

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОМАТОТРОПНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА.

А.Ю.Григорьев, В.Н.Азизян, О.В.Иващенко, Н.Н.Молитвослова, Г.С.Колесникова, А.В.Воронцов, В.П.Владимирова.

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Акромегалия — редкое, тяжелое заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ), основной причиной которой, до 95% случаев, является аденома гипофиза (соматотропинома). Это "коварное" медленно прогрессирующее заболевание период от начала которого до установления правильного диагноза может составлять от 7 до 15 и более лет [4, 13]. Изменения, которые развиваются при акромегалии, являются результатом либо непосредственного воздействия СТГ, либо инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ-1), который образуется в печени, а также локально в периферических тканях под влиянием СТГ [12]. Частота встречаемости акромегалии составляет около 6 - 7 случаев на 100.000 населения, ежегодно фиксируется приблизительно 3 - 4 новых случая этого заболевания на 1 миллион населения [4, 10]. Заболевание, кроме выраженных косметических изменений внешности, приводит к значительным изменениям метаболизма, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [6, 7, 8]. Кроме того, для акромегалии характерно повышение риска развития онкологических заболеваний, преимущественно желудочно-кишечного тракта, наиболее частым из которых является рак толстой кишки [5]. Все эти изменения при отсутствии лечения могут приводить к увеличению частоты летальности до 10 раз, по сравнению с контрольной популяцией [11]. Вместе с тем, своевременная диагностика и лечение позволяют снизить смертность при акромегалии до сравнимой с таковой в популяции. Следует отметить, что при акромегалии клиническая картина определяется не только изменениями, вызванными повышенным уровнем СТГ, но также и локальным воздействием самой опухоли на окружающие структуры, что чаще всего может проявляться зрительными, глазодвигательными нарушениями [4].

В настоящее время при акромегалии применяются следующие методы лечения: хирургический и медикаментозная терапия (аналоги соматостатина, антагонисты рецепторов гормона роста, агонисты дофамина), реже применяется лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия, радиохirurgия) [12]. Эффективность перечисленных методов лечения различна, но следует признать, что большинство клиницистов придерживается той точки зрения, что методом выбора является хирургическое лечение [4, 12]. Хирургический метод включает транскраниальное, а также трансназальное трансфеноидальное удаление аденом гипофиза (с использованием либо микроскопической техники, либо эндоскопа). В настоящее время трансназальному удалению отдается пред-

почтение, как менее инвазивному и травматичному методу.

Целью настоящей работы является проведение сравнительного анализа эффективности 2-х методик трансфеноидального удаления соматотропином с использованием микроскопической или эндоскопической техники.

Материалы и методы

За период с сентября 2004 года по декабрь 2007 года в ГУ ЭНЦ РАМН (с апреля 2007 года ФГУ ЭНЦ "Росмедтехнологий") был прооперирован 131 пациент с диагнозом акромегалия. В 11 случаях заболевание было вызвано аденомой смешанного характера, секретирующей одновременно как СТГ, так и пролактин.

В настоящую работу были включены пациенты, которым были проведены два наиболее часто используемых метода лечения: только хирургический (трансназальное удаление), или комбинированное лечение (медикаментозное и хирургическое).

Из 131 прооперированных за указанный период пациентов, были исключены больные первично прооперированные в других медицинских учреждениях (6 больных после транскраниального удаления опухоли и 1 больной после трансназального удаления), а также 5 больных с проведенной ранее лучевой терапией. Таким образом, в анализ вошло 119 пациентов.

Возраст пациентов колебался от 23 до 68 лет (медиана составила 40 лет). Женщины составили 82 случая (69%), мужчин - 37 случаев (31%), соотношение составило 2,2:1.

Помимо стандартного обследования, всем больным проводилось предоперационное гормональное обследование (исследование в крови уровня ИРФ-1, базального уровня СТГ и СТГ на фоне проведения орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ)), а также МРТ и/или КТ исследования головного мозга, по данным которых у всех пациентов была выявлена аденома гипофиза.

Все больные были прооперированы трансназальным трансфеноидальным доступом. Из них 71 пациент (60%) был прооперирован с использованием эндоскопической техники в положении лежа, остальные 48 (40%) - с использованием микроскопа в положении полусидя.

