

© Э. К. Айламазян, Ю. А. Щербук,  
В. Г. Ребекевша, А. Ю. Щербук

Санкт-Петербургский государственный  
университет

## ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

УДК: 616.432-006.55-089: 618.11-07

■ У пациенток, оперированных по поводу аденом гипофиза (пролактином и соматотропином), в большинстве случаев имеет место благоприятный прогноз восстановления овуляторной функции яичников. Изучение морфологических характеристик аденом гипофиза важно для прогноза хирургического лечения с точки зрения возникновения рецидива, продолженного роста опухоли, восстановления овуляторной функции яичников.

■ **Ключевые слова:** аденома гипофиза; пролактинома; соматотропинома; клеточная пролиферация; хирургическое лечение аденом гипофиза; функция яичников.

Аденомы гипофиза (АГ), составляющие 9–19% всех первичных опухолей головного мозга [7, 9], представляют собой опухоль эндокринной системы, проявлением которой служит гипер- или гипосекретия гормонов передней доли гипофиза, а также клинические симптомы, вызванные воздействием новообразования на окружающие sellarную область анатомические структуры с развитием гипопитуитаризма, центрального гипогонадизма, снижения остроты зрения, дефектов поля зрения и головных болей [12].

Заболевание аденомой гипофиза в 75% случаев приходится на репродуктивный возраст. С наличием в гипофизе новообразования — аденомы могут быть непосредственно связаны нарушения состояния репродуктивной системы. Частым симптомом заболевания у женщин с аденомами гипофиза могут стать галакторея, нарушение менструального цикла, эндокринное бесплодие, гирсутизм, доброкачественные опухоли миометрия. Известно, что ранним симптомом опухоли гипофиза, независимо от ее гистологического типа, могут быть расстройства менструального цикла и репродуктивной функции. Одним из методов лечения заболевания является хирургический. В свою очередь наличие полноценного овуляторного цикла в послеоперационном периоде — один из показателей восстановления репродуктивной функции и успешного лечения аденомы.

Как известно, для удаления аденомы гипофиза применяют трансназально-трансфеноидальный и транскраниальный доступы [5]. В настоящее время во всем мире удаление опухолей гипофиза выполняется с помощью трансфеноидального подхода с использованием эндоскопической техники.

Рецидивы аденом гипофиза возникают либо при заведомо неполном удалении опухоли, либо в случае инфильтрации опухолевыми клетками прилежащих органов или тканей. Клинико-лабораторная ремиссия в случае хирургического лечения аденом гипофиза достигается, по результатам разных авторов, от 53 до 90%. [15]. Наилучшие результаты в отношении восстановления репродуктивной функции (от 63 до 84% ремиссий) получены при удалении микропролактином с помощью малоинвазивной эндоскопической микрохирургической техники [8]. Полной ремиссии после хирургического лечения соматотропином удается достичь у 80–90% больных с микроаденомой и менее чем у 50% больных с макроаденомой [2].

Выявить больных с высокой вероятностью раннего рецидива позволяет исследование показателей экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухолях [11]. При этом одним из наиболее важных биологических характеристик опухоли в прогнозе болезни считается оценка потенциала ее пролиферативной активности, инвазивной способности [11]. Известно, что уровень экспрессии антигена Ki-67 тесно связан с биологически агрессивным поведением опухоли [19, 20, 21].

Представляется важным расширение исследований по прогнозированию лечебного результата с использованием различных молекулярно-биологических маркеров. Анализ современных данных литературы позволяет сделать заключение о том, что, несмотря на большой прогресс в изучении морфо-функциональных особенностей гормонально-активных аденом гипофиза, имеется мало сообщений о клинических и морфологических критериях, по которым можно было бы прогнозировать состояние развития этих опухолей после хирургического лечения, а также возможность восстановления репродуктивной функции.

### Цель исследования

Изучить функцию яичников у женщин после оперативного лечения пролактином и соматотропином гипофиза с последующим сопоставлением морфологических характеристик удаленных опухолей.

