



УДК 616.432-006.55-089.8

Ф.А. НАСЫБУЛЛИНА¹, Г.Р. ВАГАПОВА¹, Б.Ю. ПАШАЕВ²¹Казанская государственная медицинская академия, 420012 г. Казань ул. Муштари, д. 11²Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Риск развития послеоперационного гипопитуитаризма у больных, перенесших трансназальную аденомэктомию

Насыбуллина Фарида Алимбековна — аспирант кафедры эндокринологии, тел. +7-917-256-17-59, e-mail: nasybullinaf@mail.ru¹**Вагапова Гульнар Рифатовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, тел. +7-917-269-59-28, e-mail: g.r.vagapova@gmail.com¹**Пашаев Бахтияр Юсуфович** — ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, тел. +7-917-280-55-27, e-mail: bpashaev@gmail.com²

С целью изучения динамики тропной функции гипофиза у больных, перенесших трансназальную аденомэктомию, обследованы 222 пациента в возрасте от 17 до 71 года, перенесшие трансназальную аденомэктомию. Показано, что при макроаденомах нарушения тропной функции гипофиза в до- и послеоперационном периодах наблюдаются чаще, чем при микроаденомах. Всем пациентам, независимо от размера аденомы, необходимо проведение динамического наблюдения с целью исключения гипопитуитаризма в раннем и позднем послеоперационном периодах (через 1, 3, 6, 12 месяцев).

Ключевые слова: аденома гипофиза, гипопитуитаризм, пангипопитуитаризм, трансназальная хирургия аденом гипофиза.

F.A. NASYBULLINA¹, G.R. VAGAPOVA¹, B.Yu. PASHAEV²¹Kazan State Medical Academy, 11 Mushtari St., Kazan, Russian Federation 420012²Kazan State Medical University, 49 Butlerova St., Kazan, Russian Federation 420012

Postoperative hypopituitarism risk in patients after transnasal adenomectomy

Nasybullina F.A. — postgraduate student of the Department of Endocrinology, tel. +7-917-256-17-59, e-mail: nasybullinaf@mail.ru¹**Vagapova G.R.** — D. Med. Sc., Professor, Head of Department of Endocrinology, tel. +7-917-269-59-28, e-mail: g.r.vagapova@gmail.com¹**Pashaev B.Yu.** — assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery of Postgraduate Training Faculty and Professional Retraining, tel. +7-917-280-55-27, e-mail: bpashaev@gmail.com²

In order to study the dynamics of tropic pituitary function in patients who suffered transnasal prostatectomy were examined 222 patients aged between 17 and 71 years who underwent transnasal prostatectomy. It is demonstrated that in case of macroadenomas of violations of tropic functions of pituitary in the pre-and postoperative periods are observed more frequently than in microadenomas. All patients, regardless of the size of an adenoma, must have dynamic monitoring to avoid hypopituitarism in the early and late postoperative periods (within 1, 3, 6, 12 months).

Key words: pituitary adenoma, hypopituitarism, panhypopituitarism, transnasal surgery, pituitary adenoma.

По данным разных авторов, частота аденом гипофиза среди взрослого населения составляет от 10 до 30% [1]. В подавляющем большинстве случаев методом выбора при лечении аденом гипофиза остается трансназальная хирургия. Совершенствование операционных технологий и эндоскопического оборудования дало возможность оказывать хирургическую помощь этой категории больных на любой стадии развития заболевания. Улучшенная визуализация в операционной ране создала условия для более радикального удаления опухолей

гипоталамо-гипофизарной области, включая образования кавернозных синусов, без увеличения риска развития тяжелых послеоперационных осложнений. Общеизвестными факторами риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений являются большой размер опухоли, инвазивный и инфильтративный рост, высокий уровень секреции гормонов. Показано, что размеры аденом гипофиза и агрессивность их роста определяются не столько длительностью заболевания на момент его диагностики, сколько заложенным в них пролифера-

тивным потенциалом. Было доказано, что маркеры митотической активности Ki-67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), ответственные за степень клеточной пролиферации, статистически значимо повышены при макроаденомах [2].

При удалении гигантских аденом гипофиза частота хирургических осложнений достигает 25% [3-5]. Значительно чаще после хирургических манипуляций на гипоталамо-гипофизарной области возникают эндокринные осложнения, проявляющиеся выпадениями отдельных тропных функций гипофиза или развитием пангипопитуитаризма. Считается, что развитие гипопитуитаризма в раннем послеоперационном периоде у больных с аденомами гипофиза больших и гигантских размеров, является вполне ожидаемым [4]. Гипопитуитаризм может возникнуть вследствие повреждения гормоносекретирующих клеток гипофиза со снижением их функции, травмы стебля гипофиза с нарушением транспорта гипоталамических стимулирующих и подавляющих факторов, повреждения гипоталамических структур в процессе операции или вследствие ишемического, аутоиммунного или воспалительного процесса, либо в результате облучения данной зоны [4, 6]. Распространенность гипопитуитаризма, возникшего вследствие различных причин, варьирует от 299 до 455 случаев на 1 миллион взрослого населения. Заболеваемость в среднем составляет 42,1 новых случаев на 1 миллион взрослого населения в год.

