

10. Fink H., Rex A., Voits M., Voigt J. P. // Exp. Brain Res. — 1998. — Vol. 123, N 1–2. — P. 77–83.
11. Miyasaka K., Ohta M., Kanai S. et al. // Pancreas. — 1996. — Vol. 12, N 4. — P. 351–356.
12. Paxinos G. B., Watson C. C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — Sydney, 1986.
13. Rodriguez-Gallardo J., Silvestre R. A., Marco J. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1999. — Vol. 23, N 8. — P. 787–792.
14. Schutte I. W., Akkermans L. M., Kroese A. B. // J. Auton. Nerv. Syst. — 1997. — Vol. 67, N 1–2. — P. 51–59.
15. Tachibana I., Akiyama T., Kanagawa K. et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270, N 4, Pt 1. — P. G730–G737.
16. Takiguchi S., Takata Y., Takahashi N. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 274, N 2, Pt 1. — P. E265–E270.
17. Verspohl E. J., Herrmann K. // Ibid. — 1996. — Vol. 271, N 1, Pt 1. — P. E65–E72.

Поступила 22.07.03

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.849.1.03:616.432-006.55

Е. И. Марова, Л. В. Бельченко, О. В. Манченко, Л. Е. Кирпатовская

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

За почти вековую историю лучевой терапии был накоплен огромный клинический опыт, основу которого составили представления экспериментальной и клинической радиобиологии. Использование энергии ионизирующих излучений с терапевтической целью явилось залогом успешного лечения ряда нейроэндокринных заболеваний опухолевого генеза. В связи с трудностями, зачастую возникающими при их хирургическом лечении, целесообразность применения методов терапевтической радиологии очевидна. Внедрение в клиническую практику прецизионной лучевой терапии привело к значительному расширению показаний к облучению гипофиза, и в этом немаловажную роль сыграли новые технологии исследования головного мозга (компьютерная томография — КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ, протонно-эмиссионная томография). Сегодня появилась реальная возможность достижения клинического эффекта нейрохирургической операции без присущего ей риска осложнений и летальных исходов. В то же время разнообразие методологических подходов к проведению радиотерапии оказывает существенное влияние на ее эффективность. В связи с этим в данной статье обобщается клинический опыт отечественных и зарубежных авторов по применению лучевой терапии в нейроэндокринологии; проводится сравнительная характеристика различных методов облучения аденом гипофиза.

Радиационно-физическая характеристика ионизирующих излучений (с кратким историческим очерком)

В период развития клинической радиологии было определено 2 основных направления в лечении аденом гипофиза: послеоперационная лучевая терапия, предложенная Gushing для профилактики рецидивов и продолженного роста нерадикально оперированных опухолей, и самостоятельное радикальное лучевое лечение, разработанное Beclere и Gramegna, проводимое с целью уменьшения гормональной гиперпродукции аденом гипофиза, прекращения их роста и резорбции опухолевой ткани.

Впервые французский радиолог Gramegna [35] применил источник рентгеновского излучения для лечения большого акромегалией методом "освещения через рот". Отечественные радиологи в 1909 г. получили удовлетворительные по тем временам результаты лечения таких больных, облучая гипофизарные аденомы через височные области.

Примерно до 20-х годов XX столетия в качестве источника ионизирующего излучения использовали рентгеновские трубки низкой энергии (80–100 кВ). Дальнейшее развитие технологий клинической радиологии (1920–1950 гг.) происходило по пути увеличения энергии квантовых ионизирующих излучений с повышением очаговых поглощенных доз. Так, применение рентгеновского излучения с граничной энергией 200 кВ или гамма-излучения ^{60}Co (1,2 МэВ) позволило значительно расширить показания к лучевой терапии и проводить облучение в более щадящих условиях. Рентгеновское излучение средних энергий (160–200 кВ), используемое в дистанционной конвенциональ-

ной рентгенотерапии, дает максимум поглощенной дозы на поверхности тела. При облучении гипофиза основная доза излучения поглощается кожей и костными структурами черепа, а из-за малой энергии фотонов возникает большое количество лучей рассеяния, что приводит к выраженной лучевой нагрузке также и на височные доли мозга. На глубине 10 см, где находится гипофиз, остается около 20% от поверхностной дозы. Учитывая все вышесказанное, понятно, что в настоящее время для радиотерапии аденом гипофиза данный метод непригоден.

Относительные глубинные дозы гамма-излучения ^{60}Co с энергией фотонов 1,17–1,38 МэВ значительно превышают таковые для рентгеновских лучей: на глубине 10 см остается не менее 50% поверхностной дозы. При этом максимум поглощения сдвигается вглубь на 0,5 см, что уменьшает облучение кожи. Более благоприятное дозное распределение гарантировано и минимальным различием величинами поглощения гамма-излучения мягкими и костными тканями.

Применение широких пучков тормозного мегавольтного излучения линейных ускорителей с энергией 20–25 МэВ позволило "сместить" максимум поглощенной дозы на глубину 4–6 см от поверхности тела. Ткани, расположенные перед этим уровнем, получают не более половины максимальной дозы. Тем не менее происходит существенное облучение нормальных тканей за "максимумом" из-за медленного спада дозы излучения. Иными словами, в данном случае лучевая нагрузка на медиобазальные отделы головного мозга по-прежнему достаточно велика, а "лучевой рейтинг" метода намного ниже, чем при использовании радиохирургических методов — протонного облучения или узкоколлимированных фотонных пучков [12, 66, 67].

В начале 1950-х годов шведский нейрохирург Ларс Лекселл (Lars Leksell) из Каролинского института в Стокгольме вместе с физиком-радиобиологом Борджем Ларссоном (Borje Larsson) разработали новый революционный метод облучения образований мозга с использованием стереотаксической рамки, иммобилизующей голову пациента и позволяющей с высокой точностью подводить к органу-мишени большие дозы радиации при минимальном влиянии на окружающие ткани [22]. Термин "радиохирургия" означает подведение энергии ионизирующего излучения любого вида за 1 сеанс, нацеленное на высокоточную и полную деструкцию выбранной мишени без значительного сопутствующего или отсроченного повреждения окружающих тканей [49]. В настоящее время в мире применяют 3 основных радиохирургических метода. Старейший из них использует энергию тяжелых заряженных частиц (например, протонов), генерируемых в больших ядерных ускорителях, созданных изначально для исследовательских целей в области ядерной физики. В России метод многопучково-конвергентного облучения гипофиза протонным пучком с бипланарной ротацией головы применяется более 20 лет [14, 17]. С 1978 г. данную методику с успехом используют для лечения гормонально-активных аденом гипофиза в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН. Сеансы облучения проводят на базе Института теоре-

тической и экспериментальной физики. Радиобиологический и клинический опыт работы с пучками протонов высокой энергии (200 МэВ) показал, что они обладают примерно такой же относительной биологической эффективностью, как и рентгеновское излучение с энергией 250 кВ [18]. Однако высокий краевой градиент дозы и отсутствие бокового рассеяния протонных пучков позволяют локализовать максимум дозного распределения в патологическом очаге малого объема, что дает возможность подводить к мишени очень высокие дозы излучения одномоментно. Получаемый эффект сравнивают с хирургической аденомэктомией.

Два других радиохирургических метода — облучение узко-коллимированными фотонными пучками на аппаратах типа "Гамма-нож" ("Gamma-Knife") и использование высокоэнергетического рентгеновского излучения на медицинских линейных ускорителях (LINAC) — также позволяют создавать дозные поля, близкие по градиенту к протонным полям [48]. В то же время величина интегральной дозы при протонном облучении ниже, чем при облучении фотонными пучками, а овальная форма протонного дозного поля при облучении способом "напролет" более соответствует форме аденом гипофиза.

