

Zamira Yu. Halimova

Doctor of Medical Sciences,

Head of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery Department,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology,
Tashkent, Uzbekistan

Umida A. Mirsaidova

Junior Researcher of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery Department
of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology,
Tashkent, Uzbekistan

Yulduz M. Urmanova

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Endocrinology with Pediatric Endocrinology Unit
of the Tashkent Pediatric Medical Institute,
Tashkent, Uzbekistan

УДК: 614.43-02+616.43+577.17

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PRE AND POSTOPERATIVE HORMONAL VALUES IN PATIENTS WITH ACTH-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME AT VARIOUS TIMES AFTER SURGERY

Халимова Замира Юсуфовна

Доктор медицинских наук,
зав. Кафедры нейроэндокринологии с хирургией гипофиза,
Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр эндокринологии, Ташкент, Узбекистан

Мирsaidова Умида Акмаловна

младший научный сотрудник научного отдела нейроэндокринологии
с хирургией гипофиза,
Республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра эндокринологии,
Ташкент, Узбекистан

Урманова Юлдуз Махкамовна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры эндокринологии с детской эндокринологией
Ташкентского Педиатрического Медицинского Института,
Ташкент, Узбекистан

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АКТГ-ЗАВИСИМЫМ СИНДРОМОМ КУШИНГА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Summary. To achieve this goal, the studied patients (42 patients), depending on the level of postoperative cortisol in the blood, according to the Clinical Practical Recommendations of the Society of Endocrinologists (2015), were divided into 2 groups: group I - patients with a basal blood cortisol level of ≤ 138 nmol / l, who were regarded as having achieved remission - 18 patients, group II - patients with a basal cortisol level of blood ≥ 138 nmol / l, that is, having not reached biochemical remission - 24 patients. The control group consisted of 20 healthy people (10 men and 10 women) at the same age. According to research data, in the postoperative period, there was a significant decrease in hormonal parameters of blood and urine (ACTH, Cortisol) compared to preoperative data in both groups - with remission without remission. The early postoperative level of cortisol in patients of group I was within 75.2 ± 8.78 nmol / l, and in group 2 it was much higher - 412.87 ± 55.7 nmol / l. The study of the correlation between hormones showed a strong correlation between the values of ACTH before and after surgery: ACTH (before and after) $r = 0.9$, cortisol (before and after), and UFC (before and after) $r = 0.01$ and $r = 0.069$ respectively.

Аннотация. Для реализации поставленной цели исследуемые пациенты (42 пациента) в зависимости от уровня послеоперационного кортизола в крови, согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов (2015 год), были разделены на 2 группы: I гр.- больные с уровнем базального кортизола крови ≤ 138 нмоль/л, которые были расценены, как достигшие ремиссии – 18 больных, II гр.- пациенты с уровнем базального кортизола крови ≥ 138 нмоль/л, то есть не достигшие биохимической ремиссии – 24 больных. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) аналогичного возраста. По данным исследований, в послеоперационном периоде отмечалось достоверное снижение гормональных показателей крови и мочи (АКТГ, кортизол) по сравнению с дооперационными

данными у больных обеих групп – с ремиссией и без ремиссии. Ранний послеоперационный уровень кортизола у больных 1 группы был в пределах $75,2 \pm 8,78$ нмоль/л, а во 2 группе гораздо выше – $412,87 \pm 55,7$ нмоль/л. Изучение корреляционной связи между гормонами показало сильную корреляционную связь между значениями АКТГ до и после операции: АКТГ (до и после) $r=0,9$, кортизол(до и после) и СКМ (до и после) $r=0,01$ и $r=0,069$ соответственно.

