

Хирургическое лечение больных с болезнью Иценко-Кушинга

Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Мельниченко Г.А.,
Марова Е.И., Воронцов А.В., Владимиров В.П., Колесникова Г.С.

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологии

Болезнь Иценко-Кушинга является редким и тяжелым нейроэндокринным заболеванием, причиной которого, в большинстве случаев, является аденома гипофиза, развивающаяся из адренкортикотропных клеток. Это, в свою очередь, приводит к повышенной выработке адренкортикотропного гормона (АКТГ), с последующей активацией коры надпочечников и развитием гиперкортицизма с соответствующей клинической и лабораторной картиной [5, 8, 11]. Впервые заболевание было описано в 1912 г. американским нейрохирургом Г. Кушингом и впоследствии независимо от него в 1924 г. русским неврологом Н.М. Иценко.

В настоящее время существует два патогенетических метода лечения БИК: хирургический (трансназальное или транскраниальное удаление опухоли) и лучевой (протоно-терапия, «гамма-нож» и др.). По данным разных авторов [4, 9, 10] эффективность этих методов сопоставима друг с другом и достигает порядка 80–90%. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, показания и противопоказания. Так, например, при наличии аденомы гипофиза отдается предпочтение хирургическому методу лечения, а при ее отсутствии – лучевому [2, 3].

Современный уровень развития микрохирургической техники, в частности развитие эндоскопии, позволил в значительной степени повысить эффективность оперативного вмешательства, практически свести к нулю число серьезных осложнений и летальных исходов, а также минимизировать частоту развития таких осложнений, как несахарный диабет, пангипопитуитаризм, назальная ликворея и др.

Целью настоящей работы являлось изучение эффективности трансфеноидального метода с использованием микроскопической и эндоскопической техники в Эндокринологическом научном центре ФГУ «Росмедтехнологий».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с октября 2004 года по май 2007 года в ГУ ЭНЦ РАМН (с апреля 2007 г. ФГУ ЭНЦ «Росмедтехнологий») было прооперировано 70 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, из них женщины составили подавляющее большинство 96% (67 набл.), мужчины 4% (3 набл.).

Средняя продолжительность заболевания была около 4 лет. Возраст пациентов колебался от 17 до 58 лет (медиана составила – 35). Всем больным проводилось предоперационное обследование по схеме, принятой в отделении нейроэндокринологии. Данная схема включает в себя исследование секреции АКТГ и кортизола (в 8.00 и 23.00) в сыворотке крови, определение их суточного ритма, а также исследование уровня свободного кортизола в суточной моче, проведение малой и большой дексаметазоновых проб.

У всех пациентов на МРТ и/или КТ головного мозга была выявлена аденома гипофиза. Все больные оперированы первично трансназальным доступом под сбалансированной многокомпонентной анестезией с искусственной вентиляцией легких. При этом с использованием эндоскопической техники было оперировано 39 (55%) пациентов, с использованием микроскопа – 31 (45%) пациент. Всем было произведено тотальное и субтотальное удаление аденомы гипофиза. В подавляющем большинстве наблюдений – 69 (99%) – опухоль имела мягкую консистенцию. В 4 случаях (6%) отмечалось наличие кист.

В таблице № 1 представлено распределение аденом гипофиза по размеру, согласно классификации, в основу которой положена классификация, ранее разработанная в ИНХ им. Н.Н.Бурденко [1].

Таблица № 1

Размеры кортикотропиномы	Количество	%
Микроаденомы (до 10 мм в диаметре)	48	69
Небольшие (11–25 мм в диаметре)	19	27
Средние (26–35 мм в диаметре)	3	4

В 63 наблюдениях (90%) опухоль располагалась эндоселлярно, у 7 (10%) пациентов отмечался экстраселлярный рост в одном или более направлениях. Так, инвазия в кавернозный синус отмечена в 5 (7%) наблюдениях, инфраселлярный рост в 2 (3%), супраселлярное распространение опухоли отмечалось в 2 (3%) наблюдениях.