В мире и сегодня не окончена дискуссия относительно терминов в клинической радиологии. Это связано, по-видимому, с конкуренцией западных медицинских центров в этой области, когда некоторые из них, называя свои методики "радиохирургическими" в "очевидном усилии извлечь выгоду из "эффекта ореола" Gamma-Knife-хирургии" [51], своими результатами компрометируют радиохирургию как метод. Так, на дебатах лекселловского общества "Гамма-нож" в 2000 г. вновь поднимали вопрос о том, что же все-таки считать "радиохирургией", а что — "радиотерапией". Было предложено термин "радиохирургия" относить только к методу, позволяющему доставлять лечебную лучевую дозу за одну единственную фракцию, обеспечивающую достижение оптимального терапевтического ответа. Для мультифракционной методики наиболее соответствует термин "стереотаксическая радиотерапия".

Параллельно преобразованию технологий клинической радиологии совершенствовались и методы визуализации головного мозга — КТ, МРТ (1970—1990 гг.), во многом предопределившие современные достижения в области лучевой терапии.

Кроме дистанционного лучевого воздействия на гипофиз, возможно и контактное облучение. В клинко-радиологической практике с этой целью использовали метод радиохирургической имплантации радионуклидов (иттрий-90, золото-198), который, однако, не получил широкого распространения, так как сочетал в себе недостатки хирургического и лучевого воздействия.

Биологическое действие ионизирующих излучений на гипофиз

Биологическое действие ионизирующего излучения на ткани определяется величиной поглощенной дозы и клеточной радиочувствительностью [12, 21]. Согласно правилу Bergonie и Tribondeau (1906 г.), чувствительность клеток к радиации пропорциональна их способности к делению и обратно пропорциональна их дифференциации. В целом радиорезистентность как опухолевых клеток, так и аденоцитов гипофиза достаточно высока, но с повышением их митотической и(или) секреторной активности она снижается.

При поглощенной суммарной дозе излучения 170—180 Гр лучевой деструкции подвергается около 85—90% нормальной ткани аденогипофиза, включенной в 70—75% изодозный объем [21]. Доза же при облучении аденом гипофиза, как правило, не превышает 70—90 Гр, что позволяет значительно снизить лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани и, таким образом, уменьшить частоту лучевых осложнений.

В результате генных мутаций и хромосомных aberrаций, индуцированных радиоповреждением, часть опухолевых клеток после ряда делений погибает. При этом своеобразной формой некроза является фрагментация клетки. В процессе жизнедеятельности фрагменты клеток подвергаются фагоцитозу. Однако следует учитывать, что в постлучевой период закономерно прогрессирует и гибель интактных клеток гипофиза, что проявляется признаками гипопитуитаризма. В основе отсроченности клинического эффекта лучевой терапии лежит, по-видимому, прежде всего неоднородность по степени дифференцирования опухолевых клеток гипофиза, что во многом определяет их реакцию на облучение [21].

Клинико-методические аспекты лучевой терапии аденом гипофиза

Опухоли гипофиза составляют примерно 10—17% в структуре нейроонкологической заболеваемости. В 60—80% случаев на том или ином этапе лечения больных с аденомами гипофиза показано применение радиологического лечения.

Достойной альтернативой современной нейрохирургии является в настоящее время радиохирургия. Она может быть использована как самостоятельный вид лечения у пациентов, которым по разным причинам не показано оперативное вмешательство. В России, как уже упоминалось, основным радиохирургическим методом является протонотерапия.

По сравнению с радиотерапией радиохирургическая техника имеет ряд существенных преимуществ. Она позволяет подвести всю необходимую дозу к опухоли за 1 сеанс, а не за 6 нед, как при традиционной радиотерапии. При использовании протонотерапии внегипофизарное облучение окружающих тканей минимально. Это связано с тем, что протоны значительно тяжелее электронов (в 2000 раз) и поэтому они не имеют бокового рассеяния. Соответственно развитие вторичных (радиационно-индуцированных) опухолей мозга и нейрокогнитивные осложнения наблюдаются гораздо реже, чем после радиотерапии. Благодаря высокому краевому градиенту дозы протонотерапия безопаснее для зрительного тракта и может быть использована для воздействия на аденомы гипофиза, прорастающие в кавернозный синус [40]. Кроме того, как показали сравнительные исследования последних лет, при использовании радиохирургической техники для лечения гормонально-активных опухолей гипофиза достигается более быстрый гормональный и клинический ответ [54, 72].

Показания к применению протонотерапии определяются характеристикой нейроэндокринного синдрома, клиническим течением заболевания, характером соматического статуса больного, а также радиологическими показателями: размерами турецкого седла и гипофиза, состоянием прилежащих структур, локализацией и размерами аденомы, ее способностью к инвазивному росту.

В свою очередь необходимость применения традиционной фракционной радиотерапии как части комбинированного метода лечения в послеоперационный период напрямую зависит от радикальности предшествовавшего нейрохирургического вмешательства, а также от морфологической структуры удаленной аденомы. Послеоперационную гамма-терапию проводят при нерадикальном хирургическом вмешательстве (независимо от доступа), т. е. фактически после любой аденомэктомии, выполненной по поводу макроаденомы или при наличии остаточной ткани опухоли гипофиза, при рецидивирующих опухолях [41, 45, 56, 61, 62].

Радиохирургическое лечение, как правило, проводят при наличии гормонально-активных аденом I (микроаденома) и II (эндоселлярная макроаденома без явных радиологических признаков инвазии в окружающие костные структуры) стадий по рентгеноанатомической классификации B. Emani и J. Hardy [29, 36] (табл. 1). При этом размер турецкого седла не должен превышать 16 × 20 мм [16].

Технически при протонотерапии проводят одномоментное облучение области гипофиза потоком тяжелых заряженных частиц (протонов) с 25 полей в левой височной области методом "на-

Таблица 1

Рентгеноанатомическая классификация стадий развития аденом гипофиза (по Hardy)

Стадия развития аденомы	Характеристика
I	Размеры опухоли меньше 10 мм, турецкое седло (ТС) нормальных размеров, нет эрозии дна
Ia	Без локальной асимметрии дна спинки ТС
Ib	С локальной асимметрией дна спинки ТС
II	Размеры опухоли больше 10 мм, ТС увеличено, нет заметной эрозии дна
IIa	Без супраселлярного распространения
IIb	С супраселлярным распространением
III	Локально инвазивная аденома, заметная инвазия дна, ТС увеличено в размерах
IIIa	Без супраселлярного распространения
IIIb	С супраселлярным распространением

пролет" (энергия пучка 200 МэВ). Суммарная доза в точке кон-вергенции в среднем составляет 60–80 Гр.

Дистанционную гамма-терапию проводят многопольно-кон-вергентным методом в дозе 1,8–2 Гр в день с 2-дневным пере-рывом в течение 30–45 дней. Суммарная доза обычно составляет 45–50 Гр.

Особого внимания при назначении лучевой терапии требу-ют пациенты с выраженной внутричерепной гипертензией, с наличием в анамнезе черепно-мозговой травмы, воспалитель-ных заболеваний головного мозга или оболочек, нарушением мозгового кровообращения, что обусловлено возможным усугублением энцефалопатии в постлучевом периоде. Относитель-ным противопоказанием к применению лучевой терапии явля-ются "пустое" турецкое седло и опухоли с супраселлярным ростом из-за опасности поражения хиазмы. Кистозные аденомы гипофиза малочувствительны к облучению [10]. С осторожно-стью следует направлять на лучевое лечение пациентов моложе 6–8 лет и старше 55–60 лет.

