

Достижения в лечении болезни Иценко-Кушинга

Марова Е.И.

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) представляет собой тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарного генеза, обусловленное наличием опухоли гипофиза или гиперплазией аденоматозных клеток, секретирующих повышенное количество адренокортикотропного гормона (АКТГ), увеличением продукции гормонов корой надпочечника с развитием клинической картины гиперкортицизма.

За последнее время изменились подходы к диагностике и **лечению болезни** Иценко-Кушинга. Это связано с внедрением новых и современных методов визуализации гипофиза и надпочечников [4, 11], таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). С применением этих современных методов топической диагностики появилась возможность не только определить на ранних стадиях заболевания наличие опухоли гипофиза, но и установить ее точную локализацию, размеры, направление роста, взаимоотношение с окружающими тканями, то есть провести точную топическую диагностику и выбрать оптимальный метод патогенетического **лечения** в каждом конкретном случае [3, 7].

Лечение болезни Иценко-Кушинга представляет собой сложную проблему, эффективное решение которой зависит от точности диагностики, правильной оценки активности гиперкортицизма и тяжести заболевания, а также от индивидуального подхода к выбору методов **лечения** [6, 12, 16].

Цель **лечения** больных с **болезнью** Иценко-Кушинга - обратное развитие клинических симптомов заболевания, нормализация уровня кортизола и АКТГ в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормализация уровня кортизола в суточной моче.

За полную ремиссию надо принимать стойкое исчезновение клинических и гормональных признаков гиперкортицизма.

Если у пациента повторно развивается клиническая и гормональная картина гиперкортицизма, как минимум, через 6 месяцев после полной ремиссии заболевания и имеется продолженный рост аденомы гипофиза, то это состояние мы считаем рецидивом.

К основным факторам, определяющим выбор метода лечения, относятся размер и характер роста аденомы гипофиза по данным КТ или МРТ, тяжесть заболевания, возраст больного, наличие тяжелых сопутствующих осложнений, а также желание пациента.

Основными методами лечения БИК считается нейрохирургическое лечение и лучевая терапия (протонотерапия, дистанционная g-терапия).

Методы лечения **болезни** Иценко-Кушинга

1. Хирургическое лечение:

- а) трансфеноидальная аденомэктомия (самостоятельный метод патогенетической терапии);
- б) адrenaлэктомия (одно- или двусторонняя; используется только в комбинации с лучевой терапией).

2. Лучевая терапия:

- а) протонотерапия-радиохирургия (самостоятельный метод или в комбинации с адrenaлэктомией);
- б) g-терапия (используется как дополнение к аденомэктомии при неполном удалении опухоли, продолженном росте, атипии клеток и наличии митозов в удаленной аденоме).

В настоящее время широко используются два основных метода лечения - нейрохирургический метод и лучевая терапия [1, 5-8]. Нейрохирургическая аденомэктомия чаще всего используется, как самостоятельный метод лечения. Облучение гипофиза протонным пучком, так называемая радиохирургия, может использоваться, как самостоятельный метод лечения или в комбинации с адrenaлэктомией.

При решении вопроса о выборе метода лечения учитывается визуализация опухоли гипофиза по МРТ и КТ, а также тяжесть заболевания.

Хирургические методы лечения

Трансфеноидальная аденомэктомия

Внедрение в клиническую эндокринологию трансфеноидальной микрохирургии открыло новую эру в лечении такого тяжелого заболевания, как **болезнь** Иценко-Кушинга. В настоящее время во всем мире как первичному методу выбора лечения болезни Иценко-Кушинга при наличии аденомы гипофиза предпочтение отдается микрохирургической операции [1, 3, 6-10]. Главным преимуществом оперативного вмешательства является быстрое наступление эффекта в случае радикальной операции.

Однако результаты оперативного вмешательства, по мнению большинства авторов, зависят от размеров и характера распространения опухоли, интраоперационного гормонального анализа и контроля МРТ, а также от опыта хирурга [7].

Анализируя результаты аденомэктомии, большинство авторов сделали выводы, что противопоказанием к аденомэктомии могут служить только тяжелые сопутствующие заболевания, имеющие плохой прогноз [6-9]. По их мнению, аденомэктомия у больных с болезнью Иценко-Кушинга может быть проведена повторно в любые сроки после проведенного ранее нейрохирургического вмешательства, при рецидиве опухоли гипофиза.

Начиная с середины 90-х годов XX века, в нашей стране транссфеноидальная аденомэктомия у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга стала проводиться в НИИ нейрохирургии им. Бурденко (зав. отделением, д.м.н. Б.А. Кадашев), а в последнее время и в хирургическом отделении ЭНЦ РАМН (зав. отделением, д.м.н, проф. Н.С. Кузнецов).

В отделении нейроэндокринологии ЭНЦ (зав. отделением, д.м.н., проф. Е.И. Марова) к.м.н С.Д. Араповой проведен анализ ранних и отдаленных результатов транссфеноидальной аденомэктомии у 77 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, которые были прооперированы в этих центрах. Период наблюдения составил от 1 года до 12 лет (средний срок наблюдения 7,5 лет).

До проведения нейрохирургической операции все больные были обследованы в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ, где был верифицирован диагноз болезни Иценко-Кушинга на основании КТ или МРТ гипофиза и надпочечников, показателей ритма секреции АКТГ и кортизола в плазме крови, определения экскреции свободного кортизола в суточной моче и результатов дифференциально-диагностических тестов.

Показанием к аденомэктомии являлась четко локализованная по МРТ и КТ опухоль гипофиза. В отделении нейроэндокринологии для оценки эффективности аденомэктомии был разработан алгоритм обследования:

- Исследование ритма секреции АКТГ и кортизола в плазме крови в ранний послеоперационный период (7-10 дней). При клинических и гормональных признаках гипокортицизма назначается заместительная гормональная терапия (глюкокортикоиды и минералокортикоиды в индивидуальных дозах).
- Обследование через 6 месяцев после операции для оценки ремиссии заболевания (определение ритма секреции кортизола и АКТГ, исследование суточной экскреции кортизола в суточной моче и проведение малой пробы с дексаметазоном).
- Проба по Зимницкому (для исключения послеоперационного несахарного диабета).

По нашим данным, уже через 7-10 дней у подавляющего большинства больных после успешно проведенной операции отмечается улучшение самочувствия, уменьшение аппетита, головных болей и некоторый регресс основных симптомов гиперкортицизма (снижение АД, побледнение стрий, снижение массы тела), а также снижение уровня кортизола в плазме крови и экскреции кортизола в суточной моче.

Развитие в первые дни после операции клинической и гормональной картины гипокортицизма служит хорошим прогностическим признаком радикально проведенной операции, но окончательная оценка эффективности аденомэктомии проводится не раньше чем, через 6 месяцев после операции.

Как правило, больные хорошо переносят нейрохирургическое вмешательство. По данным литературы, летальность при нейрохирургической операции у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга составляет 0-1,9%, а количество осложнений колеблется от 14 до 22% [7,8,10]. К ним относятся кровоизлияние в кавернозный синус или его повреждение, назальная ликворея, менингит, гайморит, несахарный диабет. По нашим данным послеоперационные осложнения наблюдались у 18% пациентов (в виде несахарного диабета и назальной ликвореи).

Анализ полученных нами данных показал, что через 6 месяцев (рис. 1) после успешно проведенной операции у 64 больных (83%) была отмечена клинко-гормональная ремиссия заболевания. У 8% пациентов полной ремиссии отмечено не было, но у них наблюдалось клиническое улучшение состояния, которое сопровождалось снижением уровня кортизола в плазме крови и суточной моче, (по сравнению с их уровнями до операции). Их состояние было расценено как улучшение. Нейрохирургическая операция у 9% пациентов оказалась неэффективной, у них не было отмечено снижения уровня кортизола и АКТГ по сравнению с их уровнем до операции. Этим пациентам в связи с отсутствием эффекта от нейрохирургической операции были применены другие методы лечения (лучевая терапия, адrenaлэктомия).

Через год после аденомэктомии у всех 64 пациентов сохранялась клинко-гормональная ремиссия заболевания (фото 1). Таким образом, наши данные аналогичны результатам, опубликованным в литературе (80-85%) по анализу эффективности аденомэктомии при болезни Иценко-Кушинга [7,8,10].

Все пациенты с болезнью Иценко-Кушинга после аденомэктомии нуждаются в ежегодном мониторинговании, т.к. кортикотропиномы имеют склонность к рецидивированию. При ежегодном мониторинговании необходимо

использовать следующий алгоритм обследования: определение ритма секреции АКТГ и кортизола в плазме крови, определение малой пробы с дексаметазоном и МТР головного мозга и надпочечников. Известно, что при активной фазе заболевания у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к кортикостероидам (дексаметазону). До операции у всех больных снижение содержания в плазме крови кортизола после приема 1 мг дексаметазона не наблюдалось [3]. После успешно проведенной операции у всех больных, находившихся в ремиссии заболевания, исходный уровень кортизола был в пределах нормы, а результаты теста были, как у здоровых лиц (отмечалось снижение уровня кортизола более чем на 50% от исходного уровня), а при отсутствии ремиссии заболевания тест был отрицательный. Мы рекомендуем использовать малый тест с дексаметазоном после удаления опухоли у больных болезнью Иценко-Кушинга с целью прогнозирования или выявления раннего рецидива заболевания.

В нашем исследовании при 12-летнем сроке наблюдения (средний срок наблюдения 7,5 лет) было показано, что у 14 из 64 пациентов (21,5%) в различные сроки после операции развился рецидив заболевания, а у 78,5% сохраняется длительная ремиссия заболевания. Наши данные согласуются с ретроспективными многоцентровыми исследованиями по эффективности аденомэктомии, проведенными в 25 европейских странах у 668 пациентов [6] (табл. 1).

Таким образом, при четко локализованной по МРТ опухоли гипофиза, независимо от ее размеров, трансфеноидальная аденомэктомия должна являться методом выбора лечения болезни Иценко-Кушинга, так как дает быстрые положительные результаты у большинства пациентов, не требует продолжительной заместительной терапии и ведет к восстановлению гипоталамо-гипофизарных взаимодействий. Этот метод не имеет противопоказаний (кроме тяжелых сопутствующих соматических заболеваний) и сопровождается небольшим количеством послеоперационных осложнений.

Адреналэктомия

Адреналэктомия относится к хирургическому методу лечения болезни Иценко-Кушинга. Говоря об адреналэктомии, мы имеем в виду тотальную одностороннюю или двустороннюю адреналэктомию. Адреналэктомия применяется только в комбинации с лучевой терапией. Она может также применяться, если аденомэктомия оказалась неэффективной.

Сочетание односторонней адреналэктомии с облучением гипофиза при средних и среднетяжелых формах болезни является достаточно эффективным методом лечения этого заболевания. При тяжелой форме заболевания и прогрессировании гиперкортицизма как первый этап лечения показана двусторонняя тотальная адреналэктомия, затем лучевая терапия для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирование роста аденомы гипофиза при отсутствии надпочечников).

Лучевая терапия

Поскольку данное заболевание обусловлено наличием АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза, то использование лучевой терапии до недавнего времени являлось основным этиопатогенетическим методом лечения БИК. Эффективность лучевой терапии связана с прямым воздействием на патологически измененный гипофиз.

Протонное облучение

В связи с низкой эффективностью γ -терапии с 1980 года в России для облучения гипофиза у больных болезнью Иценко-Кушинга стал использоваться современный вид облучения - пучком протонов. Этот современный метод лучевой терапии применяется в ЭНЦ РАМН последние 20 лет. При этом используются узкие пучки тяжелых заряженных частиц высокой энергии, а именно протонные пучки. Пучки формируются специально для медицинских целей на ускорителях элементарных частиц на синхротроне Института теоретической и экспериментальной физики, где разработан специальный стереотоксический комплекс для облучения внутричерепных мишеней. Данный метод получил название «радиоаденомэктомии» или «радиохирургии» аденом гипофиза.

По эффективности протонное облучение сравнивают с нейрохирургической операцией. Этот метод дает возможность применять достаточные для облучения кортикотропином дозы 70-90 Грей. Протонное облучение как самостоятельный метод лечения применяется при легкой и средней форме заболевания, а при среднетяжелой и тяжелой формах, для повышения эффективности, его можно комбинировать с односторонней или двусторонней адреналэктомией.

