

## Оценка исходов нейрохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко—Кушинга в зависимости от наличия визуализации аденомы при МРТ. Пятилетнее наблюдение

© П.М. Хандаева, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, А.В. Воронцов, А.Ю. Григорьев, И.А. Воронкова, А.М. Лапшина, И.И. Ситкин, Г.А. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Ремиссия болезни Иценко—Кушинга (БИК) после нейрохирургического лечения достигается у 59—94% пациентов, при этом рецидивы заболевания возникают у 3—46% пациентов.

**Цель исследования** — оценить отдаленные результаты нейрохирургического лечения БИК в зависимости от обнаружения аденомы при МРТ на дооперационном этапе.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное когортное моноцентровое нерандомизированное исследование с оценкой исходов нейрохирургического лечения 105 пациентов с подтвержденным (послеоперационным гистологическим анализом) диагнозом БИК. Ремиссия БИК подтверждалась развитием надпочечниковой недостаточности и/или нормализацией уровня кортизола в крови и свободного кортизола в суточной моче.

**Результаты.** После первой трансфеноидальной аденомэктомии ремиссия развилась у 87 (82,8%) пациентов. Повторное нейрохирургическое лечение было выполнено 28 пациентам. После этого ремиссия развилась у 12 пациентов. Лучевая терапия была проведена 24 пациентам и у 6 была выполнена двусторонняя адреналэктомия. Через 5 лет после нейрохирургического лечения ремиссия сохранялась у 76 (72,8%) пациентов, включая 27 (77%) пациентов из 35, не имевших аденомы гипофиза по результатам МРТ, и у 49 (70%) пациентов из 70 с выявленной при МРТ аденомой гипофиза. У 36 пациентов развился рецидив, и 14 пациентов находятся в активной стадии гиперкортицизма в течение 5 лет.

**Заключение.** Результативность МРТ (обнаружение аденомы) на дооперационном этапе не связана с частотой развития ремиссии после нейрохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко—Кушинга. В то же время размер обнаруженной при МРТ аденомы может быть маркером риска развития рецидива БИК после нейрохирургического лечения.

*Ключевые слова:* АКТГ-зависимый гиперкортицизм, кортикотропинома, эндогенный гиперкортицизм, болезнь Иценко—Кушинга, аденома гипофиза.

## Five years follow up of patients with Cushing's disease with and without visualized pituitary adenoma on MRI, who underwent transsphenoidal adenectomy

© Patimat M. Khandaeva, Zhanna E. Belaya, Lyudmila Ya. Rozhinskaya, Aleksandr V. Vorontsov, Andrey Yu. Grigoriev, Iya A. Voronkova, Anastasiya M. Lapshina, Ivan I. Sitkin, Galina A. Mel'nichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The remission rate of Cushing's disease in patients after neurosurgery varies from 59 to 94%, while the recurrence rate is 3 to 46%.

**Aim** — to evaluate the five-year outcome in neurosurgery patients with Cushing's disease (CD), depending on preoperative MRI-based identification of pituitary adenoma.

**Material and methods.** The study included 105 neurosurgery patients with histologically confirmed CD. CD remission was confirmed by the development of adrenal insufficiency and/or normalization of serum cortisol and 24-hour urinary free cortisol (24h UFC) levels, as well as by clinical remission.

**Results.** Pituitary adenoma was not visualized by gadolinium MRI in 35 cases. The size of visualized pituitary adenoma varied from 0.3 to 29 mm. After first neurosurgery, remission was achieved in 87 (82.8%) patients. After second neurosurgery, remission occurred in 12 patients. Radiation therapy was conducted in 24 patients. Six patients had bilateral adrenalectomy. Two patients died during remission: one patient died from stroke two years after neurosurgery, and the other patient died due to surgery complications. During five-year follow-up after neurosurgery, remission continued in 76 (72.8%) patients, including 27 (77%) of 35 patients without MRI-detected adenoma and 49 (70%) of 70 patients with MRI-detected pituitary adenoma,  $p=0.15$ . Sixty-six patients developed recurrence, and 14 patients had active hypercortisolism.

