

62—141 нмоль/л), ТТГ — 116,9 мЕД/л (норма 0,3—3 мЕД/л). Антитела к тиреоглобулину ++.

На основании жалоб и результатов обследования поставлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом. Начато лечение тиреоидными препаратами. На фоне приема 1 таблетки L-тироксина и 10 мг трийодтиронина исчезла сонливость, повысилась работоспособность, язык перестал «мешать» во рту, исчезла охриплость голоса. При контрольном исследовании через 3 мес — нормализация гормональных показателей.

Таким образом, у больной с болезнью Шегрена некоторые жалобы — сонливость, отечность языка, охриплость голоса — при наличии увеличенной щитовидной железы заставили

врачей подумать о патологии щитовидной железы, аутоиммунный генез которой подтвердился результатами обследования.

Рациональная терапия двух аутоиммунных заболеваний привела к улучшению общего состояния больной и повышению работоспособности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панова Т. Н., Сучкова Е. Н. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 4. — С. 26—28.
2. Smith H. H., Steinberg A. // Rev. Immunol. — 1983. — Vol. 1. — P. 175—210.

Поступила 26.11.92

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© В. Е. СЕМИН, Ю. К. ТРУНИН, 1994

УДК 616.432-006.55-036.4-07

В. Е. Семин, Ю. К. Трунин

КОРТИКОТРОПИНОМЫ. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ЛЕКЦИЯ)

ММА им. И. М. Сеченова, Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва

Аденомы гипофиза: так ли это часто?

Систематическое исследование пациентов, умерших от самых различных заболеваний, показывает наличие опухолей гипофиза в 6,8—22,6 % случаев. Фактически ни врачи, ни пациенты во многих случаях даже не подозревают об их существовании. Впервые на это обратил внимание Costello в 1929 г. Используя стандартные методы окраски аутопсийного материала, он разделил большинство опухолей на 4 группы: 1) хромофобные (52,8 %), 2) напоминающие эозинофильные (7,5 %), 3) базофильные (27,2 %), 4) смешанные (12,4 %).

Это были первые шаги в изучении гипофизарных аденом. С появлением адекватных гистохимических методик хромофобные аденомы стали рассценивать как секреторно-активные. Тем не менее высокая частота аденом на аутопсиях резко контрастирует с относительно низкой частотой опухолей, проявляющихся клинически.

Аденомы гипофиза в целом составляют 10 % внутричерепных новообразований. (В США опухоли мозга составляют 1,7 % всех опухолей.) Из аденом гипофиза пролактин (ПРЛ)-секретирующие встречаются с частотой 39 %, соматотропин (СТГ)-секретирующие — 38 %, «гормонально-неактивные» (nonsecretory tumors) — 21 %, кортикотропиномы (аденомы, продуцирующие аденокортикотропный гормон — АКТГ) — 4 %.

Таким образом, аденомы гипофиза могут быть либо гормонально-активными, либо немными (silent adenomas), что встречается нередко. До сих пор остается открытым вопрос, почему опухоли, продуцирующие гормоны, в том числе в культуре ткани, не дают клинической картины гормональной гиперпродукции. Возможно, в клетках гормонально-неактивных аденом имеются дефекты различных уровней синтеза и высвобождения гормонов, которые сами по себе трудно объяснимы.

Болезнь Кушинга (БК) и кортикотропиномы

Одним из нейроэндокринных заболеваний, возникающих из-за гиперсекреции АКТГ гормонально-активной аденомой гипофиза, является БК. Гиперсекреция АКТГ ведет к двусторонней гиперплазии коры надпочечников с гиперкортизолизмом. Эта болезнь была впервые описана Н. Cushing в 1912 и в 1932 гг. и впоследствии названа его именем. Н. Cushing указал на связь болезни с «minute» (мельчайших размеров) аденомами в 8 из 10 описанных случаев. При этом у 6 пациентов опухоли были образованы базофильными клетками, а у 2 — «недифференцированными». Тогда же появилось первое определение кортикотропиномы: это, как правило, микроаденома (МА) в гипофизе нормальных (в большинстве случаев) размеров с гормональной гиперсекрецией. В настоящее время оно практически не изменилось.

По современным данным, аденомы гипофиза обнаруживаются у 60—90 % пациентов с БК, из них у 80—90 % — МА, т. е. их диаметр меньше 10 мм. Описаны также кортикотропиномы диаметром 2 мм и менее. В 10 % случаев встречаются макроаденомы с увеличением турецкого седла и экстракеллярным распространением. Учитывая, что МА встречаются у подавляющего большинства пациентов с БК, а также то, что обнаружение кортикотропиномы на возможно ранней стадии является показателем качества диагностики, речь в основном пойдет о них.