У 53 пациентов (44,5%) нейрохирургическая операция была первичным методом лечения. Из них в 31 случае использовалось эндоскопическое удаление, в остальных 22 случаях использовалась микроскопическая техника. Предоперационная медикаментозная терапия была проведена 66 больным (55,5%). При этом первоначально агонистами дофамина были пролечены 26 пациентов, 40 пациентам первоначально была проведена терапия с использованием аналогов соматостатина в виде

монотерапии или в комбинации с агонистами дофамина.

В 112 случаях (94,1%) опухоль была удалена тотально и субтотально, в 7 (5,9%) – произведено частичное удаление. Тотальность удаления опухоли основывалась на субъективном мнении оперирующего хирурга, данных клинической картины и гормонального исследования в послеоперационном периоде, и, в ряде случаев, по данным проведенного МРТ исследования в послеоперационном периоде.

В большинстве случаев (114 (96%)) опухоль имела мягкую консистенцию, у 5 пациентов опухоль была плотной. В 12 случаях (10%) опухоль содержала кистозный компонент.

Распределение опухолей по размеру представлено в таблице №1. В основу этого распределения была положена классификация, ранее разработанная в ИНХ им.Н.Н. Бурденко [2].

Таблица 1

Размеры соматотропином	Количество	%
Микроаденомы (до 10 мм в диаметре)	13	11
Небольшие (11-25 мм)	75	63
Средние (26-35 мм)	24	20
Большие (36-59 мм)	7	6

В 53 случаях (44,5%) опухоль располагалась только эндоселлярно. У большинства пациентов 66 (55,5%) опухоль имела экстраселлярный рост в одном или нескольких направлениях. В разных сочетаниях инфраселлярное распространение опухоли имело место в 40 (33,6%) случаях, супраселлярное распространение в 39 (32,8%) случаях, инвазия в один или в оба кавернозных синуса отмечена в 28 (23,5%), ретроселлярный рост в 1 случае и антеселлярное распространение у 4 больных.

Оценку клинико-гормональных показателей проводили на 5-7 сутки после операции, а также через 6, 12, 24 месяцев после лечения. Уровни СТГ и ИРФ-1 в крови определяли радио-иммунологическим методом в лаборатории гормонального анализа.

Обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ “Access”, “Excel”, “Statistica” версия 6.0.

Хирургическая техника

Все операции проводились с использованием трансназального трансфеноидального доступа. Использовались две методики удаления: с использованием микроскопа под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП) и с использованием эндоскопической техники.

Каждая из этих методик состоит из 3 этапов: назального, сфеноидального и селлярного.

При вмешательствах с использованием микроскопа пациент находится на столе в положении полусидя с поворотом головы в сторону хирурга на 15-20 градусов. Предварительно, с целью определения верхнего полюса опухоли и базальных цистерн головного мозга, под

контролем ЭОПа, осуществляется люмбальная пункция с введением воздуха в объеме 2-4 мл. На назальном этапе производится пересечение носовой перегородки в ее задних отделах с предварительным рассечением слизистой на этом уровне. Затем устанавливается носовой порт и осуществляется доступ к пазухе основной кости. На сфеноидальном этапе производится частичное или тотальное удаление слизистой основной пазухи, с последующей трепанацией дна турецкого седла. После чего рассекается твердая мозговая оболочка и проводится удаление опухоли (селлярный этап). После удаления опухоли осуществляется гемостаз и пластика дна турецкого седла. На завершающем этапе удаляется носорасширитель и производится тампонада полости носа марлевыми турундами, которые удаляются на 3-5 сутки.

Эндоскопическое удаление аденом гипофиза осуществляется в положении больного лежа на спине. На назальном этапе осуществляется латерализация средней носовой раковины с целью обнаружения естественного соустья основной пазухи, производится частичное удаление слизистой полости носа на передней стенке пазухи по периметру соустья. После трепанации передней стенки клиновидной кости проводится удаление ее слизистой, затем трепанируется дно турецкого седла, рассекается твердая мозговая оболочка и производится удаление опухоли. После удаления опухоли осуществляется гемостаз и герметизация дна турецкого седла. Тампонада полости носа, в отличие от использования микроскопической техники, не проводится.

Отметим, что оба метода имеют свои преимущества и недостатки. Более детально они были описаны в статье посвященной хирургическому лечению больных с БИК [1].