Keywords: Cushing's syndrome, relapse, prognosis

Ключевые слова: синдром Кушинга, рецидив, прогноз

Актуальность. Гиперкортицизм–синдром, обусловленный длительным и чрезмерно высоким воздействием глюкокортикоидов на организм [2]. АКТГ-зависимый синдром Кушинга (АКТГ-ЗСК) развивается вследствие сверхпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза [20]. Первой линией лечения при АКТГ-ЗСК является трансназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза, которое способствует ремиссии от 42 до 90% случаев [21]. При этом частота рецидивов СК наблюдается до 3% в течение года и до 3%–22% случаев в течение 3-х лет. Поэтому, решающее значение для профилактики осложнений гиперкортизолемии имеет раннее вмешательство [11]. В этой связи, в мировой литературе постоянно дискутируются вопросы определения критериев излеченности и ремиссии, наблюдается разногласие мнений по критериям ремиссии АКТГ-ЗСК в постоперационном периоде [6, 11]. Имеющееся разнообразие критериев ремиссии по различным клиническим протоколам АКТГ-ЗСК, затрудняют сравнение результатов лечения в различных исследованиях [20]. Кроме того, результаты исследований, оценивающих в основном исход трансназальной аденомэктомии гипофиза (ТАГ), не могут быть адаптированы к различным видам терапии АКТГ-ЗСК [20]. Даже само значение термина "ремиссия" заболевания не является однозначным. Так, существует временное излечение болезни после ТАГ, когда за явным излечением болезни может последовать рецидив (который может длиться годами или даже десятилетиями после ТАГ) или окончательное излечение болезни, когда нет рецидива в долгосрочном наблюдении [20].

По данным большинства авторов, послеоперационный утренний уровень кортизола в сыворотке крови является наиболее важным маркером для оценки ремиссии после ТАГ [4,5]. Сроки определения уровня кортизола в крови, по данным различных авторов также широко варьирует. Так, ряд авторов предлагает несколько измерений в течение 2 недель после ТАГ, обычно через 5-14 дней после операции [6, 18, 26]. В то время, как Аткинсон А.Б. и др. установили, что уровень кортизола в сыворотке крови после операции может снижаться медленно, со временем, иногда в течение нескольких недель [7]. Другие авторы наиболее оптимальным считают измерение уровня кортизола в сыворотке крови через 1-6 месяцев после ТАГ [11, 12].

Кроме того, умеренный или циклический гиперкортицизм может затруднить

интерпретацию результатов аденомэктомии гипофиза [7]. Большинство исследователей для оценки длительной ремиссии у взрослых, придерживаются того мнения, что послеоперационная концентрация кортизола должна быть равна или менее 138 нмоль/л (<5 мкг / дл) в течение 7 дней после ТАГ [6,11]. В тоже время, П.Ж. Тренер с соавт., рекомендуют использовать более строгие критерии ремиссии в раннем послеоперационном периоде в 09.00 ч - неопределяемые уровни кортизола: менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) [27]. Кроме того, отсутствуют достаточные данные о прогностическом значении послеоперационного уровня АКТГ в плазме крови для определения ремиссии заболевания.

По данным ряда авторов, при достижении раннего послеоперационного уровня кортизола в крови менее 50 нмоль/л [17, 22] или менее 138 нмоль/л указывает на ремиссию, другие исследователи [19,26] подобные значения кортизола рассматривают как прогностический критерий рецидива роста кортикотропиномы, т.е., в этом вопросе нет единого мнения. В руководствах по лечению СК, опубликованных в 2015 году ремиссия СК определяется как утренний кортизол <5 мкг/дл (<138 нмоль / л) или свободный кортизол мочи (UFC) $<10-20$ мкг / 24 ч ($<28-56$ нмоль / 24 ч) через 7 дней после операции. Однако, нет также единого мнения относительно точки отсечения кортизола после операции (<5 мкг / дл (137,9 нмоль / л), <2 мкг / дл (55,2 нмоль / л), $<1,8$ мкг / дл (49,7 нмоль / л), $<1,3$ мкг / дл (35,9 нмоль / л) или даже <1 мкг / дл (27,6 нмоль / л)) [21].

Invitti C, Redaelli G, Baldi G. на 288 взрослых показали, что только у половины пациентов с клинической ремиссией наблюдалось снижение уровня АКТГ в плазме крови [17]. Свободный кортизол мочи (СКМ) сам по себе не может быть мерой ремиссии после ТАГ, однако, несколько уровней СКМ ниже нормального диапазона с одновременным доказательством ремиссии заболевания в других тестах могут быть полезны для подтверждения излечения болезни [27]. Большинство исследований у взрослых показывают длительную ремиссию, если послеоперационные концентрации СКМ составляют меньше 28-56 нмоль / сут ($<10-20$ мкг/сут) [2, 14, 16].

