

4. Наибольшей чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики АМИТ 1-го и 2-го типов обладали следующие методы исследования: УЗИ ЩЖ — 80 и 90%, цветное доплеровское картирование — 99 и 99%, а также соотношение св.Т<sub>4</sub>/св.Т<sub>3</sub> — 86 и 80% соответственно.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова А. Р., Гринева Е. Н., Цой У. А. // Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы: Материалы 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. — М., 2000. — С. 39.
2. Мельниченко Г. А., Свириденко Н. Ю., Молашенко Н. В. // Тер. арх. — 2003. — № 8. — С. 92—96.
3. Bartalena L., Grasso L., Brogioni S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 423—427.
4. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 2930—2933.
5. Bogazzi F., Bartalena L., Brogioni S. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 541—545.
6. Bogazzi F., Bartalena L., Gasperi M. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 511—517.
7. Bogazzi F., Raggi F., Ultimieri F. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2006. — Vol. 29, N 1. — P. 61—66.
8. Daniels G. H. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 3—8.
9. Eaton S. E. M., Euntin H. A., Newman C. M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 33—38.
10. Komatsu T., Tachibana H., Sato Y. // Circ. J. — 2007. — Vol. 71, N 1. — P. 46—51.
11. Larsen P. R., Kronenberg H. M., Melmed S., Polonsky K. S. // Williams Textbook of Endocrinology. — Philadelphia, 2003. — P. 405—407.
12. Leung P. M. // Int. J. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 44—46.
13. Martino E., Bartalena L., Brogioni S., Braverman L. E. // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22, N 2. — P. 240—254.
14. Martino E., Aghini-Lombardi F., Mariotti S. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1987. — Vol. 26, N 2. — P. 227—237.
15. Pelosi F. Jr., Morady F. // Med. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 85, N 2. — P. 225—244.
16. Trip M. D., Wiersinga W., Plomp T. A. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91, N 5. — P. 507—511.
17. Vardas P. E., Kochiadakis G. E., Igoumenidis N. E. et al. // Chest. — 2000. — Vol. 117, N 6. — P. 1538—1545.
18. Yanacisawa T., Sato K., Kato Y. // Endocr. J. — Vol. 52, N 1. — P. 29—36.

Поступила 01.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-089:615.849.12]-07

Е. И. Марова, О. В. Манченко, А. В. Воронцов, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

## ОПЫТ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО—КУШИНГА БЕЗ ВЫЯВЛЕННОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — акад. И. И. Дедов), Москва

При болезни Иценко—Кушинга (БИК) примерно у 30% пациентов, по данным МРТ, не выявляется аденома гипофиза, несмотря на результаты гормональных исследований, подтверждающих центральный генез гиперкортицизма. Выбор тактики лечения подобных пациентов во всем мире остается неоднозначным. В России в ФГУ ЭНЦ, для лечения таких пациентов применяют радиохимический метод облучения гипофиза с использованием протонного пучка.

Дана оценка эффективности протонного облучения гипофиза у пациентов с БИК без выявленных (по данным МРТ) очаговых изменений аденогипофиза по сравнению с результатами облучения больных с выявленной аденомой гипофиза.

Проведено сравнение двух групп пациентов — с отсутствием аденомы гипофиза по данным МРТ (1-я группа, n = 59) и с выявленной аденомой гипофиза (2-я группа, n = 66), прошедших протонотерапию с 1997 по 2002 г.

Клиническое улучшение было достигнуто у 88,6% больных 1-й группы и 95,9% больных 2-й группы; полная клинико-гормональная ремиссия наблюдалась у 81,8% больных 1-й группы и у 70% больных 2-й группы. Рецидив задокументирован у двух пациентов из 2-й группы (за 5-летний срок наблюдения).

Проведенное исследование показало, что протонотерапия при БИК является высокоэффективным и адекватным методом лечения. В случаях, когда на МРТ определяется лишь диффузная неоднородность структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков очаговых изменений, протонотерапия является альтернативой субтотальной гипофизэктомии.

**Ключевые слова:** болезнь Иценко—Кушинга, протонотерапия.

Magnetic resonance imaging (MRI) has indicated that about 30% of patients with Cushing's disease (CD) are detected to have no pituitary adenoma despite the hormonal findings suggesting the central genesis of hypercorticism. Choice of treatment policy of such patients remains ambiguous all over the world. In Russia, the Endocrinology Research Center uses the radiosurgical techniques to irradiate the pituitary, by applying a proton beam.

The efficiency of pituitary proton irradiation was evaluated in CD patients with undetectable MRI adenopituitary focal changes versus those with detectable pituitary adenoma.

A comparison was made in 2 groups of patients without pituitary adenoma, as evidenced by MRI (Group 1; n = 59) and those with identified pituitary adenoma (Group 2; n = 66) who received proton therapy in 1997 to 2002.

Clinical improvement was achieved in 88.6 and 95.9% of Groups 1 and 2 patients, respectively; a complete clinical and hormonal remission was observed in 81.8% in Group 1 and in 70% in Group 2. A relapse was recorded in two patients from Group 2 (during a 5-year follow-up).

The study has demonstrated that proton therapy for CD is a highly effective and adequate treatment. When MRI detects only the diffuse ambiguous structure of the adenopituitary or the normal structure of the pituitary without signs of focal changes, proton therapy is an alternative to subtotal hypophysectomy.

**Key words:** Cushing's disease, proton therapy.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) до настоящего времени остается одним из самых тяжелых нейроэндокринологических заболеваний, приводящих при

отсутствии лечения к смерти больного. Среди прочих форм патологического гиперкортицизма БИК занимает основное место — около 80% случаев.

