64-6-1150
117. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients // *Neurosurgery.* 2002; 51(1): 57– 61. doi: 10.1210/er.2013-1048
118. Simmons N, Alden T, Thorner M, Laws EJ. Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for Cushing disease // *J Neurosurg.* 2001; 95(1): 1-8. doi: 10.3171/jns.2001.95.1.0001
119. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M: Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2647–2652. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675592
120. Srinivasan L, Laws ER, Dodd RL, Monita MM, Tannenbaum CE, Kirkeby KM, Chu OS, Harsh GR, Katznelson L. The dynamics of post-operative plasma ACTH values following transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *Pituitary.* 2011; 14 (4): 312–317. doi: 10.1007/s11102-011-0295-2
121. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission // *Neurosurgery.* 2013; 72(2): 240-7; discussion 247. doi: 10.1227/NEU.0b013e31827b966a

122. Tagliaferri M, Berselli ME, Loli P. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease // *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986; 113(1): 5–11.
123. Tahir AH, Sheeler LR. Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery // *Arch Intern Med*. 1992; 152: 977–981
doi:10.1001/archinte.1992.00400170067013
124. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease // *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(5): 279-89. doi: 10.1038/nrendo.2011.12
125. Tyrrell JB, Brooks RM, Fitzgerald PA, Cofoid PB, Forsham PH, Wilson CB. Cushing's disease. Selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas // *N Engl J Med*. 1978; 298(14): 753–758. doi: 10.1056/NEJM197804062981401
126. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, Giralaldi FP, Losa M, Mortini P, Hayden D, Cavagnini F, Klibanski A. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 601–610. doi: 10.1210/jc.2009-1672
127. Valéro R, Vallette-Kasic S, Conte-Devolx B, Jaquet P, Brue T: The desmopressin test as a predictive factor of outcome after pituitary surgery for Cushing's disease // *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 727–733. doi: 10.1530/eje.0.1510727
128. Dufour H, Mugnier M, Trouillas J, Valdes-Socin H, Caron P, Morange S, Girard N, Grisoli F, Jaquet P, Brue T. Markers of tumor invasion are major predictive factors for the long-term outcome of corticotroph microadenomas treated by transsphenoidal adenomectomy // *Eur J Endocrinol*. 2000; 143(6): 761-8. doi: 10.1530/eje.0.1430761
129. van Aken MO, de Herder WW, van der Lely AJ, de Jong FH, Lamberts SW: Postoperative metyrapone test in the early assessment of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47: 145–149. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2541051.x
130. Vassiliadi DA, Balomenaki M, Asimakopoulou A, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. The desmopressin test predicts better than basal cortisol the

- long-term surgical outcome of Cushing's Disease // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(12): 4878-4885. doi: 10.1210/jc.2016-2799
131. Vignati F, Berselli ME, Loi P. Early postoperative evaluation in patients with Cushing's disease: usefulness of ovine corticotropin-releasing hormone test in the prediction of recurrence of disease // *Eur J Endocrinol.* 1994; 130: 235–241. doi: 10.1530/eje.0.1300235
 132. Wagenmakers MA, Boogaarts HD, Roerink SH, et al. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas // *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(3): 329 –337. doi: 10.1530/EJE-13-0325
 133. Wilson CB, Tindal GT, Collins WF. Neurosurgical management of large and invasive pituitary tumors. *Clinical management of pituitary disorders* // 1979; 335-342.
 134. Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Inoshita N, Ito J, Takeuchi Y. Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging // *World Neurosurg.* 2012; 77: 525–532. doi: 10.1016/j.wneu.2011.06.033
 135. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56(1): 25–31. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01444.x
 136. Zada G. Diagnosis and multimodality management of Cushing's disease: a practical review // *Int J Endocrinol.* 2013; 1-7 doi: 10.1155/2013/89378
 137. Zada G, Carmichael JD, Selman WR. Cushing's disease: a century of evolving diagnostics and therapeutics for an often elusive entity // *Neurosurg Focus.* 2015; 38(2): E1. doi: 10.3171/2014.11.FOCUS14788

Приложение 1. Систематический поиск и отбор публикаций о предикторах рецидива и ремиссии

Систематический поиск публикаций выполнялся в ноябре 2018 г. в 2 базах данных – Научной электронной библиотеке (НЭБ, elibrary.ru) и PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Отбор публикаций осуществлялся путем прочтения резюме статей, при необходимости – полных текстов статей.

Всего в 2 базах данных PubMed и НЭБ найдено и отобрано для дальнейшего рассмотрения 22 публикации.

I. Поиск в PubMed и отбор публикаций

Поисковые запросы и результаты отбора:

1) [Predictors[Title/Abstract] AND recurrence[Title/Abstract] AND Cushing's[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract]]

Дата поиска: 07.11.18.

Результаты: найдено 21, релевантных 12.

2) Cushing[Title/Abstract] AND recurrence[Title/Abstract] AND predictors[Title/Abstract]

Дата поиска: 07.11.18.

