

ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕТЕРИЗАЦИЯ КАВЕРНОЗНЫХ СИНУСОВ И ПЭТ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

APPLICATION CATHETERIZATION OF CAVERNOUS SINUSES AND PET FOR THE DIAGNOSIS OF ACTH-SECRETING PITUITARY ADENOMAS

**K. Tihonov
V. Cherebillo**

Summary. The article presents the results of the use of catheterization of cavernous sinuses and PET for the diagnosis of ACTH-secreting pituitary adenomas when MRI with contrast does not allow to visualize the tumor. Data analysis was carried out on patients hospitalized in the neurosurgical department of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University from 2015 to 2022, who underwent endoscopic transsphenoidal adenectomy for ACTH-secreting pituitary adenomas. Effective treatment of ACTH-secreting pituitary adenomas is necessary because this tumor is associated with the development of Itsenko-Cushing's disease, and in the absence of adequate and timely treatment and preservation of hypercorticism, 5-year mortality of these patients exceeds the general population, reaching 50%, therefore, an important aspect in treatment is timely and accurate diagnosis.

Keywords: Pituitary adenoma, ACTH secreting, corticotropinoma, selective blood sampling, catheterization of cavernous sinuses. Cushing's disease.

Тихонов Константин Владиславович

Аспирант, Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад.

И.П. Павлова
y94@bk.ru

Чербилло Владислав Юрьевич

Д.м.н., профессор, зав. Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад.

И.П. Павлова
cherebillo@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты применения катетеризация кавернозных синусов и ПЭТ для диагностики АКТГ-секретирующих аденом гипофиза, когда МРТ с контрастированием не позволяет визуализировать опухоль. Анализ данных проводился на пациентах, госпитализированных в нейрохирургическое отделение ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова с 2015 по 2022 г., которым была выполнена эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия по поводу АКТГ-секретирующих аденом гипофиза. Эффективное лечение АКТГ-секретирующих аденом гипофиза необходимо, потому что данная опухоль связана с развитием болезни Иценко-Кушинга, а при отсутствии адекватного и своевременного лечения и сохранении гиперкортицизма, 5-летняя смертность данных пациентов превышает общепопуляционную, достигая 50%, поэтому важным аспектом в лечении является своевременная и точная диагностика.

Ключевые слова: Аденома гипофиза, АКТГ-секретирующая, кортикотропинома, селективный забор крови, катетеризация кавернозных синусов. болезнь Кушинга.

Введение

Кортикотропинома — аденома гипофиза, вызывающая развитие болезни Кушинга (БК), которая является тяжелой нейроэндокринной патологией, вызванной избыточной продукцией АКТГ аденомой гипофиза, что в свою очередь приводит к гиперстимуляции коры надпочечников и хроническому гиперкортицизму [1], усиленной пигментацией кожи в результате повышенной продукции наряду с АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона [4,10]. При отсутствии адекватного и своевременного лечения и сохранении гиперкортицизма, 5-летняя смертность пациентов с БК превышает общепопуляционную, достигая 50% [5]. Раннее развитие серьезных эндокринных нарушений способствует выявлению опухоли до появления оф-

тальмо-неврологических симптомов, связанных с ее увеличением. Методом выбора при лечении БК в настоящее время является трансфеноидальная эндоскопическая аденомэктомия (ТСЭА) [2,7–9].

На сегодняшний день основным инструментальным методом диагностики аденом гипофиза является МРТ с контрастированием. Данный метод позволяет подтвердить наличие аденомы, оценить её размеры и степень инвазии в кавернозный синус [21]. Несмотря на эффективность данного метода диагностики, бывают случаи, когда на МРТ не визуализируется образование [13,14]. Чаще всего такое встречается при небольших размерах аденом гипофиза, а также, когда аденома поджата гипофизом из-за чего она не попадает в срезы МРТ. В этих случаях Teramoto и др. в начале 90-х годов

разработали метод селективного забора крови непосредственно из кавернозных синусов, учитывая их близкое расположение к гипофизу [15]. По данным некоторых авторов чувствительность и специфичность метода достигает 100% [15,16].

