

<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-80-89>

УДК: 616.8-089

© Андреева А.В., Анциферов М.Б., 2021

Оригинальная статья / Original article



РОЛЬ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА

А.В. АНДРЕЕВА^{1,2}, М.Б. АНЦИФЕРОВ²

¹ГБУЗ «ГКБ им В.В. Вересаева ДЗМ» Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева департамента здравоохранения города Москвы», 127644, Москва, Россия

²ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ» Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Эндокринологический диспансер департамента здравоохранения города Москвы», 119034, Москва, Россия

Резюме

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) считается редким заболеванием, протекающим с клинической картиной гиперкортицизма, обусловленной наличием опухоли гипофиза и характеризующимся повышенной секрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ) и увеличением продукции кортизола корой надпочечников. Первой линией терапии является эндоскопическое нейрохирургическое лечение. Чтобы добиться полной резекции опухоли для достижения клинической ремиссии и сохранения гипофиза требуется надежная предоперационная идентификация. От этого зависит объем и вариант хирургического вмешательства.

Результаты проведенной операции оцениваются по радикальности, послеоперационным осложнениям и биохимическим показателям. В 30 % случаев трансназальная аденомэктомия не приводит к эффективному контролю над заболеванием. Причиной отсутствия эффекта после операции могут быть анатомические и морфологические особенности опухоли, а также опыт хирурга и применяемая хирургическая методика. Знание особенностей хирургической тактики и интраоперационной картины дают возможность оценить прогноз риска рецидива. Оценка радикальности может быть проведена как сразу после операции, так и в отсроченном периоде.

Расчет риска рецидива заболевания на дооперационном и послеоперационном этапе позволяет оптимизировать и персонализировать алгоритм наблюдения и своевременной ранней диагностики рецидива БИК для назначения следующего этапа лечения.

Ключевые слова: болезнь Иценко-Кушинга, нейрохирургия, трансназальная аденомэктомия, кортизол, эндогенный гиперкортицизм, аденома гипофиза, рецидив

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Андреева А.В., Анциферов М.Б. Роль нейрохирургического лечения в прогнозировании рецидивирующего течения болезни Иценко-Кушинга. *Московский хирургический журнал*, 2021. № 4. С. 80-89 <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-80-89>

Вклад авторов:

Андреева А.В. – анализ литературы, оценка методов, работа с материалом исследования, сравнительный анализ результатов

Анциферов М.Б. – руководитель проекта

THE ROLE OF NEUROSURGICAL TREATMENT IN PREDICTION OF THE RECURRENCE OF CUSHING DISEASE

ANNA V. ANDREEVA^{1,2}, MIKHAIL B. ANTSEFEROV²

¹City Clinical Hospital name of V.V. Veresaev, Department of Healthcare of Moscow, 127644, Moscow, Russia

²Endocrinological dispensary, Department of Healthcare of Moscow, 119034, Moscow, Russia

Abstract

Cushing's disease (CD) is a rare disease with a clinical picture of hypercortisolism, caused by the presence of pituitary tumor and characterized by hypersecretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and an increase in cortisol production by the adrenal gland. Surgical treatment is the first line of therapy. Preoperative identification is required to achieve complete tumor resection and to achieve clinical remission. The volume and type of surgical intervention depends on the characteristics of the tumor.

The results of the operation are assessed by radicality, postoperative complications and biochemical parameters. But one third of patients does not achieve remission after surgery. The reason for the lack of effect after surgery may be anatomical and morphological features of the tumor, and the experience of the surgeon and the surgical technique used. Knowledge of the features of surgical tactics and the intraoperative picture makes it possible to assess the

prognosis of the risk of recurrence. Assessment of radicality can be carried out both immediately after the operation and in the delayed period. Calculation of the risk of recurrence of the CD at the preoperative and postoperative periods allows you to optimize and personalize the algorithm for monitoring and early diagnosis of CD recurrence and for the next stage of treatment.

Key words: Cushing's disease, neurosurgery, hypercortisolism, pituitary adenoma, transnasal adenectomy, endogenous hypercortisolism, pituitary adenoma, recurrent CD

Conflict of interest: the authors declare that they do not have conflict of interest.

For citation: Andreeva A. V., Antsiferov M. B. The Role Of Neurosurgical Treatment In Prediction Of The Recurrence Of Cushing Disease. *Moscow Surgical Journal*, 2021, № 4, pp. 80-89. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2021-4-80-89>

Contribution of the authors.

A. V. Andreeva – literature analysis, evaluation of methods, work with research material, comparative analysis of results

M. B. Antsiferov – Project manager

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – редкое тяжелое, по праву орфанное нейроэндокринное заболевание. Причиной развития БИК в большинстве случаев является аденома гипофиза из кортикотрофных клеток (кортикотропинома), продуцирующая адренокортикотропный гормон (АКТГ). Гиперсекреция АКТГ обуславливает повышенную выработку кортизола корой надпочечников и развитие клинической картины эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). Впервые заболевание было описано в 1912 году американским нейрохирургом Г. Кушингом и впоследствии независимо от него в 1924 г. воронежским неврологом Н.М. Иценко [1].

Сегодня диагностикой и лечением болезни Иценко-Кушинга занимаются эндокринологи. Однако особенности течения заболевания и современные методы лечения доказывают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов. Клинические проявления БИК варьируют в зависимости от степени и продолжительности гиперсекреции кортизола. Течение БИК осложняется присоединением и декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний, тромбоэмболических процессов, психических и когнитивных расстройств, а также инфекционных заболеваний, а само заболевание характеризуется высокой сердечно-сосудистой летальностью. Основная цель лечения БИК – снижение рисков, ассоциированных с метаболическими и сердечно-сосудистыми осложнениями, влияющими на выживаемость пациентов.

С учетом патогенетического подхода к лечению заболевания основной мишенью является секретирующая опухоль гипофиза. Именно прямое воздействие на нее обуславливает снижение или подавление секреции АКТГ, синтеза кортизола и негативного метаболического влияния последнего на периферические органы-мишени и ткани [2]. По сравнению с другими секретирующими опухолями гипофиза кортикотропинома является наиболее биологически активной. Клинические признаки ЭГ возникают уже на ранней стадии роста опухоли, когда опухоль очень мала, что порой оказывается ниже порога ее обнаружения современными методами визуализации.

Сегодня основными направлениями в лечении БИК являются хирургические методы лечения, лучевая и медикаментозная терапия.

Трансфеноидальная селективная аденомэктомия считается методом выбора у пациентов с БИК, так как сочетает в себе высокий процент достижения ремиссии и низкую частоту осложнений [3, 4]. С 2002 года эндоскопическое хирургическое удаление кортикотропиномы признано «золотым стандартом» лечения БИК из-за немедленного устранения в большинстве случаев проявлений ЭГ, что является явным преимуществом по сравнению со всеми другими методами лечения, при которых требуется ожидание отсроченного результата [4].

В качестве второй линии лечения существует несколько вариантов ведения пациента: повторное хирургическое лечение, лучевая терапия, медикаментозное лечение и радикальная травмирующая двусторонняя адреналэктомия [5, 6].

Первая аденомэктомия у пациента с БИК была выполнена Н. Nafziger в 1933 году [7]. До 70-х годов XX века основным доступом в лечении аденом гипофиза был транскраниальный. Но после внедрения трансфеноидальной хирургии Шофлером в конце XX века транскраниальный доступ теперь применяется только в случае резекции гигантских опухолей или недоступности опухоли эндоскопическому трансназальному удалению.

В настоящее время показания к эндоназальному удалению аденом гипофиза претерпели революционные изменения: использование эндоскопической техники позволяет провести трансфеноидальное удаление аденом гипофиза при небольших размерах турецкого седла, при наличии вторичных бескапсульных узлов, при значительном отклонении супраселлярного отдела опухоли от входа в турецкое седло, при массивной инвазии аденомы в полость кавернозного синуса – т.е. в случаях, когда еще совсем недавно использовались только лишь транскраниальные операции [5, 8].

Операции проводятся в нейрохирургических клиниках, имеющих эндоскопическую операционную, полностью укомплектованную эндоскопическим эндоназальным инструментарием, и выполняются силами опытных нейрохирургов, прошедших

специальную подготовку, имеющих знания по эндоскопической эндоназальной анатомии.

Транссфеноидальное удаление аденомы гипофиза может быть выполнено двумя различными методами: микроскопическим и эндоскопическим [6]. В работе А.Ю. Григорьева не было выявлено существенной разницы в частоте ремиссии и осложнений при применении эндоскопической и микроскопической методики [6]. В исследовании, проведенном Komotar R. и соавт. проводилось сравнение эндоскопической эндоназальной транссфеноидальной резекции с микроскопическим трансназальным транссфеноидальным и транскраниальным доступами при опухолях размером более 4 см в диаметре. Было показано, что ремиссия заболевания чаще достигается при использовании эндоскопического трансназального удаления (47,2 %) по сравнению с микрохирургическим трансназальным (30,9 %) и транскраниальным (9,6 %) доступами [9].

Чтобы добиться полной резекции опухоли для достижения клинической ремиссии и сохранения гипофиза для предотвращения потери его функции, требуется надежная предоперационная идентификация.

Существует несколько вариантов хирургического лечения с точки зрения объема удаления тканей: удаление исключительно опухоли (аденомэктомия), резекция половины железы (геми-аденогипофизэктомия) или полная резекция передней доли гипофиза (полная передняя гипофизэктомия) [8, 10].

В соответствии с литературными данными могут быть выделены три особенности в хирургическом лечении аденом гипофиза [10]:

- 1) Удаление микро- и макроаденом, имеющих псевдокапсулу.
- 2) Удаление микро- и макроаденом без псевдокапсулы.
- 3) Удаление эктопических очагов, расположенных в экстракеллярной области.

Аденомы с псевдокапсулой. Псевдокапсула образуется вследствие сжимающего воздействия опухоли на нормальную железу, и к окончанию процесса она представлена слоями сжатой гипофизарной ткани, окружающей аденому и, таким образом, гематологически и физически отделяет аденому от нормальной ткани гипофиза. Сохранение псевдокапсулы позволяет выполнять интракапсулярную резекцию опухоли. Частота ремиссии при удалении опухолей, имеющих псевдокапсулу достигает 98 %. Такие опухоли располагаются интраселлярно. В 2008 г. при удалении интраселлярных опухолей было предложено проводить коагуляцию перитуморозной ткани, что получило положительный отклик в долгосрочной ремиссии у пациентов.

Аденомы без псевдокапсулы. Чаще всего аденомы без псевдокапсулы – это макроаденомы. В опухолях размерами более 20 мм перенос кислорода путем диффузии в клетки опухоли становится недостаточным, и возникает гипоксия, которая стимулирует неопластический ангиогенез [11]. В областях неоваскуляризации происходит разрыв между некоторыми опухолевыми клетками, и, таким образом, во время неоваскуляризации формируются не только новые сосуды, но и факторы, стимулирующие

деградацию внеклеточного матрикса [10, 11]. Следовательно, неоваскуляризация приводит к риску деградации нормальной перитуморозной ткани, в которую происходит миграция опухолевых клеток. Такие опухоли имеют агрессивный характер роста, во многих случаях не имеют четких границ, которые могут помочь дифференцировать край опухоли, что соответственно сопряжено с более высокой частотой рецидива вследствие нерадикальной резекции.

Аденомы без четких границ на стадии формирования или нечувствительные к методам визуализации имеют свои особенности хирургического доступа. Чаще всего показанием к оперативному вмешательству и подтверждением наличия гормонально-активной опухолевой ткани являются результаты селективного забора крови из нижних кавернозных синусов. Градиент концентрации АКТГ между центром и периферической кровью подтверждает диагноз БИК со специфичностью и чувствительностью до 97 %, а градиент латерализации позволяет определиться со стороны поражения [12].

Для интраоперационного обнаружения опухоли широко вскрывают твердую мозговую оболочку и осматривают гипофиз. В ряде случаев опухоль выходит на поверхность и визуализируется сразу. При наличии данных о стороне поражения по результатам селективного забора сначала выполняется вертикальный разрез железы на стороне повышенного АКТГ, затем, при неудаче, выполняется аналогичный разрез с противоположной стороны. По данным различных авторов данная методика эффективна в 80–90 % случаев [10, 13]. В 10–15 % случаев во время операции опухоль не обнаруживается даже в центрах, обладающих большим экспертным опытом. Алгоритма действия в подобных случаях не представлено. В одном из исследований было высказано предположение, что резекция двух третей гипофиза в подобных случаях может быть эффективной хирургической стратегией. В 81,8 % была отмечена ремиссия заболевания, что оправдывает использование подобной методики [13].

В течение долгого времени было ясно, что инфильтрация опухолью окружающих тканей является наиболее частой причиной для возникновения рецидива аденом гипофиза всех типов, и инвазия кавернозного синуса является наиболее распространенной. Кавернозный синус представляет собой сложную область, включающую сосудисто-нервные структуры, что обуславливает низкую радикальность удаления опухолей этой локализации. При распространении опухоли в кавернозный синус она может инфильтрировать все ткани вплоть до внутренней сонной артерии (ВСА) и черепных нервов. Во время операции в подобных случаях подсказку о вовлечении медиальной стенки кавернозного синуса может дать тщательный осмотр ложа опухоли при рассечении бокового края передней доли гипофиза. В работе Y. Nagata, посвященной гормонально-активным опухолям, инфильтрирующим медиальную стенку кавернозного синуса, у 12 пациентов с БИК была удалена медиальная стенка кавернозного синуса. Автор отметил, что выявление инфильтрации

трации медиальной стенки кавернозного синуса достаточно трудная задача и предложил во всех случаях распространения опухоли до медиальной стенки производить ее иссечение [14]. Вовлечение кавернозного синуса является значимым, независимым предиктором неблагоприятных исходов. Удаление опухоли вместе с медиальной стенкой кавернозного синуса является эффективным и безопасным методом для повышения вероятности ремиссии [3, 15]. В случае распространения опухоли до латеральной стенки синуса с вовлечением ВСА и черепных нервов, дополнением к хирургическому лечению является обязательное применение лучевой терапии.

Эктопическими аденомами гипофиза являются опухоли, которые не связаны с интраселлярной железой или стеблем гипофиза. Наличие эктопических поражений при БИК встречается чаще (в 39 % случаев) [16] по сравнению с другими гормонально-активными аденомами. У большинства пациентов с эктопическими экстраселлярными аденомами имеется сопутствующий синдром пустого турецкого седла. Основным местом расположения опухоли является клиновидная пазуха и наддиафрагмальное пространство. Удаление латероселлярных опухолей представляет собой достаточно трудную задачу с заведомо высокой частотой рецидива заболевания [3, 9].

Во всех случаях удаления кортикотропиномы операция должна быть широкой, выходить за пределы аденомы, видимой на МРТ (при наличии ее визуализации).

Методика эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления аденом гипофиза позволила решить основную проблему трансфеноидальной хирургии – отсутствие панорамного обзора операционного поля. Внедрение эндоскопических технологий обеспечивает широкий обзор зоны вмешательства в условиях хорошей освещенности, позволяет удалять опухоли под непосредственным визуальным контролем. Эти факторы привели к повышению показателей радикальности и снижению риска повреждения важных анатомических образований [3, 4].

Для суждения о результатах хирургического лечения оцениваются следующие показатели: динамика основных клинических синдромов (нейроофтальмологическая симптоматика, неврологический и гормональный статус), радикальность операции, частота и характер послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, количество рецидивов заболевания [3].

Несмотря на то, что трансфеноидальная эндоскопическая хирургия произвела революцию в лечении опухолей гипофиза, из-за сложной анатомии и высокой плотности критично важных структур трансфеноидальная хирургия все еще несет риск ряда осложнений. Основные осложнения, возникающие после хирургического вмешательства, подразделяются на две категории: хирургические и эндокринные.

Наиболее серьезные хирургические осложнения возникают в течение 24–48 часов после операции (гематомы, снижение зрения, ликворея). Менингит, гидроцефалия, синуситы и но-

совые кровотечения могут возникать в течение 1–3 недель после операции [3, 4, 16, 17].

Одним из наиболее опасных осложнений является повреждение интракавернозного отдела внутренней сонной артерии (ВСА) или ее ветвей, сопровождающееся интенсивным артериальным кровотечением, для остановки которого зачастую требуется проведение различных эндоваскулярных операций с привлечением эндоваскулярных хирургов.

Вторым по значимости и опасности осложнением является послеоперационная назальная ликворея. Она может быть обнаружена при контрольном осмотре ЛОР-врача, а также по характерным клиническим признакам (истечение прозрачной или окрашенной кровью жидкости из полости носа, усиление головной боли при приподнимании головы, низкое давление ликвора при люмбальной пункции) [3, 4, 6].

Частота развития послеоперационной назальной ликвореи составляет от 0,6 % до 8 %, по данным отдельных авторов до 16,7 % [3, 4]. При обнаружении послеоперационной назальной ликвореи целесообразно как можно скорее осуществить повторное вмешательство, найти ликворную фистулу и закрыть ее с использованием как гетерологичных композиций, так и аутоотканей (аутожир, фрагмент широкой фасции бедра, ткани резецированной средней носовой раковины или перегородки носа, мукопериостальный слизисто-надкостничный лоскут) [3, 4].

Количество послеоперационных менингитов составляет 2 % [3, 4, 17]. Тактика лечения послеоперационного менингита не имеет характерных для эндоскопических вмешательств особенностей назначается антибактериальная терапия либо эмпирически, либо в зависимости от чувствительности возбудителя (выявленного при микробиологическом исследовании) к тому или иному антибиотику. В связи с тем, что менингит зачастую является причиной развития артериального вазоспазма, в свою очередь способствующего развитию ишемических повреждений мозга и появлению неврологических и психических расстройств, возникающих в 1–3 % случаев, проведение адекватной антибиотикопрофилактики чрезвычайно актуально. В 0,2–0,6 % случаев возможно развитие абсцесса хиазмально-селлярной области [3].

Зрительные нарушения после трансназального удаления аденом гипофиза возникают в 0,43 – 2,4 % случаев. Основной причиной этого осложнения является интраоперационная травма зрительных нервов, их ишемия либо компрессия зрительных путей гематомой или фрагментами пластического материала [16, 17]. Глазодвигательные нарушения встречаются в 0,68–11,1 % случаев [16, 17].

К эндокринным осложнениям относится развитие гипопитуитаризма (5–25 % случаев) [3, 18] и водно-электролитных нарушений (в 25 % случаев). У 30 % пациентов диагностируется транзиторный несахарный диабет и у 3–5 % он принимает постоянный характер [18]. Частота гипонатремии на фоне синдрома неадекватной секреции антидиуретического

гормона и сольтеряющего синдрома при этом составляет 4–12 % [18].

По данным наиболее крупных серий наблюдений, летальность при эндоскопических эндоназальных трансфеноидальных операциях составляет 1,2 % [3, 4, 16, 19]. R. Clayton с соавт., проанализировав 61 исследование, посвященное удалению кортикотропином, обнаружили периоперационную смертность в диапазоне от 0 до 7,1 %. Наиболее распространенными причинами смерти в периоперационном периоде были инфаркт миокарда, пневмония, менингит [19]. Столь высокая периоперационная смертность, по мнению авторов в 2010 году, объясняется повышенными рисками сердечно-сосудистых осложнений и подавленной иммунной системой у пациентов с активными формами ЭГ.

Степень радикальности удаления опухоли – это фактор, который достоверно влияет на уровень снижения повышенных до операции гормонов и на вероятность возникновения рецидива заболевания [3]. В зависимости от степени радикальности проведенной операции решается вопрос о целесообразности назначения второго этапа хирургического или медикаментозного лечения.

Ремиссия после трансфеноидальной хирургии кортикотропиномы чаще всего определяется низким уровнем кортизола в утренние часы по ($<1,8$ мкг / дл; 50 нмоль/л) [20] и необходимостью заместительной терапии глюкокортикоидами. При этом определение низкого кортизола как на первые, так и на пятые сутки после операции подтверждают эффективность и радикальность выполненной операции. В случае отсутствия снижения кортизола ниже пороговых значений речь идет о персистирующем заболевании и отсутствии эффективности нейрохирургического лечения [20].

В опубликованных данных из центров, обладающих большим опытом в лечении БИК, ремиссия после успешной операции, составляет 70–90 % в случаях микроаденом и около 50–65 % у пациентов с макроаденомами [3, 6, 12].

В отличие от персистирования заболевания для признания заболевания рецидивирующим необходима подтверждаемая после операции ремиссия от нескольких месяцев до нескольких лет, на фоне которой вновь развивается симптомокомплекс клинических проявлений или лабораторная картина БИК. Критерии ремиссии и рецидива, к сожалению, не стандартизированы.

БИК рецидивирует у ~ 14% пациентов (5–21 %) в интервале течения заболевания от 3 месяца до 13 лет (в среднем в течение 4,5 лет) [21, 22]. Пятьдесят процентов рецидивов возникают в течение первых трех-пяти лет после первичной операции [21, 22]. Однако возможны поздние рецидивы после десятилетий ремиссии [22]. Именно поэтому ежегодный контроль за течением ремиссии является основной рекомендацией ведения пациентов. Частота рецидивов сильно различается в разных исследованиях, скорее всего, из-за разных хирургических подходов, а также продолжительности и качества на-

блюдения за пациентами в послеоперационном периоде [22]. Частота рецидивов также, как и персистенция заболевания, выше при макроаденомах (до 30 %), нежели при микроаденомах (до 10 %).

Поэтому сегодня наиболее актуальными и часто обсуждаемыми остаются вопросы ранней диагностики, предикции и дальнейшего лечения рецидивирующей БИК. Очевиден и тот факт, что оценить результат операции можно уже на стадии проводимого скрининга и дефиниции заболевания, что необходимо использовать в протоколах дальнейшего наблюдения пациента.

Многие исследователи находятся в поиске комплекса оптимальных предикторов долгосрочной ремиссии (табл. 1). По результатам опубликованных данных предикторы рецидива могут быть оценены в дооперационном периоде, интраоперационно и в послеоперационном периоде. Основные критерии эффективности зависят от морфологических особенностей аденомы (агрессивность роста, размер, предоперационная идентификация на МРТ), от хода и особенностей проведения нейрохирургического вмешательства (опыт нейрохирурга, анатомические детали), от показателей биохимического и гормонального контроля как до, так и послеоперационно.

Отсутствие надежной модели прогнозирования рецидива диктует необходимость регулярного скрининга пациентов с разными интервалами от 3 до 12 месяцев [23]. Fleseriu et al. рекомендуют ежегодно обследовать пациентов вне зависимости от клинической картины в течение первых 10 лет или внеочередно при появлении характерных признаков ЭГ [22]. Исследование Psaras et al. с 33 пациентами с БИК показали, что 84,5 % находятся под наблюдением эндокринологов и только 9,1 % пациентов вообще не имеют контакта ни с врачом общей практики, ни с эндокринологом, ни с нейрохирургом [22]. При ежегодном контроле за пациентами удается выявить рецидив в 50 % случаев даже на фоне слабовыраженной клинической картины. Следовательно, клинический подход с акцентом на признаки и симптомы приводит к отсроченной диагностике рецидива по сравнению с ежегодным биохимическим скринингом.

Диагностика рецидива сравнима с диагностическим процессом при дефиниции заболевания. Биохимический скрининг состоит из комплекса лабораторных методов: определение свободного кортизола суточной мочи, кортизола слюны, собранной в 23:00, и проведении ночного дексаметазонового теста (с 1 мг дексаметазона). Сочетание трех методов определения кортизола в различных биологических средах позволяет добиться 100 % специфичности и 100 % чувствительности диагностического подхода [12]. Определение повышения уровня АКТГ в плазме является тестом второго уровня для уточнения именно рецидива ранее выявляемого заболевания, а не присоединения другой нозологической формы ЭГ [12].

Таблица 1

Предикторы ремиссии болезни Иценко-Кушинга

Table 1

Cushing's disease predictors for remission

	Критерий предикции Predictors for remission	Подтверждаемые исследования Studies
ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД PREOPERATIVE PERIOD		
Клинические маркеры Clinical data	Возраст старше 35 лет Age over 35	Liu Y, M. Prediction of recurrence after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the use of machine learning algorithms. <i>Neuroendocrinology</i> . 2019;
Особенности аденомы Adenoma	Выявление опухоли до операции по результатам МРТ Identification of the tumor pre-surgery by MRI	Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? <i>Chee GH, 2001</i>
	Размеры аденомы менее 20 мм Adenoma size less 20 mm	Braun LT. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. <i>Endocrine</i> . 2020
	Интраселлярное расположение опухоли Intrasellar adenoma	Braun LT. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. <i>Endocrine</i> . 2020
	Отсутствие инвазии аденомы в кавернозный синус No invasion of the sinus cavernosus by the adenoma	Cannavò S, Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. <i>Eur. J. Endocrinol</i> . 2003;
Биохимические маркеры Biochemical data	Снижение уровня ДГЭА до операции Lower DHEA levels pre-surgery	Kuo C-H, Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. <i>J. Formos Med. Assoc</i> . 2017
	АКТГ до операции до 71 нг/л Lower ACTH levels pre-surgery (mean = 71 ng/L)	Kuo C-H, Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. <i>J. Formos Med. Assoc</i> . 2017
ИНТРАОПЕРАЦИОННО INTRAOPERATIVE		
	Уровень экспертности хирурга и специализированности центра Experience of the surgeon/the center	Serban AL, Determinants of outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease in a single-centre series. <i>J. Endocrinol. Investig</i> . 2020
	Коагуляция перитуморозной ткани Coagulation during operation	Serban AL, Determinants of outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease in a single-centre series. <i>J. Endocrinol. Investig</i> . 2020
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД POSTOPERATIVE		
Морфологические маркеры аденомы Morphological	Гистологическое подтверждение аденомы в послеоперационном материале Histological confirmation of adenoma	Serban AL, Del Sindaco G, Sala E, Carosi G, Indirli R, Rodari G, Giavoli C, Locatelli M, Carrabba G, Bertani G, Marfia G, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Determinants of outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease in a single-centre series. <i>J. Endocrinol. Investig</i> . 2020

Продолжение таблицы 1

	Отсутствие мутации корикотрофной опухоли USP8 и высокого индекса пролиферации Ki67 и митотической активности No USP8 mutant coricotroph tumor, Ki 67 < 3%	Albani A, The USP8 mutational status may predict long-term remission in patients with Cushing's disease. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2018
Биохимические маркеры Biochemical data	Низкий послеоперационный уровень кортизола (<1,8 мкг / дл или 50 нмоль/л) на первые и пятые сутки Low postoperative cortisol levels (below normal ranges or not measurable, <2 µg/dL) first and five day after operation	Cambos Persistent cortisol response to desmopressin predicts recurrence of Cushing's disease in patients with post-operative corticotropic insufficiency. <i>Eur. J. Endocrinol</i> . 2020;
	Низкий уровень кортизола через 6–12 недель после операции (<35 нмоль/л) Low cortisol levels 6–12 weeks after surgery (<35 nmol/l)	Cambos S, Persistent cortisol response to desmopressin predicts recurrence of Cushing's disease in patients with post-operative corticotropic insufficiency. <i>Eur. J. Endocrinol</i> . 2020;
	Низкие послеоперационные уровни АКТГ (в среднем 7,9 нг / л или 13 пг / мл), значения АКТГ <3,3 пмоль / л после операции Low postoperative ACTH levels (mean 7.9 ng/L or mean 13 pg/ml, respectively), ACTH value <3.3 pmol/L postoperative	Liu Y, M. Prediction of recurrence after transsphenoidal surgery for cushing's disease: the use of machine learning algorithms. <i>Neuroendocrinology</i> . 2019;
	Послеоперационный ответ кортизола на десмопрессин (дельта <193 нмоль / л), низкий уровень кортизола и пик АКТГ после десмопрессина, ответ на десмопрессин через 6 месяцев Postoperative cortisol response to desmopressin (delta <193 nmol/l), low cortisol and ACTH peak after desmopressin, response to desmopressin after 6 months	Liu Y, M. Prediction of recurrence after transsphenoidal surgery for cushing's disease: the use of machine learning algorithms. <i>Neuroendocrinology</i> . 2019;
	Кортизол <49 нмоль / л в 48-часовом супрессивном тесте с бетаметазоном 2 мг / день Cortisol <49 nmol/L in a 48h suppression test with betamethasone 2 mg/day	Uvelius E, Höglund P, Valdemarsson S, Siesjö P. An early post-operative ACTH suppression test can safely predict short- and long-term remission after surgery of Cushing's disease. <i>Pituitary</i> . 2018
Клинические проявления Clinical data	Заместительная терапия гипокортицизма (> 1 года) и подтверждаемый факт гипокортицизма более 1 года Long-term replacement therapy required (>1 year), long term of hypocortisolism (>1 year)	Cambos S, Persistent cortisol response to desmopressin predicts recurrence of Cushing's disease in patients with post-operative corticotropic insufficiency. <i>Eur. J. Endocrinol</i> . 2020;

Из особенностей диагностики рецидива интересными являются данные, представленные в исследовании Кастинетти, когда применение комбинированного теста с дексаметазоном и десмопрессином в наиболее ранний период продемонстрировало чувствительность в отношении рецидива до того, как другие тесты показали аномальные результаты [24]. Тест проводился через 6 и 12 месяцев после операции, а затем ежегодно. Аналогичным образом, Ambrogio et al. показали, что тест с десмопрессином может быть полезен для раннего выявления рецидива [25]. В этом исследовании тест с десмопрессином проводился сразу

после операции (<1 недели) и при последующем наблюдении (через несколько месяцев и ежегодно).

Невозможность идентифицировать опухоль до операции с помощью МРТ связана с более высокой частотой рецидивов [22]. Аналогичный сценарий должен применяться к пациентам с отрицательным результатом МРТ при рецидиве. Предполагается, что продуцирующая ткань должна располагаться на той же стороне, что и первичная опухоль [22]. Проведение селективного забора из нижних кавернозных синусов вновь может быть полезным для латерализации опухолевого компонента [6,

12]. Однако нет единого мнения о том, следует ли использовать селективный забор для этой цели, так как высока вероятность послеоперационной анатомической трансформации венозной системы, что может снизить ценность данной дорогостоящей и инвазивной методики.

Новые технологии визуализации, такие как комбинация МРТ и ПЭТ, были недавно изучены на 35 пациентах с БИК, ранее не получавших лечения. В то время как диагностическая точность МРТ составила всего 40 %, аденома была обнаружена с помощью комбинации метионин-ПЭТ / МРТ 3,0 Тесла в 100 % случаев и с помощью ФДГ-ПЭТ / МРТ 3,0 Тесла в 73 % случаев [26].

Теоретическое преимущество ранней диагностики рецидива БИК безусловно предопределяет активную тактику лечащего врача и формирует гибкость в отношении вариантов лечения от применения медикаментозной терапии до своевременного проведения повторного оперативного или лучевого радикального лечения. Несомненно, тесный контакт нейрохирургов и эндокринологов необходим при ведении этой категории пациентов. Знание особенностей хирургической тактики и интраоперационной картины дают возможность оценить прогноз риска рецидива и будущую радикальности проведенного лечения. Наиболее оптимальным решением вопроса предполагается выделение пациентов в группы высокого, умеренного и низкого риска рецидива. Распределение на группы будет возможно после оценки клинических, морфологических и лабораторных признаков, выявляемых в периоперационном периоде. В зависимости от группы риска рецидива будет актуализироваться соответствующий протокол ведения пациента: динамика контроля, визитов и сроки наблюдения.

Оптимизация факторов операционного успеха благоприятно скажется на своевременной ранней диагностики рецидива, а разделение на группы позволит решить экономические вопросы, чтобы охватить всех пациентов, которым требуется соответствующий качественный лабораторный мониторинг, а также повлияет на снижение рисков сердечно-сосудистых событий и фатальных исходов болезни Иценко-Кушинга.

Список литературы:

1. Иценко Н.М. Tumor hypophysis с полигландулярным симптомо-комплексом, в связи с обзрением вопроса о центральной иннервации вегетативных функций. *Юго-Восточный вестник здравоохранения*, 1924. № 3–4. С. 136.
2. Nieman L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.*, 2015, Oct; № 173(4), pp. 33–38. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0464>
3. Калинин П. Л., Кадашев Б. А., Фомичев Д. В., Кутин М. А., Астафьева Л. И., Шарипов О. И., Шкарубо А. Н., Тропинская О. Ф., Воронина И. А., Фомочкина Л. А. Хирургическое лечение аденом гипофиза. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*, 2017. С. 95–107. <https://doi.org/10.17116/neiro201780795-107>
4. Калинин П.Л. *Эндоскопическая транссфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околоосевой локализации*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009.
5. Aranda G.J., Ensenat M., Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary*, 2015, Vol. 18, № 1, pp. 142–149.
6. Григорьев А.Ю. *Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией*. Дис. доктора мед. наук. Москва, 2011. 257 с.
7. Mehta G.U. The history of pituitary surgery for Cushing disease. *J Neurosurg.*, 2012, Vol. 116, № 2, pp. 261–268.
8. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Алексеев С.Н., Фомочкина Л.А. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*, 2012. № 3. С. 26–33.
9. Komotar R.J., Starke R.M., Raper D.M. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary*, 2012, Vol. 15, № 2, pp. 150–159.
10. Абдали А., Астафьева Л.И., Трунин Ю.Ю., Калинин П.Л. Применение различных вариантов эндоскопического транссфеноидального удаления кортикотропином с целью повышения частоты и длительности ремиссии. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*, 2021. № 2. С. 143–152.
11. Schito L. Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression. *Trends in Cancer*, 2016, Vol. 2, № 12, pp. 758–770.
12. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. *Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе*. Дис. доктора мед. наук. Москва, 2013. 293 с.
13. Carr S.B., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Kerr J.M. Negative surgical exploration in patients with Cushing's disease: benefit of two-thirds gland resection on remission rate and a review of the literature. *J Neurosurg.*, 2018, Vol. 129, № 5, pp. 1260–1267.
14. Nagata Y. Removal of the Medial Wall of the Cavernous Sinus for 128 Functional Pituitary Adenomas: A Technical Report and Pathologic Significance. *World Neurosurg.*, 2019, Vol. 126, pp. 53–58.
15. Hou L. Suprasellar adrenocorticotrophic hormone-secreting ectopic pituitary adenoma: case report and literature Review. *Neurosurgery*, 2002, Vol. 50, № 3, pp. 618–625.
16. Cappabianca P., Cavallo L.M., Colao A., de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg.*, 2002, Aug; № 97(2), pp. 293–298.
17. Magro E., Graillon T., Lassave J. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients. *World Neurosurg.*, 2016, Vol. 89, pp. 442–453.
18. Астафьева Л. И., Кутин М. А., Мазеркина Н. А., Непомнящий В. П., Попугаев К. А., Кадашев Б. А., Сиднева Ю. Г., Струнина Ю. В., Ключкова И. С., Церковная Д. А., Калинин П. Л., Арефьева И. А., Моченова Н. Н. Частота гипонатриемии у нейрохирур-

гических больных (сравнение результатов исследования в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко с данными литературы) и рекомендации по диагностике и лечению. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2016. № 80(1). С. 57–70.

19. Clayton R.N. Mortality in Cushing's Disease. *Neuroendocrinology*, 2010, Vol. 92, № 1, pp. 83–90

20. Esposito F, Dusick J.R., Cohan P, Moftakhar P, McArthur D., Wang C., Swerdloff R.S., Kelly D.F. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 2006, Jan; № 91(1), pp. 7–13.

21. Petersenn S., Beckers A., Ferone D., van der Lely A. Bollerslev J., Boscaro M., Brue T., Bruzzi P., Casanueva F.F., Chanson P., Colao A., Reincke M., Stalla G., Tsagarakis S. 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, № 6, pp. 227–239.

22. Braun L.T., Rubinstein G., Zopp S., Vogel F., Schmid-Tannwald C., Escudero M.P., Honegger J., Ladurner R., Reincke M. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*, 2020, № 70, pp. 218–231.

23. Ayala A., Manzano A.J. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neuro-oncol.*, 2014, Sep; № 119(2), pp. 235–242.

24. Castinetti F., Martinie M., Morange I., Dufour H., Sturm N., Passaglia J.G., Conte-Devolx B., Chabre O., Brue T. A combined dexamethasone desmopressin test as an early marker of postsurgical recurrence in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, Jun; № 94(6), pp. 1897–1903.

25. Ambrogio A.G., Andrioli M., De Martin M., Cavagnini F., Pecori Giraldo F. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease. *Endocr. Connect.*, 2017, Nov; № 6(8), pp. 791–799.

26. Ikeda H., Abe T., Watanabe K. Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma. *J. Neurosurg.*, 2010, № 112(4), pp. 750–755.

References:

1. Itsenko N.M. Tumor hypophysis with polyglandular symptoms, in connection with the review of the issue of central innervation of autonomic functions. *Yugo-Vostochny Health Bulletin*, 1924, № 3–4, p. 136. (In Russ.)

2. Nieman L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.*, 2015 Oct; № 173(4), pp. 33–38. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0464>

3. Kalinin P.L., Kadashev B.A., Fomichev D.V., Kutin M.A., Astaf'eva L.I., Sharipov O.I., Shkarubo A.N., Tropinskaya O.F., Voronina I.A., Fomochkina L.A. Khirurgicheskoe lechenie adenom gipofiza [Surgical treatment for pituitary adenomas]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 2017, pp. 95–107. (In Russ.)

4. Kalinin P.L. *Surgical treatment of pituitary adenomas using endoscopic endonasal trans-sphenoidal approach*. Moscow, 2009, 157 p. (In Russ.)

5. Aranda G., Ensenat J., Mora M. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up. *Pituitary*, 2015, Vol. 18, № 1, pp. 142–149.

6. Grigoriev A.U. *Neurosurgical treatment of patients with Cushing's disease and acromegaly*. Dr. med. Sci. diss. Moscow, 2011, 257 p. (In Russ.)

7. Mehta G.U. The history of pituitary surgery for Cushing disease. *J Neurosurg.*, 2012, Vol. 116, № 2, pp. 261–268.

8. Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A., Kadashev B.A., Astaf'eva L.I., Shkarubo A.N., Alekseev S.N., Fomochkina L.A. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700 operations). *Zh Vopr Neurokhir Im N. N. Burdenko*, 2012, № 3, pp. 26–33. (In Russ.)

9. Komotar R.J., Starke R.M., Raper D.M. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas. *Pituitary*, 2012, Vol. 15, № 2, pp. 150–159.

10. Abdali A., Astaf'eva L., Trunin Y., Kalinin P., Golanov A., Abdali B., Chmutin G., Shkarubo A., Chaurasia B. Modern Methods of Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy for the Treatment of Cushing Disease. *Neurol India*, 2020, № 2, pp. 129–133.

11. Schito L. Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression. *Trends in Cancer*, 2016, Vol. 2, № 12, pp. 758–770.

12. Belaya Z.E. *Early diagnosis of endogenous hypercortisolism. Canonical wnt signaling pathway and changes in bone metabolism in glucocorticoid osteoporosis*. Dr. med. Sci. diss. Moscow, 2013, 293 p. (In Russ.)

13. Carr S.B., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Kerr J.M. Negative surgical exploration in patients with Cushing's disease: benefit of two-thirds gland resection on remission rate and a review of the literature. *J Neurosurg.*, 2018, Vol. 129, № 5, pp. 1260–1267.

14. Nagata Y. Removal of the Medial Wall of the Cavernous Sinus for 128 Functional Pituitary Adenomas: A Technical Report and Pathologic Significance. *World Neurosurg.*, 2019, Vol. 126, pp. 53–58.

15. Hou L. Suprasellar adrenocorticotrophic hormone-secreting ectopic pituitary adenoma: case report and literature Review. *Neurosurgery*, 2002, Vol. 50, № 3, pp. 618–625.

16. Cappabianca P., Cavallo L.M., Colao A., de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg.*, 2002, Aug; № 97(2), pp. 293–298.

17. Magro E., Graillon T., Lassave J. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients. *World Neurosurg.*, 2016, Vol. 89, pp. 442–453.

18. Astaf'eva L.I., Kutin M.A., Mazerkina N.A. The rate of hyponatremia in neurosurgical patients (comparison between the data from the Burdenko Neurosurgical Institute and the literature) and recommendations for the diagnosis and treatment. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 2016, Vol. 80, № 1, pp. 57–70. (In Russ.)

19. Clayton R.N. Mortality in Cushing's Disease. *Neuroendocrinology*, 2010, Vol. 92, № 1, pp. 83–90

20. Esposito F, Dusick J.R., Cohan P, Moftakhar P, McArthur D., Wang C., Swerdloff R.S., Kelly D.F. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 2006, Jan; № 91(1), pp. 7–13.

21. Petersenn S., Beckers A., Ferone D., van der Lely A. Bollerslev J., Boscaro M., Brue T., Bruzzi P., Casanueva F.F., Chanson P., Colao A., Reincke M., Stalla G., Tsagarakis S. 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, № 6, pp. 227–239.

22. Braun L.T., Rubinstein G., Zopp S., Vogel F., Schmid-Tannwald C., Escudero M.P., Honegger J., Ladurner R., Reincke M. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*, 2020, № 70, pp. 218–231.

23. Ayala A., Manzano A.J. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neuro-oncol.*, 2014, Sep; № 119(2), pp. 235–242.

24. Castinetti F., Martinie M., Morange I., Dufour H., Sturm N., Passagia J.G., Conte-Devolx B., Chabre O., Brue T. A combined dexamethasone desmopressin test as an early marker of postsurgical recurrence in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, Jun; № 94(6), pp. 1897–1903.

25. Ambrogio A.G., Andrioli M., De Martin M., Cavagnini F., Pecori Giralardi F. Usefulness of desmopressin testing to predict relapse during long-term follow-up in patients in remission from Cushing's disease. *Endocr. Connect.*, 2017, Nov; № 6(8), pp. 791–799.

26. Ikeda H., Abe T., Watanabe K. Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0-tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma. *J. Neurosurg.*, 2010, № 112(4), pp. 750–755.

Сведения об авторах:

Анциферов Михаил Борисович – профессор, доктор медицинских наук, главный врач Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, д 37, e-mail: antsiferovmb@zdrav.mos.ru <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

Андреева Анна Владимировна – врач-эндокринолог, заместитель главного врача по терапевтической помощи Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы. Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, дом 10, e-mail: andreevaaw@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5097-3033>

Information about the authors:

Antsiferov Mikhail Borisovich – professor, Ph.D., Chief Endocrinologist Moscow Healthcare Department, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department Russian Federation, 119034, Moscow, Prechistenka str., 37, e-mail: antsiferovmb@zdrav.mos.ru <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

Andreeva Anna Vladimirovna – endocrinologist, deputy chief of City Clinical Hospital name of V.V. Veresaev, Department of Healthcare of Moscow. Russian Federation, 127644, Moscow, Lobnenskaya str., 10, e-mail: andreevaaw@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5097-3033>