Результаты: найдено 6, релевантных 3, повторных 2.

3) Cushing[Title] AND recurrence[Title]

Дата поиска: 07.09.18.

Результаты: найдено 11, релевантных 4, повторных 1.

4) Cushing[Title/Abstract] AND predictors[Title/Abstract]

Дата поиска: 07.11.18.

Результаты: найдено 25, релевантных 6, повторных 3.

5) cushing[Title/Abstract] AND predictors[Title/Abstract] AND after[Title/Abstract] AND transsphenoidal[Title/Abstract] AND surgery[Title/Abstract]

Дата поиска: 07.11.18.

Результаты: найдено 9, релевантных 5, повторных 5.

6) Cushing[Title] AND remission[Title]

Дата поиска: 07.11.18.

Результаты: найдено 21, релевантных 4, повторных 4

7) Cushing[Title/Abstract] AND remission[Title/Abstract] AND predictors[Title/Abstract]

Дата поиска: 07.11.18.

Результаты: найдено 10, релевантных 6, повторных 6.

8) predictors[Title/Abstract] AND remission[Title/Abstract] AND cushing[Title/Abstract] AND disease[Title/Abstract] AND after[Title/Abstract] AND transsphenoidal[Title/Abstract] AND surgery[Title/Abstract]

Дата поиска: 12.11.18.

Результаты: найдено 7, релевантных 3, повторных 3.

Всего в БД PubMed найдено и отобрано для дальнейшего рассмотрения 19 публикаций [23, 25, 29, 32, 37, 55, 56, 61, 62, 65, 73, 76, 77, 81, 90, 111, 116, 121, 130].

II. Поиск в Научной электронной библиотеке и отбор публикаций

Поисковые запросы и результаты отбора:

1) [предикторы рецидива болезни Иценко-Кушинга]

Дата поиска: 12.11.18.

Результаты: найдено 22, релевантных 0

2) [рецидив болезни Иценко-Кушинга]

Дата поиска: 12.11.18.

Результаты: найдено 410, релевантных 3

3) [предикторы ремиссии болезни Иценко-Кушинга]

Дата поиска: 12.11.18.

Результаты: найдено 24, релевантных 0

Всего в БД НЭБ найдено и отобрано для дальнейшего рассмотрения 3 публикации [12, 15, 19].

Приложение 2. Функция времени до события (анализ Каплана-Мейера)

Цензурированные случаи помечены знаком +

Номер пациента	Время (дни)	Доля пациентов без рецидива	Стандартная ошибка
286+	5		
323+	5		
342+	6		
329+	7		
318+	7		
344+	7		
282+	7		
263+	7		
268+	7		
265+	8		
337+	8		
308+	8		
310+	8		
316+	8		
333+	8		
326+	8		
305+	8		
330+	8		
307+	8		
345+	9		
340+	9		
328+	9		
298+	9		
297+	9		

327+	10		
271+	10		
301+	10		
284+	10		
270+	10		
306+	11		
312+	11		
322+	11		
264+	11		
272+	11		
280+	11		
289+	11		
317+	11		
319+	11		
275+	12		
300+	12		
267+	12		
309+	13		
292+	13		
303+	13		
334+	13		
290+	13		
314+	13		
291+	14		
336+	14		
321+	14		
296+	14		
313+	14		
348+	15		
269+	15		
331+	17		

347+	18		
343+	20		
349+	34		
299+	35		
302+	39		
293+	122		
20	133	0,996528	0,003466
230+	159		
200	162	0,993043	0,004902
81	180	0,989559	0,005997
67	188	0,986075	0,006914
118	196	0,982590	0,007718
260+	198		
120	200	0,979094	0,008445
294+	201		
259+	201		
228+	205		
220+	209		
52	210	0,975546	0,009130
176	211	0,971999	0,009761
221+	220		
295+	221		
285+	225		
266+	232		
258+	233		
250+	236		
224+	242		
255+	248		
287+	255		
249+	260		
274+	263		

231+	279		
188	281	0,968289	0,010405
341+	306		
288+	309		
128	328	0,964550	0,011016
315+	340		
273+	343		
63	345	0,960782	0,011600
311+	367		
281+	371		
18	372	0,956985	0,012159
233+	372		
240+	373		
22	374	0,953157	0,012699
277+	376		
279+	389		
243+	392		
283+	392		
239+	398		
226+	398		
241+	411		
252+	425		
335+	458		
236+	478		
171	485	0,949169	0,013257
261+	498		
229+	504		
36	512	0,945147	0,013798
223+	519		
304+	523		
225+	533		

257+	545		
219	548	0,941055	0,014332
117	551	0,936964	0,014842
68	561	0,932872	0,015331
227+	562		
238+	572		
70	599	0,928745	0,015809
39	606	0,924617	0,016269
262+	620		
278+	625		
61	628	0,920452	0,016720
248+	637		
17	638	0,916268	0,017160
136	654	0,912084	0,017584
251+	659		
8	671	0,907881	0,017998
253+	682		
88	692	0,903658	0,018403
177	714	0,899436	0,018795
242+	715		
102	726	0,895193	0,019180
234+	727		
254+	728		
69	750	0,890910	0,019560
245+	750		
163	756	0,886606	0,019934
339+	760		
237+	763		
276+	764		
247+	771		
235+	778		