Среди наиболее частых осложнений лучевой терапии выде-ляют постлучевую энцефалопатию (5–20%) и гипопитуитаризм. При оценке гормонального статуса после протонного облучения гипофиза было установлено, что наиболее часто выявляется де-фицит тиреотропного гормона — ТТГ (35–42%), реже — недо-статок аденокортикотропного гормона — АКТГ (30–39%) или гонадотропинов (15–29%) [44]. Последовательность снижения уровня тропных гормонов в этот период такова, что первонач-ально развиваются дефицит соматотропного гормона (СТГ) и гонадотропная недостаточность, затем постепенно нарушается секреция АКТГ и ТТГ. Прогнозировать риск развития гормо-нального дефицита в постлучевой период достаточно сложно: при одних и тех же дозах и объемах облучения у одних больных развивается гипопитуитаризм, у других этого не происходит. Окончательная зависимость развития данного осложнения от исходного гормонального статуса и результатов радиологиче-ского исследования гипофиза также пока не установлена.

Среди осложнений протонотерапии описаны единичные случаи темпоральной эпилепсии, дисфункции глазодвигатель-ного нерва, снижения остроты зрения [44]. Так, при ретроспек-тивном анализе результатов протонного облучения гипофиза у 523 пациентов с болезнью Иценко—Кушинга (БИК), получен-ных за 18 лет в ЭНЦ РАМН, было показано, что частота невро-логических осложнений не превысила 0,6%, в то время как проявления постлучевой энцефалопатии были зарегистрирова-ны в 4% случаев (табл. 2).

Таким образом, место лучевой терапии в арсенале современ-ных средств лечения аденом гипофиза определяется рядом фак-торов и непосредственно зависит от нозологической характери-стики нейроэндокринного синдрома. Учитывая неоднознач-ность подходов к выбору тактики лечения нейроэндокринных заболеваний при опухолевом поражении гипофиза, необходимо более подробно рассмотреть принципы их лучевой терапии.

БИК — нейроэндокринное заболевание, вызываемое АКТГ-продуцирующей аденомой (кортикотропиномой) или гиперпла-зией кортикотрофов гипофиза. Распространенность заболева-ния в популяции достаточно низкая: в год регистрируется не бо-лее 1–2 новых случаев на 1 млн населения. Тем не менее в ра-мках нейроэндокринной патологии БИК рассматривается как од-но из самых тяжелых заболеваний, приводящих к ранней инва-лидации.

Таблица 2

Характеристика отдаленных осложнений протонотерапии у боль-ных с гормонально-активными аденомами гипофиза (срок наблю-дения 15 лет)

Клинический синдром	Формирование дефицита			Неврологические осложнения	Энцефалопатия	Рецидив
	ТТГ	АКТГ	ЛГ, ФСГ			
БИК (n = 523)	26 (5,4)	21 (4,1)	16 (3)	3 (0,6)	21 (4)	19 (3,6)
Акромегалия (n = 73)	18 (25)	7 (9,5)	11 (14,7)	5 (6,8)	12 (12)	6 (8,2)
Пролактинома (n = 24)	5 (19,8)	0 (0)	3 (12)	0 (0)	2 (8)	3 (12,5)

Примечание. В скобках — процент.

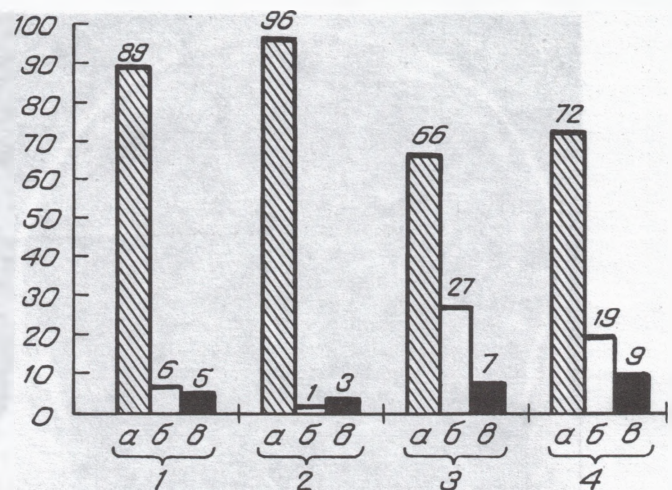


Рис. 1. Клиническая эффективность (в %) протонотерапии при гормонально-активных микроаденомах гипофиза (n = 620).

а — ремиссия; б — клиническое улучшение; в — без эффекта. 1 — БИК; 2 — БИК у пациентов молодого возраста; 3 — акромегалия; 4 — пролактинома.

Долгое время лечение БИК оставалось симптоматическим и было направлено на подавление избыточной продукции глюко-кортикоидов различными медикаментозными и хирургическими методами. С этой целью проводили терапию ингибиторами стероидогенеза (элиптен, хлоридан, аминоглутетимид), выпол-няли одно- или двустороннюю адреналэктомию, что нередко оказывалось малоэффективным и в последующем приводило к активному росту АКТГ-продуцирующей аденомы на фоне ла-бильного течения хронической надпочечниковой недостаточ-ности (синдром Нельсона) [53]. Внедрение же в клиническую практику хирургической аденомэктомии и методов лучевого воздействия на гипофиз позволило значительно улучшить ре-зультаты лечения БИК.

Ранее применяемая двупольная гамма-терапия как само-стоятельный метод лечения БИК легкой и средней степени тя-жести сегодня представляет больше исторический, чем практи-ческий интерес. И этот вывод сделан не без оснований. Так, по-казатель клинко-биохимической ремиссии заболевания после гамма-облучения межзачаточно-гипофизарной области, как пра-вило, не превышает 50–66%; отсутствие реальной возможности радикально воздействовать на опухоль обуславливает высокую частоту рецидивов БИК (16%), а невысокий градиент погло-щенной дозы значительно повышает риск развития поздних лу-чевых осложнений [2, 23]. В связи с этим на современном этапе возможности гамма-терапии ограничиваются задачами стаби-лизации роста опухоли и подавления избыточной гормональной секреции.

Опыт применения протонотерапии показал, что она может быть использована как самостоятельный радикальный метод ле-чения БИК [13, 27, 49]. Учитывая физико-технические особен-ности данного метода, а также размеры кортикотропиномы (в 95% случаев это микроаденомы), облучение проводят пучками протонов круглого (диаметр 5–15 мм) или овального (размеры 5 × 9, 7 × 9, 8 × 12, 10 × 15 мм) сечения способом "напролет" с включением всего объема турецкого седла в 50% изодозу [10]. При больших аденомах (диаметром до 20 мм) применяют новые модификации облучения со сложением суммарных полей и фракционированием лучевого воздействия.

При оценке отдаленных результатов протонотерапии у па-циентов с БИК, проведенной в ЭНЦ РАМН (максимальный пе-риод наблюдения составил 18 лет), установлена достаточно вы-сокая эффективность данного метода: клинко-биохимическая ремиссия была достигнута в среднем у 89% больных [15], при-чем у пациентов молодого возраста, а также при легкой и сред-ней форме течения заболевания клиническая ремиссия наблю-далась в 96% случаев (рис. 1), что согласуется с результатами других исследований [20].