### Материалы и методы исследования

#### Материалы исследования

С целью изучения состояния овуляторной функции яичников больных в отдаленный период после операции, анализа рецидивов аденом гипофиза в зависимости от данных морфологического исследования операционного материала и клинических данных нами обследовано 23 пациентки.

Возраст обследованных больных был в пределах от 20 до 44 лет. Средний возраст составил соответственно 35,1 (95%-й ДИ: 32,1–38,1) лет. Всем обследованным больным проведено микрохирургическое лечение с использованием трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии в период с 2006 по 2010 гг. По гормональной активности опухоли подразделялись на секреторные соматотропный гормон (СТГ) (n=10) и пролактинсекретирующие (n=13).

В зависимости от гистологического типа опухолей все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 13 больных с пролактиномами гипофиза, во 2-ю группу 10 женщин с соматотропиномами гипофиза. Средний возраст больных с пролактиномами гипофиза составлял 35,2 (95%-й ДИ: 30,5–39,8) лет, с соматотропиномами — 35 (95%-й ДИ: 30,7–39,3) лет. Продолжительность заболевания у пациенток варьировала от 2 до 14 лет и в среднем составила 5,2 (95%-й ДИ: 3,3–7,1) лет. Продолжительность заболевания пациентов 1-й группы варьировала от 2 до 14 лет и в среднем составила 5,2 (95%-й ДИ: 3,3–7,1) лет, 2-й — от 1,5 до 7 лет и в среднем составила 3,7 (95%-й ДИ: 2,6–4,8) года.

Возраст менархе женщин колебался от 11 до 15 лет и в среднем составил 13,1 (95%-й ДИ:

12,6–13,6) лет. Нарушения менструального цикла были у 19 (82,6% (95%-й ДИ: 61,2–95)) прооперированных больных. Нарушение менструального цикла в качестве первого симптома опухоли имело место у 13 (56,5% (95%-й ДИ: 34,5–76,8)) больных. Опсоменорея имела место у 6 (26,1% (95%-й ДИ: 10,2–48,4)) больных. Первичная аменорея наблюдалась у одной (4,3% (95%-й ДИ: 0,1–21,9)) больной. Вторичная аменорея наблюдалась у 12 (52,2% (95%-й ДИ: 30,6–73,2)) больных. Продолжительность вторичной аменореи варьировала в диапазоне от 6 до 192 месяцев и в среднем составила 50,1 (95%-й ДИ: 13,2–86,9) месяцев.

Ановуляция наблюдалась у 13 (56,5% (95%-й ДИ: 34,5–76,8)) женщин, недостаточность лютеиновой фазы (**НЛФ**) — у 6 (26,1% (95%-й ДИ: 10,2–48,4)) женщин. Бесплодием страдало 11 (47,8% (95%-й ДИ: 26,8–69,4)) прооперированных женщин. Из них первичным бесплодием страдали 4 (36,4% (95%-й ДИ: 10,1–69,2)) больные, вторичное бесплодие имелось у 7 (63,6% (95%-й ДИ: 30,8–89,1)) женщин. Роды в анамнезе имели 18 (78,3% (95%-й ДИ: 56,3–92,5)) женщин. В анамнезе беременность закончилась искусственными абортами у 13 женщин, неразвивающейся беременностью — у одной женщины, самопроизвольным выкидышем — у 3 больных.

Галакторея различной степени выраженности наблюдалась у 16 (69,6% (95%-й ДИ: 47,1–86,8)) женщин. Из них у 11 (68,8% (95%-й ДИ: 41,3–89)) — I степени, у одной (6,2% (95%-й ДИ: 0,1–30,2)) — II степени и у 4 (25% (95%-й ДИ: 7,3–52,4)) — III степени.

Хронические воспалительные заболевания придатков матки выявлены у 3 женщин, миома матки — у 4 пациенток. Диффузный нетоксический зоб выявлен у 4 женщин, аутоиммунный тиреоидит — у одной пациентки.