**Conclusion.** There was no correlation between the rate of preoperative MRI-based detection of pituitary adenoma and the rate of remission in neurosurgery patients with Cushing's disease during the five year follow-up. The size of pituitary adenoma was a risk factor for adenoma recurrence.

*Keywords:* ACTH-secreting pituitary adenoma, endogenous hypercortisolism, Cushing's disease, pituitary adenoma.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза, приводящей к усиленной секреции кортизола корой надпочечников [1].

У пациентов, не получающих лечение, очень высок риск развития осложнений, таких как сердеч-

но-сосудистые заболевания, сахарный диабет и остеопороз [2]. Смертность в этой группе пациентов в 1,7—4,8 раза выше, чем в популяции, однако при своевременной диагностике и лечении (в случае достижения ремиссии) она не отличается от таковой в общей популяции [3].

Всем пациентам с подозрением на БИК проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ) ги-

пофиза. Однако даже при использовании контрастного усиления чувствительность метода не превышает 80%. Около 20% пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом в связи с отсутствием признаков аденомы на МРТ-изображениях для подтверждения диагноза нуждаются в проведении селективного забора крови из нижних каменных синусов [4, 5].

Трансфеноидальная аденомэктомия является методом выбора при лечении пациентов с БИК. Частота развития ремиссии после хирургического лечения составляет от 59 до 94%, а рецидив заболевания возникает у 3—46% пациентов [6—8].

Поскольку частота развития ремиссии в послеоперационном периоде сильно различается в разных группах пациентов, можно предположить связь выявляемости аденомы при МРТ и отдаленных результатов нейрохирургического лечения.

Цель исследования — оценить отдаленные результаты нейрохирургического лечения в зависимости от обнаружения аденомы при МРТ на дооперационном этапе у пациентов с БИК.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное наблюдательное открытое контролируемое исследование с участием пациентов с лабораторно подтвержденным эндогенным гиперкортицизмом, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию.

### Критерии соответствия

**Критерии включения.** В исследование были включены пациенты, независимо от пола и возраста, перенесшие трансфеноидальную аденомэктомию в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с 2009 по 2011 г. Диагноз БИК был подтвержден послеоперационным гистологическим исследованием. При отборе участников гиперкортицизм подтверждался положительными результатами диагностических тестов:

— повышенной экскрецией свободного кортизола с мочой, собранной за 24 ч (референтный интервал 60—413 нмоль/сут);

— повышенного содержания кортизола в крови в 23 ч (референтный интервал 46—270 нмоль/л).

Центральный генез гиперкортицизма (диагноз БИК) подтверждался обнаружением аденомы гипофиза при МРТ, а в случае отсутствия признаков аденомы — путем определения концентрации АКТГ в ходе селективного забора крови из нижних каменных синусов.

**Критерии исключения.** В исследование не были включены пациенты, перенесшие повторное оперативное вмешательство на гипофизе.

### Условия проведения

Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции были проведены на базе одного учреждения (ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва).

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2015 по 2017 г. В исследовании использовалась медицинская документация пациентов, прооперированных с 2009 по 2011 г. В течение 5 лет после нейрохирургического лечения пациенты наблюдались в стационарных условиях с оценкой динамики лабораторных и инструментальных показателей. Пациенты, не обратившиеся за помощью в течение 5 лет, приглашались для оценки ремиссии в амбулаторных условиях.

### Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования были частота рецидивов в течение 5-летнего периода после нейрохирургического лечения и ее связь с результативностью МРТ, проведенной на дооперационном этапе.

### Дополнительные исходы исследования

В рамках исследования были проанализированы размеры обнаруженных при МРТ аденом гипофиза и их связь с частотой рецидивов БИК после нейрохирургического лечения.

### Методы регистрации исходов

Ремиссия подтверждалась развитием надпочечниковой недостаточности и/или нормализацией содержания кортизола в крови и свободного кортизола в суточной моче. Гормональные исследования крови (АКТГ, кортизол) проводились на электрохемилюминесцентном анализаторе (Cobas e601) стандартными наборами. Определение содержания свободного кортизола в суточной моче проводили иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros ECi с предварительной экстракцией диэтиловым эфиром. МРТ проводили в соответствии со стандартным протоколом на аппарате Siemens Magnetom Harmony 1.0T с контрастом на основе гадолиния.

### Анализ в подгруппах

В ходе исследования участники были разделены на две группы в зависимости от того, была ли обнаружена аденома на МРТ до нейрохирургического лечения.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (протокол №12 от 28.10.15).

Таблица 1. Общие характеристики пациентов по группам (Me [Q25; Q75])

Параметр	Без визуализации	С визуализацией	<i>p</i>
Пол Ж, абс. (%): М, абс. (%)	26 (74):9 (26)	59 (74):11 (26)	0,40
Возраст, годы	33 (26; 52)	38 (32; 50)	0,39
Кортизол, нмоль/сут	1590 (945; 2632)	1460 (851; 2925)	0,98
АКТГ утро, пг/мл	63,9 (47,8; 99,0)	82 (63,1; 115)	0,02
АКТГ вечер, пг/мл	44 (34,1; 72,9)	63,1 (48,1; 93,7)	0,01
Кортизол (после оперативного лечения), нмоль/сут	113,3 (48,0; 205,2)	110 (52,0; 341,0)	0,52
АКТГ утро (после оперативного лечения), пг/мл	12 (2,0; 29,8)	12 (3,8; 26,2)	0,37

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и процентилей (Q25%; Q75%). Соотношения качественных признаков представлены в виде долей (%). Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий Фишера. Сравнительный анализ количественных признаков в подгруппах проводили с помощью критерия Манна—Уитни; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 105 пациентов (85 женщин и 20 мужчин) с БИК в возрасте 37 (29; 50) лет; самому младшему было 16 лет, а старшему — 53 года.

В 1-ю группу вошли 70 пациентов, аденома которых была визуализирована до операции.

Во 2-ю группу вошли 35 пациентов, у которых аденома гипофиза не была выявлена при МРТ с контрастированием. Общие характеристики пациентов сведены в табл. 1.

Размер аденом на МРТ-изображениях составил в среднем 8 мм (5, 11; мин. 0,3 мм; макс. 29 мм), включая 6 макроаденом размером от 10 до 29 мм (Me=13,4 мм).

#### Основные результаты исследования

После первой трансфеноидальной аденомэктомии ремиссия была диагностирована у 87 (82,8%) пациентов (рис. 1):

- у 62 пациентов, которым аденома была визуализирована при МРТ;
- у 25 пациентов, не имевших признаков аденомы гипофиза при МРТ.

Повторное нейрохирургическое лечение было выполнено 28 пациентам:

- у 10 ввиду отсутствия ремиссии после первого оперативного лечения;
- у 18 из-за развития рецидива.

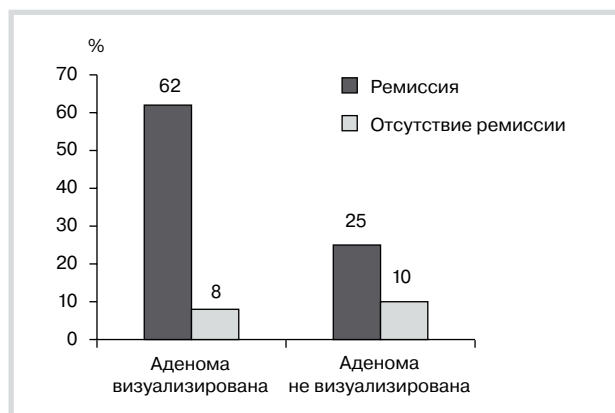


Рис. 1. Частота ремиссии после первого нейрохирургического лечения.

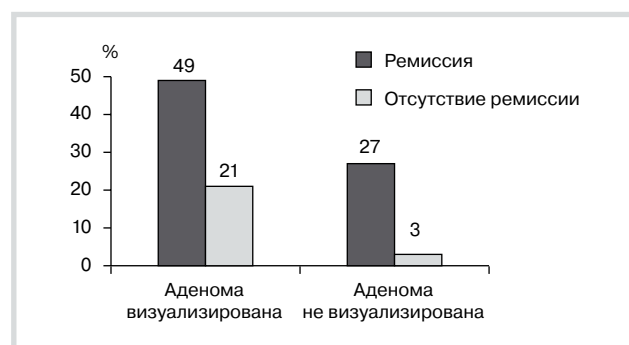


Рис. 2. Частота ремиссии через 5 лет после нейрохирургического лечения.

После повторного хирургического лечения ремиссия БИК была достигнута у 12 (43%) пациентов. Лучевая терапия была проведена 24 пациентам и у 6 была выполнена адреналэктомия. Исходы различных видов лечения в зависимости от результативности МРТ приведены в табл. 2.

Через 5 лет после нейрохирургического лечения ремиссия сохранялась у 76 (72,8%) пациентов:

- у 49 пациентов из 70 с визуализированной на дооперационном этапе аденомой гипофиза;
- у 27 пациентов из 35 без визуализированной на МРТ аденомы (рис. 2).

У 36 пациентов возник рецидив, и 14 пациентов находятся в активной стадии гиперкортицизма в течение 5 лет.

Таблица 2. Результаты 5-летнего наблюдения

Параметр	Аденома не визуализирована <i>n</i> =35 (100%)	Аденома визуализирована <i>n</i> =70 (100%)	<i>p</i>
Ремиссия после первого нейрохирургического лечения	25 (71)	62 (88)	0,594
Повторное нейрохирургическое лечение	4 (11)	24 (34)	0,057
Третье нейрохирургическое лечение	1 (2,8)	2 (2,8)	0,90
Лучевая терапия	5 (14)	19 (27)	0,28
Адреналэктомия	0 (0)	6 (8,5)	0,47
Частота рецидивов	6 (17,1)	30 (42,8)	0,03
Ремиссия через 5 лет после первого нейрохирургического лечения	27 (77)	49 (70)	0,15

В ходе исследования мы не выявили связи между результативностью МРТ (обнаружение аденомы) и частотой рецидивов в течение 5 лет после нейрохирургического лечения пациентов с БИК.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

В ходе исследования не было выявлено связи между результативностью МРТ (обнаружением аденомы) и частотой развития рецидивов после нейрохирургического лечения пациентов с БИК.

### Обсуждение основного результата исследования

До 20% АКТГ-секретирующих аденом гипофиза не определяется на МРТ [9].

По данным литературы [10–13], ремиссия после нейрохирургического лечения развивается у 54–93% пациентов в случае визуализации аденомы при МРТ на дооперационном этапе, а если при МРТ аденома обнаружена не была — в 50–71% случаев. Указанные значения могут быть обусловлены выбором различных критериев ремиссии. Чаще всего ремиссию подтверждают развитие надпочечниковой недостаточности, нормализация содержания кортизола в крови или положительный результат малой дексаметазоновой пробы [12–16].

По результатам нашего исследования, ремиссия БИК после нейрохирургического лечения наступила у 71% пациентов с невизуализированной при МРТ аденомой гипофиза и у 88% больных с обнаруженной при МРТ аденомой гипофиза. Это различие не достигало статистической значимости ( $p=0,59$ ).

Сопоставимые результаты были получены в исследовании S. Salenave и соавт., в которое были включены 54 пациента. Частота развития ремиссии после операции составила 78% у пациентов без визуализированной при МРТ аденомы и у 88% пациентов с обнаруженной при МРТ аденомой гипофиза [11]. H. Sebula и соавт. также не выявили статистически значимой связи между частотой развития ремиссии БИК после нейрохирургического лечения и обнаружением аденомы при МРТ (в исследовании

участвовали 182 пациента, длительность наблюдения составляла  $21 \pm 19,2$  мес) [13].