Результаты и их обсуждение

Все прооперированные пациенты имели активную стадию заболевания. Активность заболевания устанавливалась на основании клинических проявлений и данных гормонального исследования.

В послеоперационном периоде 38 (32%) пациентам в связи с отсутствием полной ремиссии была назначена медикаментозная терапия аналогами соматостатина, в среднем на срок 6 месяцев, либо агонистами дофамина. Чаще, в 21 случае (44%), отсутствие ремиссии наблюдалось у больных после удаления опухолей с использованием микроскопической техники, при использовании же эндоскопа отсутствие ремиссии наблюдалось только в 17 (24%). Однако статистически достоверной разницы при сравнении обеих групп не получено ($p > 0,05$).

При этом чаще ремиссия наблюдалась в группе больных с микроаденомами 11 (85%), чем в группе больных с размерами опухоли более 11 мм (57,5%).

Степень ремиссии определялась на основании критериев установленных консенсусом по акромегалии в котором принимали участие 68 ведущих нейроэндокринологов и нейрохирургов мира в 2000 году [9].

Повторное удаление опухоли, в связи с отсутствием ремиссии заболевания после первой операции, и в последующем после назначения аналогов соматостатина, было проведено у 4 больных.

Интраоперационные осложнения

В ходе проведения трансназального транс-сфеноидального удаления аденом гипофиза развивались определенные осложнения, которые были распределены:

1) В зависимости от этапа операции:

- назальный,
- сфеноидальный
- селлярный

2) В зависимости от вида осложнений:

- геморрагические
- сложности при проведении трепанаций в связи с анатомическими особенностями строения костей черепа
- ликворея

На назальном этапе в 11 случаях (9,2%) отмечалось кровотечение из клиновидно-небной артерии, которое было остановлено биполярной или монокоагуляцией.

При сфеноидальном этапе у 2 больных отмечалось выраженное кровотечение при удалении слизистой пазухи.

В 2 случаях была частично трепанирована площадка основной кости, в связи с анатомическими особенностями и трудностями ориентировки в ране (невыраженность турецкого седла).

При проведении селлярного этапа в 6 (5%) случаях отмечалось кровотечение из кавернозных синусов, остановленное тампонадой гемостатической марлей.

В ходе операции в 10 (8,4%) случаях отмечалось кровотечение из межкавернозных синусов, остановленное гемостатической губкой.

Во время удаления опухоли у 19 (16%) пациентов

отмечалось выраженное кровотечение из опухолевой ткани.

У одной пациентки в ходе удаления опухоли (сомато-пролактинома) отмечалось профузное артериальное кровотечение из гипертрофированных сосудов опухоли, остановленное тугой тампонадой гемостатической губкой и марлей. Учитывая интенсивность кровотечения, операция ограничилась только частичным удалением опухоли. При проведении контрольного КТ исследования было выявлено кровоизлияние в остатки опухоли, субарахноидальное кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему. В последующем, в течение 2-х недель, по данным контрольных КТ исследований головного мозга, произошла полная резорбция крови из субарахноидального пространства (Рис.1).

Кроме того, при контрольном гормональном исследовании через 2 недели после операции отмечалось снижение в крови базального уровня СТГ с 28,8 мЕд/л до 16,0 мЕд/л (норма 0,01 – 11,5), пролактина с 11690 мЕд/л до 1863 мЕд/л (норма 90 – 540), ИРФ-1 с 419 нг/мл до 271 нг/мл (норма 40 – 256). Возможно, что данные изменения в гормональном статусе были вызваны кровоизлиянием в опухоль с потерей ее активности.

Интраоперационная ликворея была отмечена в 56 (47%) случаях, из них в 33 (59%) при эндоскопических операциях. Наличие ликвореи послужило поводом для герметизации дна турецкого седла: с помощью клеевой пластины «Тахокомб» у 52 (93%) пациентов, клеем «Тиссукол» в 2 случаях, в 3 (5,4%) гемостатической марлей, в 7 (12,5%) случаях использовался аутожир, в 2 (3,6%) баллон-катетер.

7 пациентам (12,5%), с целью профилактики назальной ликвореи, был установлен люмбальный дренаж сроком до 7 дней.