133	792	0,882195	0,020317
15	798	0,877784	0,020688
332+	865		
35	875	0,873351	0,021053
325+	875		
232+	882		
107	888	0,868872	0,021417
1	959	0,864393	0,021769
256+	960		
53	966	0,859891	0,022117
338+	982		
222+	984		
137	1009	0,855341	0,022463
24	1015	0,850792	0,022799
90	1018	0,846242	0,023127
23	1018	0,841692	0,023446
10	1026	0,837143	0,023756
119	1042	0,832593	0,024059
346+	1051		
179	1052	0,828018	0,024358
92	1057	0,823444	0,024649
7	1062	0,818869	0,024933
122	1064	0,814294	0,025210
27	1065	0,809720	0,025480
116	1071	0,805145	0,025744
46+	1099		
164+	1099		
169+	1101		
162+	1102		
71+	1106		
9+	1110		

58+	1112		
12+	1113		
246+	1116		
140+	1122		
201+	1123		
78+	1124		
170+	1127		
174+	1131		
153+	1142		
168+	1150		
43+	1158		
14+	1168		
194+	1180		
195+	1192		
161+	1198		
32+	1203		
13+	1218		
167+	1219		
150+	1232		
187+	1233		
196+	1257		
42+	1260		
74+	1265		
93+	1281		
203+	1295		
202+	1295		
19+	1298		
191+	1302		
175+	1305		
49+	1309		
193+	1316		

125+	1325		
138+	1337		
172+	1338		
185+	1339		
91+	1343		
56+	1343		
30+	1351		
80+	1352		
199+	1353		
79+	1367		
47+	1372		
115+	1379		
211	1412	0,798805	0,026310
26+	1421		
184+	1421		
152+	1425		
192+	1450		
190+	1455		
2+	1486		
64+	1489		
112+	1490		
186+	1491		
25+	1492		
54+	1508		
204+	1511		
65+	1513		
89+	1513		
141+	1517		
205+	1517		
198+	1517		
51+	1526		

60+	1537		
62+	1544		
106+	1552		
154+	1585		
134+	1588		
180+	1590		
197+	1603		
75+	1619		
97+	1652		
215	1658	0,790736	0,027253
173+	1658		
11+	1666		
113+	1687		
189+	1707		
151+	1760		
96+	1761		
148+	1763		
6+	1769		
208+	1791		
41+	1794		
126+	1798		
59+	1801		
5+	1811		
4+	1818		
217	1849	0,781323	0,028508
83+	1849		
155+	1851		
3+	1869		
16+	1874		
214	1876	0,771433	0,029814
127+	1881		

149+	1891		
34+	1909		
181+	1912		
84+	1918		
135+	1923		
213	1952	0,760718	0,031266
111+	1997		
29+	2017		
82+	2023		
55+	2024		
85+	2054		
21+	2058		
320+	2063		
324+	2068		
165+	2112		
44+	2124		
101+	2126		
212	2136	0,748040	0,033216
57+	2139		
28+	2146		
31+	2151		
178+	2165		
33+	2172		
158+	2181		
98+	2189		
37+	2228		
87+	2243		
38+	2255		
40+	2269		
45+	2308		
183+	2334		

210	2337	0,731778	0,036257
216	2345	0,715516	0,038927
114+	2346		
104+	2347		
218	2351	0,698480	0,041561
77+	2351		
48+	2372		
66+	2380		
50+	2402		
244+	2458		
86+	2463		
156+	2464		
76+	2503		
73+	2604		
207+	2612		
72+	2618		
182+	2698		
95+	2725		
129+	2755		
108+	2780		
130	2953	0,671616	0,047864
109+	2979		
100+	3072		
131+	3096		
94+	3202		
209	3234	0,639634	0,055246
121+	3260		
157+	3272		
110+	3289		
103+	3301		
132+	3311		

166+	3327		
99+	3366		
123+	3421		
160+	3551		
144+	3632		
147+	3683		
145+	3715		
146+	3727		
206+	3776		
159+	3865		
142+	3926		
139+	3933		
124+	3934		
105+	3948		
143+	4006		