В исследование J. Chen и соавт. [16] были включены 174 пациента, которых наблюдали в течение 5 лет. Участников разделили на группы по концентрации кортизола в крови после оперативного лечения: у пациентов с концентрацией менее 3 мг/дл частота развития рецидива составила 7%, у пациентов с концентрацией от 3 до 8 мг/дл — 100%.

D. Vochicchio и соавт. [15] показали, что длительные периоды послеоперационной надпочечниковой недостаточности, требующие заместительной терапии глюкокортикоидами, связаны с более низкой частотой рецидивов. В. Hofmann и соавт. [17] подтвердили, что частота рецидивов увеличивается с возрастанием длительности наблюдения.

С использованием аналогичных критериев ремиссии после нейрохирургического лечения (снижение концентрации кортизола в крови до 2–5 мг/дл, развитие надпочечниковой недостаточности, требующей заместительной терапии глюкокортикоидами) при сопоставимой продолжительности наблюдения большинство авторов сообщают о частоте рецидивов БИК в пределах от 5 до 20% [15, 17–19].

Полученные нами результаты указывают на более частое развитие рецидивов гиперкортицизма в группе пациентов с обнаруженной на МРТ аденомой гипофиза, чем описано ранее, что может быть связано, в том числе, с большей продолжительностью исследования. Так, в исследовании I. Sigis и соавт. [10] было установлено, что частота рецидивов у пациентов с БИК за 20 лет возрастает от 1,19 до 32,15% в год.

### Ограничения исследования

При использовании МРТ с большей разрешающей способностью количество выявленных аденом могло увеличиться; кроме того, состояние после двусторонней адреналэктомии приравнивалось к отсутствию ремиссии. Однако значения коэффициента достоверности  $p$  достаточно велики, чтобы данные факторы могли повлиять на полученный результат.



## Заключение

Не выявлено взаимосвязи между частотой развития ремиссии в течение 5 лет после нейрохирургического лечения пациентов с БИК и результативностью МРТ с контрастным усилением (обнаружением аденомы) в предоперационном периоде.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант №15-15-30032).

**Конфликт интересов.** Коллектив авторов подтверждает отсутствие конфликта интересов по данному исследованию в ходе его

проведения и на момент подачи рукописи данной статьи в редакцию, о котором следовало сообщить.

**Участие авторов:** сбор клинического материала, подбор пациентов, анализ результатов, написание текста статьи — П.М. Хандаева; идея работы, разработка дизайна исследования, анализ результата, коррекция текста — Ж.Е. Белая; общая идея работы, коррекция текста, обсуждение результатов — Л.Я. Рожинская и Г.А. Мельниченко; МРТ- исследование, анализ результатов — А.В. Воронцов; нейрохирургические манипуляции, сбор послеоперационного материала, обсуждение и анализ результатов — А.Ю. Григорьев; патоморфологическое исследование послеоперационного материала, обсуждение и анализ результатов — И.А. Воронкова, А.М. Лапшина; проведение селективного забора крови из НКС, обсуждение результатов — И.И. Ситкин