Только ли БК?

В 1958 г. Nelson и соавт. сообщили о развившейся через 3 года после билатеральной адреналэктомии крупной АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза, клинически проявляющейся гиперпигментацией, гипертонией, тошнотой, слабостью. «Классический» синдром Нельсона с резким снижением уровня кортизола и повышением концентрации АКТГ в плазме встречается в среднем у 30 % пациентов, перенесших билатеральную адреналэктомию.

Морфология

При окраске аутопсийного материала традиционными гистохимическими методами В. Б. Зайратьянц предложил разделить кортикотропиномы в зависимости от клеточного состава на следующие группы: базофильные (30 из 38 исследованных), хромофобные (2), эозинофильные (3), злокачественные (2).

Более чем в 81 % всех случаев наблюдается изменение клеточного состава передней доли с увеличением числа базофильных клеток. Поэтому мнение Н. Cushing о данной патологии как «питuitарном базофилизме» совершенно справедливо.

Таким образом, типичной находкой является микрокортicotропинома, состоящая из больших и средних размеров базофильных клеток овальной формы. Клетки окрашиваются в разной степени в реакциях PAS, ШИК и гематоксилином позитивно. Иммуногистохимически в секреторных гранулах выявляются АКТГ (в основном 4,5 кД) и связанные с ним пептиды: β-липотропин, α-меланоцитстимулирующий гормон (α-МСГ) и β-эндорфины, т. е. дериваты проопиомеланокортина (ПОМК). При электронной микроскопии клетки кортикотропиномы данного типа имеют хорошо развитый шероховатый эндоплазматический ретикулум (ЭПР), выраженный комплекс Гольджи, множество сферических секреторных гранул электронной плотности от 250 до 700 нм, часто выстроенных вдоль клеточной мембраны. Такие клетки обычно формируют узелковую массу, отличающуюся от нормальной ткани гипофиза.

Некоторые гормонально-активные кортикотропины образованы хромофобными клетками, которые содержат небольшое количество слабо PAS-позитивных гранул в цитоплазме. Изредка подобные клетки PAS-негативные. Тем не менее хромофобные опухоли содержат иммунореактивный АКТГ и связанные пептиды. Это показывает, что они также состоят из кортикотрофов или образовались из них. При изучении с помощью электронного микроскопа видны редкие гранулы, так что клетки хромофобных аденом выглядят «как бы менее дифференцированными» в сравнении с густо гранулированными базофильными кортикотрофами.

Немые (silent) кортикотропины представлены базофильными или хромофобными клетками с АКТГ и связанными пептидами. Однако какие-либо клинические или биохимические свидетельства повышенной секреции АКТГ отсутствуют. Во многих случаях немые кортикотропины морфологически ничем не отличаются от гормонально-активных. Тем не менее некоторые авторы обращают внимание на относительное увеличение числа и размеров лизосом клеток этих аденом, повышенную аутофагию или недоразвитый комплекс Гольджи, что предполагает дефекты синтеза и высвобождения гормонов. Другие кортикотрофы немых аденом не содержат микрофиламентов и имеют необычные каплевидные секреторные гранулы. Считается, что указанные морфологические типы клеток silent-кортикотропином представляют собой либо субклон типичных кортикотрофов, либо совершенно особый тип клеток.

Гиалин Срооке

Аденомы гипофиза при БК обычно окружены клетками с резкими гиалиновыми изменениями типа Срооке, описанными впервые в 1948 г. и представляющими собой аккумуляцию PAS-, гематоксилиннегативных гомогенных микрофиламентов I-го типа. В самих кортикотрофах гиалин Срооке отсутствует либо крайне редок. Так как гиалиновые изменения связаны с высоким уровнем кортикостероидов в сыворотке крови, они не наблюдаются при синдроме Нельсона.

Кортикотропины развиваются не только в передней доле

S. Lamberts и соавт., S. Stewen и соавт. указывают на возможность развития кортикотропином из двух источников: 1) большая часть аденом развивается в передней доле и соответствует «классическому» описанию; 2) существуют также кортикотропиномы интермедианной (промежуточной) доли, содержащие так называемую «неопуховую паренхиму». Под этим подразумевают аргирофильные нервные волокна, окрашивающиеся по Bodian — Grimelius. Они-то и натолкнули исследователей на мысль об особом происхождении данных аденом. A. McNicol критикует подобное разграничение опухолей, так как аргирофильные волокна содержатся и в аденомах передней доли гипофиза.

