



ПРАВИЛА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕМИССИИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ

© Е.Ю. Надеждина^{1*}, О.Ю. Реброва^{1,2,3}, А.Ю. Григорьев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

ОБОСНОВАНИЕ. Частота рецидивов после успешной трансназальной аденомэктомии при болезни Иценко–Кушинга может достигать 47%. Ранее нами было показано, что у пациентов с уровнем адренокортикотропного гормона гипофиза более 7 пг/мл рецидив в течение 3 лет развивался в 4,5 раза чаще, чем при его более низких показателях, у пациентов с уровнем кортизола более 123 нмоль/л — в 3,4 раза чаще, чем при более низких значениях этого гормона, однако данные показатели в значительной доле случаев противоречивы, что не позволяет использовать их значения по отдельности для прогнозирования рецидивов.

ЦЕЛЬ — разработать способ прогнозирования рецидива и ремиссии по сочетаниям утренних концентраций адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола после операции и на его основе создать правила ведения пациентов после успешной трансназальной аденомэктомии.

МЕТОДЫ. Проведено моноцентровое сравнительное ретроспективное исследование катамнеза 349 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Иценко–Кушинга, которые в 2007–2014 гг. подверглись эффективной эндоскопической транссфеноидальной аденомэктомии. У пациентов оценивались частоты различных сочетаний послеоперационных утренних уровней адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола в отношении прогнозирования рецидива в срок до 1 года и до 3 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам анализа частот сочетаний уровней гормонов предложены способы прогнозирования, и на основании их наилучших характеристик сформулированы следующие правила прогнозирования: если концентрация послеоперационного утреннего адренокортикотропного гормона гипофиза менее 7 пг/мл и/или послеоперационный утренний кортизол менее 123 нмоль/л, то пациент с вероятностью 99% (95% ДИ 97–100%) будет иметь ремиссию в течение 1 года, с вероятностью 86% (95% ДИ 80–91%) — в течение 3 лет. Предложен алгоритм ведения пациентов с болезнью Иценко–Кушинга после трансназальной аденомэктомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработаны правила прогнозирования ремиссий в течение 1 и 3 лет для пациентов, подвергшихся нейрохирургическому лечению по поводу болезни Иценко–Кушинга, основанные на сочетаниях послеоперационных утренних значений адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Иценко–Кушинга, трансназальная аденомэктомия, рецидив, ремиссия, прогнозирование, адренокортикотропный гормон гипофиза, кортизол.

THE RULES FOR PREDICTING REMISSION IN PATIENTS WITH CUSHING DISEASE AFTER SUCCESSFUL ENDOSCOPIC TRANSNASAL ADENOMECTOMY

© Elena Y. Nadezhdina^{1*}, Olga Yu. Rebrova^{1,2,3}, Andrey Y. Grigoriev¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: The recurrence rate after successful transnasal adenectomy in Cushing's disease (CD) can reach 47%. We have previously shown that patients with ACTH levels less than 7 pg/ml recurred over 3 years 4.5 times less often than patients with higher levels of ACTH, patients with cortisol levels below 123 nmol/l — in 3.4 times less than at higher values of this hormone, however, these indicators are dissociated in 41% of cases, so it is not possible use them for prediction separately.

AIM: To develop a method for managing patients after successful transnasal adenectomy depending on prognosis.

METHODS: A monocenter retrospective comparative study included 349 patients (52 men, 297 women) with a confirmed diagnosis of CD, who underwent effective endoscopic transsphenoidal adenectomy in 2007–2014. Various combinations of postoperative morning levels of ACTH and cortisol were analyzed.



RESULTS: Based on the developed forecasting methods and their best characteristics, the following rules were formulated. If postoperative morning ACTH is less than 7 pg/ml and/or postoperative morning cortisol is less than 123 nmol/l, then the patient will remain in remission for 1 year with probability of 99% (95% CI 97%–100%) and for 3 years with probability of 86% (95% CI 80%–91%).

CONCLUSION: The rules for predicting remission for 1 and 3 years for patients after neurosurgical treatment for CD are proposed. These rules are based on combinations of ACTH and cortisol levels.

KEYWORDS: Cushing disease, transnasal adenomectomy, transsphenoidal adenomectomy, recurrence, remission, prediction, ACTH, cortisol.