Анализ зависимости клинического эффекта от применяе-мых доз облучения позволил сделать заключение о том, что по-глощенная доза излучения должна быть не менее 70–80 Гр. При этом сроки наступления клинической и гормональной ремис-сии варьируют в достаточно широких пределах (от 6 мес до 2

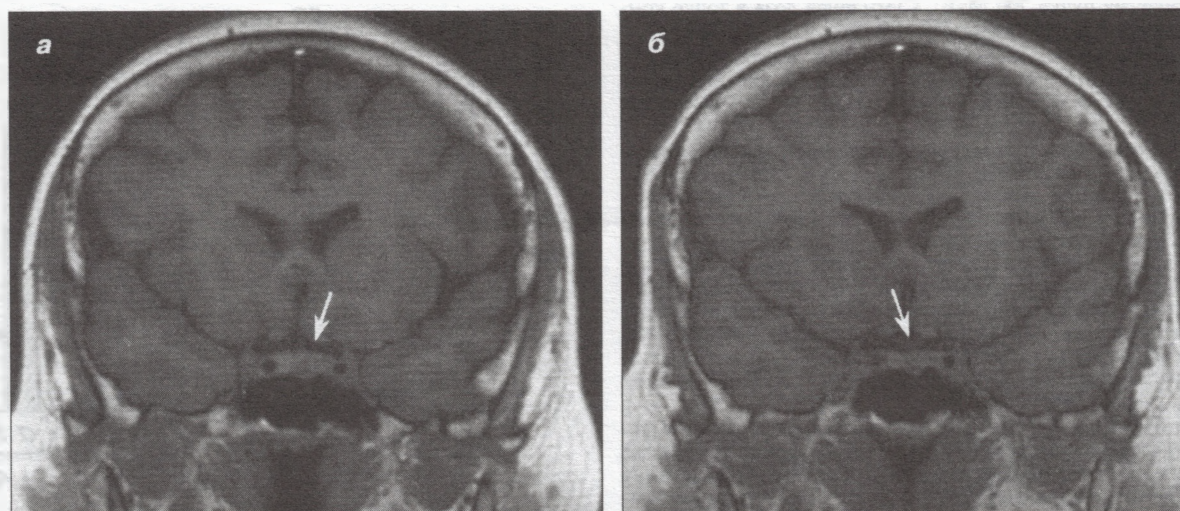


Рис. 2. Изменения МРТ-картины после протонотерапии у пациентов с БИК.

a — МРТ-картина аденомы гипофиза у пациентки с БИК до протонотерапии; *б* — МРТ той же пациентки через 6 мес после протонотерапии (отмечается видимое уменьшение вертикального размера аденомы).

лет) и зависят от степени тяжести заболевания и возраста больных [14, 15].

Комбинирование протонотерапии с другими видами лечения, в частности с односторонней адреналэктомией и фармакотерапией, позволяет, как правило, достигать клинического улучшения и ремиссии заболевания за более короткий промежуток времени. Так, опыт применения ингибиторов стероидогенеза (аминоглютетимид) в пред- и постлучевой периоды (2 мес до и 2 мес после облучения) свидетельствует о сокращении в ряде случаев сроков наступления клинического улучшения [13]. В то же время было отмечено, что протонное облучение гипофиза на первом этапе лечения тяжелой формы БИК не дает должного клинического эффекта. С целью снятия компрессионного синдрома при прогрессирующих неврологических нарушениях авторы рекомендуют на первом этапе лечения таких больных отдавать предпочтение хирургическому лечению (трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии) как наиболее радикальному методу устранения источника гиперкортицизма. Возможно также применение протонотерапии на стадии неполной ремиссии заболевания или продолженного роста аденомы после нерадикально проведенной трансфеноидальной аденомэктомии.

Отсроченность эффектов протонотерапии обуславливает постепенную (в течение 6–12 мес) нормализацию гормонального статуса больного: повышается исходно пониженный уровень гонадотропинов и СТГ, секреция которых является наиболее "ранимой" функцией гипофиза, снижается избыточная продукция АКТГ и кортизола, восстанавливается ритм их секреции [7]. При КТ- или МРТ-исследовании головного мозга первые изменения со стороны гипофиза могут быть обнаружены уже через 6–12 мес после облучения (рис. 2). На контрольных томограммах выявляют признаки развивающейся атрофии гипофиза (уменьшение объема железы и повышение ее плотности); в зоне 85% изодозы обычно отмечают геморрагические и кистозные изменения, формируется вторичное "пустое" турецкое седло [10]. Лучевая деструкция опухоли продолжается и после 2 лет со времени облучения. Именно поэтому при замедленном развитии клинического эффекта повторное лучевое воздействие на гипофиз рекомендуется проводить не ранее чем через 2 года после предыдущего.

По обобщенным данным, в постлучевой период клиническая картина парциального гипопитуитаризма, как правило, имеющего место еще до облучения, выявляется у 5% пациентов с БИК, причем из-за медленной постлучевой инволюции гипофиза проявления данного осложнения вначале могут быть "скрытыми" (в частности СТГ-недостаточность) [38], иметь субклинический характер течения и манифестировать даже по прошествии 3–5 лет.

Перспективность метода предопределяется и низкой (2–4%) частотой рецидивов заболевания в постлучевой период. Тем не менее величина данного показателя в исследуемых группах может значительно варьировать в зависимости от степени тяжести БИК, использования дополнительных методов лечения,

биологических особенностей АКТГ-секретирующих аденом. Так, несмотря на относительно доброкачественное "поведение" кортикотропином, способность к инвазивному росту для них не является абсолютным исключением [68]. Отмечено, что если опухоль хоть незначительно внедряется в кавернозный синус или заднюю долю гипофиза, то риск развития рецидива особенно велик в первые 2 года после лечения [33]. Продолженный рост опухоли может наблюдаться при недиагностированной экстрагипофизарной параселлярной АКТГ-секретирующей аденоме. Подобные опухоли встречаются крайне редко (0,7–0,9%) [55, 58]. Тем не менее об этом необходимо помнить в тех случаях, когда при типичных клинико-гормональных проявлениях БИК не удается выявить аденому в области турецкого седла.

При решении вопроса о выборе оптимального способа лечения больных с БИК, т. е. протонотерапии или микрохирургической аденомэктомии, прежде всего необходимо учитывать, насколько клиническая эффективность нейрохирургического вмешательства оправдывает риск развития присущих ему осложнений в каждом конкретном случае.

В основе выбора наилучшего метода лечения лежат такие предопределяющие факторы, как тяжесть состояния, наличие или отсутствие аденомы гипофиза по данным МРТ.

Хирургическое лечение предпочтительнее в тех случаях, когда для облегчения состояния больного требуется получить быстрый лечебный эффект (тяжелое, агрессивное течение заболевания, выраженные осложнения в виде прогрессирующего остеопороза со спонтанными переломами, злокачественной гипертензии) и когда на МРТ четко видна аденома гипофиза. При торпидном течении заболевания, когда состояние пациента позволяет ждать отсроченное наступление ремиссии, и в случаях, когда на МРТ есть только косвенные признаки аденомы или размеры опухоли слишком малы, чтобы удалять ее хирургическим путем, в качестве основного лечения может быть выбрана радиохирургия. Большинство авторов свидетельствуют, что стойкая ремиссия БИК после трансфеноидальной аденомэктомии достигается примерно в 80–90% случаев, причем использование данного метода при тяжелых формах заболевания позволяет значительно повысить качество лечения. С другой стороны, Европейской экспертной группой по изучению БИК было показано, что частота рецидивов заболевания после микрохирургической аденомэктомии может достигать 20%, риск развития послеоперационных осложнений — 15% [24]. При этом, согласно данным P. Semple и соавт. [64], частота осложнений после трансфеноидальной аденомэктомии по поводу БИК значительно выше, чем после микрохирургического лечения больных с аденомами гипофиза в целом.

Результаты адекватного сравнительного анализа клинической эффективности микрохирургического и лучевых методов лечения БИК представлены лишь в единичных работах. Так, по данным исследования результатов лечения детей с БИК, проведенного в ЭНЦ РАМН, не было получено статистически достоверной разницы между результатами протонотерапии и микрохирургической аденомэктомии [19]. При этом частота достиже-

ния ремиссии в течение 1-го года после лечения, длительной ремиссии и рецидивов для протонотерапии и микрохирургической аденомэктомии была примерно одинакова (рис. 3).

Обобщая все вышесказанное, можно с уверенностью отметить, что сегодня протонотерапия и микрохирургическая аденомэктомия являются основными конкурирующими методами лечения БИК, которые могут применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими видами лечения (фармакотерапия, одно- или двусторонняя адреналэктомия), причем для окончательного ответа на вопрос "Что лучше?" необходимо провести объединенный анализ результатов сравнительных исследований клинической эффективности микрохирургического и лучевого лечения БИК.

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией СТГ. Распространенность акромегалии в популяции невелика — 50—70 наблюдений на 1 млн населения, частота выявления — 3—4 наблюдения на 1 млн в год. Прогрессирующая инвалидизация и сокращение продолжительности жизни — неотъемлемые черты заболевания. Почти у всех больных акромегалией находят четко отграниченные аденомы гипофиза; в большинстве наблюдений — это СТГ-продуцирующие опухоли, реже — смешанные аденомы. К моменту установления диагноза в 75% случаев размеры соматотропином превышают 1 см. Как правило, выявляются эндоселлярные опухоли с инфраселлярным ростом. Супраселлярная экспансия соматотропином встречается гораздо реже.

Применяющиеся в настоящее время методы лечения акромегалии обладают различной эффективностью, но ни один из них не является совершенным. По этой причине за последнее время были пересмотрены показания к использованию лучевых методов воздействия на гипофиз.

В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении акромегалии, связанный с появлением новых эффективных лекарственных препаратов и с совершенствованием хирургической техники. И хотя трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, особенно выполняемая опытным хирургом, остается методом выбора для большинства пациентов, современные аналоги соматостатина и агонисты дофамина могут в некоторых случаях использоваться как самостоятельный метод лечения [28]. Однако из-за высокой стоимости препаратов их чаще используют непродолжительными курсами в предоперационном периоде. Это позволяет снизить частоту хирургических осложнений и сократить время госпитализации после операции.

Дистанционная гамма-терапия как самостоятельный метод лечения акромегалии практически не имеет своих приверженцев, но активно используется как дополнение к хирургическому лечению. Лучевая терапия остается эффективным дополнительным средством лечения пациентов с остаточными или рецидивирующими после хирургического лечения соматотропиномами, а также больных, не чувствительных к лекарственной терапии [60]. Проведение гамма-терапии обязательно при неблагоприятной гистологической картине удаленной аденомы (солидные аденомы с полиморфизмом ядер, онкоцитарно-клеточные опухоли).

Внедрение в радиологическую практику радиохирургических методов облучения гипофиза позволило повысить эффективность лучевой терапии. Согласно данным, полученным в радиационной лаборатории Lawrence в Беркли, после облучения гипофиза альфа-частицами (суммарная доза 90 Гр) уровень СТГ ниже 5 нг/мл через 1 год отмечался у 30% больных, через 6 лет — у 70% (исходный уровень СТГ в среднем составил 24 нг/мл) [47]. В свою очередь при использовании методики протонотерапии с "остановкой" пучка в "мишени" (суммарная доза 100—120 Гр) ремиссия заболевания через 2 года была достигнута у 27,5% пациентов, через 5 лет — у 56%, через 10 лет — у 75% и через 20 лет — у 92,5% (средний уровень СТГ до облучения составлял 60 нг/мл) [44]. В последующих исследованиях было установлено, что результаты протонотерапии зависят не только от продолжительности постлучевого периода, но и от исходных размеров аденомы и уровня СТГ [31]. Наиболее успешной протонотерапия (использовали методику облучения "напролет") была в тех случаях, когда облучение проводили у больных с микроаденомами и умеренным увеличением турецкого седла (I и II степени по классификации Hardy). При этом частота наступления ремиссии отрицательно коррелировала с уровнем СТГ: стойкая клинко-биохимическая ремиссия была достигнута в тех случаях, когда исходный уровень СТГ не превышал 30 нг/мл [7, 14]. Данные, полученные в ЭНЦ РАМН, свидетельствуют об эффективности протонотерапии у 84% и дистанционной гамма-терапии у 77% больных акромегалией, при этом большинство

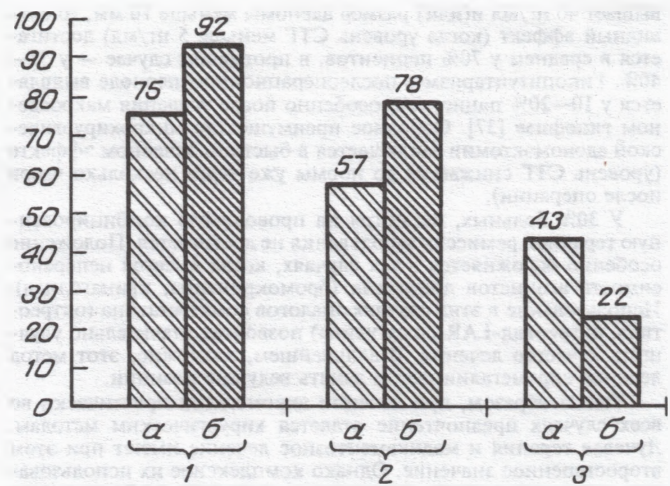


Рис. 3. Сравнительные результаты (в %) хирургического и радиологического лечения аденом гипофиза у детей [19].

a — хирургическое лечение; б — протонотерапия. 1 — ремиссия в 1-й год после лечения; 2 — стойкая ремиссия (более 3 лет); 3 — рецидив.

пациентов нуждались в заместительной терапии тиреоидными и глюкокортикоидными гормонами [1].

Как правило, развитие гипофизарной недостаточности по времени совпадает с полной "лучевой" инволюцией аденомы. По данным разных авторов, парциальный гипопитуитаризм в постлучевой период регистрируется в 20—25% случаев [10].

У некоторых больных акромегалией с исходно нормальным уровнем пролактина возникала умеренная постлучевая гиперпролактинемия, причем после дистанционной гамма-терапии данное состояние отмечалось в 2 раза чаще, чем после проведения протонотерапии (52 и 23% соответственно) [14]. Причины, приводящие к этому, окончательно не изучены. Однако, учитывая особенности регуляции секреции пролактина, видимо, можно предположить, что при гамма-терапии происходит более значительное лучевое поражение гипоталамуса. При назначении небольших доз агонистов дофамина содержание пролактина в крови нормализуется.

По нашим данным, у 9% больных акромегалией облучение гипофиза протонным пучком оказалось неэффективным. Частота рецидивов заболевания составила 6%. На основании результатов проведенного исследования было показано, что для достижения стойкой ремиссии заболевания необходимо проводить протонное облучение всего объема гипофиза с обязательным включением аденомы в 50% изодозный объем [10, 43]. При неполном облучении СТГ-продуцирующей аденомы (как правило, при диаметре опухоли более 15 мм) или при инвазивном опухолевом росте в базальные отделы твердой мозговой оболочки эффективность метода резко снижается [30].

В целом клиническая эффективность рассмотренных радиотерапевтических методов составляет 70—85% [7, 14]. Тем не менее в настоящее время лучевая терапия занимает второстепенное место в ряду современных методов лечения акромегалии [4]. Это связано прежде всего с ее основными недостатками: длительным сроком наступления клинко-биохимической ремиссии (2 года и более) и высокой частотой постлучевой гипофизарной недостаточности (20—50%). Протонотерапия как самостоятельный метод может использоваться в случае отказа пациента от микрохирургического лечения или при наличии противопоказаний к нему. Как показывает клинический опыт, наилучшие результаты после протонного облучения достигаются в тех случаях, когда при торпидном течении акромегалии исходный уровень СТГ не превышает 20 нг/мл [37]. Учитывая отсроченность эффекта лучевой терапии, во всех случаях назначается медикаментозная терапия (агонисты дофамина) на длительный срок [52].

Методом выбора при акромегалии является трансфеноидальная аденомэктомия. Предпочтение данному методу отдается при интраселлярной локализации аденом (за исключением случаев опухолевой инвазии в кавернозные синусы), а также при экстраселлярном распространении опухоли, но без нарушения зрения. По нашему мнению, успех операции прежде всего зависит от размера аденомы и предоперационного уровня СТГ. Было отмечено, что если исходная концентрация СТГ не пре-

Таблица 3

Эффективность (в %) лечения опухолей гипофиза (1990—1999 гг.)