По заключению нейрохирургов, полное удаление опухоли произведено у 5 (21,7% (95%-й ДИ: 7,5–43,7)) пациенток, субтотальное — у 18 (78% (95%-й ДИ: 56,3–92,5)).

### Методы исследования

Аденома гипофиза у пациенток была диагностирована на основании данных клинического осмотра, гормонального анализа, магнитно-резонансной томографии области турецкого седла. Диагноз верифицирован с помощью гистологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследований операционного материала.

Нами были изучены клинические особенности больных до операции с последующим сопоставлением морфологических характеристик удален-

ных опухолей. Проводилось обследование пациентов в разные сроки после оперативного лечения (до 4-х лет) для выявления прогностических показателей, влияющих на отсутствие ремиссии и восстановления репродуктивной функции у пациенток после аденомэктомии. За рецидив заболевания принимали случаи, когда нарастание клиники, вследствие очевидного роста радикально или частично удаленной опухоли, вызывало необходимость повторного лечения.

Кровь для гормонального исследования брали из локтевой вены натощак. Гормональное исследование включало в себя определение в крови пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола ( $E_2$ ), прогестерона. Концентрации СТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ,  $E_2$ , прогестерона в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунологических методов. Все пробы проводились на 2–3-й, 20–22-й (прогестерон) день менструального цикла (или на фоне аменореи).

Всем больным были проведены гинекологическое, офтальмологическое и неврологическое обследования. С целью получения полной информации о больных, оценке результатов хирургического лечения до и после аденомэктомии использовались следующие общепринятые и специальные методы: общеклиническое, неврологическое, офтальмологическое, гинекологическое обследование.

Состояние репродуктивной системы оценивалось по данным анамнеза, гинекологического осмотра и УЗИ. МРТ-исследования хиазмально-селлярной области проводили с помощью магнитно-резонансного томографа Magnetom "Espree" Siemens напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Морфологический анализ операционного материала включал гистологический, иммуногистохимический и электронно-микроскопический методы исследования. Опытный материал был получен после оперативного вмешательства у 13 больных с пролактинсекретирующей опухолью аденогипофиза и у 10 с соматотропиномой. Взятые материалы для электронно-микроскопического исследования лимитировались количеством удаленных нейрохирургом кусочков опухоли. Образцы опухолей фиксировали в нейтральном забуференном формалине и после обычной проводки заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и проводили иммуногистохимические реакции на Ki-67. Блокирование эндогенной пероксидазы проводили охлажденной 3 % перекисью водорода в течение 10 мин. С целью восстановления антигенной структуры клеток

фиксированного в формалине и заключенного в парафин материала использовали прогревание гистологических срезов в водяной бане в течение 20 мин в 0,01 М цитратном буферном растворе (pH 6.0). Инкубацию с первичными антителами к Ki-67 проводили при комнатной температуре в течение 60 мин. Для визуализации продуктов иммунной реакции был использован стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод («Dako», LSAB+Kit, HRP; в качестве хромогенного субстрата применяли раствор диаминобензидина («Dako», Liquid DAB+), ядра докрашивали гематоксилином. В качестве негативного контроля использовали срезы, на которые наносили лишь вторичные антитела без предварительного нанесения первичных. Положительным результатом иммуногистохимической реакции считали наличие специфического окрашивания в коричневый цвет ядер при выявлении антигена Ki-67.

Подсчет индекса Ki-67 проводили с помощью светового микроскопа «Leica» при анализе 1000 клеток с применением иммерсионного (масляного) объектива ( $\times 100$ ). Индекс Ki-67 вычисляли как отношение клеток, экспрессирующих этот антиген, к общему количеству подсчитанных клеток, выраженное в процентах.