Приложение 3. Программный код разработанной искусственной нейронной сети

```

<PMML version="3.0">
<Header copyright="Copyright 1984-2016 Dell Inc. All Rights Reserved.">
<Application name="STATISTICA Automated Neural Networks (SANN)" version="2.0"/>
</Header>
<DataDictionary numberOfFields="7">
<DataField name="REC_3Y" optype="categorical">
<Value value="0"/>
<Value value="1"/>
</DataField>
<DataField name="CORT_M2" optype="continuous"/>
<DataField name="ACTH_M2" optype="continuous"/>
<DataField name="AGE" optype="continuous"/>
<DataField name="DURATION" optype="continuous"/>
<DataField name="SEX" optype="categorical">
<Value value="1"/>
<Value value="2"/>
</DataField>
<DataField name="MRI" optype="categorical">
<Value value="1"/>
<Value value="2"/>
<Value value="3"/>
</DataField>
</DataDictionary>
<NeuralNetwork modelName="data NEY NN no MD impo_MLP 9-30-
2" functionName="classification">
<MiningSchema>
<MiningField name="REC_3Y" usageType="predicted"/>
<MiningField name="CORT_M2" lowValue="8.000000" highValue="626.000000"/>
<MiningField name="ACTH_M2" lowValue="1.000000" highValue="69.000000"/>
<MiningField name="AGE" lowValue="15.000000" highValue="64.000000"/>
<MiningField name="DURATION" lowValue="0.330000" highValue="18.000000"/>
<MiningField name="SEX"/>
<MiningField name="MRI"/>
</MiningSchema>
<NeuralInputs numberOfInputs="9">
<NeuralInput id="0">
<DerivedField>
<NormContinuous field="CORT_M2" shift="-1.29449838187702e-
002" scale="1.61812297734628e-003">
<LinearNorm orig="8.000000000000000e+000" norm="0.000000"/>
<LinearNorm orig="6.260000000000000e+002" norm="1.000000"/>
</NormContinuous>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="1">
<DerivedField>

```

```

<NormContinuous field="ACTH_M2" shift="-1.47058823529412e-
002" scale="1.47058823529412e-002">
<LinearNorm orig="1.00000000000000e+000" norm="0.000000"/>
<LinearNorm orig="6.90000000000000e+001" norm="1.000000"/>
</NormContinuous>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="2">
<DerivedField>
<NormContinuous field="AGE" shift="-3.06122448979592e-001" scale="2.04081632653061e-
002">
<LinearNorm orig="1.50000000000000e+001" norm="0.000000"/>
<LinearNorm orig="6.40000000000000e+001" norm="1.000000"/>
</NormContinuous>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="3">
<DerivedField>
<NormContinuous field="DURATION" shift="-1.86757215619694e-
002" scale="5.65930956423316e-002">
<LinearNorm orig="3.30000000000000e-001" norm="0.000000"/>
<LinearNorm orig="1.80000000000000e+001" norm="1.000000"/>
</NormContinuous>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="4">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="SEX" value="1"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="5">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="SEX" value="2"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="6">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="MRI" value="1"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="7">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="MRI" value="2"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
<NeuralInput id="8">
<DerivedField>
<NormDiscrete field="MRI" value="3"/>
</DerivedField>
</NeuralInput>
</NeuralInputs>
<NeuralLayer numberOfNeurons="30" activationFunction="tanh">

```

```

<Neuron id="9" bias="6.11542700937375e-002">
<Con from="0" weight="8.61274710367383e-001"/>
<Con from="1" weight="3.18711422157439e-001"/>
<Con from="2" weight="6.17308546090359e-001"/>
<Con from="3" weight="-1.70828155818935e-001"/>
<Con from="4" weight="-8.67493007429934e-002"/>
<Con from="5" weight="7.01139949015265e-002"/>
<Con from="6" weight="2.39459211064984e-001"/>
<Con from="7" weight="-1.05735296393314e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.28832866773604e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="10" bias="2.82866319767305e+000">
<Con from="0" weight="-1.49881235242344e+001"/>
<Con from="1" weight="-8.98785123793803e+000"/>
<Con from="2" weight="-3.95274828304917e+000"/>
<Con from="3" weight="7.24942840883202e+000"/>
<Con from="4" weight="-2.68470183986862e+000"/>
<Con from="5" weight="5.54168546311694e+000"/>
<Con from="6" weight="-3.72712081659270e-001"/>
<Con from="7" weight="-5.93577112028753e-001"/>
<Con from="8" weight="3.86027643046476e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="11" bias="4.60963836335476e-001">
<Con from="0" weight="-1.47008393754430e+000"/>
<Con from="1" weight="-5.58424849049443e-001"/>
<Con from="2" weight="8.12031935247154e-001"/>
<Con from="3" weight="5.10910086358663e-001"/>
<Con from="4" weight="6.10565923574859e-001"/>
<Con from="5" weight="-1.11313993238642e-001"/>
<Con from="6" weight="-1.61679312435732e-001"/>
<Con from="7" weight="-4.61387897690416e-001"/>
<Con from="8" weight="1.19194911822152e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="12" bias="4.41494855461576e-001">
<Con from="0" weight="-1.93845768791029e+000"/>
<Con from="1" weight="-4.99617057922275e-001"/>
<Con from="2" weight="-2.24987994537901e+000"/>
<Con from="3" weight="1.41079920309839e+000"/>
<Con from="4" weight="7.51319699778604e-001"/>
<Con from="5" weight="-3.64795268404128e-001"/>
<Con from="6" weight="-3.95505196240203e-001"/>
<Con from="7" weight="8.16449173123899e-001"/>
<Con from="8" weight="-3.52961848286013e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="13" bias="4.07291398566391e-001">
<Con from="0" weight="5.87253169032656e-001"/>
<Con from="1" weight="4.33644291339078e-001"/>
<Con from="2" weight="9.07284427891571e-001"/>
<Con from="3" weight="1.98778848985565e-001"/>
<Con from="4" weight="1.14976368490541e-001"/>
<Con from="5" weight="2.42255657501559e-001"/>
<Con from="6" weight="1.84850214986977e-001"/>