Опухоль	Прото- нотера- пия	Гамма- терапия	Хирурги- ческое лечение	Консер- вативная терапия	Гипопи- туитаризм
Кортикотропинома (n = 810)	86	60	86	—	10
Соматотропинома (n = 523)	46	58	83	42	39
Пролактинома (n = 604)	35	—	45	72	23
Гормонально-неактивная аденома гипофиза (n = 481)	—	49	53	28	87

вышает 40 нг/мл и(или) размер аденомы меньше 10 мм, то очевидный эффект (когда уровень СТГ меньше 5 нг/мл) достигается в среднем у 70% пациентов, в противном случае — у 35—40%. Гипопитуитаризм в послеоперационном периоде выявляется у 10—20% пациентов, особенно после удаления макроадемы гипофиза [37]. Основное преимущество микрохирургической аденомэктомии заключается в быстром лечебном эффекте (уровень СТГ снижается до нормы уже через несколько часов после операции).

У 30% больных, несмотря на проводимую комбинированную терапию, ремиссия заболевания не достигается. Положение особенно осложняется в тех случаях, когда имеется непереносимость агонистов дофамина (бромкриптина, квинголида). Использование в этих случаях аналогов соматостатина (октреотида, октреотид-LAR-соматулина) позволяет значительно улучшить качество лечения. В дальнейшем, возможно, этот метод лечения акромегалии может занять ведущие позиции.

Таким образом, при лечении акромегалии практически во всех случаях предпочтение отдается хирургическим методам. Лучевая терапия и медикаментозное лечение имеют при этом второстепенное значение. Однако комплексное их использование позволяет в целом значительно повысить эффективность лечения акромегалии.

Патологическая гиперпролактинемия относится к числу распространенных эндокринных синдромов. Среди причин, приводящих к развитию данного состояния, ведущее место занимает опухолевое поражение гипофиза. Пролактиномы являются одной из наиболее часто выявляемых разновидностей аденом, вызывающих "гипофизарную" гиперпролактинемия [5].

Пролактиномы часто имеют тенденцию к инвазивному росту с супра-, инфра- и параселлярным распространением. С другой стороны, высокая чувствительность большинства пролактином к агонистам дофамина предопределяет успех консервативного лечения, особенно у больных с микропролактиномами, причем в ряде случаев удается избежать нейрохирургического вмешательства и при макроаденомах. По сводным данным, при лечении агонистами дофамина уровень пролактина снижается у 80—90% больных, у 50—80% отмечается уменьшение объема опухоли [28, 71]. Однако нестабильность терапевтического эффекта, реже непереносимость препаратов или нечувствительность к ним заставляют применять дополнительные методы лечения [16]. К сожалению, ни один из них не лишен своих недостатков.

Так, несмотря на то что эффективность микрохирургической аденомэктомии составляет 65—90%, высокая частота послеоперационных рецидивов явилась причиной для поиска более щадящих и результативных методов лечения заболевания [73].

Опыт применения протонотерапии при облучении больных с эндоселлярными пролактиномами (I—IIIa стадии роста по классификации Hardy) свидетельствует о достаточно высокой (96%) клинической эффективности метода. Примечательно и то, что в течение нескольких лет после облучения у большинства больных, несмотря на снижение резервных функциональных возможностей гипофиза, не наблюдается клинических проявлений гипопитуитаризма [8], что в свою очередь создает благоприятные условия для вынашивания беременности. При этом роста аденомы на протяжении всего срока гестации, как правило, не наблюдается [6].

Следовательно, протонотерапия может рассматриваться как метод выбора при недостаточной эффективности агонистов дофамина или при их непереносимости, особенно у больных с микропролактиномами. Кроме того, некоторые авторы предлагают использовать данный метод и после нерадикального удаления крупных опухолей (прицельное облучение обнаруженных остатков аденомы). Вопрос о целесообразности проведения лучевой терапии (гамма-терапия, протонотерапия) после микрохирургического удаления микропролактином остается дискуссионным и сегодня. Большинство авторов придерживаются выжидательной позиции, рекомендуя проводить облучение только в случае обнаружения повторного опухолевого роста [42].

Применение методов конвенциональной лучевой терапии (гамма-терапия или облучение широкими пучками тормозного мегавольтового излучения в суммарной дозе 45 Гр) в качестве монотерапии у пациенток с пролактиномами приводит к довольно медленному снижению концентрации пролактина в сыворотке крови и непродолжительной (1,5—2 года) стабилизации опухолевого роста. С другой стороны, комбинирование традиционной лучевой терапии с медикаментозным и(или) хирургическим лечением позволяет добиться не только клинического улучшения, но и ремиссии заболевания. Назначение агонистов дофа-

мина на этом фоне значительно ускоряет наступление ремиссии.

Таким образом, назначение агонистов дофамина является методом выбора при лечении больных с пролактиномами. Эффективность проводимой медикаментозной терапии определяет дальнейшую тактику лечения таких больных. При этом применение лучевой терапии в сочетании с медикаментозным и хирургическим лечением позволяет ускорить наступление стойкой ремиссии и снизить частоту поздних рецидивов заболевания.

"Неактивные" аденомы гипофиза (НАГ) составляют 1/3 от всех выявляемых гипофизарных опухолей. Поздняя диагностика НАГ, как правило, обусловлена их низкой секреторной активностью и отсутствием характерного эндокринного синдрома. Тенденция к супраселлярному росту НАГ определяет высокую частоту зрительных (50—60%) и неврологических нарушений (35%); из-за сдавления опухолью окружающей нормальной ткани гипофиза формируется клиническая картина парциального или тотального гипопитуитаризма (заместительная гормональная терапия требуется в 30—60% случаев) [69]. Низкая эффективность медикаментозного и лучевого лечения выраженного компрессионного синдрома у больных с НАГ предопределяет на первом этапе выбор нейрохирургических методов лечения. Дистанционная лучевая терапия (гамма-терапия) показана во всех случаях, когда опухоль удалена нерадикально [34]. Тем не менее все еще продолжает обсуждаться вопрос о целесообразности применения радиотерапии в послеоперационный период. Так, группа нейрохирургов из Университета Колорадо (США, 1998 г.) изучили катамнез 45 пациентов, которым было произведено удаление опухоли с использованием трансназального трансфеноидального доступа [50], 32 из них не проводили послеоперационную радиотерапию по традиционной схеме. Рецидив аденомы в этой группе наблюдался только у 2 (6%) больных в первые 5 лет после операции. Это исследование продемонстрировало, что при достижении полного удаления НАГ хирургическим путем (что должно быть подтверждено МРТ) процент рецидивов достаточно низок и позволяет применять лучевую терапию только у этого небольшого контингента пациентов.

В то же время при наблюдении больных с интраселлярными опухолями остатками после аденомэктомии (период наблюдения составил в среднем 10 лет) не отмечено статистически достоверной разницы между результатами хирургического и комбинированного лечения [46]. В связи с этим, возможно, целесообразно проводить радиотерапию в тех случаях, когда подтвержден продолженный рост опухоли.

С другой стороны, при анализе отдаленных результатов хирургического лечения больных с НАГ было установлено, что 0-клеточные аденомы рецидивируют в 58%, онкоцитомы — в 46%, "неактивные" гонадотрофные аденомы — в 44% случаев [9]. Следовательно, учитывая вышесказанное, у больных с НАГ при выявлении 0-клеточных аденом можно рекомендовать проведение послеоперационной лучевой терапии. Методы лучевой терапии (гамма-терапия, облучение протонным пучком) могут использоваться самостоятельно у больных с НАГ в тех случаях, когда нет существенных зрительных и неврологических нарушений при наличии противопоказаний к хирургическому лечению. При этом эффективность лучевой терапии намного ниже, чем комбинированного лечения НАГ, и отражает скорее паллиативный характер радиотерапии, чем ее радикальность.