Среди всех причин, приводящих к развитию гипопитуитаризма, ведущее значение придается аденомам гипофиза (39,6-45,6% случаев) [7]. В когорте из 444 больных различными опухолями гипофиза у 309 (70%) пациентов отмечался как минимум один вид гипофизарной недостаточности [8]. В большинстве исследований частота впервые возникшего послеоперационного гипопитуитаризма составляет около 5,5% [9]. По данным M. Fleserio [10], частота вторичной надпочечниковой недостаточности, диагностированной на фоне стимуляционного теста с АКТГ, у пациентов с аденомами гипофиза достигает 29%. Присутствие нормального или повышенного уровня пролактина является косвенным показателем наличия достаточного объема неповрежденной ткани гипофиза.

Гипофизарная недостаточность приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов и нередко повышению смертности. Исследователи из Бирмингемского университета (Великобритания, 2001), анализируя результаты 4 ретроспективных исследований смертности больных с гипопитуитаризмом, выявили, что показатель смертности колеблется от 1,20 до 2,17 [цит. по 11]. Наиболее частой причиной смертности при гипопитуитаризме, согласно ряду исследований, являются сердечно-сосудистые осложнения [12]. Необходимо адекватное мониторирование с целью своевременного выявления ранних симптомов гипопитуитаризма и назначения соответствующей терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 222 пациента в возрасте от 17 до 71 года, перенесших трансназальную аденомэктомию в условиях нейрохирургической клиники Межрегионального клинико-диагностического центра МЗ Республики Татарстан. Для верификации диагноза использовались стандартные методы прямой нейровизуализации — МРТ и (или) РКТ головного мозга с контрастным усилением (магнитно-резонансный томограф Signa

Horison 1,5 T HDx (GE Medical Systems, LLC, США); рентгеновский компьютерный томограф Aquilion 64 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония)). Диагноз микроаденомы устанавливался при диаметре опухоли до 10 мм; макроаденомы — от 10 мм и более. Степень инвазии оценивалась по классификации KNOSP. Оценка гормональной активности образований аденогипофиза проводилась с использованием стандартных коммерческих наборов для иммунохемилюминисцентного анализа Immulite на автоматическом анализаторе Immulite (Diagnostic Products Corporation, Лос-Анжелес, США). Динамический контроль тропной функции гипофиза проводился до оперативного лечения, через 7 дней и через 1 и 3 месяца после операции. При гормонально-активных аденомах критерии ремиссии включали: нормализацию гормональных нарушений на 7-й день после оперативного лечения и отсутствие ткани опухоли по данным МРТ в динамике через 3 месяца. При гормонально-неактивных аденомах в качестве критерия ремиссии принято отсутствие опухолевой ткани по результатам МРТ через 3 месяца после операции. Нейроофтальмологическое обследование включало оценку остроты зрения, состояния глазного дна, функции глазодвигательных нервов, проведение периметрии на цвета.

Результаты

По размерам аденомы гипофиза распределялись следующим образом: микроаденомы — 45 (20,3%), макроаденомы — 177 (79,7%). По гормональной активности аденомы делились на: гормонально-неактивные — 124 (55,4%), СТГ-секретирующие — 68 (30,7%), ПРЛ-секретирующие — 21 (9,4%), кортикотропиномы — 9 (4,5%). Гормонально-неактивные аденомы и пролактиномы в 100% случаев являлись макроаденомами; соматотропиномы в 23 случаях (34%) были представлены микроаденомами, в 45 (66%) — макроаденомами, кортикотропиномы — в 9 случаях (90%) были микроаденомами, в 1 (10%) — макроаденомами. В послеоперационном периоде ремиссия была достигнута у 84% пациентов: в 60% случаев микроаденом и 24% макроаденом.

Перед оперативным вмешательством эндокринные нарушения в виде снижения секреции тропных гормонов гипофиза были отмечены только у пациентов с макроаденомами. Изолированные формы гипофизарной недостаточности констатированы у 57 (32,2%) больных с макроаденомами гипофиза и включали несахарный диабет — у 3 пациентов (2%), вторичный гипотиреоз — у 16 (9%), вторичную надпочечниковую недостаточность — у 18 (10%), гипогонадотропный гипогонадизм — у 23 пациентов (13%). Сочетание гипогонадотропного гипогонадизма и вторичной надпочечниковой недостаточности отмечено в 3 наблюдениях (2%).