ОБОСНОВАНИЕ

Золотым стандартом лечения болезни Иценко–Кушинга является эндоскопическая трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. Ремиссия после этой операции может достигать 90%, при этом вероятность развития рецидивов остается высокой и колеблется от 10 до 47% [1–3]. Ранее нами при одномерном анализе [4], а также другими исследователями [5–10] были выявлены предикторы рецидива после успешной нейрохирургической операции, которыми оказались послеоперационные утренние концентрации адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола. По данным исследователей, ремиссию у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга также можно спрогнозировать по концентрации гормонов в утренней сыворотке крови: для кортизола — <50 [10], <100 [5], <138 [8], <157 [7], <189 [9] нмоль/л, для адренокортикотропного гормона гипофиза в плазме крови — <5 [6] и <10 [5] пг/мл. В. Biller с соавт. [10] указывают значение утреннего кортизола сыворотки крови после операции ≤50 нмоль/л (1,8 мкг/дл), что связано с ремиссией и низкой частотой рецидивов, составляющей приблизительно 10% в течение 10 лет. По результатам исследования Е.И. Маровой и соавт. [5], концентрации кортизола <100,0 нмоль/л и адренокортикотропного гормона гипофиза <10,0 пг/мл в раннем послеоперационном периоде (до 13 сут) после аденомэктомии являются основными факторами, определяющими длительную ремиссию заболевания (чувствительность 93,4% и специфичность 97,3%). В работе доктора F. Esposito и соавт. [8] утренняя концентрация кортизола ≤138 нмоль/л (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 проспективном исследовании R. Starke и соавт. [7] с периодом наблюдения от 1 года до 6 лет концентрация кортизола в сыворотке крови <157 нмоль/л (5,7 мкг/дл) является предиктором ремиссии болезни Иценко–Кушинга. По результатам исследования F. Costenaro и соавт. [9], концентрация кортизола <189 нмоль/л в послеоперационном периоде (10–12-е сутки после удаления опухоли) является предиктором длительной ремиссии. В исследовании P. Johnston и соавт. [6] именно послеоперационный утренний адренокортикотропный гормон гипофиза ≤5 пг/мл был достоверно связан с длительной ремиссией у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга за 10-летний период наблюдения ($p=0,001$).

Нами, так же как и другими авторами [5, 7, 11], не выявлено влияния на вероятность рецидива таких факторов, как пол, возраст, длительность заболевания, размер аденомы по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Для этих гормонов, определенных электрохемилюминесцентным методом, по результатам ROC-анализа оптимальными отрезными точками, дифференцирующими состояния ремиссии

и рецидива в первые 3 года после операции, оказались 123 нмоль/л и 7 пг/мл соответственно. Вероятность рецидива в 3,4 раза выше при концентрации кортизола ≥123 нмоль/л и в 4,5 раза выше при значениях адренокортикотропного гормона гипофиза ≥7 пг/мл [4]. Однако показатели гормонов в 58% случаев оказались диссоциированными, т.е. противоречивыми в отношении прогноза [4], что не позволяет использовать отдельно каждый из них для прогнозирования рецидива и ремиссии. При этом анализ прогностической ценности сочетаний концентраций этих двух гормонов ранее не проводился.

ЦЕЛЬ

Разработать правила прогнозирования рецидива и ремиссии в первые 3 года после успешного нейрохирургического лечения болезни Иценко–Кушинга.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сравнительное (случай-контроль) одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с болезнью Иценко–Кушинга, которые после трансназальной аденомэктомии, выполненной в 2007–2014 гг. в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, имели послеоперационную ремиссию заболевания.

Критерии включения: пациенты в возрасте 15 лет и старше с установленным диагнозом болезни Иценко–Кушинга после эндоскопической трансназальной аденомэктомии и лабораторно подтвержденной послеоперационной (до 10 сут) ремиссией заболевания (развитие лабораторно подтвержденной уровнями адренокортикотропного гормона гипофиза в плазме и кортизола в сыворотке крови надпочечниковой недостаточности (референсные значения 7–66 пг/мл и 123–626 нмоль/л соответственно)). При нормальных концентрациях гормонов дополнительно контролировались величины свободного кортизола в суточной моче и/или свободного кортизола в вечерней слюне, референсные интервалы которых должны были находиться в пределах 60–413 нмоль/сут и 0,5–9,4 нмоль/л соответственно.