```



```

<Con from="7" weight="-7.02161223396286e-001"/>
<Con from="8" weight="8.35382396902888e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="14" bias="2.65048182241651e+000">
<Con from="0" weight="-1.35229950855058e+001"/>
<Con from="1" weight="-6.64560776279097e+000"/>
<Con from="2" weight="-3.51023663175618e+000"/>
<Con from="3" weight="5.09547844179120e+000"/>
<Con from="4" weight="-2.80066368606638e+000"/>
<Con from="5" weight="5.52956644770182e+000"/>
<Con from="6" weight="-1.01067910008788e+000"/>
<Con from="7" weight="-3.90445836016555e-001"/>
<Con from="8" weight="4.08589424719455e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="15" bias="-4.16641394673553e-001">
<Con from="0" weight="-1.40468158255242e+000"/>
<Con from="1" weight="-7.30870949377455e-001"/>
<Con from="2" weight="-2.47688642073428e+000"/>
<Con from="3" weight="1.45762316960530e+000"/>
<Con from="4" weight="9.12960071640871e-001"/>
<Con from="5" weight="-1.28395702064952e+000"/>
<Con from="6" weight="-1.72590616189922e+000"/>
<Con from="7" weight="1.90345067185667e+000"/>
<Con from="8" weight="-4.88743350224808e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="16" bias="-6.94798835644704e-001">
<Con from="0" weight="-4.02993738909458e+000"/>
<Con from="1" weight="-6.65213579580605e-001"/>
<Con from="2" weight="-4.93473857669664e-001"/>
<Con from="3" weight="8.37565413322294e-002"/>
<Con from="4" weight="6.57296683211822e-002"/>
<Con from="5" weight="-7.10412380270588e-001"/>
<Con from="6" weight="-1.01148959364919e+000"/>
<Con from="7" weight="8.91871479643689e-001"/>
<Con from="8" weight="-5.69775210604034e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="17" bias="-1.08089637610457e+000">
<Con from="0" weight="1.62463579501341e+000"/>
<Con from="1" weight="2.60754610636840e+000"/>
<Con from="2" weight="3.39619022309907e+000"/>
<Con from="3" weight="2.35374239956974e+000"/>
<Con from="4" weight="1.38410437206190e+000"/>
<Con from="5" weight="-2.51729171810913e+000"/>
<Con from="6" weight="1.10314595078079e+000"/>
<Con from="7" weight="-4.81395573596946e+000"/>
<Con from="8" weight="2.63453086184522e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="18" bias="-6.60788186776370e-001">
<Con from="0" weight="1.37029087356329e-001"/>
<Con from="1" weight="4.75739936681742e-001"/>
<Con from="2" weight="2.85693261863247e+000"/>
<Con from="3" weight="-1.02241315320569e-001"/>

```

```

<Con from="4" weight="-1.22727596921201e+000"/>
<Con from="5" weight="4.85676200965189e-001"/>
<Con from="6" weight="-7.36856192036007e-001"/>
<Con from="7" weight="-9.43729344132179e-001"/>
<Con from="8" weight="8.62507241070433e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="19" bias="9.91402175441209e-001">
<Con from="0" weight="5.35444738791117e+000"/>
<Con from="1" weight="4.51705078989187e+000"/>
<Con from="2" weight="3.67981808965810e+000"/>
<Con from="3" weight="-2.67646161781043e+000"/>
<Con from="4" weight="9.67993786808425e-001"/>
<Con from="5" weight="-1.03221590529095e-002"/>
<Con from="6" weight="3.49801263018672e+000"/>
<Con from="7" weight="4.74152502401957e-001"/>
<Con from="8" weight="-2.90731376708922e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="20" bias="-1.77842421616651e-001">
<Con from="0" weight="2.42723855404941e+000"/>
<Con from="1" weight="4.68087308487875e+000"/>
<Con from="2" weight="-5.18945776983014e-002"/>
<Con from="3" weight="-7.63901892830128e-001"/>
<Con from="4" weight="-6.54456492697311e-001"/>
<Con from="5" weight="4.42061499769158e-001"/>
<Con from="6" weight="-9.07604128544678e-003"/>
<Con from="7" weight="9.22491605203783e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.11417680019275e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="21" bias="2.66029467845545e-002">
<Con from="0" weight="-2.54981913191853e-001"/>
<Con from="1" weight="-2.06111113815577e-001"/>
<Con from="2" weight="-1.24333666981928e+000"/>
<Con from="3" weight="2.32558537670292e-001"/>
<Con from="4" weight="7.46634864900718e-001"/>
<Con from="5" weight="-6.60675537879133e-001"/>
<Con from="6" weight="5.69376991164103e-001"/>
<Con from="7" weight="7.89241882163551e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.31801282983172e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="22" bias="2.48999598831034e+000">
<Con from="0" weight="-1.42420987439003e+001"/>
<Con from="1" weight="-8.69071675516776e+000"/>
<Con from="2" weight="-1.57160754956681e+001"/>
<Con from="3" weight="1.93386245659055e+001"/>
<Con from="4" weight="2.27940599615983e+000"/>
<Con from="5" weight="3.12324776401832e-001"/>
<Con from="6" weight="-4.44030600911635e+000"/>
<Con from="7" weight="8.00886707868275e+000"/>
<Con from="8" weight="-1.05496907863454e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="23" bias="3.52329584328693e-001">
<Con from="0" weight="-3.57391234051425e+000"/>