Batista D.L., Oldfield E.H., Keil M.F. et al. подтверждают, что суточная моча на кортизол (СКМ) не может служить прогностическим фактором длительной ремиссии. Авторы исследуя эффективности теста с кортикотропин рилизинг гормоном (КРГ) у взрослых после ТАГ в качестве

предиктора длительной ремиссии выявили, что у 23 взрослых пациентов, со сниженным ответом на тест с КРГ, выполненный после 6-42 мес ТАГ не было рецидива, а у 3-х пациентов (из 6 в данном исследовании), которые имели нормальный ответ в тесте, произошел рецидив [9].

Как показывают исследования, эффективность повторной ТАГ после рецидива варьирует в пределах 37-73% [1, 13], и улучшение результатов возрастают при наличии локализованной аденомы гипофиза [10, 14]. Во всех случаях послеоперационного рецидива необходимо иммуногистохимическое подтверждение диагноза и/или селективный забор крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента [8, 14].

Неоднократное исследование кортизола утром в течение первой недели после операции рекомендуется для определения ремиссии заболевания. Экзогенные глюкокортикоиды (ГК) могут подавлять собственную секрецию кортизола и маскировать активность заболевания, поэтому оценивать ремиссию болезни лучше на фоне отмены терапии ГК, которые стандартно применяются в ряде стран как до, так и после операции [1-3]. По данным [15, 23], уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива - не более 10% за 10 лет. Более того, авторы рекомендуют жестко мониторировать пациентов с уровнем кортизола в сыворотке крови более 140 нмоль/л, так как они составляют более высокий риск рецидива (20-30%), даже при установлении клинической ремиссии. Определение СКМ рассматривается в качестве дополнительного теста и экскреция кортизола в суточной моче менее 55 нмоль/24 часа свидетельствует о ремиссии, уровень кортизола в пределах нормальных значений, но выше 55 нмоль/24 часа - является сомнительным, и выше нормальных значений указывает на явный рецидив болезни [4, 24, 25].

Другие авторы Losa M, Bianchi R, Barzagli R, Giovanelli M & Mortini P. (2009) отметили, что прогнозирование результатов лечения пациентов с болезнью Кушинга (БК) является сложной задачей. Их цель состояла в том, чтобы оценить точность немедленного послеоперационного плазменного кортизола, теста десмопрессина и сочетанного теста дексаметазон-десмопрессин (ДДТ) в качестве предикторов результата. В это ретроспективное двухцентровое исследование были включены 67 пациентов с начальной ремиссией и минимальным послеоперационным периодом наблюдения - до 18 мес. Последующее наблюдение включало 3-6 месяцев, а затем ежегодные определения уровней КСМ, АКТГ и кортизола крови с проведением пробы с дексаметазоном (1-мг) и ТД. Авторы сделали выводы о том, что добавление ДДТ первые 3 года после операции к немедленной послеоперационной оценке кортизола позволяет разработать оптимальную стратегию ведения

пациентов, оперированных по поводу болезни Кушинга [28]. Все вышеуказанное подчеркивает актуальность нашего исследования.

Цель исследования - изучить динамику гормональных показателей у пациентов с АКТГ ЗСК после ТАГ в различные сроки после операции.

Материал и методы исследования: Объектом исследования были 42 пациента с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга (АКТГ-ЗСК), прооперированные в отделениях нейрохирургии РСНПМЦЭ МЗ РУз имени академика Ё.Х.Туракулова (д.м.н. Файзуллаевым Р.Б.), проф. Поуэлл М.П. Великобритания, к.м.н. Акбутаев А.М.) и РНЦЭМП МЗ РУз (д.м.н. Махамов К.Э.) в период с 2000 по 2019 годы. Критериями включения были пациенты, перенесшие ТАГ по поводу АКТГ-ЗСК, трансназосептальным трансфеноидальным подходом. Критериями исключения - больные с АКТГ-НЗСК, АКТГ-ЭСК, АКТГ-ЗСК, подвергнутые медикаментозной, лучевой, комбинированной терапии и адrenaлэктомии. Для реализации поставленной цели исследуемые пациенты (42 пациента) в зависимости от уровня послеоперационного кортизола в крови, согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов (2015 год), были разделены на 2 группы:

I гр. - больные с уровнем базального кортизола крови ≤ 138 нмоль/л, которые были расценены, как достигшие ремиссию - 18 больных,

II гр. - пациенты с уровнем базального кортизола крови ≥ 138 нмоль/л, то есть не достигшие биохимической ремиссии - 24 больных. Группу контроля составили 20 здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин) аналогичного возраста.