Пациенты и методы

В исследование включены 40 пациентов, в том числе 26 женщин в возрасте от 20 до 62 лет и 14 мужчин в возрасте от 21 до 58 лет госпитализированных в нейрохирургическое отделение ФБГОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова с 2015 по 2022 г., которым была выполнена эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины, которым была показана эндоскопическая транссфеноидальная аденомэктомия
2. Подтверждённый диагноз БК в послеоперационном периоде

Критерия исключения:

1. Эктопический АКТГ-зависимый синдром Кушинга
2. Беременность
3. Противопоказания к выполнению МРТ гипофиза с контрастированием

Результаты и обсуждение

На дооперационном этапе всем пациентам были выполнены необходимые обследования: неврологическое, нейроофтальмологическое, эндокринологическое, лабораторные исследования, инструментальные методы исследования. У 38 из 40 больных наблюдалась клиническая картина болезни Кушинга разной степени тяжести, общемозговая симптоматика — у 40 больных, нарушение зрительной функции — у 26 больных.

Неврологическое, нейроофтальмологическое, эндокринологическое обследование включало:

1. Оценка общемозговой симптоматики
2. Выявление патологии со стороны черепно-мозговых нервов
3. Диэнцефальные нарушения
4. Осмотр офтальмолога (оценка остроты зрения, поля зрения, наличие и степень выраженности глазодвигательных нарушений, исследование глазного дна)
5. Осмотр эндокринолога (эндокринологическая симптоматика, характерная для болезни Иценко-Кушинга)

Лабораторные исследования:

1. Общеклинические анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, определение свертывающей системы крови.
2. Радиоиммунные исследования гормонов крови. Данным методом производится определение содержания тропных гормонов гипофиза в крови (пролактин, СТГ, АКТГ, ТТГ, соматомедин — С (ИРФ-1)), а также гормонов, продуцируемых периферическими эндокринными железами (Т3, Т4, кортизол и его метаболиты, половые гормоны).

Инструментальные методы исследования: на сегодняшний день МРТ с контрастированием является золотым стандартом в диагностике аденом гипофиза, позволяющая в большинстве случаев подтвердить наличие аденомы, оценить её размеры и степень инвазии в кавернозный синус. У 4 пациентов МРТ не подтвердила наличие аденомы гипофиза, несмотря на явную клиническую картину. Им в дальнейшем проводилась катетеризация кавернозных синусов и ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Катетеризация кавернозных синусов была выполнена ещё 10 пациентам.

Катетеризацию кавернозных синусов проводят с целью селективного забора крови на АКТГ и пролактин. Под местной анестезией выполнялась пункция и катетеризация правой общей бедренной вены. Направляющий катетер проводили в левую внутреннюю яремную вену, микрокатетер с помощью микропроводника проводили в кавернозный синус. Выполняли синусографию, забор крови. Аналогичным способом осуществляли забор крови из правой стороны, а затем из нижней полой вены ниже устья почечных вен [3.11]. Принято считать, что соотношение уровней АКТГ из центральных образцов крови более 2 свидетельствовало в пользу болезни Кушинга. Соотношение уровней пролактина в образцах крови было рассчитано для стороны, соответствующей доминантному соотношению АКТГ. Значения более 1,8, согласно данным литературы, свидетельствовали о технически правильном выполнении катетеризации [12].

У всех пациентов, которым была выполнена катетеризация кавернозных синусов, соотношение АКТГ синуса к АКТГ периферической крови было ≥ 2 , что оценивается как предиктор кортикотропином.

ПЭТ-КТ с введением радиофармпрепарата 18F-51 фтордезоксиглюкозы выполнили 4 пациентам с отсутствием визуализации аденомы гипофиза по результатам МРТ гипофиза с контрастированием. В 3 случаях было визуализировано образование гипофиза.

После полного обследования больных и определения целесообразности хирургического лечения пациентам было выполнено эндоскопическое трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. У всех пациентов было подтверждено наличие аденомы гипофиза во время оперативного вмешательства. Окончательно диагноз подтвердился в послеоперационном периоде по результатам гистологического исследования удаленного образования, где выявлена экспрессия АКТГ клетками опухоли.

Клинический пример

Мужчина 54 года, с признаками проявления гиперкортицизма на протяжении 3 лет: отмечает периоды повышения артериального давления до 160/90 мм рт.ст. без постоянной гипотензивной терапии, морбидным ожирением, стриями, наиболее характерными для гиперкортицизма. В результате дооперационного обследования сложилось представление об АКТГ-зависимом гиперкортицизме: кортизол сыворотки вечером — 754 нмоль/л, свободный кортизол в суточной моче — 1280 нмоль/сут, кортизол в слюне в 24.00–5,7 нмоль/л. По результатам МРТ гипофиза визуализация аденомы отсутствовала. Пациенту была выполнена катетеризация кавернозных синусов, полученные данные свидетельствовали в пользу болезни Кушинга. По результатам ПЭТ-КТ головного мозга с введением радиофармпрепарата 18F-51 фтордезоксиглюкозы был обнаружен