В отдельных случаях в интермедианной доле гипофиза встречаются множественные МА и/или гнезда гиперплазированных клеток. Интермедианные кортикотропиномы, как правило, резистентны к дексаметазону, уменьшают выделение АКТГ в ответ на бромкриптин и увеличивают его секрецию после стимуляции тиреотропин-рилизинг-гормоном.

S. Lamberts и S. Stewen отмечают, что кортикотропиномы могут образовываться в задней доле, zona cystica, что, впрочем, бывает довольно редко.

Развитие кортикотропином в прямом смысле «где попало» можно объяснить обнаружением АКТГ практически во всех структурах головного мозга, что даже заставляет говорить о его нейротрансмиссивной функции. Вполне возможно, что АКТГ там синтезируется de novo in situ.

Патогенез БК

В гипофизе человека в норме содержится 50 ЕД (250 мкг) АКТГ. Скорость его секреции 1—5 ЕД (5—25 мкг) в сутки. При БК клетки МА, как и нормальные кортикотрофы, секретуют АКТГ периодически (7—9 имп/3 ч). У здоровых лиц наименьший уровень АКТГ определяется в конце дня и непосредственно перед сном, наибольший — в 6—8 ч, в момент пробуждения. При состояниях, характеризующихся автономной секрецией АКТГ, его концентрация повышается во второй половине дня или в начале сна, т. е. также отмечается периодичность.

В ответ на АКТГ-стимуляцию в коре надпочечников секретируются глюкокортикоиды (ГК), которые по механизму обратной связи влияют на гипоталамус (так называемая

«длинная петля» — «long-loop feedback»). Сам АКТГ также связан с гипоталамусом обратной связью («короткая петля» — «short-loop feedback»). Взаимодействие механизмов обратной связи, секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) гипоталамусом и контроль синтеза АКТГ и ГК нарушаются при БК. Отсутствие циркадных ритмов и бесконтрольная гиперсекреция АКТГ опухолью в условиях нарушения обратной связи вызывают гиперсекрецию кортизола с извращением ее ритма.

Интересными являются данные изучения преобразования ПОМК в кортикотропинах человека (в основном радиологическими методами). В абсолютном большинстве аденом дериваты ПОМК идентичны таковым в нормальной ткани гипофиза, что говорит о ненарушенном процессе дегенерации ПОМК. В противоположность этому опухоли при эктопированном АКТГ-синдроме часто продуцируют аномальные фрагменты, такие как v3-МСГ, h β -МСГ5-22, кортикотропин-подобный пептид промежуточной доли (в англоязычной литературе — CLIP — corticotropin like intermediary-lobe peptide). В некоторых эктопированных опухолях до 90 % ПОМК превращается в CLIP, который является показателем степени нарушения преобразования ПОМК. Обилие фрагментов ПОМК, регулирующих пигментообразование, объясняется гиперпигментацией при эктопированном АКТГ-синдроме.

При гиперкортизолизме происходит усиление глюконеогенеза, а синтезируемая глюкоза идет на образование жиров. Избыток ГК также тормозит синтез коллагенового и мукополисахаридного матрикса, угнетая процесс костеобразования, и вместе с усиленной резорбцией костной ткани ведет к остеопорозу.

В патогенезе БК имеет значение гиперсекреция адреналовых андрогенов (дегидроэпандростерона, его сульфата и андростерона), которые конвертируются в тестостерон на периферии. Повышение концентрации андрогенов ведет к гирсутизму и дисменорее у женщин. Kurisaka полагает, что контролировать продукцию пептидов в кортикотрофах могут как андрогены, так и эстрогены. Он же продемонстрировал позитивную окраску эстрогеновых рецепторов в 25—35 % исследованных кортикотропином.

Увеличение секреции пролактина также приводит к дисменорее. Интересен факт присутствия АКТГ и ПРЛ в одной МА. S. Lamberts и соавт. считают возможным происхождение подобных опухолей из интермедианной доли.

Уровень альдостерона обычно не меняется. Ренин-ангиотензиновая система, как правило, интактна.

Механизмы развития кортикотропином

H. Schulte обращает внимание на две из них: 1) поликлональный, в основе — аберрации обратной связи; 2) моноклональный, в основе — мутация в одной клетке, ведущая к «клональной экспансии» («clonal expansion»).

Никакой корреляции между клональным строением и клиническими проявлениями не выявлено.

Секреторная активность и клеточная дифференцировка определяются не только гипоталамическими рилизинг-гормонами, но и локально продуцируемыми паракринными факторами, связанными с холинергической системой. Стимуляция холинорецепторов ведет к усилению выброса АКТГ. Подобный эффект вызывается стимуляцией α -адренорецепторов, в то время как β -адреномиметические вещества ингибируют АКТГ. Биоэнергетическая регуляция секреции КРГ и АКТГ плохо изучена. Серотонин, например, как стимулирует, так и ингибирует синтез АКТГ в аденомах.