Приблизительно у 70—80% пациентов с БИК с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживается аденома передней доли гипофиза, что, по современным представлениям, является первопричиной болезни. Однако наибольшие трудности для диагностики и лечения представляет вариант отсутствия аденомы гипофиза по данным КТ или МРТ при лабораторно доказанном центральном происхождении гиперкортицизма. Выбор тактики лечения подобных пациентов во всем мире остается неоднозначным. Как правило, отсутствие признаков аденомы на МРТ при БИК расценивается как показание для субтотальной или тотальной гипопитуитаризма, заведомо ведущей к развитию гипопитуитаризма — полного или парциального, но при этом не всегда приводящей к ремиссии БИК. В России, в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ), для лечения пациентов с БИК, у которых при исследовании не обнаружены очаговые изменения гипофиза, применяется радиохирургический метод облучения гипофиза с использованием протонного пучка.

Цель исследования — оценить эффективность протонного облучения гипофиза у пациентов с БИК без выявленных (по данным МРТ) очаговых изменений аденогипофиза по сравнению с результатами облучения пациентов с визуализированной аденомой гипофиза.

## Материалы и методы

В настоящее исследование включены все пациенты с БИК, прошедшие курс протонотерапии (ПТ) в ЭНЦ РАМН за период с 1997 по 2002 г. Критерием исключения больных из исследования был возраст менее 15 лет, так как у детей течение БИК имеет свои особенности. Таким образом, в исследование вошли 125 больных.

По результатам МРТ головного мозга пациентов разделили на 2 группы: 1-ю ( $n = 59$ ) составили больные, у которых при доказанном центральном происхождении БИК на МРТ выявлялась диффузная неоднородность структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков очаговых изменений; во 2-ю группу ( $n = 66$ ) включены больные, у которых по данным МРТ была выявлена аденома гипофиза, средний объем которой (медиана, интерквартильный размах) составил 88,9 (от 33,5 до 204,5) мм<sup>3</sup>. У 6 (20,7%) из 29 пациентов аденому гипофиза удалось выявить только при контрастном усилении. Структура большинства кортикотропином была однородной, гипоинтенсивной по отношению к ткани аденогипофиза на T1-взвешенных изображениях; у 7 (24%) из 29 больных была установлена кистозная структура аденом (гипоинтенсивная на T1-взвешенных изображениях, гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях).

После ПТ пациенты проходили обследование через 6 мес, далее — ежегодно. Результаты лечения оценивали по субъективным и объективным критериям. Состояние аденогипофиза оценивали с помощью МРТ; гормональную активность БИК — по

ритму АКТГ и кортизола в плазме крови, а также по уровню суточной экскреции свободного кортизола с мочой.

Для дифференциального диагноза между БИК, синдромом Иценко—Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом пациентам проводили большую дексаметазоновую пробу (БДМП), основанную на подавлении продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи (чаще использовали более современный и более быстрый "ночной" тест). Пробу с десмопрессином проводили в 22 случаях для дифференциального диагноза между БИК и АКТГ-эктопированным синдромом.

МРТ головного мозга выполняли на аппарате "Magnetom-Impact" (фирма "SIEMENS", Германия), напряженностью магнитного поля 1 Тл. Исследование проводили в двух режимах (T1-, T2-взвешенные изображения), в трех проекциях, с толщиной среза 3 мм. При необходимости использовали режим с инверсионной последовательностью. Исследования с контрастным усилением проводили с применением парамагнитного контрастного препарата магневист ("Шеринг", Германия) в дозе 0,1—0,2 мл/кг (0,05—0,1 ммоль на 1 кг массы тела с толщиной среза 1 мм).

Полученный материал обрабатывали в программном обеспечении пакета Statistica 6.0 фирмы "StatSoft" (США) с применением необходимых статистических методов. Центральные тенденции и дисперсии всех количественных признаков (не имеющих приближенно нормального распределения) представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля).

Все представленные в работе количественные данные не имели приближенно нормального распределения (т. е. были распределены не по нормальному закону), в связи с чем анализировались с помощью непараметрических методов. Для анализа соответствия вида распределения признака закону нормального распределения использовали тест Шапиро—Уилка; для сравнения двух независимых групп применяли критерий Манна—Уитни; для сравнения связанных групп — критерий Вилкоксона. При сравнении частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали точный критерий Фишера. При описании малых выборок (менее 20) в табл. 1 приведены исходные данные.

Во всех видах анализа достоверность принимали значимой при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

### Характеристика пациентов перед ПТ

Параметр	Группа	
	1-я ( $n = 59$ )	2-я ( $n = 66$ )
Пол, мужчины/женщины	12/46	10/56
Возраст, годы, Me [25; 75]	30 [24; 37]	29 [21; 37]
Длительность заболевания до ПТ, годы, Me [25; 75]	2 [2; 4]	3 [1; 5]
Степень тяжести состояния:		
легкая	5	1
средняя	47	55
тяжелая	7	10

**Методика протонного облучения гипофиза [1]**

Всем пациентам было проведено облучение гипофиза узким протонным пучком (ПТ) на синхротроне Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) с использованием методики облучения "напролет", разработанной физиками ИТЭФ [2, 5, 6] (энергия пучка 200 МэВ). Облучение проводили однократно (за один сеанс), дискретно, в положении пациента на спине, с 25 полей в левой височной области с включением всего объема турецкого седла в 50% изодозу. Поглощенные дозы в максимуме дозного поля составляли 45–60 Гр. Голову больного фиксировали в специальном головодержателе-маске, изготовленном из особой пластмассы индивидуально для каждого пациента (рис. 1, см. на вклейке). Перед облучением, в процессе его и по завершении выполняли контрольные рентгенограммы со "следом" пучка, документирующие правильность расположения поля по отношению к турецкому седлу (рис. 2, см. на вклейке). Применялись круглые пучки протонов диаметром 5–15 мм или пучки овального сечения 5 × 9, 7 × 9 и 8 × 12 мм. Дозу облучения подбирали с учетом активности заболевания, данных МРТ головного мозга о наличии или отсутствии очаговых изменений аденогипофиза, предшествующего лечения, возраста пациента.

**Результаты и их обсуждение**

Пациенты обеих групп — с неустановленной аденомой гипофиза (1-я группа) и с выявленной аденомой гипофиза (2-я группа) — были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния на момент обследования, длительности заболевания до проведения ПТ (см. табл. 1).

Среди пациентов подавляющее большинство (~85%) составили женщины, их соотношение с мужчинами в 1-й и 2-й группах было 3,5:1 и 5,6:1 соответственно. Степень тяжести БИК у больных оценивали при поступлении в стационар по общепринятой у большинства эндокринологов России классификации [3, 4].

При статистическом анализе возраста пациентов с БИК в группах было выявлено 2 основных возрастных пика, на которые чаще всего и приходится дебют заболевания: пубертатный период (15–18 лет) и период наибольшей репродуктивной активности (25–30 лет). Оба эти периода характеризуются наибольшей гормональной активностью.

Клиническая картина в обеих группах была типичной для БИК. Наиболее постоянными клиническими проявлениями БИК явились матронизм в сочетании с диспластическим ожирением, стрии, артериальная гипертензия, стероидный остеопороз. У 32 пациентов началу заболевания предшествовал гормональный (беременность, роды) или сильный эмоциональный (потеря близкого человека, неблагоприятная семейная обстановка и т. д.) стресс. Таким образом, клиническая картина в обеих группах была типична для БИК, не выявлено никаких достоверных различий в течении заболевания у пациентов с подтвержденной на МРТ кортикотропиномой и у пациентов с отсутствием аденомы гипофиза по данным МРТ.

Средние значения кортизола плазмы крови АКТГ представлены в табл. 2. Выявлено, что уровень АКТГ в утренние часы был выше у пациентов 1-й группы (вероятность ошибки  $p = 0,08$ ). Средние показатели суточной экскреции свободного кортизола значительно превышали норму в обеих группах пациентов: 1610,5 [749; 3000] нмоль/л в 1-й группе и 1187,5 [663; 2320] нмоль/л во 2-й при норме 120–400 нмоль/л.

**Результаты радиохирургического лечения пациентов**

Статистический анализ показал, что такие параметры, как клиническое улучшение и ремиссия, сроки их наступления, частота рецидивов, не зависели от того, используется ли только ПТ или ПТ в сочетании с односторонней адреналэктомией, поэтому данные приведены без разделения пациентов на подгруппы в зависимости от вида лечения.

Первые положительные результаты лечения отмечались уже через 3–6 мес после ПТ с достижением максимального эффекта через 1–2 года. При этом никаких значимых различий в сроках наступления улучшения между группами не наблюдалось. Гормональными показателями эффективности лечения были динамика уровня экскреции свободного кортизола, уровня АКТГ и кортизола плазмы, восстановление суточного ритма этих гормонов.

Положительный клинический эффект через 1 год после ПТ наблюдался у 88,6% пациентов 1-й группы и у 95% пациентов 2-й группы. В это число входят больные с клиническим улучшением (или неполной ремиссией, сопровождающейся либо гиперкортизолиемией, либо нарушением ритма кортизола и АКТГ при их нормальных значениях) и клинико-гормо-

Таблица 2

Средние значения уровня АКТГ (в пг/мл) и кортизола плазмы (в нмоль/л) у пациентов обеих групп перед ПТ

Показатель	1-я группа Ме (25; 75)	2-я группа Ме (25; 75)	Норма
АКТГ:			
в 8 ч	119,6* (47,2; 161)	67,2 (46,3; 99,1)	7–66
в 23 ч	66,2 (44,5; 96,2)	62 (41,2; 89,3)	
Кортизол:			
в 8 ч	815 (650; 1069)	854 (639; 1054)	150–650
в 23 ч	692,5 (490; 944)	665 (425; 841)	130–270

Примечание. \* — критерий Манна–Уитни с поправкой на непрерывность  $p = 0,08$ .

Таблица 3  
Клинические результаты радиохирургического лечения пациентов

Клинический эффект	1-я группа	2-я группа
Клинико-гормональная ремиссия	43/53 (81,1%)	40/58 (69%)
Сроки наступления, мес, Ме [25; 75]	12 [9; 12]	12 [6; 12]
Неполная ремиссия (клиническое улучшение)	4/53 (7,5%)	15/58 (26%*)
Сроки наступления, мес, Ме [25; 75]	6 [3,5; 6]	6 [5; 6]
Отсутствие ремиссии	6/53 (11,3%)	3/58 (5%)

Примечание. \* —  $p = 0,035$ .

нальной ремиссией. В группе с выявленной аденомой гипофиза было достоверно больше пациентов с неполной ремиссией ( $p = 0,035$ ); все они требовали дополнительных методов лечения (табл. 3).

Полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы, согласно которым ремиссия БИК при радиохирургическом лечении составляет в среднем 72% [7, 8, 10, 12–14].

На рис. 3 и 4 отражена динамика изменений уровня гормонов у пациентов обеих групп после

ПТ. Графики наглядно демонстрируют, что, несмотря на восстановление основных гормональных показателей уже через 6 мес после ПТ, в группе больных с невыявленной аденомой гипофиза вечерние значения кортизола нормализовались в среднем через 1 год после начала лечения. Это подчеркивает важность определения данного показателя (содержание кортизола в 23 ч) при динамическом наблюдении пациентов с БИК, так как утренние значения кортизола могут не отражать истинной картины состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Следует отметить, что статистически достоверной нормализации ритма АКТГ не удалось достичь за весь 5-летний период наблюдения, что требует уточнения, так как может быть обусловлено малым количеством исследований (< 20). Однако проведенный анализ позволяет предположить тенденцию к медленному восстановлению ритма АКТГ у пациентов с БИК после ПТ.

Отсутствие эффекта после ПТ наблюдалось у 6 (10%) из 59 пациентов 1-й группы. При этом у больной с отрицательной БДМП через 6 мес после

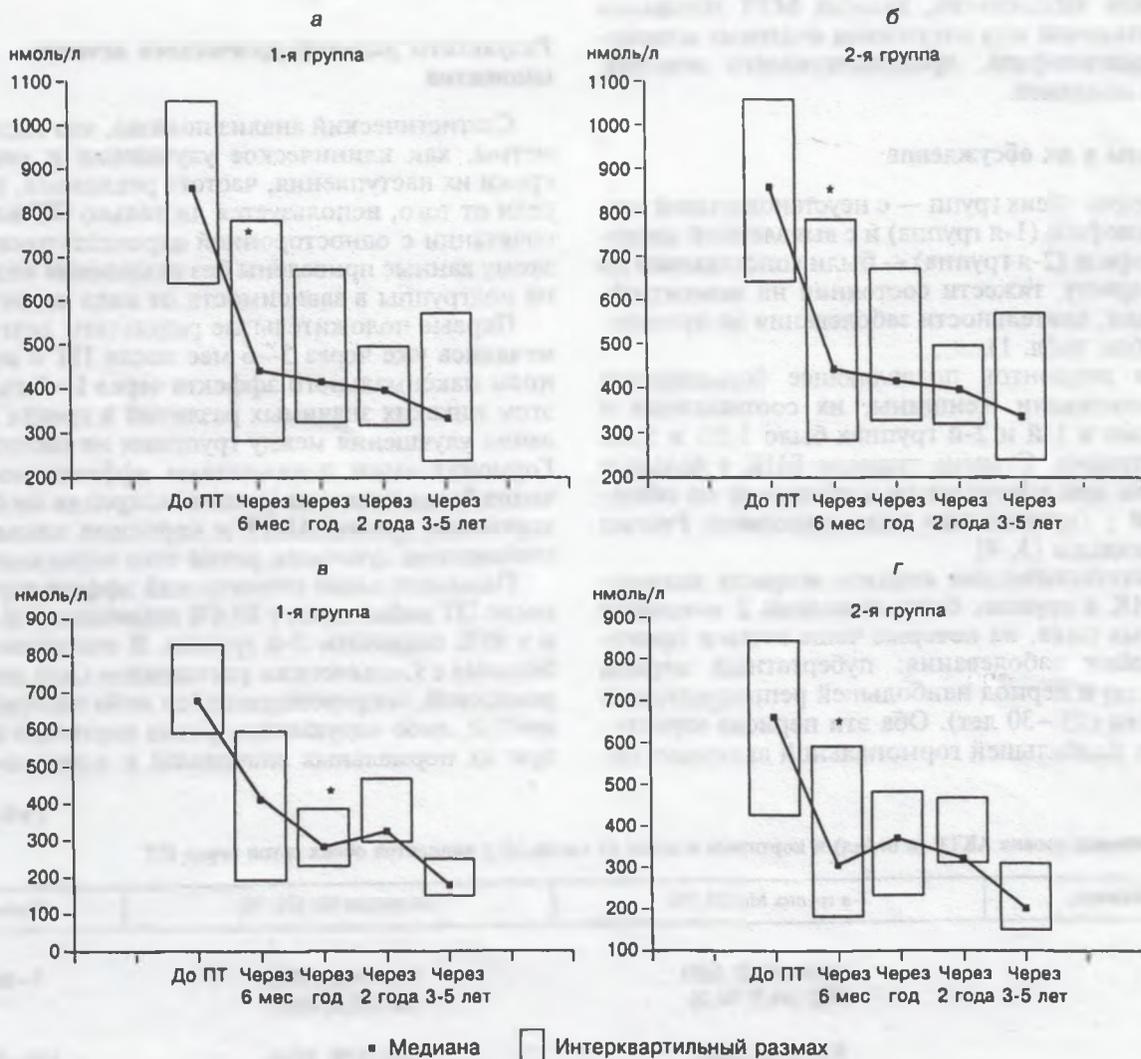


Рис. 3. Динамика уровня кортизола плазмы у пациентов после ПТ.

а, б — в 8 ч; в, г — в 23 ч.

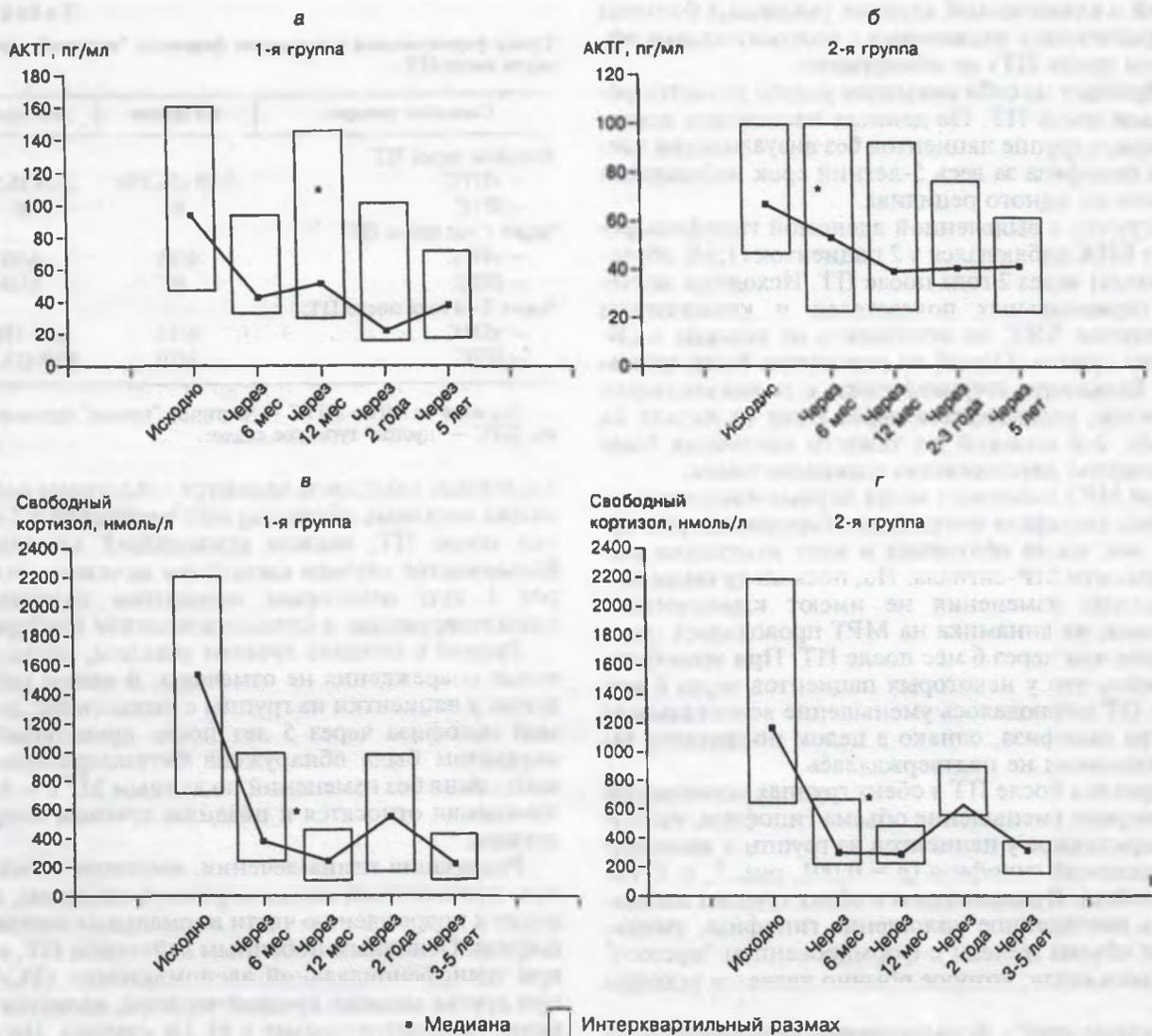


Рис. 4. Динамика уровня АКТГ плазмы (а, б) и суточной экскреции свободного кортизола (в, г) у пациентов обеих групп после ПТ.

ПТ были обнаружены объемные образования в легких с поражением парааортальных лимфоузлов; у остальных пациентов возникло подозрение на АКТГ-эктопированный синдром без выявленной локализации; 2 из них принимают ингибиторы стероидогенеза, продолжается поиск эктопированного очага; трем больным с тяжелым течением БИК произведена двусторонняя адреналэктомия.

Таким образом, основной причиной отсутствия эффекта после ПТ у пациентов группы с невыявленной аденомой гипофиза явилась неточная диагностика формы гиперкортицизма, что требует внедрения дополнительных диагностических методов у этой когорты больных (таких, как проба с десмопрессином, катетеризация верхнего каменистого синуса, мультиспиральная КТ органов средостения).

Отсутствие эффективности лечения и дальнейшее прогрессирование БИК после ПТ наблюдали у 3 (4,5%) пациентов с выявленной аденомой гипофиза, им была выполнена трансназальная аденомэктомия. По результатам гистологического заклю-

чения у 16-летнего пациента была удалена аденома гипофиза с множественным полиморфизмом ядер и большим количеством митозов. Сразу после операции (на 2-е сутки) у него развилась клиника острой надпочечниковой недостаточности. В настоящее время больной находится на заместительной гормональной терапии по поводу гипопитуитаризма. У 2 пациенток, по данным гистологического исследования, аденомы гипофиза были без особенностей, однако у обеих операция не дала положительного эффекта. Одной из женщин по тяжести состояния была выполнена повторная операция — тотальная гипофизэктомия транскраниальным доступом (НИИ нейрохирургии им. Бурденко), осложнившаяся повреждением хиазмы и III, IV пар черепно-мозговых нервов справа. У больной X., которой произвели селективную аденомэктомию, так и не наступило улучшение — уровни кортизола остались высокими, по данным МРТ — без динамики по сравнению с дооперационным исследованием. В настоящее время пациентка принимает ингибиторы стероидогенеза. Каких-либо особен-

ностей в клинической картине указанных больных (по сравнению с пациентами с положительным эффектом после ПТ) не обнаружено.