очаг повышенного накопления радиофармпрепарата размером 4 мм. Во время выполнения хирургического вмешательства визуализирована микроаденома, расположенная за гипофизом, которая была радикально удалена. Подтверждение диагноза было установлено на основании результатов иммуногистохимического исследования операционного материала, где выявлена экспрессия АКТГ клетками опухоли, индекс Ki-67 составил 2,8%. В раннем послеоперационном периоде (на 2–3 сутки) у пациента отмечалось снижение уровня кортизола сыворотки до 513,1, кортизол в слюне был выше — 9,3 нмоль/л., уровень АКТГ был в пределах нормы — 42,2 пг. При обследовании на 12–14 сутки кортизол сыворотки в 24.00 был 487,2 нмоль/л, свободный кортизол в моче был в пределах нормы — 255,3 нмоль/сутки, уровень АКТГ плазмы был 44,3 пг/мл. Через год после хирургического лечения была подтверждена ремиссия болезни Кушинга.

Выводы

Катетеризация кавернозных синусов является отличным методом, как для диагностики АКТГ-секретирующих аденом гипофиза, так и для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Что касается ПЭТ-КТ с введением радиофармпрепарата 18F-51 фтордезоксиглюкозой, необходимо продолжить исследование, увеличить количество наблюдений, что позволит оценить чувствительность и специфичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Мельниченко, Г.А. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 2. — С. 55–77.
2. Григорьев А.Ю. Нейрохирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко — Кушинга и акромегалией // Международный эндокринологический журнал. — 2011. — Т. 5. — № 37. — С. 121–129.
3. Опыт применения катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма / Н.В. Гуссаова [и др.] // Трансляционная медицина. — 2015. — № 2–3. — С. 39–47.
4. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's and pseudo-Cushing's states / J. Newell-Price [et al.] // Endocrine Reviews. — 1999. — Vol. 19. — P. 647–672.
5. Cushing's disease / X. Bertagna [et al.] // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. — 2009. — Vol. 23. — P. 607–623.
6. Plotz, C.M. The natural history of Cushing's syndrome / C.M. Plotz, A.I. Knowlton, C. Ragan // Am J Med. — 1952. — Vol. 13. — P. 597–614
7. Postoperative Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: A Meta-Analysis / J. Fang [et al.] // Physicians Surg Pak. — 2018. — Vol. 28, № 7. — P. 554–559.
8. Dallapiazza, R.F. Outcomes of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery / R.F. Dallapiazza, J.A. Jane Jr. // Endocrinol Metab Clin North Am. — 2015. — Vol. 44, № 1. — P. 105–15.
9. Starke, R.M. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission / R.M. Starke, D.L. Reames, C.J. Chen // Neurosurgery. — 2013. — Vol. 72, № 2. — P. 240–247
10. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's and pseudo-Cushing's states / J. Newell-Price [et al.] // Endocrine Reviews. — 1999. — Vol. 19. — P. 647–672.
11. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study / A. Colao [et al.] // Eur J Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 499–507.
12. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome / E.H. Oldfield [et al.] // N Engl J Med. — 1991. — Vol. 325, № 13. — P. 897–905.

13. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's state. *Endocrine Review*. 1998;19(5):647–672.
14. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sellaturcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(5):1183–1190.
15. Teramoto A, Nemoto S, Takakura K, Sasaki Y, Machida T. Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Gushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(3):637–641.
16. Potts MB, Shah JK, Molinaro AM, Blevins LS, Tyrrell JB, Kunwar S et al. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling and dynamic magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2014;116(3):593–600.
17. Чербилло, В.Ю. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза / В.Ю. Чербилло, А.В. Полежаев, В.Р. Гофман // Журн«Нейрохирургия» — 2007. — № 2. — С 75.
18. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence / S. Petersenn [et al.] // *Eur J Endocrinol*. — 2015. — Vol. 172, № 6. — P. 227–239
19. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Li [et al.] // *World Neurosurg*. — 2017. — Vol. 101. — P. 236–246.
20. Hardy, J. Transsphenoidal hypophysectomy / J. Hardy // *J Neurosurg*. — 1971. — Vol. 34, № 4.
21. ACTH-secreting pituitary adenomas: size does not correlate with hormonal activity / N. Mathioudakis [et al.] // *Pituitary*. — 2012. — Vol. 15, № 4. — P. 526–532.

© Тихонов Константин Владиславович (y94@bk.ru), Чербилло Владислав Юрьевич (cherebillo@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова