



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 6/03 (2019.05); A61K 51/04 (2019.05); A61P 43/00 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018135814, 09.10.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.10.2018

Дата регистрации:  
03.09.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.10.2018

(45) Опубликовано: 03.09.2019 Бюл. № 25

Адрес для переписки:

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2,  
ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова", Минздрава  
России, отдел трансфера технологий,  
инноваций и интеллектуальной собственности,  
Сахновской Г.Б.

(72) Автор(ы):

Цой Ульяна Александровна (RU),  
Рыжкова Дарья Викторовна (RU),  
Черebilло Владислав Юрьевич (RU),  
Далматова Анна Борисовна (RU),  
Белоусова Лидия Викторовна (RU),  
Курицына Наталья Валерьевна (RU),  
Пальцев Артем Александрович (RU),  
Рыжков Антон Владимирович (RU),  
Гринева Елена Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное  
учреждение "Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В.А.  
Алмазова" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: Chittiboina P. et al. High-resolution  
(18)F-fluorodeoxyglucose positron emission  
tomography and magnetic resonance imaging for  
pituitary adenoma detection in Gushing disease.  
// J Neurosurg. 2015 Apr; 122 (4): 791-7. RU  
2352246 C2, 20.04.2009. RU 2515617 C1,  
20.05.2014. RU 2162714 C1, 10.02.2001. Тютин  
Л.А. и др. Роль позитронной эмиссионной  
(см. прод.)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ МРТ-НЕГАТИВНЫХ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩИХ АДЕНОМ  
ГИПОФИЗА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно  
к эндокринологии и лучевой диагностике, и может  
быть использовано для диагностики МРТ-  
негативных АКТГ-продуцирующих аденом  
гипофиза. Проводят совмещенную позитронно-  
эмиссионную и компьютерную томографию  
(ПЭТ-КТ) гипоталамо-селлярной области с  
радиофармацевтическим препаратом (РФП) –  
18F-фтордезоксиглюкозой. При наличии очага  
повышенного накопления РФП в области

гипофизарной ямки турецкого седла  
рассчитывают коэффициент дифференциального  
накопления (КДН) как отношение максимального  
значения стандартного показателя накопления,  
нормированного на безжировую массу тела, в  
очаге повышенного накопления РФП к  
максимальному значению стандартного  
показателя накопления, нормированного на  
безжировую массу тела, в референтной зоне  
интереса, построенной в полости здоровой

клиновидной пазухи носа. При значении КДН 4,5 и более диагностируют АКТГ-продуцирующую аденому гипофиза. Технический результат обеспечивает повышение точности визуализации

при диагностике АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза у пациентов с отрицательными или сомнительными результатами МРТ. 3 пр.

(56) (продолжение):

томографии с 18f-2-дезоксид-глюкозой в оценке эффективности лечения злокачественных опухолей различной локализации. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2004; 15 (1-2): 57-61. Hyun S.H. et al. Incidental focal 18F-FDG uptake in the pituitary gland: clinical significance and differential diagnostic criteria. // J Nucl Med. 2011 Apr; 52(4): 547-50. Sugawara Y. et al. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. // Radiology. 1999 Nov; 213 (2): 521-5; Abstract.

RU 2 6 9 9 2 1 8 C 1

RU 2 6 9 9 2 1 8 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61B 6/03* (2006.01)*A61K 51/04* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61B 6/03 (2019.05); A61K 51/04 (2019.05); A61P 43/00 (2019.05)*(21)(22) Application: **2018135814, 09.10.2018**(24) Effective date for property rights:  
**09.10.2018**Registration date:  
**03.09.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **09.10.2018**(45) Date of publication: **03.09.2019 Bull. № 25**

Mail address:

197341, Sankt-Peterburg, ul. Akkuratova, 2, FGBU  
"NMITS im. V.A. Almazova", Minzdrava Rossii,  
otdel transfera tekhnologij, innovatsij i  
intellektualnoj sobstvennosti, Sakhnovskoj G.B.

(72) Inventor(s):

**Tsoj Ulyana Aleksandrovna (RU),  
Ryzhkova Darya Viktorovna (RU),  
Cherebillo Vladislav Yurevich (RU),  
Dalmatova Anna Borisovna (RU),  
Belousova Lidiya Viktorovna (RU),  
Kuritsyna Natalya Valerevna (RU),  
Paltsev Artem Aleksandrovich (RU),  
Ryzhkov Anton Vladimirovich (RU),  
Grineva Elena Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe  
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij  
issledovatel'skij tsentr imeni V.A. Almazova"  
Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj  
Federatsii (RU)**

(54) **DIAGNOSTIC TECHNIQUE FOR MRT-NEGATIVE ACTH-PRODUCING ADENOMAS OF HYPOPHYSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely endocrinology and radiation diagnostics, and can be used for diagnosing MRT-negative ACTH-producing adenoma hypophysis. Combined positron-emission and computed tomography (PET-CT) of the hypothalamus-cellar region with a radiopharmaceutical preparation (RPP) – 18F-fluorodeoxyglucose is performed. If observing a source of increased accumulation of the RPP in the hypophyseal fossa of the Turkish saddle, calculating a coefficient of differential accumulation (CDA) as a ratio of the maximum value of the standard

accumulation index normalized to the non-fatty body weight, in the area of increased accumulation of RPP to the maximum value of standard accumulation standardized on non-fat body weight, in the reference area of interest, built in the cavity of the healthy wedge-shaped sinus of the nose. If CDA is 4.5 or more, ACTH-producing adenoma of hypophysis is diagnosed.

EFFECT: high accuracy of imaging in diagnosing ACTH-producing adenoma of the hypophysis in patients with negative or questionable MRT results.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно, к эндокринологии, лучевой диагностике, и может быть использовано при диагностике и выборе тактики лечения болезни Кушинга.

Болезнь Кушинга (БК) - тяжелое редкое эндокринное заболевание, причиной которого является аденома гипофиза, продуцирующая адренокортикотропный гормон (АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза). Основным методом («золотым стандартом») визуализации аденом гипофиза в настоящее время является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением [Daniel E., Newell-Price J.D.C. Diagnosis of Cushing's disease. Pituitary. 2015; 18:206-2010]. Однако это исследование позволяет выявить лишь 60% АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза. Это связано с тем, что большинство АКТГ-продуцирующих аденом представлено микроаденомами, размеры которых могут быть очень малы и выходить за пределы разрешающих способностей метода [Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ. The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. AJNR Am J Neuroradiol. 1993; 14(5): 1183-1190].

Известно, что около 50% АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза могут иметь размер менее 5 мм на момент диагностики. Такие аденомы могут давать такой же МРТ сигнал и иметь такие же характеристики при контрастном усилении, как и нормальная ткань гипофиза [Lindsay J.R., Nieman L.K. Differential Diagnosis and Imaging in Cushing's Syndrome. Endocrinol Metab Clin N Am. 2005; 34:403-421]. Все это является причиной невысокой выявляемости аденом гипофиза по данным МРТ.

В настоящее время используют высокопольные томографы с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл. Чувствительность МРТ при использовании 3 Тл томографа превышает чувствительность томографа 1,5 Тл и составляет 85% и 54% соответственно. Однако ни один из них не дает 100% результат. Кроме того, существенным недостатком МРТ является то, что процедура противопоказана пациентам с металлическими имплантатами, некоторыми типами интракоронарных стентов, кардиостимуляторами, дефибрилляторами и искусственными протезами клапанов сердца. Особые трудности представляет выполнение исследования у пациентов с клаустрофобией [Vitale G., Tortora F., Baldelli R., Cocchiara F., Paragliola R.M., Sbardella E., et al Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. Endocrine. 2017; Vol. 55(3):691-696, Bansal V., Asmar N.E.I., Selman W.R., Arahaf B.M. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. Neurosurgical Focus. 2015; Vol. 38(2):E1-11].

Известен способ диагностики аденомы гипофиза с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) [Prashant Chittiboina, MD, Blake K. Montgomery, Corina Millo, MD, Peter Herscovitch, MD, and Russell R. Lonser, MD, et al High-resolution 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging for pituitary adenoma detection in Cushing disease // J Neurosurg 122:791-797, 2015]. 10 пациентам с болезнью Кушинга для диагностики аденом гипофиза выполняли ПЭТ с 18F-ФДГ головного мозга. Позитронно-эмиссионное сканирование осуществляли на ПЭТ сканере высокого разрешения, а трансмиссионное исследование производили за счет встроенных 137Cs-источников. 18F-ФДГ вводили внутривенно активностью 10 mCi (370 МБк) лицам, достигшим 18 лет. Сорокаминутное ПЭТ сканирование начинали через 50 минут после инъекции РФП. Стандартизированный показатель накопления (SUV), был рассчитан как уровень активности в очаге, приведенный к введенной дозе 18F-ФДГ и нормированный на массу тела пациента. При значениях показателя SUV<sub>max</sub> выше 6,0 диагностировали ФДГ-позитивную аденому, а при значениях показателя SUV<sub>max</sub> от 3,7 до 5,0 - ФДГ-негативную аденому.

Кроме того, всем пациентам для анатомической локализации аденомы выполняли МРТ гипофиза. В пяти случаях аденому удалось установить на основании результатов и ПЭТ, и МРТ. В трех аденомах, установленных по данным МРТ, значения показателя SUVmax находились в пределах от 3,7 до 5,0 и результат был признан ПЭТ-негативным и лишь в двух случаях аденома не была видна на МРТ изображениях, а была выявлена только на основании результатов ПЭТ с 18F-ФДГ, при этом размеры аденомы составили 3 и 5 мм.

Недостатком настоящего исследования является использование абсолютного значения стандартизированного показателя накопления (SUV), которое зависит от очень многих факторов: массы тела пациента, уровня глюкозы плазмы крови, активности радиофармацевтического препарата, калибровочного фактора ПЭТ-сканера, алгоритма реконструкции ПЭТ изображений и пр. Поэтому полученные авторами данные не могут быть транслированы в клиническую работу других центров ПЭТ. Для повышения точности метода следует прибегать к полуколичественным показателям, а именно к отношению накопления РФП в патологическом очаге и в произвольно выбранной референтной зоне интереса. Кроме того, в процессе реконструкции данных ПЭТ производилось нормирование стандартного показателя накопления на массу тела пациента (SUV max bw). При этом хорошо известно, что значение этого показателя увеличивается пропорционально массе тела пациента, тогда как, согласно литературным данным, стандартизированный показатель накопления, нормированный на безжировую массу тела (SUVmax lbm) представляется наиболее подходящим для количественного определения накопления 18F-ФДГ в патологическом очаге у пациентов с ожирением [Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. Radiology. 1999 Nov; 213(2) :521-525].

Кроме того, предлагаемые авторами значения стандартного показателя накопления (SUV max bw), нормированного на массу тела пациентов, не могут быть универсальными для лиц с нормальной массой тела и с ожирением, что актуально для пациентов с гиперкортицизмом, когда избыток массы тела является одним из симптомов заболевания. Также авторы не указывают, решает ли данный способ проблему дифференциальной диагностики аденомы гипофиза и физиологического накопления 18F-ФДГ в нормальной ткани гипофиза.

Технический результат заявленного изобретения заключается в повышении точности визуализации при диагностике АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза у пациентов с отрицательными или сомнительными результатами МРТ.

Заявленный результат достигается тем, что в способе диагностики МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза, включающем проведение позитронно-эмиссионной томографии гипоталамо-селлярной области с РФП 18F-ФДГ, проводят позитронно-эмиссионную и компьютерную томографии, при наличии очага повышенного накопления РФП в области гипофизарной ямки турецкого седла рассчитывают коэффициент дифференциального накопления (КДН) как отношение максимального значения стандартного показателя накопления, нормированного на безжировую массу тела, в очаге повышенного накопления РФП к максимальному значению стандартного показателя накопления, нормированного на безжировую массу тела, в референтной зоне интереса, построенной над полостью здоровой придаточной пазухи носа, и при значении КДН 4,5 и более диагностируют АКТГ-продуцирующую аденому гипофиза.

Целесообразно в качестве референтной использовать зону, построенную над

полостью клиновидной пазухи носа.

Занимаясь в течение ряда лет диагностикой образований различных локализаций методом ПЭТ с 18F-ФДГ, в том числе определением новообразований различных структур головного мозга, нами было установлено, что, как правило, появление

5 очаговой гиперфиксации РФП свидетельствует о наличии метаболически активного новообразования. В то же время, у ряда больных повышение захвата 18F-ФДГ может наблюдаться в норме и носить физиологический характер. Этим обусловлены сложности визуализации АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза. Обнаружив этот факт, авторами

10 ПЭТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике аденомы гипофиза и физиологического накопления 18F-ФДГ в нормальной ткани гипофиза. В исследовании Seung Hyup Hyun с соавторами [Seung Hyup Hyun, Joon Young Choi, Kyung-Han Lee, Incidental Focal 18F-FDG Uptake in the Pituitary Gland: Clinical Significance and Differential Diagnostic Criteria. J Nucl Med 2011; 52:547-550] представлена наиболее репрезентативная

15 группа - 71 пациент с выявленными случайно очагами гипераккумуляции 18F-ФДГ в области гипофизарной ямки. В данном исследовании авторы не ограничиваются определением значения SUVmax bw в патологическом очаге, но и рассчитывают коэффициент дифференциального накопления между патологическим очагом и референтной зоной интереса, за которую принимали область кровяного пула над

20 грудным отделом аорты. Авторам удалось установить пограничное значение коэффициента дифференциального накопления, позволяющего проводить дифференциальную диагностику между патологическим и физиологическим накоплением РФП. Существенными недостатками этого исследования является разнородность группы пациентов с очагами гипераккумуляции 18F-ФДГ в гипофизе: метастазы

25 опухолей различных локализаций, лимфома, аденомы гипофиза, подтвержденные результатами МРТ. Кроме того, гистологическая верификация патологических образований гипофиза была выполнена только у 9 из 71 пациентов. О физиологической природе гипераккумуляции РФП в гипофизе авторы сделали вывод на основании снижения уровня захвата 18F-ФДГ при повторном ПЭТ сканировании. Однако, как

30 утверждают сами авторы, и аденома гипофиза может уменьшаться вследствие естественного хода заболевания, что закономерно приведет к снижению накопления РФП в патологическом очаге. Также в исследовании не уделялось внимание сведениям о гиперпродукции гормонов. Таким образом, результаты настоящей статьи не могут быть применимы для диагностики (визуализации) МРТ-негативных АКТГ-

35 продуцирующих аденом гипофиза. Следует отметить, что исследование было ретроспективным и в изучаемую группу включали пациентов с различной онкологической патологией, которым ПЭТ с 18F-ФДГ выполнялось с целью диагностики злокачественных опухолей различных локализаций и область гипофизарной ямки случайно попадала в зону ПЭТ сканирования. В тоже время, зона грудной клетки

40 входила в обязательный стандарт ПЭТ исследования. По этой причине в качестве референтной области был выбран грудной отдел аорты. Сравнение накопления РФП в патологическом очаге с референтными областями является стандартным приемом в радиологической практике, при этом чрезвычайно важен выбор наиболее оптимальной зоны интереса, в которой на уровень захвата РФП в минимальной степени оказывает

45 влияние патологическое состояние пациента.

В заявленном изобретении выбор метода ПЭТ-КТ для поиска МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза обусловлен предположением, что, несмотря на сходную по МРТ-характеристикам структуру и небольшой размер, АКТГ-

продуцирующие аденомы обладают более высокой метаболической активностью по сравнению с окружающими клетками нормального гипофиза. Поэтому клетки аденомы гипофиза более активно накапливают 18F-ФДГ при ПЭТ-КТ. Таким образом, МРТ-негативные АКТГ-продуцирующие аденомы гипофиза могут быть визуализированы при помощи этого метода. Предлагаемый метод оценки полученного результата, а именно введение порогового значения КДН, позволяет повысить точность и чувствительность способа, провести дифференциальную диагностику между АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза и физиологическим накоплением 18F-ФДГ.

При исследовании метаболизма структур головного мозга мы ограничивались сканированием головы, а в качестве референтных областей использовали структуры, входящие в зону сканирования: кору головного мозга, белое вещество, ликвор, мозжечок, варольев мост, просветы сонных артерий, кости черепа и полости придаточных пазух. Наиболее воспроизводимые показатели захвата 18F-ФДГ были установлены именно для полостей придаточных пазух носа, а наилучшие результаты были получены при использовании в качестве референтной зоны полости клиновидной пазухи. Исследования показали, что коэффициент дифференциального накопления 18F-ФДГ в гипофизе по отношению к накоплению РФП в референтной зоне 4,5 и более свидетельствовал о наличии АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, а в случае отсутствия очага повышенного накопления РФП или значения КДН в очаге менее 4,5 - об отсутствии данных в пользу наличия АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза. Полученные результаты были верифицированы на основании морфологического исследования операционного материала.

Таким образом, заявленный способ обеспечивает высокую точность диагностики МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза.

Способ применим у пациентов с доказанной автономной эутопической гиперпродукцией АКТГ, то есть с болезнью Кушинга, у которых по данным МРТ гипофиза отсутствует визуализация аденомы гипофиза (у пациентов с МРТ-негативными АКТГ-продуцирующими аденомами гипофиза). Биохимически автономная эутопическая гиперпродукция АКТГ подтверждается методом двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия или АКТГ/пролактин нормализованного соотношения.

Способ осуществляют, например, следующим образом.

Процедуру выполняют натощак, период голодания должен быть не менее 6 часов до введения пациенту РФП. Исследование начинают с внутривенной инъекции 18F-ФДГ активностью из расчета 3,7 МБк на 1 килограмм массы тела пациента, в среднем 200-390 МБк. Через 45 минут после инъекции 18F-ФДГ начинают трансмиссионное исследование головного мозга путем выполнения низкодозной КТ, затем начинают эмиссионное ПЭТ сканирование, которое осуществляют в статическом режиме в течение 10 минут. Анализ ПЭТ-КТ совмещенных изображений реализуют по трем стандартным анатомическим осям. При выявлении очага повышенного накопления 18F-ФДГ в гипофизарной ямке турецкого седла - горячего очага, рассчитывают КДН как отношение максимального значения стандартизированного показателя накопления, нормированного на безжировую массу тела ( $SUV_{max} \text{ lbm}$ ), в горячем очаге к максимальному значению стандартизированного показателя накопления, нормированного на безжировую массу тела, в референтной зоне интереса, построенной над полостью клиновидной пазухи, а в случае воспаления ее слизистой оболочки или наличия в ней объемных образований, над любой другой здоровой придаточной пазухой носа. При значении КДН более 4,5 диагностируют АКТГ-продуцирующую аденому

гипофиза, а в случае отсутствия горячего очага или значения КДН в очаге- менее 4,5 - делают заключение об отсутствии данных в пользу наличия АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза.

Сущность способа подтверждается следующими примерами.

- 5 1. Пациентка Ж., 1959 г.р., обследована в отделении ПЭТ. Диагноз: Болезнь Иценко-Кушинга, рецидив. Трансфеноидальное эндоскопическое удаление АКТГ-продуцирующей микроаденомы гипофиза в 2010 г. Синдром «пустого» турецкого седла. Из анамнеза: диагноз болезни Иценко-Кушинга установлен в 2010 году, тогда же было выполнено трансфеноидальное эндоскопическое удаление микроаденомы гипофиза
- 10 (размеры образования 8×5×3 мм). В 2014 году при гормональном обследовании был доказан рецидив гиперкортицизма. Однако при МРТ были выявлены признаки вторичного «пустого» турецкого седла, признаков рецидива образования гипофиза не выявлено. Пациентке была рекомендована терапия блокаторами стероидогенеза (кетоконазол). В 2016 году пациентка была повторно обследована в эндокринном
- 15 отделении после отмены кетоконазола. Была подтверждена персистенция АКТГ-зависимого гиперкортицизма. При повторной МРТ признаки вторичного «пустого» турецкого седла, аденома гипофиза выявлена не была. С целью подтверждения эутопической гиперпродукции АКТГ пациентке была выполнена катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов, по результатам которой был подтвержден
- 20 рецидив болезни Кушинга. В связи с полученными данными, с целью поиска микроаденомы гипофиза пациентке была выполнена ПЭТ-КТ головного мозга с 18F-ФДГ для уточнения локализации очага гиперпродукции АКТГ в гипофизе. На серии ПЭТ-КТ томограмм хиазмально-селлярной области внутри гипофизарной ямки турецкого седла визуализировался очаг повышенного накопления РФП овальной
- 25 округлой формы, плотно прилежащий к спинке турецкого седла на совмещенных ПЭТ-КТ изображениях, со скинтиграфическими размерами 2,7×4,3 мм. Коэффициент дифференциального накопления, рассчитанный как отношение SUVmax, нормированного на безжировую массу тела, в горячем очаге к SUVmax, нормированного на безжировую массу тела, в референтной зоне интереса, построенной над полостью
- 30 клиновидной пазухи, составил 5,2. Это позволило установить и локализовать очаг гиперпродукции АКТГ - аденому. Учитывая данные обследования, а также результаты ПЭТ-КТ головного мозга с 18F-ФДГ, пациентка была проконсультирована нейрохирургом, определены показания к повторной аденомэктомии. Было выполнено
- 35 эндоскопическое трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. При иммуногистохимическом исследовании операционного материала выявлена диффузная интенсивная экспрессия АКТГ опухолевыми клетками, что подтвердило диагноз АКТГ продуцирующей аденомы гипофиза.

2. Пациент П., 1984 г.р. Из анамнеза известно: АКТГ-эктопический синдром диагностирован в 2007 г, при обследовании был выявлен источник гиперпродукции
- 40 АКТГ - образование нижней доли левого легкого. В 2007 г. проведено оперативное лечение в объеме субтотальной атипичной резекции нижней доли левого легкого (опухоль 1,5 см в диаметре), гистологическое исследование препарата - перибронхиальный карциноид с инвазией в сосуды. После оперативного лечения пациент отмечал обратное развитие проявлений гиперкортицизма. Ухудшение самочувствия в
- 45 2014 г., когда у пациента вновь появились клинические симптомы гиперкортицизма. При гормональном обследовании рецидив гиперкортицизма был подтвержден. По результатам МРТ головного мозга данных за изменения гипофиза не обнаружено. Было выполнено МСКТ органов грудной и брюшной полости - рецидив или метастазы

нейроэндокринной опухоли легкого выявить не удалось, признаков патологии органов брюшной полости также не было выявлено. В 2016 году в связи с прогрессированием проявлений гиперкортицизма, неэффективностью медикаментозной терапии выполнена двухсторонняя адреналэктомия. Инициирована заместительная гормональная терапия кортикостероидами. С целью поиска рецидива первичного очага и метастазов карциноида, пациенту выполнена ПЭТ-КТ всего тела с 18F-ФДГ с включением в область сканирования головного мозга. На серии ПЭТ-КТ томограмм хиазмально-селлярной области отмечается минимальное накопление РФП в ткани гипофиза. КДН, рассчитанный как отношение  $SUV_{max}$ , нормированного на безжировую массу тела, в горячем очаге к  $SUV_{max}$ , нормированного на безжировую массу тела, в референтной зоне интереса, построенной над полостью клиновидной пазухи, составил 3,1. Это, с одной стороны подтвердило отсутствие АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, а с другой позволило продемонстрировать, что гиперплазия нормальных клеток гипофиза, секретирующих АКТГ, развивающаяся после двухсторонней адреналэктомии, не сопровождается повышением КДН до значений, превышающих 4,5. В то же время, по данным ПЭТ-КТ органов грудной клетки с 18F-ФДГ был диагностирован метастаз карциноида левого бронха в параэзофагеальный лимфатический узел.

3. Пациентка Щ., 1967 г.р. Диагноз: Феохромоцитома левого надпочечника с гиперпродукцией АКТГ. АКТГ- эктопический синдром. Образование правого надпочечника.

Из анамнеза: В 2013 г. стала отмечать общую слабость, повышение артериального давления максимально до 150/100 мм рт. ст., впервые выявлена гипергликемия до 8 ммоль/л. Резкое ухудшение самочувствия отмечает с июня 2017 г., была госпитализирована в связи с повышением АД до 240/100 мм рт. ст. и выраженной слабостью. При обследовании выявлен АКТГ-зависимый гиперкортицизм, а также повышение метанефринов в суточной моче. Для дообследования и лечения пациентка была госпитализирована в клинику, где была выполнена КТ брюшной полости и забрюшинного пространства, получены данные о наличии образований обоих надпочечников с четким неровным контуром, в правом надпочечнике: 5,7×3,1×2,8 см, в левом: 4,4×2,9×2,4 см. С целью уточнения источника гиперпродукции АКТГ и невозможностью выполнения МРТ гипофиза в связи с эндопротезами обоих тазобедренных суставов, были выполнены ПЭТ-КТ головного мозга с 18F-ФДГ и катетеризация пещеристых и нижних -каменистых синусов. На серии ПЭТ-КТ томограмм хиазмально-селлярной области выявлено минимальное накопление РФП в ткани гипофиза, коэффициент дифференциального накопления, рассчитанный как отношение  $SUV_{max}$ , нормированного на безжировую массу тела, в горячем очаге к  $SUV_{max}$ , нормированного на безжировую массу тела, в референтной зоне интереса, построенной над полостью клиновидной пазухи, составил 2,71.

Таким образом, были получены данные в пользу эктопической продукции АКТГ, которые были подтверждены результатами катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов. С целью поиска источника гиперпродукции АКТГ была выполнена ПЭТ-КТ всего тела с 18F-ФДГ. На серии ПЭТ-КТ томограмм органов брюшной полости и забрюшинного пространства были выявлены образования обоих надпочечников: метаболически неактивное образование правого надпочечника и многоузловое образование левого надпочечника размером, характеризующееся высоким захватом 18F-ФДГ. Также была выполнена ОФЭКТ всего тела 1231-МИБГ, которая выявила гиперфиксацию РФП в новообразовании левого надпочечника, что подтвердило феохромоцитому. Учитывая результаты комплексного обследования, был установлен

диагноз феохромоцитомы левого надпочечника с эктопической продукцией АКТГ, рекомендовано и проведено хирургическое лечение: левосторонняя адреналэктомия. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях был установлен диагноз феохромоцитомы с диффузной экспрессией АКТГ.

По заявленному способу проведено обследование 19 пациентам с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом и отсутствием признаков аденомы гипофиза по данным МРТ: у 13 пациентов диагностирована МРТ-негативная АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза, в одном случае КДН был меньше 4,5, хотя по данным катетеризации пещеристых и нижних каменистых синусов у пациентки гиперкортицизм центрального генеза, в связи с этим была рекомендована консервативная терапия и наблюдение, у 5 пациентов подтвержден диагноз эктопической АКТГ-продуцирующей опухоли. 11 из 13 пациентов с МРТ-негативной АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза, выявленной по данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, выполнено трансфеноидальное микрохирургическое удаление опухоли с последующей ее гистологической верификацией (двое пациентов отказались от оперативного лечения). В 100% прооперированных случаев диагноз был подтвержден. Пациентам с эктопической АКТГ-продуцирующей опухолью было рекомендовано хирургическое лечение.

Предлагаемый способ по сравнению с известными имеет ряд преимуществ, среди которых наиболее значимыми является высокая точность в определении локализации МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза, а также неинвазивность процедуры. ПЭТ-КТ головного мозга с 18F-ФДГ позволяет визуализировать МРТ-негативные АКТГ-продуцирующие аденомы гипофиза, что дает возможность улучшить результаты трансфеноидальной хирургии, т.к. визуализация аденомы гипофиза до операции увеличивает вероятность ее удаления и достижения ремиссии гиперкортицизма.

#### (57) Формула изобретения

Способ диагностики МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза, включающий проведение позитронно-эмиссионной томографии гипоталамо-селлярной области с радиофармацевтическим препаратом (РФП) – 18F-фтордезоксиглюкозой, отличающийся тем, что проводят совмещенную позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию (ПЭТ-КТ), при наличии очага повышенного накопления РФП в области гипофизарной ямки турецкого седла рассчитывают коэффициент дифференциального накопления (КДН) как отношение максимального значения стандартного показателя накопления, нормированного на безжировую массу тела, в очаге повышенного накопления РФП к максимальному значению стандартного показателя накопления, нормированного на безжировую массу тела, в референтной зоне интереса, построенной в полости здоровой клиновидной пазухи носа, и при значении КДН 4,5 и более диагностируют АКТГ-продуцирующую аденому гипофиза.