Пациенткам выполнено трансназосфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли основания черепа из бипортального доступа с сохранением перегородки носа с применением нейронавигации. Операция проводилась в положении больной лежа на спине с приподнятым на 30 градусов головным концом. С помощью программного обеспечения VectorVision cranial 7.x, лазерной указки «Z-touch» осуществлялось компьютерное совмещение положения головы пациента в пространстве с КТ- и МРТ-изображениями. Выполнялся бипортальный доступ с сохранением перегородки носа. Через нос вводился эндоскоп, резецировалась часть костной перегородки носа и слизистая оболочка, прилежащая к ней, а также часть слизистой, покрывающей переднюю стенку основной пазухи. Проводилось вскрытие пазухи основной кости (сфеноидотомия), для чего использовалась специальная микродрель с набором алмазных боров. Затем выполнялась трепанация дна турецкого седла, для чего применялась высокооборотная дрель и/или пистолетные кусачки. После этого шприцем с иглой проводилась контрольная пункция содержимого полости седла. Твердая мозговая оболочка вскрывалась скальпелем или микроножницами. В зависимости от плотности и размеров опухоли из полости седла удалялась с использованием различных микрохирургических инструментов (вакуумный отсос, опухолевые ложки, кюретки и кусачки).

Для статистической обработки полученных в процессе исследования данных был использован стандартный пакет прикладных программ Statistica 7.0. Вследствие малой численности выборки для оценки значимости различий количественных показателей в независимых группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий количественных признаков в связанных выборках использовался непараметрический критерий Вилкоксона. В качестве интервальной оценки для долей использовали точные 95%-е доверительные интервалы (ДИ), вычисляемые по методу Клоппера-Пирсона. Для вычислений использовали программу Clopper-Perason.xls, входящую в состав пакета Two-by-two (Software for testing association in 2x2 tables). В случаях, когда среднее значение не отражало объективную картину распределения значений для группы пациентов (из-за сильного точечного выброса), использовалось значение медианы. Критерием статистической значимости получаемых выводов при индивидуальных сравнениях мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности и радикальности операций при гормонально-активных аденомах необходимо использовать контрольную МРТ или РКТ, также необходимо исследование гормонального профиля. Восстановление полноценного овulatoryного цикла в послеоперационном периоде является важнейшим критерием эффективности лечения. Отдаленные результаты лечения оцениваются спустя 1 год и более после проведенного лечения.

Нарушения менструального цикла были у 19 (82,6% (95%-й ДИ: 61,2–95)) прооперированных больных. Из них в группе больных с пролактиномами нарушения менструального цикла были у всех прооперированных больных. Нарушение менструального цикла в качестве первого симптома опухоли имело место у 9 (69,29% (95%-й ДИ: 38,6–90,9)) больных. Опсоменорея имела место у 2 (15,4% (95%-й ДИ: 1,9–45,4)) больных. Первичная аменорея наблюдалась у одной (7,7% (95%-й ДИ: 0,1–36)) больной. Вторичная аменорея наблюдалась у 10 (76,9% (95%-й ДИ: 46,2–95)) больных. Согласно данным литературы, частота первичной и вторичной аменореи у пациенток с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза составляет 40–80%, олигоменореи 7,5–18%.

В группе с соматотропиномами нарушения менструального цикла были у 6 (60% (95%-й ДИ: 26,2–87,8)) прооперированных больных. Нарушение менструального цикла в качестве первого сим-

птома опухоли имело место у 4 (40% (95%-й ДИ: 12,2–73,8)) больных. Нарушению менструального цикла предшествовали роды у всех больных. Опсоменорея имела место у 4 (40% (95%-й ДИ: 12,2–73,8)) больных. Вторичная аменорея наблюдалась у 2 (20% (95%-й ДИ: 2,5–55,6)) больных. По данным разных авторов, у 32–87% женщин, страдающих акромегалией, возникают нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи.

При этом у женщин часто выявляется галакторея, причиной которой обычно является гиперпролактинемия [3]. В группе больных с пролактиномами галакторея различной степени выраженности наблюдалась у 12 (92,3% (95%-й ДИ: 64–99,8)) женщин. Из них у 7 (58,3% (95%-й ДИ: 27,7–84,8)) — I степени, у одной (8,4% (95%-й ДИ: 0,2–38,5)) — II степени и у 4 (33,3% (95%-й ДИ: 9,9–65,1)) — III степени. По данным литературы, галакторея в виде выделения молока или молозива у пациенток с пролактиномами встречается приблизительно в 70% случаев.