Вопрос о лечении больных с НАГ без симптомов сдавления хиазмы также решается неоднозначно. Учитывая достаточно медленный рост НАГ и отсутствие значительной прогрессии за-

болевания, у пациентов старше среднего возраста с эндоселлярными аденомами без зрительных и неврологических нарушений рекомендуется проводить динамическое наблюдение, тогда как у лиц молодого возраста, имеющих больший риск опухолевой прогрессии, должен быть выбран более радикальный способ лечения [3].

Таким образом, нейрохирургическое лечение можно рассматривать как метод выбора у большинства больных с НАГ, особенно при зрительных и неврологических нарушениях. Проведение послеоперационной лучевой терапии способствует как уменьшению частоты рецидивов, так и продлению срока клинической ремиссии.

Современные достижения в области иммуноцитохимических исследований позволили обнаружить, что многие из клинически неактивных аденом гипофиза в действительности продуцируют гормоны, в частности гонадотропины. Таким образом, доля гонадотропином среди опухолей гипофиза составляет 15–20% [65]. Гонадотропиномы являются моноклональными, но их патогенез, несмотря на многочисленные исследования, остается неизвестным. В подавляющем большинстве случаев гонадотропиномы проявляются масс-синдромом: больше половины пациентов с гонадотропиномами обращаются за помощью по поводу нарушения зрения, у большинства диагностируется гипопитуитаризм [26]. В литературе описаны единичные случаи овариальной гиперстимуляции, вызванной гонадотропной опухолью гипофиза [57, 70]. Это необходимо иметь в виду при диагностическом поиске у пациенток, имеющих большие мультикистозные яичники и высокий уровень эстрогенов. Тщательный анализ результатов гормональных исследований показал, что базальные концентрации гонадотропинов или их свободных единиц при гонадотропиномах повышены лишь в 30–50% случаев (особенно уровень ФСГ у мужчин и свободной α -субъединицы у женщин). Методом выбора при лечении гонадотрофных аденом гипофиза является хирургический. Радиотерапия является дополнительным лечебным мероприятием, использующимся для уменьшения риска послеоперационного рецидива. Медикаментозное лечение (агонисты дофамина, аналоги соматостатина, агонисты и антагонисты ГнРГ) в настоящее время дает противоречивые результаты.

ТТГ-продуцирующие аденомы встречаются в клинической практике редко и составляют менее 1% всех опухолей гипофиза. Они характеризуются отсутствием подавления ТТГ ("парадоксальный ТТГ") при высоких цифрах свободного тироксина, сниженным ответом ТТГ на введение ТРГ, наличием аденомы гипофиза по данным МРТ. Клинически обычно имеется картина гипертиреоза. Тиреотропиномы часто достигают больших размеров и имеют склонность к инвазивному росту [63], поэтому оптимальным методом их лечения можно считать сочетание транссфеноидальной аденомэктомии с последующей радиотерапией, которая снижает риск возникновения рецидива и повышает эффективность лечения [25]. Консервативная терапия (аналоги соматостатина) на сегодняшний день как самостоятельный метод лечения применяется только при наличии противопоказаний к хирургическому лечению. Многие авторы рекомендуют назначать аналоги соматостатина для достижения эутиреоидного состояния и для уменьшения объема опухоли перед оперативным лечением [32, 39, 59].

В заключение следует отметить, что облучение гормонально-активных опухолей гипофиза узкоколлимированным протонным пучком, используемое в ЭНЦ РАМН, является высокоэффективным и относительно безопасным методом лечения аденом гипофиза, а для пациентов с кортикотропиномами служит альтернативой хирургическому лечению (табл. 3). В России на сегодняшний день протонотерапия является радиохирургической методикой, способной достойно конкурировать с современной нейрохирургией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян М. Р., Марова Е. И., Кирпатовская Л. Е. // Мед. радиол. — 1989. — № 8. — С. 12–23.
2. Бельченко Л. В. Клинико-биохимические и компьютерно-томографические критерии диагностики и лечения болезни Иценко—Кушинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
3. Вакс В. В. // Нейроэндокринология (клинические очерки) / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 276–307.
4. Дедов И. И., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциаль-

- ная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. — М., 1999.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2000.
6. Дзеранова Л. К., Макаровская Е. Е., Кирпатовская Л. Е. и др. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 5. — С. 22–25.
7. Зарзарова О. П. Протонотерапия СТГ-продуцирующих аденом гипофиза: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
8. Исаков А. В., Коннов Б. А., Потин В. В. // Пробл. эндокринол. — 1988. — № 4. — С. 28–32.
9. Кадашев Б. А. Показания к различным методам лечения аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992. — С. 29–33; 284–291.
10. Кирпатовская Л. Е. // Нейроэндокринология (клинические очерки) / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 485–505.
11. Коннов Б. А., Лебедева Н. А., Пушкарева Т. В. // Вестн. рентгенол. — 1993. — № 5. — С. 46–49.
12. Линденбратен Л. Д., Королюк И. П. Медицинская радиология и рентгенология. — М., 1993. — С. 517–520.
13. Марова Е. И., Старкова Н. Т., Кирпатовская Л. Е. // Мед. радиол. — 1987. — № 8. — С. 36–42.
14. Марова Е. И., Кирпатовская Л. Е., Минакова Е. И., Авакян М. Р. // Пробл. эндокринол. — 1990. — № 5. — С. 3–9.
15. Марова Е. И. // Нейроэндокринология (клинические очерки) / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 81–144.
16. Мелькишев В. Ф., Коннов Б. А., Мельников Л. А. // Вopr. нейрохир. — 1989. — № 5. — С. 22–25.
17. Минакова Е. И., Крымский В. А., Лукин Е. И. и др. // Мед. радиол. — 1987. — № 8. — С. 36–42.
18. Раджу М. Р. // Мед. радиол. — 1987. — № 8. — С. 6–9.
19. Стребкова Н. А. Аденомы гипофиза у детей: клинко-лабораторная характеристика и сравнительная оценка эффективности различных методов лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
20. Шалек Р. А. Протонная терапия кортикотропином на 1000 МэВ синхротроне: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
21. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. — М., 1988.
22. Alexander E. III, Loeffler J. S., Lunsford L. D. Stereotactic Radiosurgery. — 1991. — P. 7–15.
23. Aron D. C., Tyrell J. B., Wilson C. B. // West. J. Med. — 1995. — Vol. 162, N 4. — P. 340–352.
24. Bochicchio D., Losa M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 11. — P. 3114–3120.
25. Calvo Romero J. M., Morales Perez F. // Rev. Clin. Exp. — 1999. — Vol. 199, N 5. — P. 285–287.
26. Chanson P. // Ann. Endocrinol. (Paris). — 2000. — Vol. 61, N 3. — P. 258–268.
27. Clarke S. D., Woo S. Y., Butler E. B. et al. // Radiology. — 1993. — Vol. 188, N 3. — P. 759–763.
28. Colao A., Di Samo A., Landi M. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 6. — P. 2247–2252.
29. Emani B. // The Pituitary Aenoma / Eds L. S. Adelman et al. — New York, 1980. — P. 437–454.
30. Fahlbusch J., Honegger J., Schott W. et al. // Treating Acromegaly / Ed. J. A. H. Wass. — Bristol, 1994. — P. 49–54.
31. Feek C. M., McLelland J., Seth J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1984. — Vol. 20. — P. 401–408.
32. Fucuda T. et al. // Intern. Med. — 1998. — Vol. 37, N 12. — P. 1027–1030.
33. Girard N., Mugnier M., Dufour H. et al. // Int. J. Neuroradiol. — 1997. — Vol. 3, N 4. — P. 319–326.
34. Grabenbauer G. G., Fietkau R., Buchfelder M. et al. // Strahlenther. Onkol. — 1996. — Bd 172, N 4. — S. 193–197.
35. Gramegna A. G. // Rev. Neurol. — 1909. — Vol. 17. — P. 15–17.
36. Hardy J. // Pituitary Microadenomas / Eds J. Faglia et al. — New York, 1980. — Vol. 29. — P. 7–14.
37. Harris A. Acromegaly and Its Management. — Philadelphia, 1996. — P. 175.
38. Hughes N. R., Lissett C. A., Shalet S. M. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 51, N 1. — P. 61–66.
39. Iglesias P., Diez J. J. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — P. 775–778.
40. Jackson I. M., Noren G. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28, N 1. — P. 133–142.
41. Jalali R., Brada M., Perks J. R. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 52, N 6. — P. 695–702.