Обращает на себя внимание редкое развитие рецидивов после ПТ. По данным настоящего исследования, в группе пациентов без визуализации аденомы гипофиза за весь 5-летний срок наблюдения не было ни одного рецидива.

В группе с выявленной аденомой гипофиза рецидив БИК наблюдался у 2 пациенток (1,6% обследованных) через 2 года после ПТ. Исходные значения гормональных показателей и клинические проявления БИК не отличались от таковых в общем по группе. Одной из пациенток были назначены блокаторы стероидогенеза с положительным эффектом, развившимся через 1 год от начала их приема; 2-й больной по тяжести состояния была произведена двусторонняя адреналэктомия.

При МРТ головного мозга первые изменения со стороны гипофиза могут быть обнаружены уже через 3 мес после облечения в виде изменения интенсивности МР-сигнала. Но, поскольку такие минимальные изменения не имеют клинического значения, их динамика на МРТ проводилась нами не ранее чем через 6 мес после ПТ. При этом было отмечено, что у некоторых пациентов через 6 мес после ПТ наблюдалось уменьшение вертикального размера гипофиза, однако в целом по группам такая тенденция не подтверждалась.

Через год после ПТ в обеих группах установлено достоверное уменьшение объема гипофиза, наиболее выраженное у пациентов из группы с выявленной аденомой гипофиза ( $p = 0,001$ , рис. 5, а, б, см. на вклейке). В дальнейшем в обеих группах наблюдалось постепенное уплощение гипофиза, уменьшение объема железы с формированием "пустого" турецкого седла, которое обычно является исходом ПТ.

Средние сроки формирования вторичного пустого турецкого седла (медиана, интерквартильный размах) составили 2 года (от 2 до 3,5 года). Феномен вторичного "пустого" турецкого седла наблюдался у 20% пациентов 1-й группы и у 15,8% — 2-й (5-летний срок наблюдения).

В табл. 4 представлены сроки формирования "пустого" турецкого седла (полного или частично) в обеих группах.

У 2 пациентов 1-й группы через 2 года после ПТ в зоне 85% изодозы на МРТ были выявлены кистозные изменения щелевидной формы (зоны постлучевого некроза).

Анализ лучевых реакций и повреждений. В радиологии лучевые осложнения принято делить на лучевые реакции (возникающие временно и характеризующиеся спонтанным обратным развитием) и лучевые повреждения, характеризующиеся невозможностью спонтанного обратного развития. В настоящем исследовании отмечено очень низкое количество лучевых осложнений. У 34% больных (20 пациентов группы без визуализации аденомы гипофиза и 22 из группы с выявленной аденомой гипофиза) наблюдались непосредственные лучевые реакции: чувство тяжести в голове, головная боль различной интенсивности, редко — тошнота, у одной женщины отмечалось слезотечение. Все пере-

Таблица 4

Сроки формирования у пациентов феномена "пустого" турецкого седла после ПТ

Состояние гипофиза	1-я группа	2-я группа
Исходно перед ПТ:		
— чПТС	5/20 (26,3%)	2/29 (6,9%)
— ПТС	0	0
Через 1 год после ПТ:		
— чПТС	6/15	4/18
— ПТС	0	1/18
Через 2–4 года после ПТ:		
— чПТС	6/10	8/19 (42%)
— ПТС	2/10	3/19 (15,8%)

Примечание. чПТС — частично "пустое" турецкое седло; ПТС — "пустое" турецкое седло.

численные симптомы являются следствием раздражения мозговых оболочек; они возникали в 1-е сутки после ПТ, носили преходящий характер, в большинстве случаев спонтанно исчезали уже через 1 сут; некоторым пациентам назначались анальгезирующие и спазмолитические препараты.

Ранние и поздние лучевые реакции, ранние лучевые повреждения не отмечены. В одном наблюдении у пациентки из группы с выявленной аденомой гипофиза через 5 лет после проведения ПТ окулистом была обнаружена битемпоральная гемиянопсия без изменений по данным МРТ — такие изменения относятся к поздним лучевым повреждениям.

Реализация плана лечения, имеющая своей целью постепенный лизис кортикотропиномы, приводит к повреждению части нормальных клеток гипофиза. Основным побочным действием ПТ, как и при трансфеноидальной аденомэктомии (ТСА), и при других методах лучевой терапии, является развитие гипопитуитаризма в 81,1% случаев. По данным проведенного исследования, в первую очередь развивается вторичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ВХНН). ВХНН наблюдалась у 20,3% пациентов группы без визуализации аденомы гипофиза и у 12,3% больных из группы с выявленной аденомой гипофиза, средние сроки ее развития составили 1,5–1,75 года. В группе пациентов с длительным катамнезом ВХНН отмечена у 23% больных. Вторым после АКТГ снижается выработка ТТГ, вторичный гипотиреоз выявлен у 28% пациентов. Наиболее ранимой оказалась гонадотропная функция. И хотя по времени выпадение гонадотропинов наблюдается вслед за АКТГ и ТТГ, судя по количеству пациентов с выявленным гипогонадизмом, эта функция пострадала у наибольшего количества больных (45,3%). Однако показатели гипопитуитаризма после ПТ не превышают таковые (по данным литературы) после ТСА [9, 11, 15].