```

```

<Con from="1" weight="3.93700993036940e+000"/>
<Con from="2" weight="4.29680581662430e+000"/>
<Con from="3" weight="-1.53503394711661e+000"/>
<Con from="4" weight="-1.12844012591590e+000"/>
<Con from="5" weight="1.43610390842963e+000"/>
<Con from="6" weight="1.61123911869916e+000"/>
<Con from="7" weight="-1.25613125378417e+000"/>
<Con from="8" weight="-3.43359519645808e-002"/>
</Neuron>
<Neuron id="24" bias="1.48913580934524e+000">
<Con from="0" weight="-5.86580260421505e+000"/>
<Con from="1" weight="3.00194196368893e-001"/>
<Con from="2" weight="1.74417537422698e+000"/>
<Con from="3" weight="-2.61320815874905e-001"/>
<Con from="4" weight="-3.44214333971360e+000"/>
<Con from="5" weight="4.92610699629131e+000"/>
<Con from="6" weight="-5.25203136844465e+000"/>
<Con from="7" weight="-2.85973690346955e+000"/>
<Con from="8" weight="9.53193638491794e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="25" bias="6.69645272799131e-001">
<Con from="0" weight="-3.16003694245822e+000"/>
<Con from="1" weight="-1.51397663030207e+000"/>
<Con from="2" weight="-2.72763592879889e+000"/>
<Con from="3" weight="2.90093522879101e+000"/>
<Con from="4" weight="4.98889504151696e-001"/>
<Con from="5" weight="9.48307715833624e-002"/>
<Con from="6" weight="7.41637280582227e-002"/>
<Con from="7" weight="4.40342930135833e-001"/>
<Con from="8" weight="1.07837722260171e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="26" bias="-2.78631327688363e-001">
<Con from="0" weight="8.21151796050704e-001"/>
<Con from="1" weight="3.27585911334836e+000"/>
<Con from="2" weight="-4.67606977107622e+000"/>
<Con from="3" weight="3.95281837253981e+000"/>
<Con from="4" weight="2.91082602977731e+000"/>
<Con from="5" weight="-3.17610508139666e+000"/>
<Con from="6" weight="1.58867621302930e-001"/>
<Con from="7" weight="1.60589493169350e+000"/>
<Con from="8" weight="-1.91590678594822e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="27" bias="4.35350515853172e-002">
<Con from="0" weight="-9.57583552840284e+000"/>
<Con from="1" weight="-2.01643829979171e-001"/>
<Con from="2" weight="7.04925704712807e+000"/>
<Con from="3" weight="2.30311904601328e+000"/>
<Con from="4" weight="-6.61858120848092e+000"/>
<Con from="5" weight="6.75528993305559e+000"/>
<Con from="6" weight="-7.47674643408461e+000"/>
<Con from="7" weight="3.66710281312985e-001"/>
<Con from="8" weight="7.14373732921156e+000"/>

```

```

</Neuron>
<Neuron id="28" bias="1.78307588880416e-001">
<Con from="0" weight="1.94749146733595e+000"/>
<Con from="1" weight="2.02521907990907e+000"/>
<Con from="2" weight="3.18866240761704e-001"/>
<Con from="3" weight="3.28097613677202e-001"/>
<Con from="4" weight="-5.43505603114480e-001"/>
<Con from="5" weight="7.35514515919367e-001"/>
<Con from="6" weight="4.97702993239458e-001"/>
<Con from="7" weight="4.41712313923675e-001"/>
<Con from="8" weight="-6.52966687228728e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="29" bias="4.03939747392777e+000">
<Con from="0" weight="-3.57138982297331e+000"/>
<Con from="1" weight="-1.00896423101543e+000"/>
<Con from="2" weight="5.31295926860476e+000"/>
<Con from="3" weight="-2.42340404767043e+000"/>
<Con from="4" weight="-1.00782446719893e+000"/>
<Con from="5" weight="5.17569011244388e+000"/>
<Con from="6" weight="-2.68478251454514e+000"/>
<Con from="7" weight="1.69680587108153e-001"/>
<Con from="8" weight="6.69401011798835e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="30" bias="1.08517759252643e+000">
<Con from="0" weight="-2.15616656237575e+000"/>
<Con from="1" weight="-6.18398084396875e+000"/>
<Con from="2" weight="-4.31081334329556e+000"/>
<Con from="3" weight="-5.13092890382937e-001"/>
<Con from="4" weight="3.68698214186672e+000"/>
<Con from="5" weight="-2.52116054836291e+000"/>
<Con from="6" weight="-5.02446739962928e-001"/>
<Con from="7" weight="1.42454497021298e+000"/>
<Con from="8" weight="1.25207176769591e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="31" bias="4.35461527910469e-001">
<Con from="0" weight="-1.76405875776620e+000"/>
<Con from="1" weight="2.82879038293909e+000"/>
<Con from="2" weight="-5.28749453381724e+000"/>
<Con from="3" weight="4.30239092368467e+000"/>
<Con from="4" weight="3.08589315040388e+000"/>
<Con from="5" weight="-2.73299713525293e+000"/>
<Con from="6" weight="1.30843317984043e+000"/>
<Con from="7" weight="2.77785982227670e-001"/>
<Con from="8" weight="-1.14604112211796e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="32" bias="-1.89992804179202e+000">
<Con from="0" weight="-3.49449376712555e+000"/>
<Con from="1" weight="1.71778425770103e+000"/>
<Con from="2" weight="5.51460184197079e+000"/>
<Con from="3" weight="-1.03777273226897e+000"/>
<Con from="4" weight="6.92794054023508e-001"/>
<Con from="5" weight="-2.59966170530743e+000"/>

```

```

<Con from="6" weight="-3.07826471521593e+000"/>
<Con from="7" weight="3.08625398429491e+000"/>
<Con from="8" weight="-1.71978607317051e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="33" bias="-6.22626432684800e-001">
<Con from="0" weight="5.03125826323169e+000"/>
<Con from="1" weight="-6.50792019274893e-001"/>
<Con from="2" weight="6.51135798308014e+000"/>
<Con from="3" weight="-4.31732567282132e+000"/>
<Con from="4" weight="-3.65382124357845e+000"/>
<Con from="5" weight="2.91365270214686e+000"/>
<Con from="6" weight="1.38877507644078e+000"/>
<Con from="7" weight="-2.76458951241379e+000"/>
<Con from="8" weight="6.80409698275640e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="34" bias="9.21709404103321e-001">
<Con from="0" weight="3.55175019847230e+000"/>
<Con from="1" weight="2.60214463848080e+000"/>
<Con from="2" weight="1.80339024110516e+000"/>
<Con from="3" weight="-6.86330137994246e-001"/>
<Con from="4" weight="1.45251783079727e-001"/>
<Con from="5" weight="8.44850339342577e-001"/>
<Con from="6" weight="2.13688731844162e+000"/>
<Con from="7" weight="-1.93078342628855e+000"/>
<Con from="8" weight="7.69399890530182e-001"/>
</Neuron>
<Neuron id="35" bias="-1.81023216720296e+000">
<Con from="0" weight="4.02785917529905e+000"/>
<Con from="1" weight="1.55024671525534e+000"/>
<Con from="2" weight="-1.51083617543822e+000"/>
<Con from="3" weight="-7.95792569584932e-001"/>
<Con from="4" weight="5.65543992638442e-001"/>
<Con from="5" weight="-2.48318124484633e+000"/>
<Con from="6" weight="6.59942177440832e-001"/>
<Con from="7" weight="3.06391429953158e-001"/>
<Con from="8" weight="-2.72822293221874e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="36" bias="8.17354365771883e-001">
<Con from="0" weight="-2.07328781609672e+000"/>
<Con from="1" weight="-2.29249452161049e-001"/>
<Con from="2" weight="9.86345278947614e-001"/>
<Con from="3" weight="1.24143843359637e+000"/>
<Con from="4" weight="6.06053203466130e-001"/>
<Con from="5" weight="2.14802215774725e-001"/>
<Con from="6" weight="-2.83118542593383e-001"/>
<Con from="7" weight="-5.22804795295802e-001"/>
<Con from="8" weight="1.52982155831041e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="37" bias="-1.60296502782850e+000">
<Con from="0" weight="3.51960418208313e+000"/>
<Con from="1" weight="3.31299257077435e+000"/>
<Con from="2" weight="-3.80042084192002e+000"/>