До сих пор не решен вопрос о том, возникает ли БК из-за первичного поражения ЦНС с гиперстимуляцией аденогипофиза КРГ или заболевание связано с первичной спонтанной кортикотропиномой.

Гипотезу гипоталамического происхождения БК подтверждают следующие факты:

1) на аутопсии иногда находят поражения паравентрикулярных и супраоптических ядер;

2) нередко обнаруживают гиперплазию кортикотрофов без аденомы;

3) концентрация АКТГ возрастает в ответ на введение КРГ;

4) нарушение периодичности секреции СТГ и ПРЛ свидетельствует о гипоталамической стимуляции различных клеток передней доли;

5) рецидивы болезни после удаления МА также являются аргументами в пользу гипоталамической стимуляции.

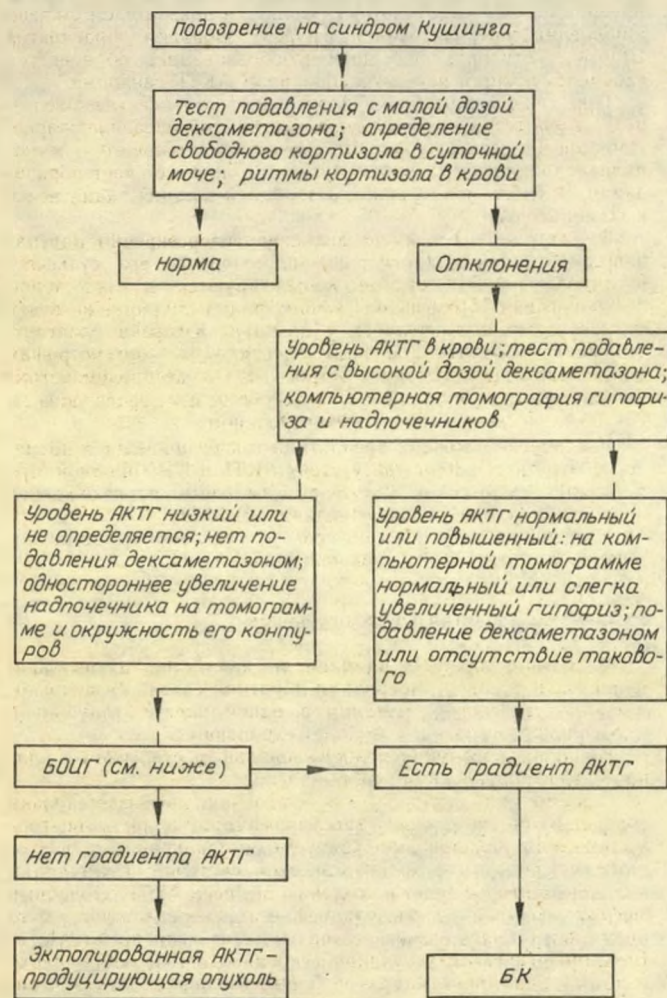
Сторонники гипотезы первично гипофизарного происхождения МА обращают внимание на следующие моменты: 1) высокую частоту гипофизарных МА и 2) на развитие вторичной надпочечниковой недостаточности вслед за селектив-

ной аденомэктомией с сохранением или повышением секреции других гормонов гипофиза у 80 % пациентов, что, по их мнению, говорит о первостепенной роли гипофизарных нарушений при БК.

Примечательно, что среди западных исследователей вторая гипотеза является более распространенной.

Как поставить диагноз?

Важным шагом в постановке диагноза является биохимическое подтверждение эндогенного гиперкортизолизма. Это означает необходимость исключения ятрогенного гиперкортизолизма, алкоголизма, нарушения функции почек, т. е. состояний, при которых нарушается «метаболизм стероидов» и развивается псевдосиндром Кушинга. Далее представляется целесообразным использовать следующий алгоритм (см. схему).



Алгоритм диагностики БК

Упомянутые выше методики являются широко известными и подробное их описание здесь вряд ли целесообразно, за исключением БОИГ метода, который пока не используется в клиниках нашей страны, но довольно широко распространен за рубежом.

Что такое БОИГ?