42. Johanna W. van't Verlaat // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 129. — Suppl. 1. — P. 34–37.
43. Kim S. H., Huh R., Chang J. W. et al. // Stereotact. Funct. Neurosurg. — 1999. — Vol. 72. — Suppl. 1. — P. 101–110.
44. Kliman B., Kjellberg R. N., Swisher B. et al. // Secretory Tumours of the Pituitary Gland / Eds P. M. Black et al. — New York, 1984. — P. 191–211.
45. Kokubo M., Sasai K., Shibamoto Y. et al. // J. Neurooncol. — 2000. — Vol. 47, N 1. — P. 79–84.
46. Lange M., Oeckler R., Muller O. A. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14. — Suppl. 1. — P. 46.
47. Lawrence J. N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1970. — Vol. 31. — P. 180.
48. Leksell D. G. // Neurol. Res. — 1987. — Vol. 9. — P. 60–68.
49. Levy R. P., Fabrikant J. I. et al. // Radiosurgery: Baseline and Trends / Eds L. Sterner et al. — New York, 1992. — P. 149–154.
50. Lillehei K. O., Kirschman D. L., Kleinschmidt-DeMasters B. K., Ridgway F. C. // Neurosurgery. — 1998. — Vol. 43, N 3. — P. 432–438. Discussion 438–439.
51. Linskey M. E. // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 93. — Suppl. 3. — P. 90–95.
52. Lombardini G., Colao A., Ferone D. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 559–564.
53. McCance D. R., Russell C. F., Kennedy T. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 315–321.
54. Marcou Y., Plowman P. N. // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 1, N 4. — P. 132–137.
55. Murakami N., Fumoto K., Fujisawa I. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 5. — P. 631–636.
56. Oruckaptan H. H., Senmevsim O., Ozcan O. E., Ozgen T. // Surg. Neurol. — 2000. — Vol. 53, N 3. — P. 211–219.
57. Pentz-Vidovic I., Skoric T., Grubisic G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143, N 5. — P. 607–614.
58. Pluta R. M., Nieman L., Doppman J. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2912–2923.
59. Podoba J., Hnilica P., Makaiova I., Kovac A. // Vnitr. Lek. — 1997. — Vol. 43, N 9. — P. 611–614.
60. Powell J. S., Wardlaw S. L., Post K. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 5. — P. 2068–2071.
61. Rams P. C., Bruson M. H., Fitton A. // Drugs. — 1995. — Vol. 49, N 2. — P. 255–279.
62. Sasaki R., Murakami M., Okamoto Y. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 47, N 5. — P. 1337–1345.
63. Sanno N., Teramoto A., Osamura R. Y. // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 93, N 2. — P. 194–200.
64. Semple P. L., Laws E. R. Jr. // Neurosurgery. — 1999. — Vol. 91, N 2. — P. 175–179.
65. Snyder P. // The Pituitary / Ed. S. Melmed. — Cambridge, 1995. — P. 559–575.
66. Steiner L. Radiosurgery: Baseline and Trends. — New York, 1991.
67. Suit H., Une M. // J. Natl. Cancer Inst. — 1992. — Vol. 84, N 3. — P. 155–164.
68. Teasdale E., Teasdale G., Mohsen F., Macferson P. // Clin. Radiol. — 1986. — Vol. 37. — P. 227–232.
69. Tommaga A., Uozumi T., Arita K. et al. // Endocr. J. — 1995. — Vol. 41, N 4. — P. 421–427.
70. Valimaki M. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 11. — P. 4204–4208.
71. Webster J. // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 13, N 3. — P. 395–408.
72. Yoon S. C., Suh T. S., Jang H. S. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 41, N 4. — P. 849–853.
73. Zacur H. A. // J. Reprod. Med. — 1999. — Vol. 44, N 12. — Suppl. — P. 1127–1131.

Поступила 18.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-008.64-06:616.153.915

Ю. П. Сыч¹, В. В. Фадеев¹, Г. А. Мельниченко¹, А. Л. Сыркин², А. П. Ройтман³

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова¹, Клиника кардиологии (дир. — проф. А. Л. Сыркин)², кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. — проф. В. В. Долгов) РАМПО, Москва³

1. Определение и эпидемиология

Субклинический гипотиреоз (СГ) — синдром, обусловленный стойким пограничным снижением уровня тиреоидных гормонов в организме, при котором определяется нормальный уровень T_4 в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [4]. СГ — самое частое нарушение функции щитовидной железы [26]. В противоположность СГ при явном или манифестном гипотиреозе наряду с повышением уровня ТТГ определяется сниженный уровень T_4 .

По данным разных авторов, распространенность СГ в общей популяции варьирует от 6 до 8% [14, 33, 46]. Заболеваемость СГ варьирует в зависимости как от пола, так и от возраста. У женщин СГ встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мужчин [6, 10]. У женщин старше 60 лет распространенность СГ составляет 10% [10, 14], а в возрасте старше 75 лет — 17,4% [28].

Несмотря на достаточную распространенность СГ, отношение к нему клиницистов до сих пор неоднозначно. Одни воспринимают его только как "лабораторный феномен", требующий только динамического наблюдения [17], другие расценивают СГ как минимальную недостаточность функции щитовидной железы [27, 38]. Вследствие этого отношение к назначению при СГ заместительной терапии левотироксином ($L-T_4$) также неоднозначно.

Хотя в названии и фигурирует слово "субклинический", СГ часто сопровождается многими неспецифическими клиническими проявлениями.

При тщательном опросе у пациентов можно выявить такие жалобы, как слабость, утомляемость, сухость кожных покровов,

запоры и т. д. [16]. У большинства пациентов с выявленным при скрининговом обследовании СГ имеется хотя бы один симптом, встречающийся при гипотиреозе [19, 40]. Веским аргументом в пользу того, что СГ является минимальным снижением функции щитовидной железы, а не просто совокупностью лабораторных показателей, является высокая распространенность сопутствующих нарушений липидного обмена. В этом обзоре литературы мы подробно обсудим данный аспект проблемы СГ.

2. Дислипидемии и их классификация

Дислипидемии и, в частности, дислипопротеидемии имеют важное клиническое значение, поскольку ассоциированы с развитием и прогрессированием атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и других заболеваний. Проспективные клинические исследования показали, что профилактика дислипопротеидемий у лиц из групп риска по ИБС и их коррекция у больных с ИБС замедляют рост атеросклеротических бляшек и даже способствуют их регрессии. Дислипидемии подразделяются на **первичные**, обусловленные определенными генетическими факторами, и **вторичные**, развивающиеся под воздействием внешних факторов (алиментарных) и/или на фоне других заболеваний. В 1967 г. Фредриксон, Леви и Лис предложили классификацию, основанную на результатах определения уровней общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и на данных электрофореза и ультрацентрифугирования липопротеидов (ЛП) плазмы. Фредриксон и соавт. описали 5 типов гиперлипидемий, для каждого из которых характерен определенный паттерн