```

```

<Con from="3" weight="-1.17050217907913e+000"/>
<Con from="4" weight="6.48871219395565e-001"/>
<Con from="5" weight="-2.18399828303451e+000"/>
<Con from="6" weight="9.43517761617438e-001"/>
<Con from="7" weight="6.54234929213059e-001"/>
<Con from="8" weight="-3.17043543119859e+000"/>
</Neuron>
<Neuron id="38" bias="6.15297349835128e-001">
<Con from="0" weight="5.29513728590505e+000"/>
<Con from="1" weight="4.08306834135812e+000"/>
<Con from="2" weight="5.65660656722889e-001"/>
<Con from="3" weight="-5.50990187578435e-001"/>
<Con from="4" weight="1.18422515087481e+000"/>
<Con from="5" weight="-5.83578450201635e-001"/>
<Con from="6" weight="2.20704809288222e+000"/>
<Con from="7" weight="1.40474521886376e+000"/>
<Con from="8" weight="-2.96829765728004e+000"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralLayer numberOfNeurons="2" normalizationMethod="softmax">
<Neuron id="39" bias="2.34611737197396e+000">
<Con from="9" weight="1.30675053156116e-001"/>
<Con from="10" weight="3.98643862514406e+000"/>
<Con from="11" weight="4.60293036575668e-001"/>
<Con from="12" weight="-1.95852692856765e-001"/>
<Con from="13" weight="6.20377962303540e-001"/>
<Con from="14" weight="2.13383583299768e+000"/>
<Con from="15" weight="-1.47232299395915e+000"/>
<Con from="16" weight="-2.36747632600391e+000"/>
<Con from="17" weight="3.76542682365273e+000"/>
<Con from="18" weight="8.90841615772155e-001"/>
<Con from="19" weight="-6.95831586025284e-001"/>
<Con from="20" weight="-6.87499829012275e-001"/>
<Con from="21" weight="-4.45612093029492e-001"/>
<Con from="22" weight="5.85928789058124e+000"/>
<Con from="23" weight="3.08603678907211e+000"/>
<Con from="24" weight="-4.88172925117556e-001"/>
<Con from="25" weight="-2.65232973139646e-001"/>
<Con from="26" weight="-1.96139243908905e+000"/>
<Con from="27" weight="-5.69663346102184e+000"/>
<Con from="28" weight="1.66850870042584e-001"/>
<Con from="29" weight="-1.48369910371956e+000"/>
<Con from="30" weight="3.20549036029883e+000"/>
<Con from="31" weight="-1.68902704653903e+000"/>
<Con from="32" weight="5.15884890063169e+000"/>
<Con from="33" weight="2.28382796574922e+000"/>
<Con from="34" weight="2.73189865244465e+000"/>
<Con from="35" weight="6.16653793513141e-002"/>
<Con from="36" weight="9.82739639412251e-001"/>
<Con from="37" weight="8.46610209239028e-001"/>
<Con from="38" weight="-7.86708801121930e-001"/>
</Neuron>

```

```

<Neuron id="40" bias="-2.33190600604808e+000">
<Con from="9" weight="-1.79360168890374e-001"/>
<Con from="10" weight="-4.01437333834642e+000"/>
<Con from="11" weight="-4.58870281495466e-001"/>
<Con from="12" weight="1.99440125432335e-001"/>
<Con from="13" weight="-5.56905389864277e-001"/>
<Con from="14" weight="-2.16480874875354e+000"/>
<Con from="15" weight="1.47509414567962e+000"/>
<Con from="16" weight="2.37407140988742e+000"/>
<Con from="17" weight="-3.75852504326341e+000"/>
<Con from="18" weight="-8.22682453020734e-001"/>
<Con from="19" weight="6.65192280830840e-001"/>
<Con from="20" weight="7.13572370139054e-001"/>
<Con from="21" weight="4.35922856894628e-001"/>
<Con from="22" weight="-5.81758561416350e+000"/>
<Con from="23" weight="-3.06028987520168e+000"/>
<Con from="24" weight="4.97774951504700e-001"/>
<Con from="25" weight="2.88729370738311e-001"/>
<Con from="26" weight="1.94423310044730e+000"/>
<Con from="27" weight="5.71005104019446e+000"/>
<Con from="28" weight="-1.72954930598309e-001"/>
<Con from="29" weight="1.50294405969679e+000"/>
<Con from="30" weight="-3.21068019213367e+000"/>
<Con from="31" weight="1.65236955183470e+000"/>
<Con from="32" weight="-5.16580515360625e+000"/>
<Con from="33" weight="-2.27700031589866e+000"/>
<Con from="34" weight="-2.71180350651788e+000"/>
<Con from="35" weight="-3.64080573809018e-002"/>
<Con from="36" weight="-9.48088184858289e-001"/>
<Con from="37" weight="-8.29751673164270e-001"/>
<Con from="38" weight="7.79367202345650e-001"/>
</Neuron>
</NeuralLayer>
<NeuralOutputs numberOfOutputs="2">
<NeuralOutput outputNeuron="39">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="REC_3Y" value="0"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
<NeuralOutput outputNeuron="40">
<DerivedField optype="categorical">
<NormDiscrete field="REC_3Y" value="1"/>
</DerivedField>
</NeuralOutput>
</NeuralOutputs>
</NeuralNetwork>
</PMML>

```