Среди пациенток с соматотропиномами гипофиза галакторея I степени наблюдалась у 4 пациенток (40% (95%-й ДИ: 12,2–73,8) женщин). Из них у трех пациенток с гиперпролактинемией и у одной пациентки с нормальным содержанием пролактина в крови. Согласно данным литературы, гиперпролактинемия при акромегалии выявляется у 33–87% больных [4]. Лакторея у женщин с нормальным содержанием пролактина в крови, возможно, определяется пролактиноподобным действием гормона роста (ген ПРЛ, имеет общее происхождение с геном гормона роста и сходную структуру).

Одним из методов лечения аденом гипофиза является хирургический. И цель хирургического вмешательства заключается в нормализации секреции гипофизарных гормонов, восстановлении функции репродуктивной системы, ликвидации клинических проявлений гиперсекреции гормонов, удалении опухоли, сдавливающей жизненно важные структуры головного мозга, а также в избежании отдаленных рецидивов, сохранив функцию гипофиза.

Аденомы гипофиза небольших размеров с эндоселлярным ростом могут быть полностью удалены при использовании трансназально-транссфеноидального доступа. Быстрый лечебный эффект — главное преимущество микрохирургической аденомэктомии. Благодаря возможности визуализации основных анатомических ориентиров, обеспечивающих оптимальный подход ко дну и содержимому турецкого седла, применение видеоэндоскопии целесообразно при использовании транссептального транссфеноидального доступа к гипофизу [10]. Стандартный эндоскопический эндоназальный транссфеноидальный доступ уже более 10 лет с успехом применяется

для лечения опухолей эндо-супраселлярной локализации [16, 17, 18].

Всем обследованным больным было проведено микрохирургическое лечение с использованием трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии. На исход оперативного вмешательства влияет совокупность факторов, в частности: практический опыт и навыки хирурга, продолжительность заболевания, уровень технического оснащения, интраоперационный гормональный анализ, МРТ-контроль, размеры и инвазивный характер опухоли, а также степень пролиферативной активности аденоматозных клеток [6]. При изучении результатов трансфеноидальной аденомэктомии было получено, что после аденомэктомии клинической и гормональной ремиссии в двух группах достигли 17 больных (73,9% (95%-й ДИ: 51,6–89,8)). Из них 5 (29,4% (95%-й ДИ: 10,3–56)) женщин с полным удалением макроаденомы гипофиза, а также 12 (70,6% (95%-й ДИ: 44–89,7)) больных после субтотальной аденомэктомии. Продолженный рост опухоли, согласно данным МРТ исследования, зарегистрирован у 6 (26,1% (95%-й ДИ: 10,2–48,4)) женщин, из них в группе пациентов с пролактиномами — у 2 (33,3% (95%-й ДИ: 4,3–77,7)), с соматотропиномами — у 4 (66,7% (95%-й ДИ: 22,3–95,7)) больных. Следовательно, ремиссия пролактин-секретирующей аденомы гипофиза в результате хирургического лечения достигается у 85% больных, ремиссия соматотропиномы гипофиза в результате хирургического лечения достигается у 60% больных. Согласно данным литературы, в среднем клиничко-лабораторная ремиссия в случае хирургического лечения аденом гипофиза достигается, по результатам разных авторов, от 53 до 90% [15]. Стойкая ремиссия заболевания обусловлена, как правило, своевременной диагностикой и адекватным лечением, благодаря чему больные сохраняют трудоспособность в течение многих лет.