Оценку клинико-гормональных показателей проводили на 5–7 сутки после операции, а так же через 6, 12, 24 месяцев лечения. Определение содержания гормонов в сыворотке крови и свободного кортизола в суточной моче определяли радио-иммунологическим методом в лаборатории гормонального анализа.

Обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ «Statistica» версия 6.0.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Удаление опухоли при помощи микроскопа производилось в положении больного полусидя, с поворотом головы больного в сторону хирурга на 15–20 градусов. Перед операцией эндолумбально вводилось 2–4 мл воздуха для верификации верхнего полюса новообразования и базальных цистерн головного мозга под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП).

На этапе хирургического доступа производилось пересечение носовой перегородки в задних ее отделах, отступив 1–2 см от передней стенки пазухи основной кости, с предварительным рассечением слизистой оболочки медиальной стенки носовой полости на том же уровне. После рассечения слизистой и смещения носовой перегородки латерально устанавливался носовой порт и производилась трепанация передней стенки основной пазухи. При этом оставались остатки носовой перегородки и роострума, верхней и нижней части, которые являлись основными ориентирами в определении средней линии.

Следующим этапом, в зависимости от толщины и рыхлости слизистой основной пазухи, производилось тотальное или частичное ее удаление, затем осуществлялась трепанация дна турецкого седла. Границами трепанационного окна являлись: по бокам кавернозные синусы, снизу – горизонтальная площадка основания турецкого седла, сверху – место соединения диафрагмы с бугорком турецкого седла. После пункции и рассечения твердой мозговой оболочки и капсулы аденомы, при ее наличии, осуществлялось удаление опухоли с помощью гипофизарных ложек и кюреток разного размера, микрокусачек и аспиратора. После удаления опухоли и осуществления этапного гемостаза производилась тампонада дна турецкого седла гемостатическими материалами, осуществлялась пластика турецкого седла костным фрагментом от носовой перегородки, а при наличии ликвореи производилась дополнительная герметизация при помощи клеевых компонентов, аутожира, баллона-катетера и т.п.

На заключительном этапе после удаления носорасширителя носовая перегородка возвращалась на прежнее место, а ее слизистая оболочка прижималась с обеих сторон тонкими каркасными пленками с целью улучшения приращения слизистой к перегородке. Затем через носовые ходы в носоглотку устанавливались воздуховоды с последующей тампонадой полости носа марлевыми турундами, пропитанными синтомициновой эмульсией. Тампоны, воздуховоды и каркасные пленки удалялись на 3–5 сутки послеоперационного периода.

Стремление к тотальному селективному удалению аденомы и снижению частоты интраоперационных повреждений содержимого кавернозных синусов, зрительных нервов и диафрагмы турецкого седла обусловило в последнее время использование эндоскопической техники.

Принципиальное отличие эндоскопической методики заключается в том, что визуальный контроль в ходе операции осуществляется через эндоскоп с выведением изображения на монитор. Это требует помимо наличия специального оборудования (эндоскопическая стойка и т.д.) дополнительных хирургических навыков, отличных от навыков, используемых при операциях под микроскопом.

Преимуществами использования эндоскопа при операциях на гипофизе являются: уменьшение травматизации слизистой носовой полости, возможность панорамного обзора полости клиновидной пазухи и турецкого седла, четкой дифференциации опухолевой и нормальной ткани гипофиза, ранней диагностики и устранения ликвореи. В отличие от ограниченного тубулярного обзора микроскопа, оптическая система эндоскопа с боковым и ретроградным обзором 0°–120° позволяет осмотреть структуры, расположенные супра- и ретроселлярно, идентифицировать экстра-селлярные участки опухоли, а также радикально удалить аденому при максимальной сохранности неизменной ткани аденогипофиза.

Отсутствие необходимости назальной тампонады с соответствующим уменьшением частоты послеоперационных ос-

ложнений и болевого синдрома приводит к более быстрому выздоровлению и восстановлению трудоспособности пациентов.

Эндоскопическое удаление аденомы гипофиза проводилось в положении больного лежа на спине. Осуществлялась укладка ватников, смоченных растворами сосудосуживающих препаратов (0,1% р-р адреналина гидрохлорида, 0,05% р-р нафтизина) между средними носовыми раковинами и носовой перегородкой для уменьшения «толщины» слизистой оболочки, увеличивая тем самым «полезный» для хирурга просвет операционного канала. После экспозиции в течение 10–15 минут ватники удалялись и производилась стандартная процедура обработки полости носа антисептическими растворами («Октенисепт»). Дополнительное увеличение просвета достигалось латерализацией носовых раковин, выполняемой после проведения панорамного обзора носовой полости. При этом нужно отметить, что успешно выполненная латерализация способствует увеличению свободы возможных манипуляций для хирурга и уменьшению травматизации слизистой на протяжении всего оперативного вмешательства. При необходимости (искривление носовой перегородки, узкий просвет носовых ходов) можно установить носорасширитель.

После обнаружения естественного соустья основной пазухи, располагающегося на уровне нижней границы верхней носовой раковины и медиальнее ее (в некоторых случаях оно может быть прикрыто нижней частью верхней носовой раковины), осуществлялось частичное удаление слизистой полости носа с передней стенки основной пазухи путем коагуляции и/или при помощи миниатюрной электробритвы (шейвер, дебридер). На этом этапе необходимо соблюдать осторожность при работе со слизистой в проекции нижнего края основной пазухи, чтобы избежать травматизации клиновидно-небной артерии (a. sphenopalatina), входящей в носовую полость через клиновидно-небное отверстие (foramen sphenopalatinum), располагавшееся на уровне задней части средней носовой раковины, а именно ее медиальной ветви – носонебной артерии (a. nasopalatina), проходящей над хоанами и входящей в носовую перегородку. Эта ветвь зачастую имеет достаточно большой просвет, и при развитии кровотечения из нее может доставить ряд неприятных моментов для хирурга при выполнении доступа.

После удаления слизистой в зависимости от предполагаемого доступа (транссептальный, уни-, билатеральный трансостиальный) производилась трепанация передней стенки основной пазухи путем расширения ее устья со смещением задних отделов носовой перегородки латерально. Затем удалялась слизистая оболочка основной пазухи и выполнялась трепанация турецкого седла с последующим удалением опухоли. Заключительные этапы операции в целом схожи с описанной выше микроскопической методикой удаления опухоли, однако после осуществления пластики дна турецкого седла назальной тампонады не производилось. Осуществлялась лишь репозиция носовых раковин и перегородки. Впрочем, возможна для уменьшения кровотечения установка в средний носовой ход «вкладыша» из гемостатической губки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты имели активную стадию заболевания, у 3 (4%) заболевание было легкой степени тяжести, у 60 (86%) – средней тяжести и у 7 (10%) – болезнь носила тяжелый характер. Критериями оценки тяжести заболевания являлись наличие поражения сердечно-сосудистой системы, а также

выраженность остеопороза, нарушения углеводного и минерального обмена веществ.

У 38 пациентов (54%) нейрохирургическая операция была первичным методом лечения. 32 пациентам (46%) в дооперационном периоде использовались другие методы лечения, которые привели лишь к временной или частичной ремиссии заболевания или были неэффективны вообще. Предшествующую операции лучевую (протонотерапию) терапию получили 7 (10%) пациентов, у 6 (91%) из них она сочеталась с медикаментозным лечением. Односторонняя адреналэктомия была проведена 9 (13%) пациентам, из них у 2 (3%) в сочетании с лучевой терапией и у 1 (1%) комбинированная терапия (сочетание лучевого, медикаментозного и хирургического методов лечения). Предшествующая медикаментозная терапия проводилась 17 пациентам, что составило 24%.

Гиперплазия надпочечников отмечалась в 38 (54%) наблюдениях, из них односторонняя гиперплазия была отмечена в 16 (23%), двухсторонняя в 18 (31%) и в 2 (3%) случаях обнаружено объемное образование надпочечников. Корреляции между размером опухоли, степенью ее инвазии и выраженностью проявлений заболевания не отмечено.

Таблица № 2

Частота клинических проявлений гиперкортицизма.

Клинические проявления	Количество	%
Матрионизм	43	61
Нервно-психические нарушения	43	61
Гирсутизм	39	56
Стрии	31	44
Отеки подкожно-жировой клетчатки	25	36
Трофические нарушения кожных покровов	23	33
Гиперемия кожных покровов лица	20	29
Акне	16	23
Потливость	10	14
Лакторея	5	7

Избыточная масса тела или ожирение той или иной степени выраженности отмечалось у 60 пациентов, что составило 86%. Индекс массы тела был рассчитан 64 пациентам, из них у 28 (44%) отмечена избыточная масса тела, ожирение I степени у 19 (30%), ожирение II степени у 5 (8%), ожирение III степени у 2 (3%).

Остеопения отмечена у 39 пациентов (56%), остеопороз у 14 (20%), из них у 10 (14%) был выявлен тяжелый остеопороз с переломами костей скелета (ребра, компрессионный перелом тел позвонков).

У 19 пациентов (27%) имелось сопутствующее поражение щитовидной железы, наиболее чаще представленное узловым образованием. Сопутствующий гипотиреоз отмечен у 5 пациентов (7%) (легкой степени у 3 (4%), среднетяжелый у 1, декомпенсированный у 1).

Гипогонадизм отмечен у 55 (79%) пациентов.

Артралгический синдром был отмечен у 21 (30%) пациента.

Сахарный диабет выявлен у 24 (34%) пациентов, причем у 10 (14%) – легкой степени тяжести, 13 (19%) – среднетяжелый и в 1 (1%) случае – тяжелый.

Дооперационно ни в одном из случаев не отмечено наличие несахарного диабета.

Сердечно-сосудистые изменения в виде ИБС, артериальной гипертензии разной степени тяжести, стероидная кардиопатия, недостаточность кровообращения верифицированы у 62 пациентов (89%), из них у 26 (37%) – нарушения были средней степени тяжести, в остальных случаях имелись легкие нарушения.

Поражение желудочно-кишечного тракта в виде сопутствующего эзофагита, гастрита, холецистита, панкреатита отмечено у 57 пациентов (81%).

Заболевания мочевыделительной системы были выявлены у 24 (34%) пациентов и у 13 (4%) пациентов нарушения со стороны органов дыхания.

У 9 (13%) пациентов до операции были отмечены легкие зрительные нарушения в виде неполной битемпоральной гемиянопии и/или снижения остроты зрения до 0,6.

Цефалгический синдром был выявлен у 45 (64%) пациентов, из них у 4 (6%) средней степени тяжести. Мионейропатии отмечались у 37 (53%) пациентов. Астеноневротическое состояние – 43 (61%) пациентов.

Снижение уровня кортизола после проведения аденэктомии развилось у 69 пациентов (98%), причем у 48 (68%) отмечено развитие надпочечниковой недостаточности, а у 11 (16%) его нормализация.

Не отмечено корреляции между давностью заболевания и частотой нормализации послеоперационного уровня кортизола или развития надпочечниковой недостаточности.

Отмечено, что в группе пациентов, где проводилось только нейрохирургическое лечение, частота развития надпочечниковой недостаточности в ближайшие сроки после операции была выше в 3 раза.

Не выявлено зависимости между тяжестью исходного гиперкортицизма и частотой развития надпочечниковой недостаточности или нормализацией уровня кортизола.

Наличие инвазивного роста аденомы влияло на радикальность операции и, соответственно, на частоту развития надпочечниковой недостаточности – 73% против 29% при инвазивном росте ($p = 0,027$). При этом явных различий в частоте нормализации гормонального фона в зависимости от размера аденомы получено не было. Частота развития надпочечниковой недостаточности после удаления макроаденомы была порядка 65%, а после микроаденомэктомии – около 70%.

Эффективность лечения при трансназальных вмешательствах с использованием микроскопа была сопоставима с таковой при использовании эндоскопа – 87% и 82% соответственно. Различий по объему кровопотери также не выявлено, однако при эндоскопических операциях время самого хирургического вмешательства было несколько короче, в среднем на 25–30 минут.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Во время доступа предпочтительнее производить частичное удаление слизистой основной пазухи, поскольку иногда тотальное ее удаление может сопровождаться выраженным венозным кровотечением из основной пазухи, приводящее к увеличению времени оперативного вмешательства. В нашей выборке подобное кровотечение развилось в 6 наблюдениях.

У подавляющего большинства пациентов, учитывая пористость костной ткани, трепанация не представляла технических сложностей. Лишь в 2-х случаях из-за выраженной толщины и плотности костной ткани пришлось применять специальный инструментарий.

У двух пациентов при доступе, вследствие анатомических особенностей в виде невыраженного турецкого седла, были растрепанированы задние отделы решетчатого лабиринта.

У пяти пациентов во время хирургического доступа при эндоскопическом удалении развилось кровотечение различной степени выраженности из клиновидно-небной артерии, оставленное биполярной коагуляцией.

Во время удаления опухоли у 15-ти пациентов (21%) отмечалась выраженная кровоточивость опухолевой ткани. 5 (7%) пациентам производилось удаление опухоли из кавернозного синуса. Средний объем кровопотери составил 250 мл.

Интраоперационная ликворея была отмечена в 30 наблюдениях (43%), что послужило поводом для проведения мероприятий по герметизации дна турецкого седла: с помощью клеевой пластины «Тахокомб» у 34 (49%), аутокостью – у 15 (21%), аутожиром – у 3 (4%), клеем «Тиссукол» – у 1.

Семи пациентам (10%) были наложены швы на твердую мозговую оболочку. Профилактически наружный люмбальный дренаж сроком до 7 дней в послеоперационном периоде был установлен 3 (4%) пациентам.

В одном случае у пациентки 23 лет на этапе вводного наркоза развилась брадикардия 40–45 с эпизодами до 25, при нормальных цифрах АД. При введении атропина учащения ритма не наблюдалось, при введении адреналина – резкое повышение АД и развитие тахикардии с желудочковыми триплетами. С учетом наличия патологии проводимости (синдром преждевременного возбуждения желудочков по типу CLC) операция была отложена. Пациентке был установлен временный электрод для ЭКС.

Во время операции кровотечение разной степени выраженности из верхнего и/или нижнего гипертрофированных межкавернозных синусов было отмечено у 12 (17%) пациентов. Как правило, подобные кровотечения носили невыраженный характер, и их удавалось остановить путем прижатия гемостатической губкой. В двух случаях при развитии выраженного кровотечения остановка последнего производилась путем тугой двухсторонней тампонады турецкого седла гемостатической губкой.

Из 5 пациентов, имевших вращение опухоли в кавернозный синус, у троих отмечалось кровотечение из кавернозного синуса, остановленное тугой тампонадой синуса гемостатической марлей и губкой в области дефекта. В 6 наблюдениях было отмечено выраженное венозное кровотечение на этапе трепанации из губчатого вещества основной кости или из задненижних отделов пазухи после удаления слизистой оболочки. Данные кровотечения были остановлены прижатием или тугой тампонадой гемостатической губкой.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Послеоперационная летальность и тяжелые осложнения в наших наблюдениях не отмечались. В раннем послеоперационном периоде легкие осложнения развились у 24 (34%) пациентов и у 2 (3%) – среднетяжелые осложнения [2].

Из них у 3 (4%) пациентов отмечено нарастание или появление головной боли, у одной пациентки развилась диплопия, в одном случае отмечалось развитие психотического расстройства с явлениями психомоторного возбуждения (среднетяжелое осложнение). В одном случае снизилось обоняние.

Несахарный диабет развился у 11 (16%) пациентов, причем с одинаковой частотой как после эндоскопической аденомэктомии, так и после операции с использованием микроскопа.

В 10 (14%) случаях в раннем послеоперационном периоде развились соматические осложнения. Из них у 2 (3%) развилась пневмония, у одной пациентки обострились трофические

язвы голени, в двух случаях произошло обострение хронического пиелонефрита, в одном случае развился абсцесс ягодичной области (среднетяжелое осложнение), у одной пациентки развилось коллаптоидное состояние. В 3 (4%) случаях развились воспалительные изменения придаточных пазух носа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во-первых, трансфеноидальная аденомэктомия – это высокоэффективный и достаточно безопасный метод лечения пациентов с БИК. По нашим данным его эффективность составила свыше 84%. Причем явного различия по эффективности лечения и частотой развития послеоперационных осложнений между микро- и эндоскопической методиками при лечении данной нозологии не получено. Эндоскопическая аденомэктомия является менее инвазивной методикой, имеющей больший обзор операционной раны, увеличивающей манипулятивные возможности («в четыре руки») в операционной ране. Из-за меньшей травматичности этого доступа он легче переносится больными, сокращается период послеоперационной реабилитации, что в конечном итоге ведет к уменьшению количества койко-дней и периода нетрудоспособности. Сокращается длительность предоперационной подготовки и период самого оперативного вмешательства.

Недостатками этого метода можно считать отсутствие объемного видения операционного поля. Возможно, усовершенствование эндоскопического оборудования (серийное производство эндоскопов с наличием объемного изображения) может нивелировать этот недостаток.

Во-вторых, эффективность лечения БИК зависит от давности заболевания, а так же от степени инвазии кортикотропиномы. Таким образом, более ранняя диагностика заболевания и скорейшее проведение патогенетического лечения способствуют повышению эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадашев Б.А. «Показания к различным методам лечения аденом гипофиза», дисс. на соискание ст. д-ра мед. наук, Москва, 1992.
2. Кадашев Б.А., Розенфельд Б.И., Шифрин М.А. «Информационная карта большого аденомой гипофиза», препринт, Москва, 1985.
3. Марова Е.И., Арапова С.Д., Трунин Ю.К., Колесникова Г.С. «Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения БИК», Проблемы эндокринологии, 2006, Т. 52, №4, 1, 3, 6-10.
4. Марова Е.И. «Достижения в лечении БИК», Русский медицинский журнал, 2005 г. Том 13, № 6.
5. Марова Е.И., Арапова С.Д., Бельченко Л.В. «БИК: патогенез, клиника, диагностика, лечение», Методические рекомендации для врачей М, 2000.
6. Нейроэндокринология. Клинические очерки, под редакцией Маровой Е.И. – Ярославль, 1999, стр.81-144.
7. Чербило В.Ю., Гофман В.Р., Полежаев А.В., Мануковский В.А. «Эндовидеомониторинг в трансфеноидальной хирургии опухолей гипофиза», www.neuro.neva.ru.
8. «The pituitary foundation», Association for Cushing's Treatment and Help (ACTH).
9. Chee G.H, Mathias D.B, Games R.A, «Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing disease's: can we predict outcome?», Clin.Endocrin.-2001.-Vol.54.-P 617-626.
10. Mahmoud-Ahmed Ashraf S., Sun John H. «Radiation therapy for Cushing disease's», A review, Pituitary, 2002, Vol 5, № 3-P. 175-180.
11. Mark S. Greenberg, M.D., Handbook of neurosurgery; 1997, V1.
12. Rodziewicz G.S., Kelley R.T., Kellman R.M., Smith M.V. «Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland: technical note», Neurosurgery.-1996.- Vol. 39, N 1.- P. 189 – 193.