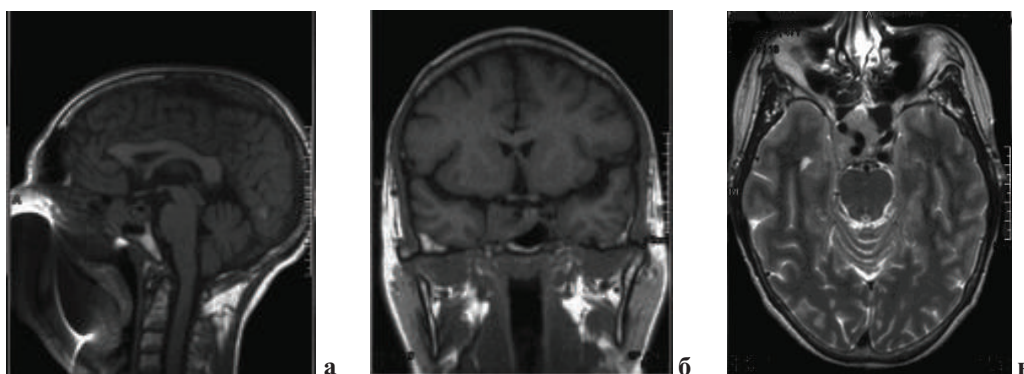


Рис. 1 (а,б,в)

МРТ снимки пациентки в дооперационном периоде, выявляется эндо-инфра-латеро (D) селлярная аденома гипофиза

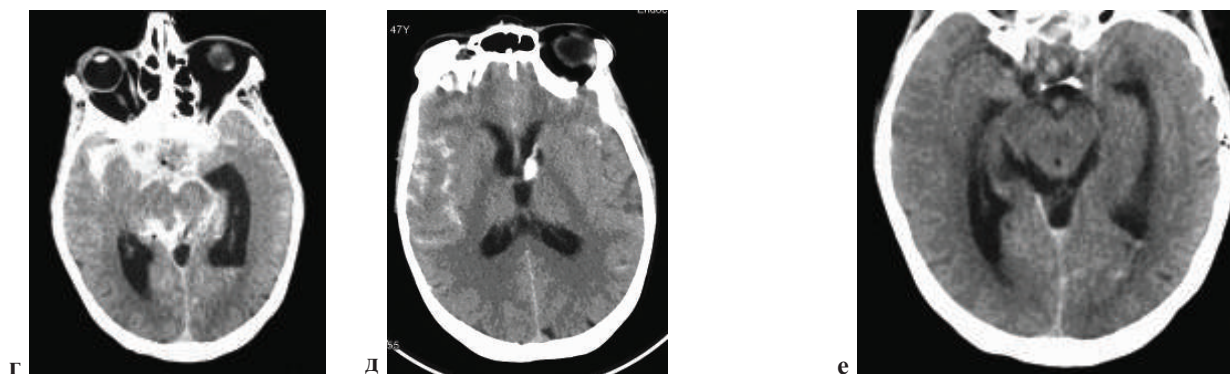


Рис. 1 (г, д): при проведении КТ исследования через несколько часов после операции выявлено кровоизлияние в остатки опухоли, субарахноидальное кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему.

Рис. 1 (е): снимки той же пациентки через 7 дней (видна полная резорбция крови из субарахноидального пространства)

Послеоперационные осложнения

Послеоперационные осложнения были разделены на 3 степени: легкие, средней тяжести и тяжелые согласно рекомендациям, разработанным в ИНХ им. Н.Н. Бурденко [3].

1. Легкие. Нарастание симптомов основного, сопутствующего или присоединившегося заболеваний, которое принципиально не ухудшило состояние больного и для ликвидации которого, помимо стандартной схемы, применялось дополнительное назначение медикаментов.

2. Среднетяжелые. Развитие состояний, явно угрожавших жизни пациента и купированных интенсивной терапией и/или повторной операцией, или значительное, но не угрожавшее жизни ухудшение некоторых функций (зрения, функции глазодвигательных нервов и т.д.).

3. Тяжелые. Развитие крайне тяжелых состояний, потребовавших интенсивной терапии и/или повторной операции, в результате чего больной либо скончался, либо выжил, но как правило, с явным нарастанием симптомов основного, сопутствующего или присоединившегося заболеваний.