## Выводы

Таким образом, в проведенном исследовании единственное различие в результатах лечения ПТ, обнаруженное между группами пациентов с выявленной аденомой гипофиза (1-я группа) и с выявленной аденомой гипофиза (2-я группа), — дос-

товерно большее количество пациентов с неполной ремиссией во 2-й группе, что требует проведения дополнительных лечебных мероприятий.

Проведенное исследование показало, что ПТ при БИК является высокоэффективным и адекватным методом лечения и позволяет достичь клинико-биохимической ремиссии заболевания более чем в 80% случаев у пациентов с аденомой гипофиза и без таковой. В случаях, когда на МРТ выявляется лишь диффузная неоднородность структуры аденогипофиза или нормальная структура гипофиза без признаков очаговых изменений, ПТ является альтернативой субтотальной гипофизэктомии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдин Л. Л. // Труды 1-го Международного семинара по использованию протонных пучков в лучевой терапии. — М., 1977. — С. 16—24.
2. Кирпатовская Л. Е. // Нейроэндокринология (клинические очерки) / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 485—505.
3. Марова Е. И. Болезнь Иценко—Кушинга (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.

4. Марова Е. И., Рожинская Л. Я., Бельченко Л. В. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 1.
5. Минакова Е. И. Протонные пучки высоких энергий и лучевая терапия злокачественных опухолей. — Дубна, 1975.
6. Чувило И. В., Гольдин Л. Л., Хорошков В. С. и др. // Труды 1-го Международного семинара по использованию протонных пучков в лучевой терапии. — М., 1977. — С. 64—70.
7. de Castro D. G., Salvajoli J. V., Canteras M. M., Cecilio S. A. // Arch. Bras. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 50, N 6. — P. 996—1004.
8. Devisetty K., Chen L. F., Chmura S. J. // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2006. — Vol. 6. — Suppl. 9. — P. S93—S98.
9. Feigl G. C., Bonelli C. M., Berghold A. et al. // J. Neurosurg. — 2002. — Vol. 97, N 5. — Suppl. — P. 415—421.
10. Hentschel S. J., McCutcheon J. E. // Neurosurg. Focus. — 2004. — Vol. 16, N 4. — P. E5.
11. Kristof R. A., Schramm J., Redel L. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 2002. — Bd 144, N 6. — S. 555—561; discussion P. 561.
12. Laws E. R., Sheehan J. P., Sheehan J. M. et al. // J. Neurooncol. — 2004. — Vol. 69, N 1—3. — P. 257—272.
13. Pollock B. E. // Progr. Neurol. Surg. — 2007. — Vol. 20. — P. 164—171.
14. Sheehan J. P., Jagannathan J., Pouratian N., Steiner L. // Front. Horm. Res. — 2006. — Vol. 34. — P. 185—205.
15. Shimon I., Ram Z., Cohen Z. R. et al. // Neurosurgery. — 2002. — Vol. 51, N 1. — P. 57—61; discussion P. 61—62.

Поступила 17.11.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-07:616.316-008.84:577.175.534

Н. П. Гончаров, Г. В. Кацья, Е. И. Марова, Г. С. Колесникова, С. Д. Арапова, Л. Я. Рожинская

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЧУВСТВИТЕЛЬНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СВОБОДНОГО КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко), Москва

Проведены сравнительные исследования информативности неинвазивного метода определения свободного кортизола в слюне и суточной моче с использованием ультрачувствительных технологий иммуноанализа и общего кортизола в крови у здоровых людей и пациентов с болезнью Иценко—Кушинга. Исследование осуществляли до и после лечения, в условиях проведения функциональных тестов, а также в процессе мониторинга заместительной терапии глюкокортикоидами. Для оценки характера суточного ритма одновременно определяли уровень общего кортизола в крови и его свободной формы в слюне утром, днем и вечером.

Установлены суточные нормативы содержания свободного кортизола в слюне в утренние (6,8—25,9 нмоль/л) и вечерние часы (0,6—3,3 нмоль/л) у здоровых людей. Подтверждена высокая чувствительность свободного кортизола в слюне в оценке функциональных тестов с АКТГ и дексаметазоном. Неинвазивность, доступность и простота получения образцов слюны в сочетании с высокой аналитической чувствительностью и специфичностью метода в определении свободной биологически активной фракции кортизола делает его перспективным для оценки гормональной функции надпочечных желез.

Ключевые слова: свободный кортизол, слюна, суточный ритм, болезнь Иценко—Кушинга.

Comparative studies were conducted to define the informative value of the noninvasive technique for determining free cortisol in saliva and daily urine, by applying ultrasensitive immunoassay technologies, and for evaluating total cortisol in blood from healthy individuals and patients with Cushing's syndrome. The studies were made during functional tests and glucocorticoid replacement therapy before and after treatment. To evaluate the pattern of diurnal rhythm, the level of total cortisol in the blood and that of its free form in the saliva were simultaneously measured in the morning, in the afternoon, and in the evening.

The normal daily salivary free cortisol values were established in healthy individuals in the morning (6.8–25.9 nmol/l) and in the evening (0.6–3.3 nmol/l). There is evidence that salivary free cortisol is highly sensitive in the assessing functional tests with adrenocorticotrophic hormone and dexamethasone. The noninvasiveness, accessibility, and easiness-to-use of obtaining salivary samples in combination with the high analytical sensitivity and specificity of the technique in determining the free biologically active fraction of cortisol make it promising in evaluating adrenal hormonal function.