Как показал наш опыт, протонное облучение имеет ряд преимуществ по сравнению с γ -терапией. К ним можно отнести однократность сеанса облучения, высокую эффективность при отсутствии повреждения

окружающих тканей, низкий процент развития лучевых реакций (общих и местных) и осложнений в отдаленные сроки наблюдений, а также возможность повторного облучения при недостаточном эффекте от предыдущего сеанса облучения.

В отделении нейроэндокринологии ЭНЦ накоплен большой опыт по лечению БИК с помощью протонного облучения аденомы гипофиза [5]. Проанализированы отдаленные результаты свыше 500 больных, получивших протонное облучение. Протонотерапия проводилась на синхротроне Института теоретической и экспериментальной физики радиологами ЭНЦ к.м.н Л.К. Кирпатовской и О.В. Манченко.

Показанием к облучению протонным пучком служило наличие аденомы гипофиза менее 15 мм в диаметре по данным КТ или МРТ или гиперплазия аденоматозных клеток. Облучение протоном можно использовать повторно у больных БИК, если эффекта от предыдущего курса получено не было. Противопоказанием к проведению протонотерапии служило увеличение размеров аденомы гипофиза более 15 мм в диаметре, экстраселлярное (супра- и выраженное параселлярное) расположение опухоли, признаки «пустого» турецкого седла или кистозной аденомы по данным КТ или МРТ. К относительным противопоказаниям к этому виду лечения следует отнести возраст больных моложе 8 лет или старше 60 лет.

Эффективность протонотерапии оценивалась как по данным клинического обследования, так и по гормональным показателям и данным КГ или МРТ головного мозга и надпочечников. Максимальный срок наблюдения - 20 лет [5].

По нашим данным, влияние облучения на клиническое течение БИК начинает проявляться уже через 4-6 месяцев. Это выражается в прекращении увеличения массы тела, снижении АД, уменьшении трофических изменений кожи. Параллельно с улучшением общего состояния отмечалось снижение экскреции свободного кортизола в суточной моче и содержания АКТГ и кортизола в плазме крови. У большей части больных полная нормализация клинических и гормональных показателей происходит обычно через 6-12 месяцев после облучения.

Таким образом, эффективность протонного облучения следует оценивать не раньше, чем через 8-12 месяцев после облучения. В настоящее время установлено, что перед протонотерапией необходимо снизить уровень кортизола у пациентов желательнее до нормальных значений, так как это повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к облучению и сокращает срок наступления ремиссии заболевания. В зависимости от степени тяжести заболевания перед облучением больным проводилась односторонняя адреналэктомия или назначались препараты, блокирующие стероидогенез в надпочечниках.

Как показал анализ результатов протонотерапии, проведенный в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ (рис. 2), эффективность протонотерапии, как самостоятельного метода лечения БИК у пациентов молодого возраста и с легким течением заболевания, может достигать 96%. При средних и среднетяжелых формах она достигает 83% в комбинации с односторонней адреналэктомией или медикаментозными средствами (блокаторы стероидогенеза, агонисты дофамина). При комбинированном лечении адреналэктомия должна проводиться как первый этап, так как это способствует сокращению срока наступления ремиссии.

Таким образом, эффективность протонотерапии выше, чем от g-терапии, однако она также не приводит к быстрой ремиссии заболевания. Эффективность протонотерапии должна оцениваться не раньше чем через 6-8 месяцев после облучения, а максимальный срок наступления ремиссии - 1,5-2 года. У части больных в отдаленные сроки после облучения (в 4-10% случаев) могут развиваться ряд осложнений - гипотиреоз (7%), гипогонадизм (11%), СТГ-недостаточность (17%).

В настоящее время протонное облучение гипофиза из лучевой терапии является наиболее эффективным методом при болезни Иценко-Кушинга. В зависимости от тяжести заболевания этот вид лучевой терапии может использоваться, как самостоятельный метод лечения, либо в комбинации с адреналэктомией или медикаментозной терапией. Протонотерапия как самостоятельный метод лечения БИК имеет преимущества у больных молодого возраста с микроаденомой гипофиза и легким течением заболевания (фото 2).