Методы исследования включали в себя: 1) общеклинические (исследование эндокринного, соматического, неврологического статусов); 2) инструментальные (периметрия полей зрения, глазное дно, острота зрения, ЭКГ, КТ/МРТ хиазмально-селлярной области и надпочечников;

3) гормональные исследования (АКТГ, кортизол крови и КСМ): в дооперационном периоде проводились методом РИА с использованием наборов «BekhmanCoulter» (Чехия) ст.н.с. Мухамедова А.А., и в послеоперационном периоде в ходе ТД методом ИФА (врач Саидова С.Х.); 4) Гистологические исследования операционного материала (кабинет гистопатологии, врач гистолог - Журавлева Н.С.); 5) Функциональная проба с десмопрессином; 6) Статистические методы исследования. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD). Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с

помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$

Результаты исследования: Было обследовано 42 пациента, подвергнутых ТАГ, из которых 71,4% (30 больных) составили – женщины, 28,6% – мужчины (12 больных). Средний возраст женщин составил $32,4 \pm 3,1$ лет (от 15 до 49 лет), мужчин – $32,0 \pm 1,75$ (от 26 до 39) года. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила $41,6 \pm 9,2$ мес (от 7 до 131 мес). I группу пациентов составили 18 больных (42,8%), которые согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов от 2015 года, имели уровни кортизола ≤ 138 нмоль/л в первые 1-3 дня после трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза. Из них женщин – 12 (70%), мужчин – 6 (30%). Средний возраст женщин составил – $36,75 \pm 5,87$ лет (от 20 до 49 лет), мужчин – $31,5 \pm 0,35$ лет (от 23 до 36 лет). Длительность заболевания с момента установления диагноза – $34,6 \pm 13,4$ мес (от 7 до 96 мес), возраст пациентов на момент постановки диагноза в среднем был – $29,33 \pm 4,26$ лет, $32,25 \pm 6,35$ лет – у женщин и $23,5 \pm 0,35$ лет – у мужчин. Длительность дооперационного периода болезни была в пределах $32,3 \pm 3,81$ мес (от 19 до 53 мес), продолжительность послеоперационного периода – $29,83 \pm 10,79$ мес (от 8 до 80 мес).

Анализ гормональных показателей в дооперационном периоде в I группе (табл.1.) показал следующее: АКТГ варьировал в диапазоне от 52 до 68 нг/дл и в среднем составил $59,1 \pm 2,39$ нг/дл, превышая таковые группы контроля в 2,72 раза ($p \leq 0,001$). Подобная тенденция наблюдалась, в концентрациях КСМ – $177,1 \pm 18,18$ нмоль/л (диапазон от 122 до 218 нмоль/л) и в уровнях базального кортизола

$848,8 \pm 35,18$ нмоль/л (диапазон от 746 до 1010 нмоль/л), которые достоверно значимо были выше в 1,14 и 1,81 раз соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,1$ и $p \leq 0,001$). Послеоперационные уровни гормонов в I группе больных были следующими: уровни АКТГ варьировали в пределах от 6,5 до 43,1 нг/дл – и в среднем составил $18,6 \pm 4,73$ нг/дл, СКМ – $26,9 \pm 4,49$ нмоль/л (в диапазоне от 16 до 57 нмоль/л) и базальный кортизол $75,2 \pm 8,78$ нмоль/л (в диапазоне от 41 до 132 нмоль/л). Сравнительный анализ до и послеоперационных показателей гормонов выявили достоверно значимое снижение АКТГ в 3,17 раза ($p \leq 0,005$), СКМ – в 6,59 раза ($p \leq 0,001$) и базального кортизола – в 11,2 раза ($p \leq 0,001$). Как показывают результаты, наиболее чувствительным и значимым оказался уровень базального кортизола крови, затем СКМ и АКТГ.