Key words: free cortisol, saliva, diurnal rhythm, Cushing disease

Концентрация кортизола в крови определяется как уровнем активности системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, так и его метаболическим

клиренсом. Содержание свободной биологически активной фракции кортизола не превышает 3%. Большая его часть связана со специфическим

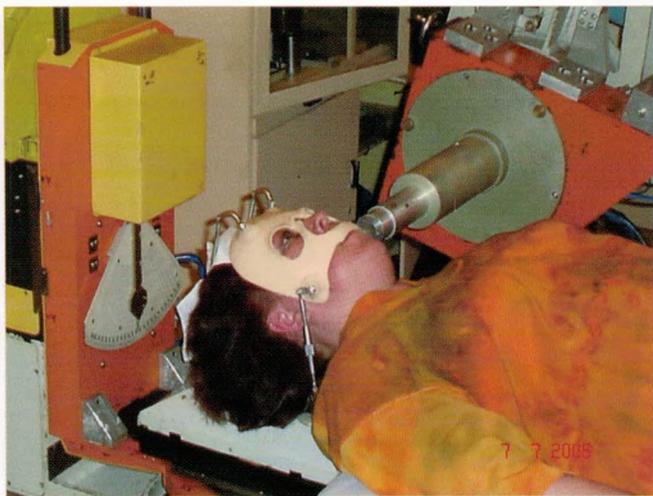


Рис. 1. Положение пациента во время облучения (в головодержателе-маске).

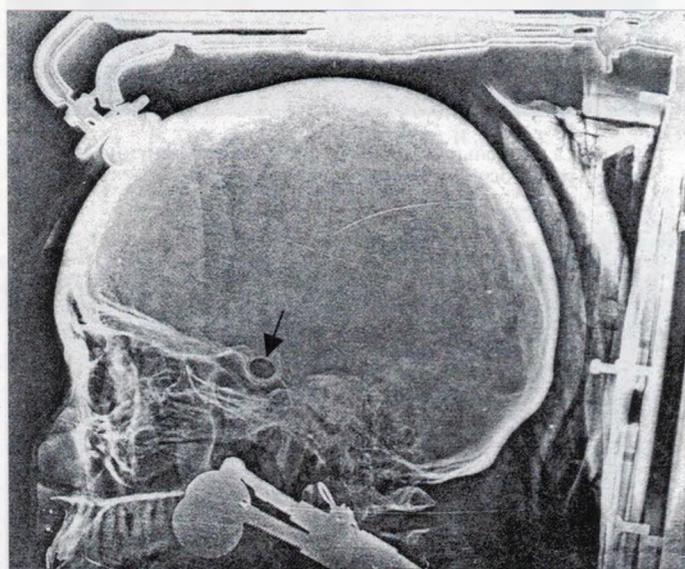


Рис. 2. "След" протонного пучка на рентгенограмме (указан стрелкой).

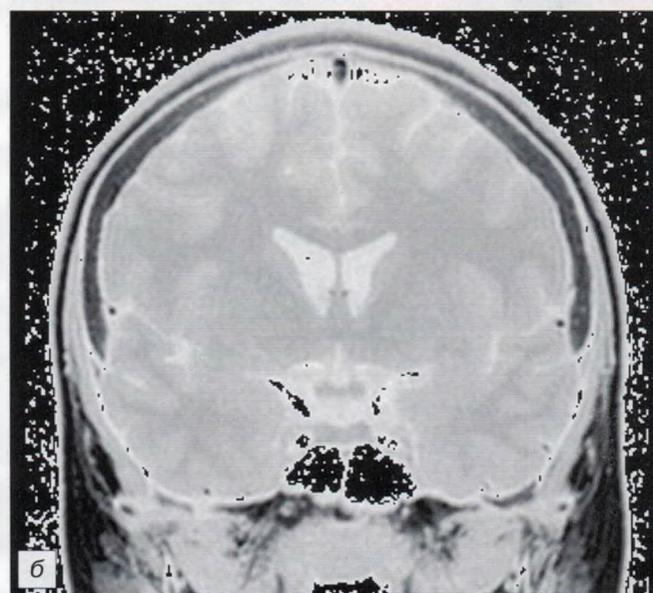
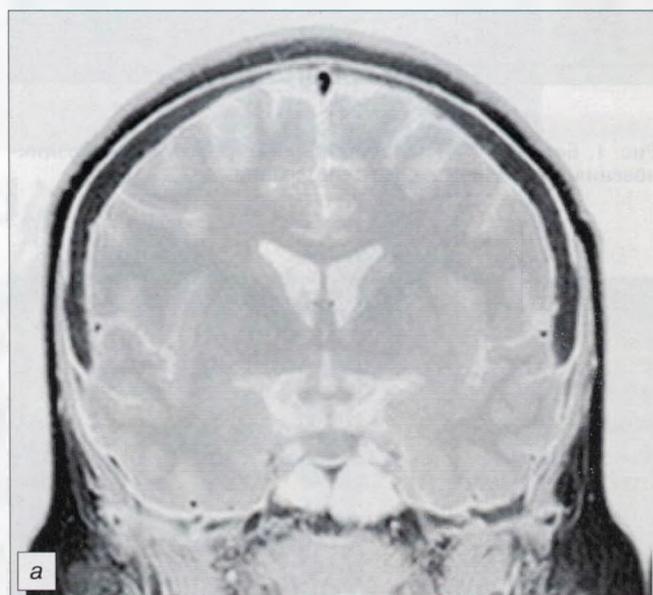


Рис. 5. Состояние гипофиза пациента К. перед ПТ (а); уменьшение вертикального размера гипофиза через 1 год после ПТ (б).