В послеоперационном периоде легкие осложнения развились у 29 пациентов (24,4%), среднетяжелые осложнения у 4 (3, в 4%) и в 1 случае было тяжелое осложнение.

Тяжелое осложнение развилось у одной пациентки, которая скончалась в результате развития тромбоза эмболии на 5 сутки после удаления опухоли.

Из 4 пациентов со среднетяжелыми осложнениями у 2 развились эпизоды тромбоза эмболии легочной артерии, которые удалось купировать, больные были выписаны в удовлетворительном состоянии. У одной пациентки в результате развившегося субарахноидального кровоизлияния, которое явилось результатом кровотечения из остатков опухоли, развилось делириозно-подобное состояние, постепенно регрессировавшее на фоне лечения нейролептиками.

И в одном случае, после удаления эндоселлярной соматотропиномы с развитием интраоперационной ликвореи, несмотря на проведенную пластику дна турецкого седла, потребовалось повторное хирургическое вмешательство в результате развития послеоперационной ликвореи. Больной была проведена повторная пластика дна турецкого седла аутожиром и баллон-катетером.

Несахарный диабет развился у 20 (17%) больных, в 13 (18%) случаях отмечалась при удалении опухоли с использованием эндоскопической техники, в 7 (15%) случаях при использовании микроскопа.

В 8 (7%) случаях развился вторичный гипокортицизм с одинаковой частотой в обеих группах оперированных больных.

Заключение

Трансназальное трансфеноидальное удаление аденом гипофиза является высокоэффективным и относительно безопасным методом лечения больных с акромегалией. По нашим данным эффективность оперативного вмешательства в обеих группах, с использованием микро- и эндоскопической методик составила 68%. Причем явного различия в эффективности лечения и частотой

развития послеоперационных осложнений между двумя методиками не получено.

К положительным сторонам эндоскопической методики можно отнести ее меньшую инвазивность, больший обзор операционной раны, благодаря использованию различных эндоскопических насадок с разным углом оптики. Благодаря меньшей травматичности и отсутствия назальной тампонады появляется возможность более ранней активизации больных и тем самым сокращается время пребывания пациента в клинике.

Эффективность хирургического лечения акромегалии обуславливается не только самой методикой удаления, но также размерами опухоли и степенью инвазии ею окружающих структур. Исходя из этого, следует указать, что ранняя диагностика акромегалии и своевременно проведенная патогенетическая терапия способствует повышению эффективности лечения.

Литература

1. Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Мельниченко Г.А., Марова Е.И. и др. «Хирургическое лечение больных с болезнью Иценко-Кушинга», Эндокринная хирургия № 1(1) 2007.
2. Кадашев Б.А. «Показания к различным методам лечения аденом гипофиза», дисс. на соискание ст. д-ра мед. наук, Москва, 1992.
3. Кадашев Б.А. «Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение», М. - Тверь, 2007; 255 - 260.
4. AACE Acromegaly Guidelines, Endocr. Pract., 2004; 10(№3)
5. Bari D., Gridley G., Ron E., et al., «Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark», Cancer Causes Control. 2002; 13: 395-400.
6. Bengtsson B.A., Eden S., Ernest I., Oden A., Sjogren B., «Epidemiology and long-term survival in acromegaly», Acta Med. Scand. 1988; 223: 327-335.
7. Colao A., Spinelli L., Marzullo P, et al., «High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study», J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 3196 - 3201.
8. Fatti L.M., Scacchi M., Pincelli A.I., Lavezzi E., Cavagnini F., «Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly», Pituitary. 2001; 4: 259 - 262.
9. Gustina A., Barkan A., F.F. Casanueva et al., «Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement», The Journal of Clinical Endocrinol. Metab. 2000, v.85, № 2, p. 526 - 529.
10. Holdaway I.M., Rajasoorya C., «Epidemiology of acromegaly», Pituitary 1999; 2: 29-41.
11. Holdaway I.M., Rajasoorya R.C., Gamble G.D., Factors influencing mortality in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 667 - 74
12. Melmed S., «Acromegaly», N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2558-73.
13. Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P., Scott D.J., Ibbertson H.K., «Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly», Clin. Endocrinol. (Oxf) 1994; 41: 95-102.