Следует отметить, что у 3-х пациенток (16%), несмотря на достижение биохимической ремиссии, клинические признаки болезни не имели позитивной динамики. Так, объективный статус пациентов характеризовался стабильностью ИМТ ($45,7$ кг/см²), стойкостью АД, повышающегося на фоне гипотензивных препаратов до 180/100-150/90 мм.рт.ст. Детальный анализ данных случаев показал, что пациенты имели средний возраст 32,2 года, среднюю продолжительность болезни до 108 мес и продолжительность дооперационного периода до 36 мес. То есть, в целом эти пациенты не отличались от пациентов данной группы, за исключением 3-х кратного увеличения средней продолжительности болезни. Для реализации поставленной цели нами был проведен тщательный сравнительный анализ гормональных показателей с различными факторами.

Таблица 1.

Клинико-гормональная характеристика пациентов в исследуемых группах (n=62)

Показатели	1 гр. (n=18)		2 гр. (n=24)		Контрольная группа (n=20)	P
	Ж=12	М=6	Ж=18	М=6		
Пол	Ж=12	М=6	Ж=18	М=6		
Возраст	$36,7 \pm 5,9$	$31,5 \pm 0,3$	$29,5 \pm 3,0$	$32,5 \pm 4,6$	$31,85 \pm 1,91$	
Возраст на момент установления диагноза (лет)	$29,33 \pm 4,26$		$24,37 \pm 2,34$			$p_1 < 0,1$
Продолжительность доопер. периода (мес)	$32,3 \pm 3,81$		$53,75 \pm 5,28$			$P_1 < 0,1$
Прод.послеопер. периода (мес)	$29,83 \pm 10,79$		$20,75 \pm 4,57$			$P_1 < 0,5$
АКТГ до (нг/дл)	$59,1 \pm 2,39$		$76 \pm 6,6$		$21,7 \pm 1,66$	$p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,005$ (1 – группа)

				$p_4 < 0,05$ (2-группа)
АКТГ после (нг/дл)	18,6±4,73	35,86±12,75		$p_1 < 0,5$
Кортизол суточной мочи до (нмоль/л)	177,1±18,18	305,13±62,3	154,15±4,21	$p_1 < 0,5$ $p_2 < 0,1$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$ (1 – группа) $p_4 < 0,1$ (2-группа)
Кортизол суточной мочи после (нмоль/л)	26,9±4,49	119±35,96		$p_1 < 0,05$
Кортизол крови до (нмоль/л)	848,8±35,18	968,58±98,72	466,8±24,52	$p_1 < 0,5$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$ (1 – группа) $p_4 < 0,05$ (2-группа)
Кортизол крови после (нмоль/л)	75,2±8,78	412,87±55,7		$p_1 < 0,05$

Примечание: P- достоверность различий, P₁ – достоверность различий между I и II группой, P₂ – Iи контроль, P₃ – II группа и контроль, P₄ – до и после операции

II группу составили 24 пациента, которые имели уровни кортизола крови после ТАГ ≥ 138 нмоль/л. Из них 75% (18больных) – женщины, 25% (6 больных) мужчины. Средний возраст женщин составил 29,5±3,0лет (от 15 до 45 лет), мужчин - 32,5±4,59лет (от 15 до 45 лет). Длительность заболевания с момента установления диагноза составила 46,87±11,97мес (от 8 до 131 мес). Возраст больных на момент постановки диагноза - 24,37±2,34 года, в числе у женщин- 23,3±2,99 года, у мужчин- 27,5±3,18лет.

Длительность дооперационного периода составила 53,75±5,28мес, послеоперационного периода - 20,75±4,57 мес. Дооперационные уровни АКТГ составили 76±6,6нг/дл, КСМ 305,13±62,23 нмоль/л и базального кортизола- 968,58±98,72 нмоль/л, которые соответственно в 3,5 раза ($p \leq 0,05$), 1,98 раз и в 2 раза ($p \leq 0,01$) были выше по сравнению с контрольной группой.

Динамика послеоперационных уровней гормонов во II группе была следующей: уровни АКТГ были в пределах 35,86±12,75нг/дл (в диапазоне от 5,2 до 177нг/дл), КСМ- 119±35,96нмоль/л (в диапазоне от 23 до 364нмоль/л) и базальный кортизол в крови- 412,87±55,7 (в диапазоне от 177 до 900нмоль/л). Сравнение до и послеоперационных показателей гормонов выявило достоверно значимое снижение АКТГ после ТАГ в 2,1 раза ($p < 0,05$), базального кортизола в 2,34 раза ($p < 0,05$), КСМ в 2,56 раза ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что по уровням послеоперационного базального кортизола не была достигнута ремиссия, у 6-х больных II группы наблюдалась клиническая ремиссия-

регрессировали непропорциональное ожирение, избыточное оволосение, повышение АД, слабость в нижних конечностях, нарушения менструального цикла и аменорея, изменение внешности, стрии на животе.