Восстановление полноценного овulatoryного цикла в послеоперационном периоде является важнейшим критерием эффективности лечения. Одной из задач исследования явилась оценка восстановления овulatoryного цикла у женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения аденом гипофиза. Двухфазный овulatoryный цикл диагностировали при наличии признаков произошедшей овуляции (наличие доминантного фолликула диаметром 17 мм и более на 11–13 день менструального цикла, присутствие желтого тела при исследовании на 20–23 день менструального цикла, наличие эндометрия с четкими признаками секреторных преобразований) при уровне прогестерона более 25 нмоль/л. Ановуляция диагностировалась у женщин при отсутствии ви-

зуализируемого роста фолликула, а также недостаточных его размерах (менее 17 мм) при уровне прогестерона менее 10 нмоль/л. Недостаточность лютеиновой фазы определяли при наличии признаков произошедшей овуляции (наличие доминантного фолликула диаметром 17 мм и более на 11–13 день менструального цикла, присутствие желтого тела при исследовании на 20–23 день менструального цикла, наличие эндометрия с признаками секреторных преобразований). При этом уровень прогестерона находился в пределах от 10 до 25 нмоль/л.

Следует отметить, что отсутствие восстановления менструального цикла после хирургического лечения аденомы гипофиза наблюдалось у больных с рецидивом заболевания по данным МРТ и гормональных методов исследования. Результаты хирургического лечения оценивались спустя 12–48 месяцев после аденомэктомии, в среднем через 28,8 (95%-й ДИ: 23,4–34,2) месяцев.

В результате хирургического лечения регулярный менструальный цикл был восстановлен у 14 (73,7% (95%-й ДИ: 48,8–90,9)) пациенток. Из 6 женщин с опсоменореей регулярный менструальный цикл был восстановлен у 5 (83,3% (95%-й ДИ: 35,9–99,6)) больных. Из 12 больных с вторичной аменореей овulatoryный регулярный цикл был восстановлен у 9 (75% (95%-й ДИ: 42,8–94,5)) больных. У пациентки с первичной аменореей не произошло восстановления менструального цикла.

В результате хирургического лечения в группе пациенток с пролактиномами регулярный менструальный цикл восстановился у 10 (76,9% (95%-й ДИ: 46,2–95)) из 13 пациенток. Из них регулярный менструальный цикл был восстановлен у двух женщин с опсоменореей. Из 10 больных с вторичной аменореей овulatoryный регулярный цикл был восстановлен у 8 (80% (95%-й ДИ: 44,4–97,5)) больных. У пациентки с первичной аменореей не произошло восстановления менструального цикла. По данным литературы, от 8 до 91% колеблется частота ремиссий после хирургического удаления пролактином, при этом в случае лечения интраселлярных микроаденом зафиксировано наибольшее количество ремиссий (91% ремиссий) [25]. При этом наилучшие результаты в отношении восстановления репродуктивной функции (от 63% до 84% ремиссий) получены при удалении микропролактином с помощью малоинвазивной эндоскопической микрохирургической техники [8]. Согласно проведенному нами исследованию, частота восстановления овulatoryной функции яичников у женщин после трансназальной трансфеноидальной эндоскопической удаления пролактин-секретирующей аденомы гипофиза составляет 76,9%.

Согласно литературным источникам, полной ремиссии после хирургического лечения соматотропином удается достичь у 80–90 % больных с микроаденомой и менее чем у 50 % больных с макроаденомой [2]. В группе пациенток с соматотропиномами в результате хирургического лечения регулярный менструальный цикл был восстановлен у 4 (66,7 % (95 %-й ДИ: 22,3–95,7)) из 6 пациенток. Из 4 женщин с опсоменореей регулярный овуляторный менструальный цикл был восстановлен у трех больных. Из двух больных с вторичной аменореей регулярный цикл был восстановлен у одной больной. У пациенток с отсутствием нормализации менструального цикла в постоперационном периоде зарегистрирован продолженный рост опухоли. Таким образом, было установлено, что частота восстановления овуляторной функции яичников у женщин после трансназосфеноидального эндоскопического удаления соматотропной аденомы гипофиза составляет 66,7 %.

В настоящее время вопрос о связи морфологических данных удаленных опухолей с дальнейшим рецидивом остается невыясненным до конца. Согласно данным литературы, обнаружена связь между значениями индекса Ki-67 и степенью гистологической дифференцировки опухоли, и клиническим прогнозом при опухолях нервной системы. Рядом авторов выявлена прямая достоверная корреляция между индексом Ki-67 и величиной опухоли, степенью ее дифференцировки, дефектом поля зрения и возникновением рецидивов [14, 22, 24].

С целью оценки уровней пролиферации в аденомах больных мы иммуногистохимически определяли ядерный антиген пролиферирующих клеток Ki-67.

Согласно данным иммуногистохимического анализа аденом в группе пациентов с пролактиномами, Ki-67 — позитивные клетки выявляли в 100 % случаев, при этом минимальное количество составило 0,1 % (95 %-й ДИ: 0,03–1), максимальное — 4,2 % (95 %-й ДИ: 1,2–10,3).

Было выявлено, что в аденомах больных с отсутствием восстановления менструального цикла в постоперационном периоде имелся значительно более высокий уровень экспрессии Ki-67 ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой больных с нормализацией менструального цикла.

Было выявлено, что в аденомах больных с рецидивом заболевания имелся значительно более высокий (3,6 % (95 %-й ДИ: 0,9–9,4)) уровень экспрессии Ki-67 ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой больных без рецидива (0,8 % (95 %-й ДИ: 0,5–5,4)). Установлено наличие прямой взаимосвязи между степенью повышения ПРЛ в

сыворотке крови и выраженностью иммуногистохимической реакции с антителами к Ki-67 в клетках опухоли.

В группе больных с соматотропиномами, согласно данным иммуногистохимического анализа аденом, Ki-67-позитивные клетки выявляли в 100 % случаев, при этом минимальное количество составило 0,4 % (95 %-й ДИ: 0,1–1), максимальное — 3,5 % (95 %-й ДИ: 2,4–4,8). Было выявлено, что в аденомах больных с рецидивом имелся значительно более высокий уровень экспрессии Ki-67 (3,1 % (95 %-й ДИ: 2–4,2)) по сравнению с группой больных с отсутствием рецидива заболевания (0,8 % (95 %-й ДИ: 0,3–1,3)) ( $p < 0,05$ ). Установлена достоверная зависимость между степенью повышения соматотропного гормона в сыворотке крови и выраженностью иммунопероксидазной реакции с антителами к Ki-67 в клетках опухоли.

Согласно данным иммуногистохимического анализа операционного материала всех пациенток с аденомами, было выявлено, что в аденомах больных с отсутствием ремиссии имелся значительно более высокий уровень экспрессии Ki-67 (3,3 % (95 %-й ДИ: 2,5–4)) по сравнению с группой больных с ремиссией заболевания (0,8 % (95 %-й ДИ: 0,6–1,1)) ( $p < 0,001$ ). В литературе имеются указания на достаточно высокую прогностическую ценность показателя пролиферативной активности опухоли с индексом меченя Ki-67  $> 3$  % для определения вероятности рецидива опухолевой системы [1, 13, 21, 23].

Суммируя полученные данные, можно заключить, что у пациенток, оперированных по поводу пролактином и соматотропином гипофиза, в большинстве случаев имеет место благоприятный прогноз восстановления овуляторной функции яичников. Принимая во внимание, что в аденомах гипофиза больных с отсутствием ремиссии имеется значительно более высокий уровень экспрессии Ki-67, можно говорить о том, что чем выше уровень пролиферации клеток опухолей, тем выше вероятность отсутствия ремиссии и отсутствия восстановления овуляторной функции яичников после операции.

## Выводы

- 1) Ремиссия пролактин-секретирующей аденомы гипофиза в результате хирургического лечения достигается у 85 % больных.
- 2) Ремиссия соматотропиномы гипофиза в результате хирургического лечения достигается у 60 % больных.
- 3) В аденомах гипофиза больных с отсутствием ремиссии имеется значительно более высокий уровень экспрессии Ki-67, что свидетельству-

ет о том, что чем выше уровень пролиферации клеток опухолей, тем выше вероятность отсутствия ремиссии и отсутствия восстановления репродуктивной функции после операции.