Критерии исключения: наличие в анамнезе у пациентов лучевого или нейрохирургического лечения по поводу болезни Иценко–Кушинга.

Для формирования выборки был использован сплошной метод.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период 2014–2018 гг.

Основной исход исследования

Основной оцененной в исследовании конечной точкой был срок возникновения рецидива.

Методы регистрации исходов

Рецидив заболевания определяли по критериям, описанным в клинических рекомендациях [10].

Концентрации адrenокортикотропного гормона гипофиза и кортизола определяли электрохемилюминесцентным методом с использованием анализатора Cobas 600 (Roche, Франция).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (Протокол № 19 от 26 декабря 2012).

Статистический анализ

Распределения количественных признаков описаны медианами (Me) и интерквартильными интервалами [Q_1 ; Q_3], для сравнения групп использовался тест Манна–Уитни. Анализ времени до события осуществлялся методом Каплана–Мейера. Сопряженность бинарных признаков оценивалась с помощью двустороннего точного

критерия Фишера (ТКФ). Для правил прогнозирования рассчитывали чувствительность, специфичность, прогностические ценности положительного и отрицательного результатов и их 95% доверительные интервалы (ДИ) по методу Клоппера–Пирсона. Данные анализировались с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 13 (TIBCO, США).

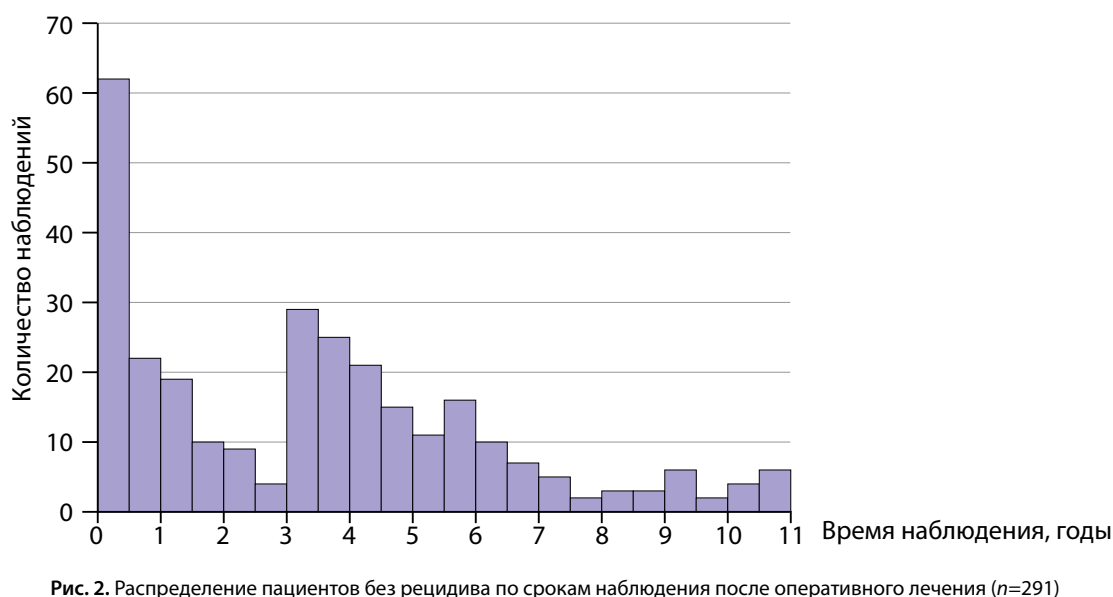
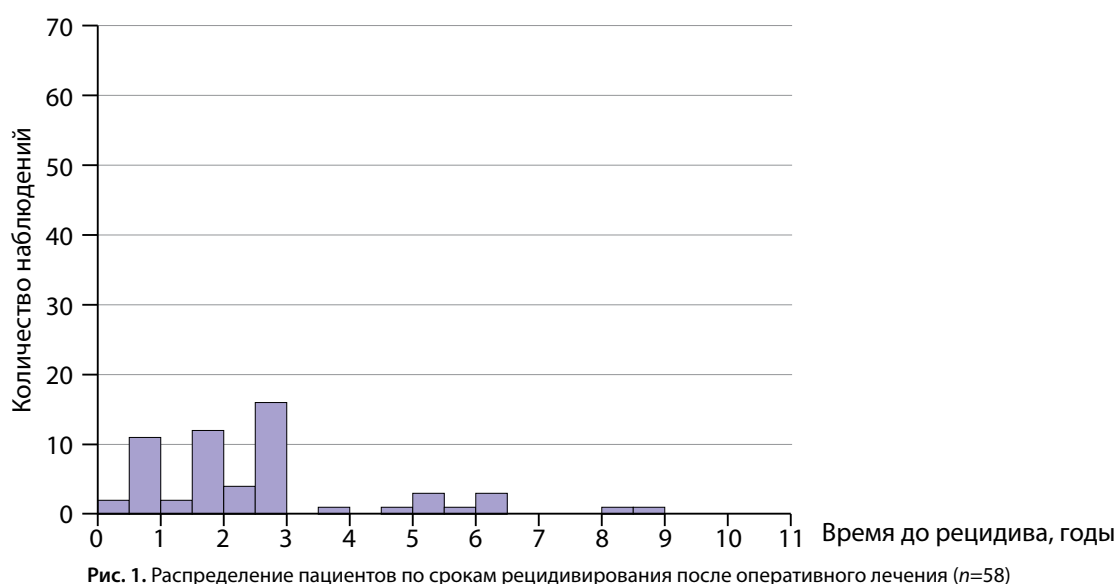
РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 349 пациентов, в том числе 52 мужчины и 297 женщин. Возраст пациентов на момент операции составил от 15 до 66 лет, медиана и квартили 38 [29; 48] лет, длительность заболевания — от 4 мес до 22 лет.