Если анализировать данные этих 6 пациентов отдельно, то получим следующие результаты. Из 6 больных 66,6% (4больных) – были женщины, а 33,4% (2 больных) - мужчины. Средний возраст больных составил 34,5±1,06лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила 28±14,14 мес (от 8 до 48 мес). Возраст больных на момент постановки диагноза был в пределах 29,5±1,06 лет. Длительность дооперационного периода составила 54±4,24 мес, послеоперационного периода - 11,02±4,57 мес. Дооперационные уровни АКТГ составили - 113,35±24,5нг/дл, КСМ 211,5±39,95нмоль/л и базального кортизола- 897,8±56,5нмоль/л, то есть только КСМ и базальный кортизол были намного ниже, чем у остальных пациентов этой группы.

Как видно из таблицы 1, средний возраст пациентов II группы у женщин был достоверно меньше ($P_1 < 0,1$). Более того, у больных II группы, заболевание в среднем также манифестировало значительно раньше ($P_1 < 0,1$).

Продолжительность дооперационного периода в I группе была в 1,66 раз короче, чем у пациентов 2 группы ($p < 0,1$), тогда как послеоперационный период в 1,43 раза был дольше ($p < 0,5$). В дооперационном периоде уровни гормонов у пациентов I группы по сравнению со 2 группой имели следующую картину: АКТГ был в 1,28 раза ниже ($p < 0,1$), КСМ-ниже в 1,72 раза ($p < 0,5$), кортизола крови ниже в 1,14 раза (

$p < 0,5$). То есть по всем параметрам пациенты второй группы имели значительно высокие уровни гормонов изначально.

Далее нами изучена корреляционная связь (КС) раздельно между гормональными показателями в до- и послеоперационном периоде. Так, КС в дооперационном периоде между базальным кортизолом и АКТГ крови, составила $r=0,316$, между КСМ и АКТГ $r=0,015$, между СКМ и кортизолом $r=0,055$, т.е. тесная связь обнаружена между базальным кортизолом и АКТГ. В послеоперационном же периоде КС между данными показателями выглядела следующим образом: между АКТГ и КСМ $r=0,682$, между кортизолом и КСМ $r=0,706$, между АКТГ и базальным кортизолом $r=0,753$. Отсюда видно, что в послеоперационном периоде между гормональными показателями имеется сильная корреляционная связь. Если сравнить до и послеоперационные изменения в КС между гормонами, то мы получим следующие данные: АКТГ (до и после) $r=0,9$, кортизол (до и после) и СКМ (до и после) $r=0,01$ и $r=0,069$ соответственно. Очень сильная корреляционная связь была установлена между значениями АКТГ до и после операции.

Таким образом, по данным наших исследований, в постоперационном периоде отмечалось достоверное снижение гормональных показателей крови и мочи (АКТГ, кортизол) по сравнению с дооперационными данными у больных обеих групп – с ремиссией и без ремиссии. Но при этом, во второй группе средние значения АКТГ и кортизола крови после операции были достоверно выше, оставаясь в пределах нормы. Следует отметить, что ранний послеоперационный уровень кортизола у больных 1 группы был в пределах $75,2 \pm 8,78$ нмоль/л, а во 2 группе гораздо выше - $412,87 \pm 55,7$ нмоль/л.

Выводы:

1) По данным наших исследований, в постоперационном периоде отмечалось достоверное снижение гормональных показателей крови и мочи (АКТГ, кортизол) по сравнению с дооперационными данными у больных обеих групп – с ремиссией и без ремиссии.

2) Ранний послеоперационный уровень кортизола у больных 1 группы был в пределах $75,2 \pm 8,78$ нмоль/л, а во 2 группе гораздо выше - $412,87 \pm 55,7$ нмоль/л.

3) Изучение корреляционной связи между гормонами показало сильную корреляционную связь между значениями АКТГ до и после операции: АКТГ (до и после) $r=0,9$, кортизол (до и после) и СКМ (до и после) $r=0,01$ и $r=0,069$ соответственно.