В послеоперационном периоде в 4 случаях (2,2%) констатирована ремиссия изолированного гипопитуитаризма (1 — наблюдение гипотиреоза, 1 — надпочечниковой недостаточности, 2 — гипогонадизма). В 20 случаях (9%) гипопитуитаризм возник впервые в послеоперационном периоде, что составило 3% от прооперированных микроаденом и 19% от прооперированных макроаденом. Все наблюдения впервые возникшего гипопитуитаризма распределялись следующим образом: несахарный диабет — 22 (9,9%) случая, вторичный гипотиреоз — 20 (9%), вторичная надпочечниковая недостаточность — 5 (2,2%), гипогонадотропный гипогонадизм — 8 (3,6%), мозговой сольтеряющий



синдром — 1 (0,45%). Сочетание вторичного гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности диагностировано у 5 пациентов (2,2%), гипотиреоза и гипогонадотропного гипогонадизма — у 3 (1,3%), пангипопитуитаризм подтвержден у 15 пациентов (7%). Необходимо отметить, что изучение распределения вариантов гипопитуитаризма среди больных с микро- и макроаденомами не показало достоверных различий. Гипопрولاктинемия в виде снижения уровня гормона ниже минимальных значений референсного интервала не выявлена ни в одном наблюдении. В 100% случаев гипофизарная недостаточность была диагностирована в течение первых 7 дней после оперативного вмешательства. В дальнейшем изучение тропной функции гипофиза через 1 и 3 месяца после оперативного лечения не выявило вновь возникших случаев гипопитуитаризма, что согласуется с данными других исследователей [7, 10].

Таким образом, трансназальная транссфеноидальная хирургия является современным и эффективным методом лечения аденом гипофиза, частота послеоперационной ремиссии составляет 84%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шанько Ю.Г., Журавлев В.А. Современные подходы к диагностике и лечению аденом гипофиза и других образований хиазмально-селлярной области. // ARS MEDICA. — 2009. — № 3 (13). — С. 171-181.
2. Ciccarella A., Daly A.F., Beckers A. The Epidemiology of Prolactinomas // Pituitary. — 2005. — Vol. 8, № 1. — P. 3-6.
3. Giovanelli M., Losa M., Mortini P. Surgical Therapy of pituitary adenomas // Metabolism. — 1996 Aug. — 45 (8 Suppl 1). — P. 115-116.
4. Дедов И.И. Клиническая нейроэндокринология. — М., 2010. — С. 109-137.
5. Hadad G., Bassagasteguy L., Carrau R.L. et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap // Laryngoscope. — 2006. — Vol. 116, № 10. — P. 1882-6.
6. Кадашев Б.А., Акшулаков С.К., Алексеев С.Н. и др. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / под ред. Б.А. Кадашева. — М.: Триада, 2007. — 386 с.
7. Regal M., Páramo C., Sierra S.M., Garcia-Mayor R.V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in

Вероятность развития гипопитуитаризма в дооперационном периоде напрямую зависит от размера опухоли: минимальная — при микроаденомах, максимальная — при макроаденомах. Трансназальная аденомэктомия приводит к обратному развитию гипопитуитаризма в небольшом проценте случаев (2,2%). Вероятность впервые возникшего послеоперационного гипопитуитаризма составляет 9% и зависит от размера опухоли (3% — при микроаденомах и 19% — при макроаденомах). Диагностика послеоперационного гипопитуитаризма должна проводиться в раннем послеоперационном периоде (7-е сутки после хирургического вмешательства) для своевременного назначения заместительной гормональной терапии. Несмотря на более низкую частоту развития послеоперационного гипопитуитаризма при микроаденомах, больные продолжают оставаться в группе риска. В связи с этим всем пациентам, независимо от размера аденомы, необходимо проведение динамического наблюдения с целью исключения гипофизарной недостаточности в раннем и позднем послеоперационном периодах (через 1, 3, 6, 12 месяцев).

northwestern Spain // Clin Endocrinol (Oxf). — 2001. — Vol. 55. — P. 735-40.

8. Fatemi N., Dusick J.R., Mattozo C. et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal // Neurosurgery. — 2008 Oct. — Vol. 63, № 4. — P. 709-719.

9. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / под ред. Б.А. Кадашева. — Тверь: Триада, 2007. — С. 255-259.

10. Marazuela M., Astigarraga B. et al. Recovery of visual and endocrine function following transsphenoidal surgery of large nonfunctioning pituitary adenomas // J. Endocrinol. Invest. — 1994. — Vol. 17, № 9. — P. 703-707.

11. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. Клинико-диагностические аспекты дефицита гормона роста и гипопитуитаризма у больных с различными образованиями селлярной области до и после лечения // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — № 5 (29).

12. Sherlock M., Ayuk J., Tomlinson J.W. Mortality in Patients with pituitary disease // Endocrine reviews. — 2010 June. — Vol. 31, № 3. — P. 301-342.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА

«ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848