Основные результаты исследования

У 58 из 349 пациентов, включенных в исследование, развился рецидив в сроки от 4,4 мес до 9 лет (26 [17; 35] мес); рис. 1. У 291 пациента сохранялась ремиссия в сроки наблюдения от 5 дней до 11 лет (40 [8; 62] мес); рис. 2. Различия сроков наблюдения статистически незначимы ($p=0,149$, тест Манна–Уитни).



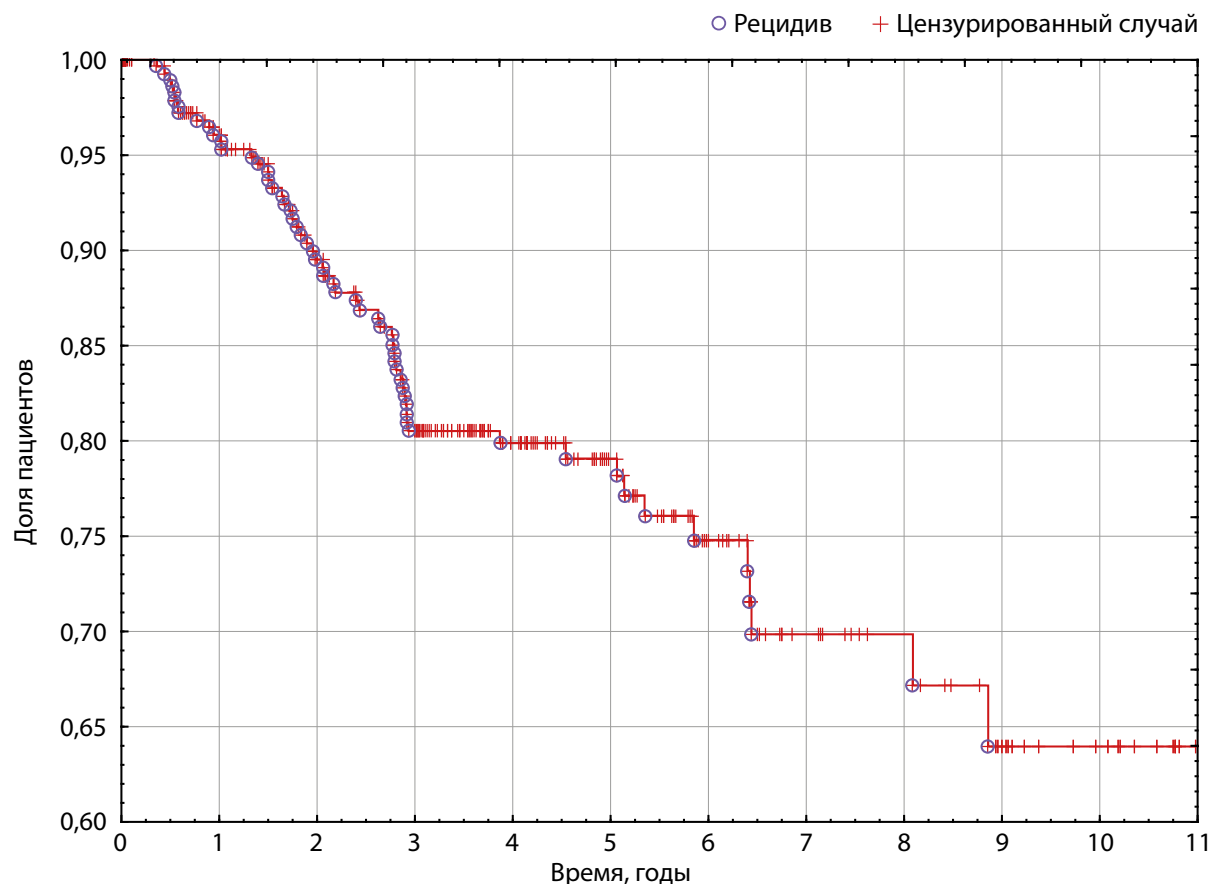


Рис. 3. Распределение пациентов с болезнью Иценко–Кушинга ($n=349$) в общей группе по времени до рецидива после успешного нейрохирургического лечения (кривая Каплана–Мейера)

Исходя из результатов анализа времени до события методом Каплана–Мейера (рис. 3), частота наступления рецидива в срок до 1 года составила 4,7% (95% ДИ 2,2–7,2%), до 2 лет — 10,5% (95% ДИ 6,7–14,2%), до 3 лет — 19,5% (95% ДИ 14,4–24,5%), до 4 лет — 20,1% (95% ДИ 15,0–25,3%), до 5 лет — 20,9% (95% ДИ 15,6–26,3%).

С целью поиска правил прогнозирования рецидива и ремиссии в разные сроки нами проанализированы послеоперационные утренние показатели адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола (табл. 1), которые оказались противоречивыми в 41% ((133+11)/349) случаев, что подтвердило невозможность использования каждого из них отдельно для прогнозирования рецидива/ремиссии.

Далее была оценена частота сочетаний уровней двух этих гормонов для пациентов с ремиссией не менее 1 года либо рецидивом в течение первого года после операции ($n=262$; табл. 2) и пациентов с ремиссией не менее трех лет либо рецидивом в течение первых трех лет после операции ($n=223$; табл. 3).