Таким образом, результаты протонотерапии (радиохирургии) при болезни Иценко-Кушинга как с доказанной на МРТ или КТ опухолью гипофиза, так и без ее верификации этими методами, сопоставимы по эффективности с результатами хирургической трансфеноидальной аденомэктомии [5,9].

g-терапия

До начала 80-годов с целью лучевой терапии при болезни Иценко-Кушинга использовалась g-терапия. Облучение гипоталамо-гипофизарной области проводилось с помощью g-аппарата, в котором источником ионизирующего излучения являлся кобальт (Co-60). Облучение проводится ротационно-статическим методом с двух височных встречных полей. Облучение обычно проводят 5 дней в неделю ежедневно фракционными

дозами по 150-180 рад. Суммарная доза облучения при болезни Иценко-Кушинга составляет 4500-500 рад. g-терапия, в зависимости от тяжести заболевания, применялась и как самостоятельный метод лечения, и в комбинации с адреналэктомией (односторонней или двусторонней).

Однако анализ отдаленных результатов g-терапии у больных болезнью Иценко-Кушинга, проведенный ЭНЦ (рис. 3), показал, что ремиссия заболевания наступает только у 66% больных, причем очень часто при этом были отмечены ранние и поздние постлучевые осложнения. К недостаткам этого вида лучевой терапии можно также отнести длительность курса облучения (20-25 сеансов), медленное развитие лечебного эффекта (1,5-2 года), сравнительно низкую эффективность и постлучевые осложнения.

Таким образом, g-терапия не приводит к быстрому и стойкому терапевтическому эффекту и вызывает относительно большое количество серьезных осложнений (лучевой некроз головного мозга, лучевое повреждение хиазмы и зрительных нервов, пангипопитуитаризм и т.д.).

В настоящее время g-терапия имеет ограниченное применение как самостоятельный метод лечения при болезни Иценко-Кушинга. При наличии аденомы гипофиза предпочтение отдается транссфеноидальной аденомэктомии и облучению пучком протона. Однако g-терапия применяется в настоящее время в качестве дополнительного метода, если по техническим причинам не удастся радикально удалить опухоль. g-терапия также используется в случае продолженного роста опухоли гипофиза, если нейрохирургическая операция или протонотерапия не показаны. Она также используется при наличии в гистологическом препарате удаленной аденомы признаков микроинвазии опухоли, клеточной атипии и большого количества митозов.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия блокаторами стероидогенеза не является основным методом лечения болезни Иценко-Кушинга. Наш опыт показывает, что начинать лечение БИК с медикаментозной терапии не следует. Она должна применяться только как подготовка к основным методам лечения или после них, для сокращения сроков наступления ремиссии.

К фармакологическим препаратам, применяемым для лечения БИК, относятся блокаторы биосинтеза стероидов в надпочечниках. К ним относятся производные аминоклоротетимида (мамамит, ориметен, средняя суточная доза 750 мг/сутки), производные кетоконазола (средняя суточная доза 400-600 мг/сутки) и производные пара-хлорфенила (хлоритан, о.р.-ДДД в дозе 3-5 г в сутки).

Принципы медикаментозной терапии блокаторами биосинтеза гормонов коры надпочечника следующие. Сначала надо определить переносимость препарата и только после этого начинать лечение. Мы рекомендуем начинать лечение с максимальных доз. На фоне приема препарата необходимо осуществлять контроль за содержанием кортизола в крови и суточной моче не реже чем один раз в 10-14 дней, и в зависимости от уровня снижения кортизола в каждом конкретном случае подбирают поддерживающую дозу препарата.

Считается, что комбинированная терапия кетоконазолом и аминоклоротетимидом приводит к значительному снижению функции надпочечников у больных с БИК.

Терапию препаратами, блокирующими биосинтез стероидов в надпочечниках, иногда сочетают с назначением препаратов центрального действия, подавляющих секрецию АКТГ.

Длительность медикаментозной терапии зависит от поставленных целей. Это может быть подготовка к основному виду лечения БИК - аденомэктомии, адреналэктомии, лучевой терапии. Медикаментозная терапия используется и как дополнение после лучевой терапии для **достижения** более быстрой компенсации обменных нарушений, так как эффект от этого вида лечения отсрочен на 6-12 месяцев. Назначение блокаторов функции коры надпочечников в качестве предоперационной подготовки улучшает течение послеоперационного периода.

Анализ результатов выбора

основных методов лечения БИК

Сравнительный анализ результатов основных методов лечения такой тяжелой патологии, как болезни Иценко-Кушинга показал, что каждый метод имеет показания и противопоказания в той или иной конкретной клинической ситуации. При четко диагностированной на МРТ (или КТ) опухоли гипофиза, независимо от ее размеров, лечение следует начинать с первичной селективной микрохирургической аденомэктомии гипофиза в специализированной нейрохирургической клинике. Однако у лиц молодого возраста (10-25 лет) при легкой форме БИК и микроаденоме гипофиза лечение можно начинать с проведения протонного облучения гипофиза, т.к. у этих пациентов наблюдается высокая эффективность от этого вида лечения (до 96%). С протонотерапии следует начинать также при отсутствии четких МРТ (или КТ) данных у больных за

наличие опухоли гипофиза независимо от тяжести заболевания, но при этом надо полностью исключить АКТГ-эктопированный синдром. При БИК легкой формы протонотерапия используется как самостоятельный метод лечения, а при средней и среднетяжелой формах в комбинации с адrenaлэктомией. g-терапию мы рекомендуем проводить при неблагоприятном гистологическом результате после нейрохирургической операции (наличие в препарате признаков микроинвазии, клеточной атипии и большого количества митозов) или неполном удалении опухоли.

Прогноз лечения болезни

Иценко-Кушинга

Прогноз лечения болезни Иценко-Кушинга зависит от длительности, тяжести заболевания и выраженности гиперкортицизма. Ранняя диагностика заболевания улучшает прогноз. При небольшой длительности заболевания, легкой форме и возрасте до 30 лет прогноз благоприятный. После успешного лечения наблюдается выздоровление. У больных со средней формой заболевания и нерезко выраженными осложнениями также может наступить выздоровление, если рано и правильно начато лечение. У больных со среднетяжелой формой и длительным течением заболевания после нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой функции часто остаются необратимые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушения углеводного обмена и остеопороз. При крайне тяжелой форме, в случае проведения двусторонней адrenaлэктомии, у больных развивается хроническая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Литература

1. Арапова С.Д., Марова Е.И., Трунин ЮК и др. Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга // Материалы 1У Всероссийского конгресса эндокринологов, Санкт-Петербург, 2001, стр 430.
2. Арапова С.Д. Проба с дексаметазоном в оценке функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы // Врач, 2002, №7, стр. 33-34.
3. Арапова С.Д., Марова Е.И., Трунин ЮК и др. Результаты трансфеноидальной аденомэктомии при болезни Иценко-Кушинга. // Материалы конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии, М., 2003, стр 139-148.
4. Нейроэндокринология. Клинические очерки. // Под редакцией Маровой Е.И.- Ярославль., 1999.- стр
5. Anggard A, Hoybye C. Transsphenoidal surgery in Cushing's disease: 10 years experience from 34 consecutive cases. // Official J. Pituitary.-2000.-Vol.3, №3-P.25.
6. Bochicchio G. Transsphenoidal surgery in Cushing's disease // J. Clin. Endocrin. And Metab/ -1995. Vol 8, №11-P.3114-3120..
7. Chee G.H, Mathias D.B, Games R.A. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? // Clin. Endocrin.-2001.-Vol. 54.-P 617-626.
8. Hermus Ad.R. Early assessment of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. // Clin. Endocrin.-1997.-Vol. 47.-P 151-152..
9. Mampalam T.J, Gittoes N.B., Wilson C.B. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. A report of 216 cases. // Ann Intern. Med.- 1998.- Vol.109, №2-P.211.
10. Mahmoud-Ahmed Ashraf S., Suh John H. Radiation therapy for Cushing's disease/ A review. // Pituitary,-2002, Vol 5, №3-P.175-180/.
11. McCance D.R, Besser M., Atkinson A. V. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. // Clin. Endocrin.-1996.-Vol. 44.-P 1-6.