

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RADIOTHERAPY: ORIGINAL RESEARCH

УДК 612.433.65:615.849.114

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-66-70>

© Халимова З.Ю., Иссаева С.С., 2019 г.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОМАТОТРОПИНОМАХ

З. Ю. Халимова, С. С. Иссаева*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии, Ташкент,
Узбекистан

Целью нашего исследования является изучение современных подходов лучевой терапии при соматотропиномах и оценить нейровизуализационные показатели в отдаленные периоды терапии. Объектом исследования были 50 больных, находившиеся на лучевой терапии. В зависимости от сроков наблюдения на фоне лучевой терапии больные были разделены на три группы: 1-я группа через год после лучевой терапии — 7, 2-я группа 1–5 лет — 19, 3-я группа 5–10 лет — 24 больных. Всем больным проводили МРТ гипоталамо-гипофизарной области, гормональные исследования в динамике лечения. *Результаты* определения среднесуточных уровней гормона роста в различные сроки после лучевой терапии показывают, что на момент первого осмотра у всех больных была установлена активная акромегалия, которая оценивалась по уровню гормона роста. Средний уровень гормона роста до лучевой терапии составил $36,5 \pm 5,9$ мМЕ/л, $55,98 \pm 11,3$ мМЕ/л, $59,5 \pm 8,4$ мМЕ/л соответственно в трех группах. Оценка состояния больных всех групп после лучевой терапии показала снижение уровня гормона роста ($p < 0,01$). Достоверное и значительное снижение наблюдалось в 3-й группе — средний уровень гормона роста составлял $7,8 \pm 1,2$ мМЕ/л. Результаты динамики нейровизуализационных исследований в различные сроки после лучевой терапии показали достоверное уменьшение размеров аденом гипофиза по всем параметрам. В отдаленные сроки после лучевой терапии у 10% больных наблюдается уменьшение размеров гипофиза, у 54% — нормальные размеры гипофиза, у 16% не было эффекта, и в 20% случаев имело место развитие пустого турецкого седла. Более того, у 6% развилась постлучевая энцефалопатия. *Заключение.* Установлено, что лучевая терапия с последующей медикаментозной терапией агонистами дофамина как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после ее проведения способствует стабилизации патологического процесса акромегалии.

Ключевые слова: лучевая терапия, соматотропинома, магнитно-резонансная томография, гормон роста, акромегалия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Халимова З. Ю., Иссаева С. С. Современные подходы лучевой терапии при соматотропиномах // *Лучевая диагностика и терапия.* 2019. Т. 10, № 4. С. 66–70, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-66-70>.

Контакт: Иссаева Саодат Сайдуллаевна, dr.saodat01@mail.ru

© Khalimova Z.Yu., Issaeva S.S., 2019

MODERN APPROACHES OF RADIATION THERAPY IN SOMATOTROPINOMAS

Zamira Yu. Khalimova, Saodat S. Issaeva*

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology, Tashkent, Uzbekistan

The purpose of our study is to study the current approaches of radiation therapy at somatotropinomas and to evaluate neuroimaging indices in long term periods of therapy. The object of the study was 50 patients who underwent radiotherapy. The patients were divided into 3 groups: the 1st group a 1 year after the radiation therapy 7 persons, the 2nd group 1–5 years — 19, the 3rd group 5–10 years — 24 patients. The results of determining the average daily levels of growth hormone at various times after the radiation therapy show that at the time of the first examination, all patients had active acromegaly, which was estimated by the level of growth hormone. Evaluation of the condition of patients in all groups after radiation therapy showed a decrease in growth hormone levels ($p < 0,01$). A significant decrease was observed in group III, the average level of growth hormone was $7,8 \pm 1,2$ mME/l. The result of the dynamics of neuroimaging studies at various times after radiation therapy showed a significant decrease in the size of pituitary adenomas in all respects. In the long-term period after radiation therapy, 10% of patients had a decrease in the size of the pituitary

gland, 54% had normal pituitary sizes, 16% had no effect and in 20% of cases there was an empty turkish saddle. *Conclusion.* It has been established that radiation therapy, followed by medical treatment with dopamine agonists, both in the immediate and long term periods after it, contributes to the stabilization of the pathological process of acromegaly.

Key words: radiation therapy, somatotropinomas, magnetic resonance imaging, growth hormone, acromegaly

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Khalimova Z.Yu., Issaeva S.S. Modern approaches of radiation therapy in somatotropinomas // *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2019. Vol. 10, No. 4. P. 66–70, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-66-70>.

Contact: *Issaeva Saodat Sagidullaevna, dr.saodat01@mail.ru*

Введение. Акромегалия встречается с частотой 50–60 случаев на 1 млн населения, ежегодно возникает 3–4 новых случая на 1 млн [1–4]. По Республике Узбекистан акромегалия имеет неравномерное распределение — от 0,5 до 2,5 случаев в различных областях [5]. Лечение акромегалии предполагает не только достижение гормонального контроля, но и контроль опухолевой массы, поэтому в случае сохранения остаточной аденоматозной ткани одним из способов такого контроля является проведение лучевой терапии (ЛТ).

Эффективность ЛТ при аденомах гипофиза широко обсуждается и все еще считается спорной [5], а в плане контроля заболевания остается достаточно высокой (69% через 5 лет) [6]. При ЛТ ремиссия возникает через 10 лет у 50% больных и лишь через 20 лет — у 80–100% пациентов [6].

Всем больным проводили МРТ гипоталамо-гипофизарной области, гормональные исследования в динамике лечения.

Для характеристики соматотропных аденом гипофиза оценивали размеры аденомы (микроаденомы диаметром до 10 мм, макроаденомы — более 10 мм, гигантские аденомы — 4 см и более [9]).

Результаты изучения встречаемости акромегалии в зависимости от пола и размеров соматотропином представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в таблице данных, и у мужчин (в 78,6% случаев) и у женщин (в 83,3% случаев) достоверно чаще ($p \leq 0,99$) встречаются макроаденомы.

В целом встречаемость гигантских аденом намного ниже (21,1% и 13,9% соответственно у мужчин и у женщин) и составляет 8 (16%); микроаденомы

Таблица 1

Распределение больных по полу и размеру соматотропиномы

Table 1

The division of patients on gender and somatotropinoma's size

Размеры аденомы	Мужчины, n=14		Женщины, n=36		Всего, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Микроаденомы	0	0	1	2,8	1	2
Макроаденомы	11	78,6	30	83,3	41	82
Гигантские аденомы	3	21,4	5	13,9	8	16

Примечание: достоверность данных в зависимости от пола $p < 0,99$.

Лучевая терапия существенно уменьшает частоту рецидивов соматотропином гипофиза [7]. При существующих обстоятельствах у 20% больных возникают послеоперационные рецидивы, а постлучевые — в 18% случаев [8].

Цель: изучить современные подходы лучевой терапии при соматотропиномах и оценить нейровизуализационные показатели в отдаленные периоды терапии.

Материалы и методы. Объектом исследования были 50 больных в возрасте 29–72 года с акромегалией, находившихся на ЛТ.

В зависимости от сроков наблюдения на фоне ЛТ пациенты были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 7 больных через год после ЛТ; 2-ю группу — 19 больных через 1–5 лет после ЛТ; 3-ю группу — 24 больных через 5–10 лет после ЛТ.

в нашем исследовании встречались только у женщин, и частота их выявления составила лишь 2,8%.

Результаты и их обсуждение. Магнитно-резонансная томография является ведущим методом визуализационной диагностики аденом гипофиза. В данном исследовании нами проводились оценка объема гипофиза и сравнительный анализ с отдельными питуитарными размерами (фронтальный, сагиттальный и высота гипофиза).

Существует способ определения объема гипофиза, применяемый в рентгеновской и магнитно-резонансной томографии, основанный на измерении трех его параметров: длины, или переднезаднего размера, ширины (латеральный размер) и высоты — краниокаудальный размер.

В медицинскую практику он вошел под названием способа Di-Chiro-Nelson: $V = 1/2 H \times W \times L$, где V —

объем гипофиза в мм³, Н — высота гипофиза в мм, W — ширина в мм, L — длина гипофиза в мм [1].

Известно, что нормализация уровня СТГ и ИФР-1 должна сопровождаться соответствующими норматив-

Результаты анализов показывают, что через 5–10 лет после ЛТ с достоверным уменьшением размера гипофиза наблюдается снижение среднего уровня ГР.

Далее мы рассчитали объем гипофиза по формуле Di-Chiro-Nelson. Как показано на диаграммах

Таблица 2
Нормальные размеры гипофиза на МРТ [10]

Обозначение размера	Размер	Величина, см
A	Сагиттальный диаметр	0,7–1,2
B	Высота гипофиза	0,6–0,9
C	Фронтальный диаметр	0,7–1,0

ными, нейровизуализационными, нейрогормональными изменениями, поэтому в наших исследованиях проводилось изучение динамики нейровизуализационных показателей в различные сроки ЛТ (табл. 3).

Как видно из таблицы, во всех группах после ЛТ исследуемые размеры аденомы гипофиза имели тенденцию к уменьшению. У соматотропином с тенденцией к супраселлярному росту через год после ЛТ уменьшились сагиттальный размер и высота гипофиза $16,14 \pm 1,75$ мм и $17,42 \pm 3,69$ мм соответ-

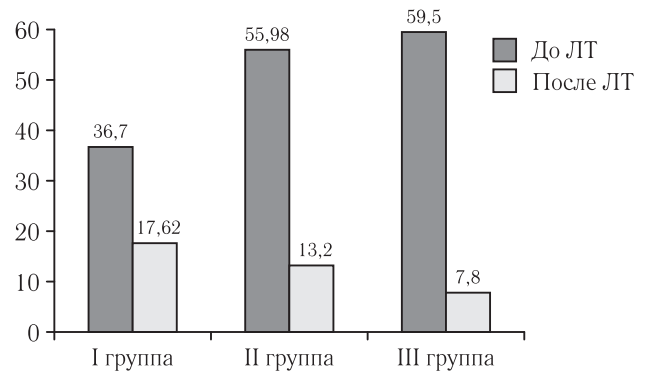


Рис. 1. Среднесуточные уровни ГР в различные сроки после лучевой терапии ($p < 0,01$)

Fig. 1. The daily average levels of growth hormone at different periods of time after radiation therapy ($p < 0,01$)

(рис. 3), у всех больных после ЛТ наблюдается уменьшение объема гипофиза. Объем соматотропином достоверно уменьшился у больных 3-й группы ($p < 0,05$).

Таблица 3

Изменение размеров соматотропиномы в различные сроки после ЛТ

Table 3

The changes of somatotropinoma's size at different periods of time after radiation therapy

Размеры гипофиза, мм	1-я группа, n=7		2-я группа, n=19		3-я группа, n=24	
	до ЛТ	после ЛТ	до ЛТ	после ЛТ	до ЛТ	после ЛТ
Высота гипофиза	$22,14 \pm 1,74$	$17,42 \pm 3,69$	$21,74 \pm 3,35$	$18,16 \pm 3,93$	$22,92 \pm 6,37$	$17,1 \pm 6,98^*$
Сагиттальный диаметр		$16,14 \pm 1,75$	$24,79 \pm 12,7$	$18,58 \pm 3,64^*$	$22,96 \pm 11,2$	$16,5 \pm 5,99^*$
Фронтальный диаметр	$24,71 \pm 1,23$	$24 \pm 1,68$	$23,73 \pm 10,2$	$18,89 \pm 6,38$	$23,13 \pm 8,84$	$19,1 \pm 7,2$

Примечание: $p \leq 0,01$ по сравнению с данными до лечения.

ственно. У больных 2-й и 3-й группы выявлено достоверное уменьшение сагиттального диаметра — $18,58 \pm 3,64$ мм и $16,5 \pm 5,99$ мм соответственно ($p < 0,01$). Следует отметить, что среднее уменьшение размеров аденомы по высоте, сагиттальным и фронтальным размерам особенно наблюдались через 5–10 лет после лучевой терапии.

Результаты определения среднесуточные уровни гормона роста в различные сроки после лучевой терапии представлены на рис. 1. На момент первого осмотра у всех больных была установлена активная акромегалия, которая оценивалась по уровню гормона роста. Средний уровень гормона роста до лучевой терапии составил $36,5 \pm 5,9$ мМЕ/л, $55,98 \pm 11,3$ мМЕ/л, $59,5 \pm 8,4$ мМЕ/л соответственно в трех группах.

Оценка состояния больных всех групп после лучевой терапии показала снижение уровня гормона роста ($p < 0,01$). Достоверное и значительное снижение наблюдалось в 3-й группе — средний уровень гормона роста составлял $7,8 \pm 1,2$ мМЕ/л (рис. 1).

Как показывает практика, размеры, форма, положение турецкого седла и гипофиза, а значит и его объем, могут сильно варьировать. Это приводит к тому, что объем гипофиза может меняться, а в расчеты объема по формуле Di-Chiro-Nelson закладывается физиологическая погрешность, которая может составлять до 50%. Особенно часто такая ошибка расчета возникает при сложных вариантах строения гипофиза и турецкого седла.

Таким образом, результат динамики нейровизуализационных исследований в различные сроки после лучевой терапии показали достоверное уменьшение размеров аденомы гипофиза по всем параметрам. В отдаленные периоды после лучевой терапии у 10% больных наблюдается уменьшение размеров гипофиза, у 54% — нормальные размеры гипофиза, у 16% не было эффекта, и в 20% случаев имело место развитие пустого турецкого седла. Более того, у 6% пациентов развилась постлучевая энцефалопатия. Следует отметить, что в нашем исследовании

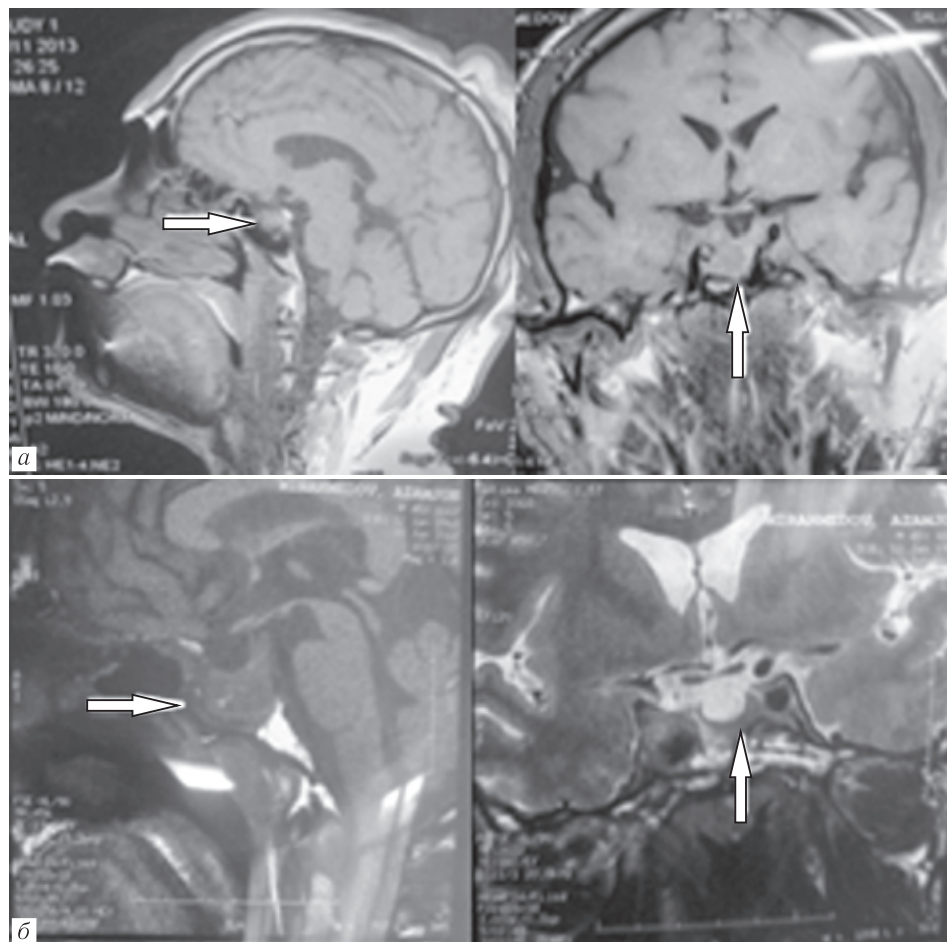


Рис. 2. Изменение размеров соматотропином после гамма-терапии (СОД 60 Гр): *а* — до лучевой терапии; *б* — через 2 года после лучевой терапии

Fig. 2. The changes of somatotropinoma's size after gamma therapy: *a* — before gamma therapy, *b* — two years after radiation therapy

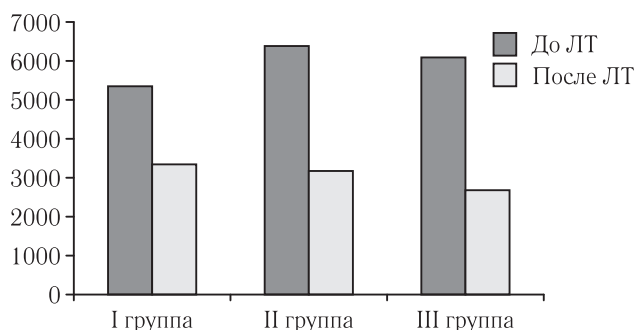


Рис. 3. Динамика объема гипофиза в различные сроки после лучевой терапии (мм³) ($p < 0,01$)

Fig. 3. The dynamics of the pituitary gland volume at different periods of time after radiation therapy (mm³) ($p < 0,01$)

не было случаев постлучевого неврита зрительного нерва.

Заключение. Таким образом, изучение динамики объема гипофиза на разных этапах, в различные сроки после лучевой терапии показало, что через 5–

10 и более лет после лучевой терапии наблюдается постепенное уменьшение объема гипофиза.

Объем соматотропных аденом гипофиза, рассчитанный по предложенной формуле Di-Chigo-Nelson, не является информативным, так как в большинстве случаев эти образования имеют сложные варианты роста.

В целом у 54% больных размеры гипофиза восстановились до нормы, у 10% они уменьшились, но не достигли целевых значений, и у 16% пациентов не было достоверно значимого изменения размеров аденомы. Более того, у 26% больных вторично развилось пустое турецкое седло и у 36% — постлучевая энцефалопатия.

Установлено, что лучевая терапия с последующей медикаментозной терапией агонистами дофамина как в ближайшие, так и в отдаленные сроки после ее проведения способствует стабилизации патологического процесса акромегалии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Молитвослова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике лечения // *Пробл. эндокринолог.* 2011. № 1. С. 46–57. [Molivoslova N. N. Acromegaly: current advances in the diagnosis of treatment. *Probl. endocrinol.*, 2011, No. 1, pp. 46–57 (In Russ.).]
2. Паньков В.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, методы лечения // *Международный эндокринологический журнал.* 2011. № 4 (36). [Pankov V.I. Acromegaly: pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment methods. *International Endocrinological Journal*, 2011, No. 4 (36) (In Russ.).]

3. Dowsett R.J., Fowle B., Tsang R.W. et al., *The treatment of acromegaly* 1996.
4. Katznelson L., Atkinson J.L.D. AACE Guidelines // *Endocr. Pract.* 2011. С. 74–76.
5. Халикова А.О. *Клинико-диагностическое изучение соматотропных аденом гипофиза в условиях РУз: диссертация / МЗРУз, НИИ эндокринологии. Ташкент, 2007. [Khalikova A.O. *Clinical and diagnostic study of somatotrophic pituitary adenomas in the conditions of the Republic of Uzbekistan.* Dissertation / Ministry of Health, Research Institute of Endocrinology. Tashkent, 2007 (In Russ.)].*
6. Melmed S., Colao A., Barkan A., Melmed S., Colao A., Barkan A., Malich M., Grossman A.B., Kleinberg D., Clemmons D., Chanson P., Lavs F., Schlechte J., Vance M.L., Ho K., Giustina A., Guidelines for Acromegaly Management An Update // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 94, No. 5, pp. 1509–1507.
7. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A., Bronstein M.D., Chanson P., Lamberts S.W., Strasburger C.J., Wass J.A.H., Giustina A. *A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications.* 2012.
8. Freda Pamela U., Katznelson L., van der Lely A.J. et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, No. 8. P. 4465–4473.
9. Трунин Ю.К., Фаллер Т.О. Трансфеноидальная микрохирургия аденомгипофиза // *Вопросы нейрохирургии им. Н. И. Бурденко.* 1989. № 5. С. 18–21. [Trunin Yu.K., Faller T.O. Transphenoidal microsurgery of the pituitary adenomas. *Journal. Neurosurgery issues name of N. I. Burdenko*, 1989, No. 5, pp. 18–21 (In Russ.)].
10. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. *Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей.* М.: Медицина, 2000. С. 74–80. [Dedov I.I., Balabolkin M.I., Marova E.I. *Diseases of the organs of the endocrine system. A guide for doctors.* Moscow: Izdatel'stvo Medicina, 2000, pp. 74–80 (In Russ.)].

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 06.08.2019 г.

Сведения об авторах:

Халимова Замира Юсуфовна — доктор медицинских наук, заместитель директора по науке РСНПМЦЭ, руководитель отдела нейроэндокринологии с нейрохирургией Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. акад. Я. Х. Туракулова; 100125, Ташкент, пр-т Мирзо Улугбека, д. 56, Мирзо-Улугбекский район; e-mail: zam-nar777@mail.ru;
Исхаева Саодат Сайдуллаевна — базовый докторант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. акад. Я. Х. Туракулова; 100125, Ташкент, пр. Мирзо Улугбека, д. 56, Мирзо-Улугбекский район; e-mail: dr.saodat01@mail.ru. ORCIDID: <https://orcid.org/0000-0002-5980-7234>.



Уважаемые коллеги!

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр» выпущен трехтомник
«Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции».

В издании, написанном в жанре учебного пособия, избранных лекций и клинических рекомендаций для врачей, рассмотрены коморбидные — вторичные и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции на разных стадиях иммуносупрессии и периодах развития инфекции. Авторы, основываясь на собственном опыте и мировых достижениях в области ВИЧ-инфекции, освещают вопросы, связанные с причинами, патофизиологией, диагностикой оппортунистических инфекций, клиническими особенностями формирования поражения жизненно важных органов и систем, ролью хронических вирусных инфекций, туберкулеза, соматической, в том числе онкологической и психоневрологической патологии. Предложены алгоритмы формулирования развернутого диагноза, тактики лечения коморбидных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции.

Книги предназначены и рекомендованы для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.

Более подробную информацию можно получить по тел.: +7 (921) 956-92-55
 или на сайте издательства: <https://www.bmoc-spb.ru/>