Из табл. 2 видно, что 10 из 13 (77%) рецидивов возникли у пациентов с нормальным содержанием обоих гормонов, и в то же время только 17% (43 из 249) пациентов с ремиссией имели такие сочетания уровней гормонов, поэтому мы объединили все остальные сочетания в одну категорию с целью построения правила прогноза (табл. 4). Аналогично было сделано для прогнозирования рецидива к трем годам (табл. 5). В обеих таблицах частот имеется сопряженность бинарных показателей ($p<0,001$, ТКФ).

На основании частоты сочетания уровней послеоперационного содержания гормонов в утренних анализах крови, представленных в табл. 4, можно предложить способ прогнозирования рецидива в срок 1 год по сочетаниям уровней адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола. Этот способ прогнозирования имеет следующие операционные характеристики: чувствительность 77% (95% ДИ 46–95%), специфичность 83% (95% ДИ 78–88%), прогностическая ценность положительного результата 19% (95% ДИ 9–32%), прогностическая ценность

Таблица 1. Число пациентов с различными уровнями кортизола (утро) и адренокортикотропного гормона гипофиза (утро) в послеоперационном периоде

Гормон		Кортизол		Всего
		<123 нмоль/л	≥123 нмоль/л	
АКТГ	<7 пг/мл	143	11	154
	≥7 пг/мл	133	62	95
Всего		276	73	349

Примечание. АКТГ — адренокортикотропный гормон гипофиза.

Таблица 2. Частота сочетания уровней послеоперационного утреннего содержания гормонов для пациентов с ремиссией не менее 1 года или рецидивом в течение первого года после операции ($n=262$)

Гормоны	Рецидив до 1 года	Отсутствие рецидива в 1 год (рецидив после 1 года либо ремиссия более 1 года)
АКТГ ≥ 7 Кортизол ≥ 123	10	43
АКТГ < 7 Кортизол < 123	1	98
АКТГ ≥ 7 Кортизол < 123	2	99
АКТГ < 7 Кортизол ≥ 123	0	9
Итого	13	249

Примечание. Из анализа исключены 87 пациентов без рецидивов со сроком наблюдения менее 1 года. АКТГ — аденокортикотропный гормон гипофиза.

Таблица 3. Частота сочетания уровней послеоперационного утреннего содержания гормонов для пациентов с ремиссией не менее 3 лет или рецидивом в течение трех лет после операции ($n=223$)

Гормоны	Рецидив до 3 лет	Отсутствие рецидива в 3 года (рецидив после 3 лет либо ремиссия более 3 лет)
АКТГ ≥ 7 Кортизол ≥ 123	23	25
АКТГ < 7 Кортизол < 123	4	77
АКТГ ≥ 7 Кортизол < 123	18	68
АКТГ < 7 Кортизол ≥ 123	2	6
Итого	47	176

Примечание. Из анализа исключены 126 пациентов без рецидивов со сроком наблюдения менее 3 лет. АКТГ — аденокортикотропный гормон гипофиза.

Таблица 4. Количество пациентов с рецидивом либо его отсутствием к сроку наблюдения 1 год в зависимости от сочетания уровней послеоперационного утреннего содержания гормонов ($n=262$)

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

Примечание. АКТГ — аденокортикотропный гормон гипофиза.

Таблица 5. Количество пациентов с рецидивом либо его отсутствием к сроку наблюдения 3 года в зависимости от сочетания уровней послеоперационного утреннего содержания гормонов ($n=223$)

Гормоны	Рецидив до 3 лет	Отсутствие рецидива в 3 года (рецидив после 3 лет либо ремиссия более 3 лет)
АКТГ ≥ 7 пг/мл и кортизол ≥ 123 нмоль/л	23	25
АКТГ ≥ 7 пг/мл и кортизол < 123 нмоль/л		
АКТГ < 7 пг/мл и кортизол ≥ 123 нмоль/л	24	151
АКТГ < 7 пг/мл и кортизол < 123 нмоль/л		

Примечание. АКТГ — аденокортикотропный гормон гипофиза.

отрицательного результата 99% (95% ДИ 97–100%), общая точность 82% (95% ДИ 77–87%). Прогностическая ценность отрицательного результата достаточно велика, поэтому можно сформулировать следующее правило для персонализированного ведения пациента: **если хотя бы один из двух гормонов (утренний аденокортикотропный гормон гипофиза или утренний кортизол) после операции имеет значение ниже отрезной точки (7 пг/мл и 123 нмоль/л соответственно), пациент с вероятностью 99% (95% ДИ 97–100%) будет иметь ремиссию в течение 1 года.** Поскольку доля пациентов с отрицательным прогнозом достаточно велика (209/262; 80%), такое правило потенциально может позволить организовать более клинико-экономически эффективное послеоперационное ведение пациентов.

Из частоты сочетания уровней послеоперационного утреннего содержания гормонов, представленных в табл. 5, следует, что чувствительность способа прогнозирования рецидива в срок до 3 лет по уровням двух гормонов составляет 49% (95% ДИ 36–61%), специфичность 86% (95% ДИ 82–89%), прогностическая ценность положительного результата 48% (95% ДИ 36–60%), прогностическая ценность отрицательного результата 86% (95% ДИ 80–91%), общая точность 78% (95% ДИ 72–83%). Максимальным прогностическим значением также обладает отрицательный результат, поэтому правило прогнозирования может быть следующим: **если хотя бы один из двух гормонов (утренний аденокортикотропный гормон гипофиза или утренний кортизол) после операции имеет значение ниже отрезной точки (7 пг/мл и 123 нмоль/л соответственно), пациент с вероятностью 86% (95% ДИ 80–91%) будет иметь ремиссию в течение 3 лет.** Однако все же для практического применения это правило представляется недостаточно точным.