Список использованной литературы:

1. Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Надеждина ЕЮ. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при

рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. Нейрохирургия. 2014;2:49-53

2. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. Современные аспекты хирургического лечения синдрома Кушинга по Республике Узбекистан // Сборник статей по материалам XLI-XLII Международной заочной научно-практической конференции. – Москва, 2015. – №10-11(30). – С. 62-78.

3. Кирилук, М. Л. Диагностика и лечение гипофизарного синдрома Кушинга / // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 6 (62). – С. 182-193.

References:

4. 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. // European Journal of Endocrinology. 2013;168:639–648.

5. 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(1):142–9

6. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003;88:5593–5602.;

7. Atkinson AB, McCance DR, Kennedy L, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome first diagnosed after pituitary surgery: a trap for the unwary. // Clinical Endocrinology. 1992;36(3):297–299

8. 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;63:549–559

9. Batista DL, Oldfield EH, Keil MF, Stratakis CA. Postoperative testing to predict recurrent Cushing disease in children. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;94(8):2757–2765.

10. Benvensite RJ, King WA, Walsh J et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. // Neurosurg. 2005;102:10041012.

11. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008;93:2454–2462;

12. Blevins LS, Jr., Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998;83:63–67.

13. Boscaro M, Barzon F, Fallo F. Cushing's syndrome. // Lancet. 2001;357(9258):783-791.

14. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? // Clin Endocrinol (Oxf). 2001;54:617–626.

15. 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.
16. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. // Journal of Neurosurgery. 2002;97:1343–1349
17. Invitti C, Redaelli G, Baldi G, Cavagnini F. Glucocorticoid receptors in anorexia nervosa and Cushing's disease. //Biological Psychiatry. 1999;45(11):1467–1471.
18. Lonser, R.R.; Wind, J.J.; Nieman, L.K.; Weil, R.J.; DeVroom, H.L.; Oldfield, E.H. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, 892–901. [CrossRef] [PubMed]
19. Le Marc'hadour P, Muller M, Albarel F, Coulon AL, Morange I, Martinie M, Gay E, Graillon T, Dufour H, Conte-Devolx B et al. Postoperative follow-up of Cushing's disease using cortisol, desmopressin and coupled dexamethasone-desmopressin tests: a head-to-head comparison. // Clinical Endocrinology 2015 83 216–222;
20. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. //Lancet. 2006;367:1605–1617;
21. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. //Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015;100(8):2807–2831. doi: 10.1210/jc.2015-1818
22. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. //Endocrine Review. 2015;36(4):385–486].
23. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. //ClinEndocrinolMetab. 2003;88:5858–5864.
24. Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, Cunha Neto MB, Musolino NR, de Mendonca BB & Salgado LR. Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. // Clinical Endocrinology 2008 69 117–122;
25. Sonino N, Zielesny M, Fava GA et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. //ClinEndocrinolMetab. 1996;81:2647-2652.
26. Savage MO, Storr HL. Pediatric Cushing's disease: management issues. //Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16(Suppl 2):S171–S175
27. Colombo P, Dall'Asta C, Barbeta L, Re T, Passini E, Faglia G & Ambrosi B. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. European Journal of Endocrinology 2000 143 227–234. (<https://doi.org/10.1530/eje.0.1430227>)
28. 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. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 3322–3328. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-0844>)

Olimkhonova Komilakhon Nadimullaevna
 assistant of the department
 of faculty therapy, hospital therapy
 of Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan.

STUDY OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AND THE SYSTEM INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF BEFORE DIALYSIS STAGES

Олимхонова Комилахон Надимуллаевна
 Ассистент факультетской и госпитальной терапии
 Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, Узбекистан

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДОДИАЛИЗНЫХ СТАДИЙ

Summary. There is evidence that the deterioration of the functional state of the heart and kidneys leads to a change in the composition of the intestinal microbiota, contributing to the progression of diseases. A possible relationship between markers of inflammation and intestinal microflora has also been identified.

Аннотация. Имеются данные, продемонстрировавшие, что ухудшение функционального состояния сердца и почек приводит к изменению состава микробиоты кишечника, способствуя прогрессированию заболеваний. Также выявлена возможная связь между маркерами воспаления и кишечной микрофлорой.

Key words: chronic kidney disease, microbiota, markers of inflammation.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, микробиота, маркеры воспаления.