Особое место в диагностике микрокортикотропином занимает билатеральное одновременное измерение уровня гормонов (БОИГ) в sinus petrosus inferior после стимуляции КРГ. Предварительные исследования позволяют говорить, что секретируемые гормоны из локализованных латерально МА выделяются преимущественно в ипсилатеральный нижний каменный синус. Очевидно, что БОИГ может служить средством топической диагностики МА. Для катетеризации может быть использован чрескожный билатеральный феморальный

доступ. АКТГ определяется радиолигандным методом, порог: 3—5 пг/мл. При этом 7 из 10 гистологически подтвержденных МА имеют повышенный уровень АКТГ в синусах, дренирующих пораженную сторону гипофиза (гипофизарный градиент АКТГ). БОИГ достоверно диагностирует МА в 86—90 % случаев. При данной методике возможно также определение градиента ПРЛ. Н. Schulte даже делает вывод, что у всех пациентов с микрокортикотропином после введения КРГ следует ожидать градиента как АКТГ, так и ПРЛ в ипсилатеральных каменных синусах. Как отмечают Т. Hawlet и соавт., иногда приходится сталкиваться с нетипичным строением каменных синусов, что может служить причиной технических трудностей при исследовании. Эти авторы предлагают измерять градиент АКТГ, ПРЛ и ТТГ одновременно так как при КРГ-стимуляции наблюдается мультигормональный ответ. Данный эффект объясняется «параокринной акцией» кортикотрофов или вызванным КРГ возрастанием гипофизарного кровотока, ведущего к подмешиванию питуитарной венозной крови в нижний каменный синус.

Традиционная рентгенология и БК

Обычные снимки турецкого седла при БК, как правило, не выявляют патологию, за исключением 10 % пациентов с макроаденомами. Сопоставление количеств кортикотропином, подтвержденных на аутопсии, данными традиционных рентгенологических исследований (снимок черепа в боковой проекции или прицельный снимок турецкого седла), показывает, что эти методы эффективны только в 18 % случаев. Тем не менее о них не следует забывать совсем.

Диагностика БК и реформация в радиологии

В настоящее время использование динамической компьютерной томографии (КТ) позволяет распознавать МА в виде участка с пониженной плотностью в 50—60 % случаев. Основным недостаток КТ — низкая разрешающая способность, из-за чего 25—30 % МА не диагностируются. В последнее время стали использовать высоко разрешающую КТ (тонкослойная техника) с толщиной среза 1,5 мм. Применение тонкослойной техники и динамической КТ с введением контраста помогает визуализировать мельчайшие поражения гипофиза и гипоталамуса.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является более чувствительной процедурой. МРТ обеспечивает визуализацию МА более чем в 80 % случаев, причем у 10 из 42 пациентов МА могут быть подтверждены только при помощи МРТ, так как она дает мультипланарный образ гипофиза. Дополнительное использование гадолиния повышает чувствительность метода, хотя возможны ложноотрицательные результаты. В ряде случаев не определяется локализация МА как при МРТ, так и при КТ. В целом оба метода диагностики эквивалентны по эффективности и дополняют друг друга.

Таким образом, диагностика БК основывается на: 1) оценке клинко-гормональных критериев; 2) данных МРТ и КТ; 3) результатах БОИГ (см. таблицу).

Заметим, что хиазмальный синдром и другие неврологические расстройства из-за сдавления растущей опухолью соседних структур практически не встречается. Гораздо большее влияние вызывают гормональные эффекты.

Хирургическое лечение

За последние 15 лет были достигнуты определенные успехи в изучении гипофизарных гормонов, в диагностике аденом с помощью радиологических методов, включая КТ и МРТ. Все это позволяет обнаружить МА и, что самое главное, радикально удалить опухоль, ликвидировать гормональный дисбаланс. Это делает хирургическое лечение БК основным и патогенетическим.

Преимущества и недостатки хирургического лечения
Наиболее результативным методом удаления МА является трансфеноидальная микрохирургия (ТСХ). Впервые ТСХ была предложена Schloffer в 1906 г. Н. Cushing разработала сублабиальный трансфеноидальный доступ с подслизистой резекцией носовой перегородки. Широкое применение в клинической практике метод ТСХ получил благодаря J. Hardy и его ученику и последователю G. Guiot.

Преимущества ТСХ:

- 1) подход физиологичен и безопасен, малотравматичен
- 2) разрезы невидимы, нет косметических дефектов;

Симптомы	Частота, %
Общие:	
ожирение	85
гипертензия	75
головная боль	10
Поражения кожи:	
гиперемия лица	80
гирсутизм	75
грибковые поражения кожи	50
стрии	50
акне	35
кровоподтеки	35
гиперпигментация	5
Нейропсихические	85
Дисфункция гонад:	
дисменорея	75
импотенция, снижение либидо	65
Костно-мышечные:	
остеопороз	80
боли в спине	65
слабость	50
Метаболические:	
нарушение толерантности к глюкозе	75
диабет	20
нефролитиаз	15
полиурия	10

- 3) хорошо переносится даже ослабленными и пожилыми пациентами;
- 4) хорошая визуализация гипофиза и его поражений во время операции;
- 5) декомпрессия турецкого седла, при этом если опухоль рецидивирует, она имеет тенденцию расти в основную пазуху, а не супраселлярно;
- 6) довольно низкая частота осложнений и смертность.