Нежелательные явления

Не оценивались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно многочисленным исследованиям прогностических параметров рецидива и ремиссии болезни Иценко–Кушинга, предикторами могут выступать уровни утреннего послеоперационного содержания в крови аденокортикотропного гормона гипофиза и кортизола [5–11], однако никем из исследователей не был предложен какой-либо способ интерпретации их концентраций, которые, по нашим данным, оказались противоречивыми в 41% случаев (см. табл. 1). Таким образом, нами впервые предложен способ прогнозирования рецидива и ремиссии болезни Иценко–Кушинга по сочетаниям уровней этих двух гормонов. Построенные правила прогнозирования не вполне совершенны по своим характеристикам, что связано с малым количеством случаев рецидива. В случае продолжения сбора данных с большой вероятностью удастся построить более надежное правило. Тем не менее на основе способа прогнозирования ремиссии на 1 год, обладающего высокой вероятностью правильного ответа, мы сочли возможным предложить алгоритм ведения пациентов в первый год после успешной нейрохирургической операции.

На основании разработанного правила прогнозирования на срок 1 год, выявленных сроков рецидивирования в течение первого года, а также с учетом наличия у пациентов множественных осложнений гиперкортицизма можно предложить следующий алгоритм персонализированного ведения пациента после операции (рис. 4).

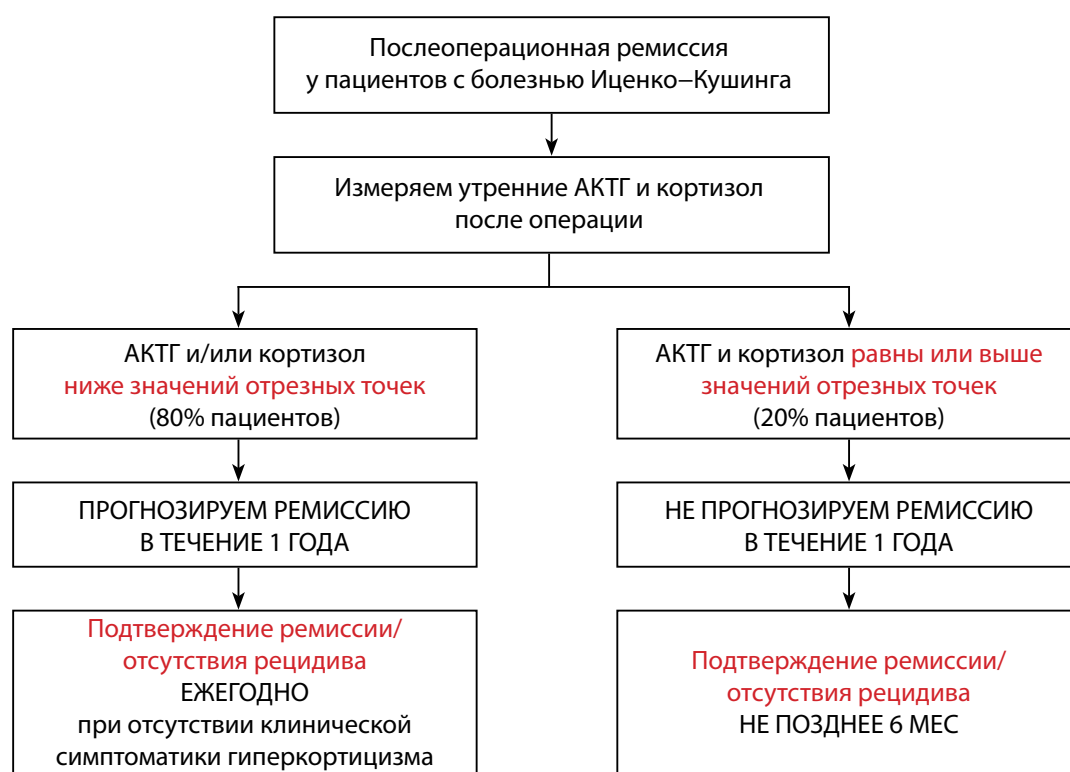


Рис. 4. Алгоритм персонализированного ведения пациентов с болезнью Иценко–Кушинга после первичной трансназальной аденомэктомии в зависимости от прогноза рецидива либо ремиссии заболевания.

Примечание. АКТГ — аденокортикотропный гормон гипофиза.