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. 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. — №2. — С. 55—77. Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Probl Endocrinol (Mosk)*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.]. doi: 10.14341/probl201561255-77
2. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // Ожирение и метаболизм. — 2013. — Т. 10. — №1. — С. 26—31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):26-31. (In Russ.]. doi: 10.14341/2071-8713-5068.
3. Swearingen B, Biller BM, Barker FG, 2nd, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med*. 1999;130(10):821-824.
4. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Двусторонний селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // Диагностическая и интервенционная радиология. — 2013. — Т. 7. — №3. — С. 57—68. [Sitkin II, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2013;7(3):57-68. (In Russ.].
5. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55. — №6. — С. 35—40. [Dedov II, Belaya ZEE, Sitkin II, et al. Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):35-40. (In Russ.]. doi: 10.14341/probl200955635-40
6. Fahlbusch R, Buchfelder M, Muller OA. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J R Soc Med*. 1986;79(5):262-269. doi: 10.1177/014107688607900504
7. Hardy J. Presidential address: XVII Canadian Congress of Neurological Sciences. Cushing's disease: 50 years later. *Can J Neurol Sci*. 1982;9(4):375-380.
8. Nakane T, Kuwayama A, Watanabe M, et al. Long term results of transsphenoidal adenectomy in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery*. 1987;21(2):218-222.
9. Хандаева П.М., Воронкова И.А., Белая Ж.Е., и др. Связь морфологии сосудистой сети АКТГ-секретирующих аденом гипофиза с возможностью визуализации опухоли при магнитно-резонансной томографии // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 11—17. [Khandaeva PM, Voronkova IA, Belaya ZE, et al. Immunohistochemical characteristics of blood vessels in non-visualized and visualized on MRI pituitary adenoma in patients with Cushing's disease. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):11-17. (In Russ.]. doi: 10.14341/probl201662411-17
10. Ciric I, Zhao JC, Du H, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):70-80; discussion 80-71. doi: 10.1227/NEU.0b013e31822dda2c
11. 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
12. 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; discussion 61-52.
13. Cebula H, Baussart B, Villa C, et al. Efficacy of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for Cushing's disease in 230 patients with positive and negative MRI. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(7):1227-1236. doi: 10.1007/s00701-017-3140-1
14. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):358-362. doi: 10.1210/jc.2007-2013
15. 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(11):3114-3120. doi: 10.1210/jcem.80.11.7593411
16. 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. *J Neurosurg*. 2003;98(5):967-973. doi: 10.3171/jns.2003.98.5.0967
17. Hofmann BM, Fahlbusch R. Treatment of Cushing's disease: a retrospective clinical study of the latest 100 cases. *Front Horm Res*. 2006;34:158-184. doi: 10.1159/000091580
18. 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
19. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):549-559. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02380.x

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Хандаева Патимат Магомедовна** [Patimat M. Khandaeva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7(495)959-8831; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6993-5096>; eLibrary SPIN: 6950-5200; e-mail: [pati\\_khandaeva@mail.ru](mailto:pati_khandaeva@mail.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

**Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Lyudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: [rozhinskaya@rambler.ru](mailto:rozhinskaya@rambler.ru)

**Воронцов Александр Валерьевич**, д.м.н [Aleksandr V. Vorontsov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2791-3278>; eLibrary SPIN: 2502-4463; e-mail: [mr2005i@mail.ru](mailto:mr2005i@mail.ru)

**Воронкова Ия Александровна**, к.м.н. [Iya A. Voronkova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6687-3240>; e-mail: [iya-v@ya.ru](mailto:iya-v@ya.ru)

**Лапшина Анастасия Михайловна**, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; e-mail: [nottoforget@yandex.ru](mailto:nottoforget@yandex.ru),

**Григорьев Андрей Юрьевич**, д.м.н, профессор [Andrey Yu. Grigoriev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; eLibrary SPIN: 8910-8130; e-mail: [medway26@gmail.com](mailto:medway26@gmail.com)

**Ситкин Иван Иванович**, к.м.н [Ivan I. Sitkin, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 9779-3780; e-mail: [sitkin\\_ivan@rambler.ru](mailto:sitkin_ivan@rambler.ru)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 24.05.2017. Одобрена к публикации: 19.09.2017.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

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

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Khandaeva PM, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Vorontsov AV, Grigoriev AY, Voronkova IA, Lapshina AM, Sitkin II, Mel'nichenko GA. Five years follow up of patients with Cushing's disease with and without visualized pituitary adenoma on MRI, who underwent transsphenoidal adenectomy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):276-281. doi: 10.14341/probl2017635276-281