Недостатки ТСХ:

- 1) операционное поле ограниченных размеров;
 - 2) обычно не виден п. opticus;
 - 3) возможность перелома перфорированной пластинки решетчатой кости с последующим развитием назальной ликвореи;
 - 4) мешающие операции кровотечения из венозных синусов dura mater.
- Из послеоперационных осложнений в литературе описываются: ликворея (1—8 %), сахарный диабет через 3—6 дней после операции (48 %) из-за повреждения задней доли во время вмешательства, менингит (0,1 %), синуситы, причем чаще после предшествующей радиотерапии, возникновение микотической аневризмы супраклиноидной порции внутренней сонной артерии как результат супраселлярной инфекции после ТСХ; паралич глазодвигательного нерва (0,1 %), перфорация носовой перегородки, абсцесс турецкого седла.

Смертность при ТСХ менее 3 %.

Результаты ТСХ. Селективная аденомэктомия в 74—96 % случаев сопровождается быстрой ликвидацией гормональных нарушений (т. е. прекращением гиперсекреции АКТГ), восстановлением функции гипофиза в целом. Аналогичные данные получены Mayo Clinic: у пациентов, которым была произведена ТСХ, хорошие результаты наблюдаются у 90 % при условии, что МА была гистологически верифицирована. В случаях с гистологическим подтверждением длительная ремиссия достигается в 50 % случаев.

Десятилетний срок без рецидивов отмечается у 8—10 % больных.

После ТСХ у 11 из 12 пациентов наблюдают транзиторную зрительную надпочечниковую недостаточность с симптомами «стероидного изъятия». Примечательно, что:

- 1) гиперкортизолемия из-за кортикотропины подавляет секрецию АКТГ, СТГ, липотропина, подавление сохраняется некоторое время после ТСХ и исчезает постепенно у большинства пациентов;
- 2) после удаления кортикотропины отсутствуют признаки продолжающихся гипоталамических нарушений;
- 3) время восстановления нормального кортизолового ответа на АКТГ 1,5—24 мес, в среднем 14 мес.

Есть данные о супрессивном действии избытка ГК на ответ ТТГ и его нормализацию после ТСХ.

Таким образом, если в 1983 г. в США двусторонняя адrenaлэктомия оставалась методом выбора при лечении БК, то в настоящее время ТСХ — метод номер один.

Рецидивы БК после хирургического лечения

Несмотря на очевидные успехи ТСХ, у 20—25 % пациентов возникают рецидивы в течение 10 лет. По данным Вг. Guilhaume и соавт., рецидивы через 2—3 года имели место у 6 из 42 пациентов. Рецидивы связаны с неполным удалением МА, со структурой аденомы: чаще рецидивируют интермедианные опухоли (их особенности см. в разделе «Морфология»).

В настоящее время в институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН осуществляется лечение БК. Оперировано 20 больных с результатами, аналогичными описанным выше.

К сожалению, до последнего времени диагностика МА в нашей стране была недостаточной в связи с отсутствием адекватных радиолгандных методов и низкой разрешающей способностью имевшихся в наличии аппаратов КТ и МРТ. Некоторые положительные сдвиги в этой области способствовали более широкому применению хирургического лечения данной патологии в России.

Неинвазивные методы лечения

Помимо хирургического лечения, возможно применение радиотерапии. Традиционные методы дистанционной радиотерапии решают проблему снижения уровня АКТГ и кортизола только у 50 % больных, эффект не всегда длителен. Результативность повторного облучения низка, так как возникает радиорезистентность. В 1,7 % случаев наблюдаются осложнения: нарушение зрения, атрофия зрительного нерва. Т. Rahn и соавт. отметили 2-летнюю ремиссию у 85 % пациентов после стереотаксической радиохирургии. По более жестким критериям подобная ремиссия встречается только в 50 % случаев.

Наиболее результативным методом радиотерапии является протонное облучение гипофиза, так как протоны максимально поглощаются опухолевой тканью и практически не влияют на здоровую ткань железы. Особенности данного метода: 1) малый объем разрушаемой ткани; 2) следует учитывать топографоанатомические взаимоотношения структур sellarной области; 3) аденогипофиз в 3—5 раз менее чувствителен к радиотерапии, чем иные структуры ЦНС, а кортикотропины вообще наиболее радиорезистентные опухоли.