1. У пациента измеряются послеоперационные уровни адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола.
2. Если уровень хотя бы одного из этих гормонов (адренокортикотропного гормона гипофиза или кортизола) ниже нижней границы референсного диапазона (7 пг/мл для адренокортикотропного гормона гипофиза или 123 нмоль/л для кортизола), то у данного пациента прогнозируется ремиссия в течение 1 года с вероятностью 99% (95% ДИ 97–100%), и пациента рекомендуется приглашать на контроль для оценки ремиссии через 1 год.
3. Если оба гормона (послеоперационные утренние адренокортикотропный гормон гипофиза и кортизол) имеют значения большие или равные 7 пг/мл и 123 нмоль/л соответственно, пациенту рекомендован контроль не позднее 6 мес после операции с последующим обследованием в стационаре через 1 год.
4. При возобновлении у пациента клинической картины (симптоматики) гиперкортицизма необходимо обращение в специализированный стационар.

Ограничения исследования

В силу ретроспективного дизайна исследования возможно историческое смещение в оценке лабораторных показателей. Несмотря на то, что проанализированы данные за 8 лет, выборка все же недостаточно велика (особенно в части случаев рецидива), т.к. низкая скорость возникновения изучаемых событий определяет необходимость весьма длительного сбора данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны правила прогнозирования ремиссии в течение 1 года и 3 лет после операции для пациентов,

подвергшихся нейрохирургическому лечению по поводу болезни Иценко–Кушинга, основанные на сочетаниях послеоперационных утренних значений адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола. На основе одного из правил предложен алгоритм ведения пациентов, эффективность и безопасность которого в дальнейшем должны быть оценены в проспективном контролируемом исследовании.

Представляется целесообразным 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.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования Е.Ю. Надеждиной «Предикторы рецидива болезни Иценко–Кушинга после нейрохирургического лечения»; тема утверждена на заседании Ученого совета ФГБУ «ЭНЦ» (в настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России) 11.12.2012.

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

Участие авторов. Ведение прооперированных пациентов и медицинской документации, динамическое наблюдение за оперированными пациентами, сбор данных, статистический анализ данных, написание статьи — Е.Ю. Надеждина; статистический анализ данных, участие в написании статьи — О.Ю. Реброва; планирование исследования, выполнение хирургических вмешательств, участие в написании статьи — А.Ю. Григорьев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Aranda G, Enseñat J, Mora M, 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(1):142–149. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0567-8>.
2. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):639–648. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0921>.
3. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):R227–239. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>.
4. Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Иващенко О.В., и др. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко–Кушинга в течение 3 лет после успешного нейрохирургического лечения // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т.12. — №2. — С. 70–80. [Nadezhkina EY, Rebrova OY, Ivashenko OV, et al. Factors affecting the probability of recurrence of the Cushing's disease within 3 years after effective neurosurgical treatment. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):70–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg9761>.
5. Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., и др. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко–Кушинга // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т.10. — №4. — С. 20–30. [Marova EI, Kolesnikova GS, Arapova SD, et al. Factors predicting the outcomes of removal of corticotropin in Cushing's disease. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):20–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016420-30>.
6. Johnston PC, Kennedy L, Hamrahian AH, et al. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: the cleveland clinic experience. *Pituitary*. 2017;20(4):430–440. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0802-1>.
7. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2013;72(2):240–247. doi: <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827b966a>.
8. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):7–13. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1204>.
9. 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: <https://doi.org/10.1111/cen.12300>.
10. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2454–2462. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>.
11. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032180>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Надеждина Елена Юрьевна [Elena Y. Nadezhdina, MD];** адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: e.yu.nadezhdina@gmail.com, SPIN-код: 8578-0277, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9459-6428>

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, PhD, MD]; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com, SPIN-код: 7360-3254, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6733-0958>

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент АЭН [Andrey Y. Grigoriev, MD, PhD, Professor]; e-mail: medway@list.ru, SPIN-код: 8910-8130, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>

ЦИТИРОВАТЬ:

Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Григорьев А.Ю. Правила прогнозирования ремиссии болезни Иценко–Кушинга после успешной эндоскопической трансназальной аденомэктомии // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №1. — С.70-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10149>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nadezhdina EY, Rebrova OYu, Grigoriev AY. The Rules for Predicting Remission in Patients with Cushing Disease After Successful Endoscopic Transnasal Adenectomy. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):70-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10149>