Показания к протонотерапии: МА с высокой патологической секрецией АКТГ без изменения формы и размеров седла; нарушения циркадных ритмов секреции АКТГ при отсутствии убедительных признаков МА.

Перед процедурой необходим дифференциальный диагноз с эктопированным АКТГ-синдромом.

У 85 % пациентов после лечения наблюдается полная или частичная ремиссия. Объективное улучшение состояния (снижение массы, нормализация циркадных ритмов секреции АКТГ) наступает через 6—8 мес. Можно утверждать, что протонотерапия дает низкий процент рецидивов и приводит к быстрому выздоровлению. В нашей стране на сегодняшний день «протонная гипофизэктомия» является, пожалуй, самым популярным из современных методов лечения БК. Разработки в этой области (Е. И. Марова) признаны многими ведущими эндокринологами.

ТСХ и радиотерапия дополняют друг друга. Недостаток селективной аденомэктомии — развитие рецидивов у 15 % больных и более. При совместном применении ТСХ и контактного облучения с использованием Au или Yt, вводимых в гипофиз трансфеноидально, рецидивы перестают быть острой проблемой: успех может быть достигнут в 77 % случаев. Однако лечение может осложниться гипопитуитаризмом.

Фармакотерапия

Фармакотерапия БК в настоящее время является наименее разработанным способом лечения данного заболевания. Вместе с тем совместное применение фармакологических препаратов и радиотерапии довольно эффективно. Так, хлоридан, снижая уровень ГК в плазме крови через механизм обратной связи, увеличивает секрецию АКТГ кортикотропинами и повышает их чувствительность к облучению (так как при гиперфункции чувствительность к радиации возрастает). Рекомендуется назначать хлоридан в течение 2 мес до облучения и 2 мес после облучения.

В последнее время для лечения БК предлагается октреотид (SMS-201—995) — синтетический аналог соматостатина. На сегодняшний день зарегистрирован лишь один случай успешного лечения БК октреотидом. Гипотетически октреотид способен редуцировать биологически активную форму АКТГ или превращать ее в менее активную форму.

Другие гормоны и препараты также могут влиять на кортикотропины, например *in vitro* прямой ингибирующий эффект дают ципрогептадин, бромкриптин (только в случаях со смешанными АКТГ и ПРЛ-секретирующими МА), допамин, некоторые α -адренергические препараты. Ингибиторы стероидогенеза, такие как метирапон, аминоклутамид, уменьшают секрецию кортизола надпочечниками. Перечисленные препараты используются и в нашей стране в качестве дополнительной терапии при недостаточной эффективности протоно-терапии или рецидивах МА.

В заключение отметим, что ни один из упомянутых препаратов не нашел широкого применения для лечения БК и если фармакотерапия используется, то только в комбинации с другими более эффективными радиологическими и хирургическими методами, описанными в данной статье.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Марова Е. И., Бухман А. И., Кирпатовская Л. Е. // Пробл. эндокринол.— 1986.— Т. 32, № 6.— С. 66—71.
- Марова Е. И., Старкова Н. Т., Кирпатовская Л. Е. // Мед. радиол.— 1987.— Т. 32, № 8.— С. 42—49.
- Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области / Под ред. Б. А. Самоткина, В. А. Хилько.— Л., 1985.
- Синдром Иценко — Кушинга / Под ред. В. Г. Баранова.— Л., 1988.
- Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ.— М., 1989.
- Allolio B., Winkelmann W., Schulte H. M. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 86.
- Bachelot I., Fabre M., Bessac L. et al. // Ibid.— P. 112.
- Bertagna X., De Keyser Y. // Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders / Eds. Sh. Melmed, R. J. Robbins.— Boston, 1991.— P. 3—13.
- Bigos S. Th., Somma M., Rasio Eu. et al. // J. clin. Endocr.— 1980.— Vol. 50.— P. 348—354.
- Bochicchio D., Ambrosi B., Ferrario R. et al. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 37.
- Boggan J. E., Tyrrell J. B., Wilson C. B. // J. Neurosurg.— 1983.— Vol. 59.— P. 195—200.
- Bonneville J. F., Cattin F., Gorczyca W., Hardy J. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 40.
- Burch W. // New Engl. J. Med.— 1983.— Vol. 308, N 2.— P. 103—104.
- Burke C. W., Tadams C. B., Esiri M. M., Bevan J. C. // Clin. Endocr. (Oxf.).— 1990.— Vol. 33.— P. 525—537.
- Candrina R., Galli G., Bollati A. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.— 1988.— Vol. 51, N 7.— P. 1005—1006.
- Clark J. D. A., Wheatley T., Stewart S., Edwards O. M. // Ibid.— 1987.— Vol. 50, N 8.— P. 1079—1080.
- Colombo P., Amdrosi B., Bochicchio D. et al. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 78.
- Denej C. // Ibid.— P. 5.
- Fink U., Fink B. K., Oecklen R. // Ibid.— P. 13.
- Fitzgerald P. A., Aron D. C., Findling J. W. et al. // J. clin. Endocr.— 1986.— Vol. 54.— P. 413—423.
- Gandon J. // Advanc. in Biosci.— 1988.— Vol. 69.— P. 38.
- Giovannelli A., Losa M., Baiguini M., Ducati A. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 14.

- Graziano E., Chiarini V., Cremonini N. et al. // Ibid.— P. 122.
- Grigsby P. W., Simpson J. R., Emami B. N. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.— 1989.— Vol. 16, N 6.— P. 1411—1417.
- Guilhaume Br., Bertagna X., Thomsen M. et al. // J. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 66, N 5.— P. 1056—1064.
- Hawlet T. A., McNally H. G., Bolia A. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 38.
- Jeffcoate W. J. // Brit. med. J.— 1988.— Vol. 296, N 6617.— P. 227—228.
- Kirpatovskaja L. E., Marova E. I. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 129.
- Lamberts S. W. J., de Lange S. A., Stefanko S. Z. // J. clin. Endocr.— 1982.— Vol. 54.— P. 286—291.
- Lamberts S. W. J., Stefanko S. Z. // Advanc. in Biosci.— 1988.— Vol. 69.— P. 341—348.
- Laws E. R. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer.— 1987.— Vol. 16, N 3.— P. 647—663.
- Loli P., Scialfa G., Boccardi E. et al. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 85.
- Lorcy Y. // Ibid.— P. 121—122.
- Mampalan T. J., Tyrrell J. B., Wilson C. B. // Ann. intern. Med.— 1988.— Vol. 109.— P. 487—493.
- McCance D. R., Fannin T. F., Gordon D. S. et al. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 11.
- Melby J. C. // Ann. intern. Med.— 1988.— Vol. 109, N 6.— P. 445—446.
- Mohr G. // Canad. J. neurol. Sci.— 1990.— Vol. 17, N 1.— P. 62—68.
- Molitch M. E. // The Pituitary Adenoma / Eds. K. D. Post et al.— New York; London, 1980.— P. 119—139.
- Nicholson M. W., Doo G., Schroffner W. // Hawaii med. J.— 1989.— Vol. 48, N 2.— P. 12—15.
- Oldfield E. N., Chrousos G. P., Schulte H. M. et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 312.— P. 100—103.
- Onishi H., Ito H., Kuroda E. et al. // Surg. Neurol.— 1989.— Vol. 31, N 2.— P. 149—154.
- Rahn T., Thoren M., Werner S. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 15.
- Reichlin S. // The Pituitary Adenoma / Eds. K. D. Post et al.— New York; London, 1980.— P. 29—45.
- Reichlin S. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 3.
- Roger P., Tabarin A., Corcuff J. B., Navarranne A. // Ibid.— P. 84.
- Salassa R. M., Laws E. R., Carpenter P. C., Northcut R. C. // Mayo Clin. Proc.— 1978.— Vol. 53.— P. 24—28.
- Schulte H. M., Allolio B., Gunter R. W. et al. // Advanc. in Biosci.— 1988.— Vol. 69.— P. 363—366.
- Schulte H. M., Allolio B., Doppman J. L., Oldfield E. H. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 12.
- Schulte H. M., Oldfield E. H., Allolio B. et al. // Ibid.— P. 33.
- Suda T., Demura H., Demura R. et al. // J. clin. Endocr.— 1980.— Vol. 51.— P. 1048—1053.
- Tindall G. T., Herring C. J., Clark R. V. et al. // J. Neurosurg.— 1990.— Vol. 72, N 3.— P. 363—369.
- Tyrrell J. B., Brooks R. M., Fitzgerald P. A., Wilson C. B. // New Engl. J. Med.— 1978.— Vol. 298.— P. 753—758.
- Woodhouse N. J. Y., Dagogo-Jack S., Ahmed M. // J. endocr. Invest.— 1991.— Vol. 14, N 2.— Suppl. 1.— P. 121.
- Zancaner F., Griner A. C., Picozzi P. et al. // Ibid.— P. 125.
- Zimmerman R. M. // Semin. in Roentgenol.— 1990.— Vol. 25, N 2.— P. 147—197.