- 4) Частота восстановления овуляторной функции яичников у женщин после трансназосфеноидального эндоскопического удаления пролактинсекретирующей аденомы гипофиза составляет 76,9%.
- 5) Частота восстановления овуляторной функции яичников у женщин после трансназосфеноидального эндоскопического удаления соматотропной аденомы гипофиза составляет 66,7%.

### Практические рекомендации

- 1) Определение высокого уровня пролиферации клеток опухоли при помощи моноклональных антител с антителами к Ki-67 может служить критерием высокой вероятности отсутствия ремиссии и отсутствия восстановления овуляторной функции яичников после оперативного лечения.
- 2) Пациентам с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза, соматотропиномой при решении вопроса о необходимости назначения последующей терапии необходимо учитывать результаты определения уровня пролиферации клеток опухоли.

### Литература

1. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Кадашев Б. А. [и др.]; ред. Б. А. Кадашев. — М., 2007. — 368 с.
2. Вакс В. В., Дедов И. И. Возможности медикаментозной терапии опухолей гипофиза // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 2005. — Вып. 2. — С. 30–37.
3. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Айламазян Э. К. [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 448 с.
4. Дедов И. И., Молитвослова Н. И., Марова Е. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: пособие для врачей. — Тверь, 2003. — 40 с.
5. Кратковременная управляемая внутричерепная гипертензия при трансназосфеноидальном удалении больших эндосупраселлярных аденом гипофиза / Алексеев С. Н. [и др.]. — М., 2000.
6. Молитвослова Н. И. Роль аналогов соматостатина в лечении акромегалии // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 6. — С. 316–320.
7. Офтальмологические симптомы у больных с гигантскими аденомами гипофиза / Улитин А. Ю. [и др.] // Вестник офтальмологии. — 2007. — № 3. — С. 36–42.
8. Серпуховитин С. Ю. Гормонально-активные микроаденомы гипофиза (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
9. Улитин А. Ю. Эпидемиология опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997.
10. Щербук Ю. А. Внутричерепная видеоэндоскопия в хирургии опухолей головного мозга // Актуальные проблемы видеоэндоскопической нейрохирургии: сборник. — СПб.: ВМедА, 2000. — С. 175.
11. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров (Ki-67, PCNA, Bcl-2, BAX, BclX, VEGF0 в опухолях молочной железы / Кушлинский [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 137, № 2. — С. 206–209.
12. Asa S. L. The pathology of pituitary tumors // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1999. — Vol. 28, № 1. — P. 13–43.
13. Beta human chorionic gonadotropin (beta-hCG) expression in pituitary adenomas: relationship to endocrine function and tumour recurrence / Doyle P. M. [et al.] // Pituitary. — 2009. — Vol. 12, N3. — P. 190–195.
14. Clinical and histological correlations in prolactinomas with special reference to bromocriptine resistance / Delgrange E. [et al.] // Acta Neurochir. — 2005. — Vol. 147, N7. — P. 571–757.
15. Day J. D., Giannotta S. L., Fukushima T. Extradural temporopolar approach to lesions of the upper basilar artery and infrachiasmatic region // J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 81, N2. — P. 230–235.
16. Endoscopic endonasal approach to the pterygopalatine fossa: Anatomic study / Alfieri A. [et al.] // Neurosurgery. — 2003. — Vol. 52. — P. 374–380.
17. Extended endoscopic endonasal approach to the pterygopalatine fossa: anatomic study and clinical considerations / Cavallo L. M. [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2005. — Vol. 19, № 1. — P. E5.
18. Frank J., Pasquini E. Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches // Neurosurgery. — 2002. — Vol. 50. — P. 675.
19. Gejman R., Swearingen B., Hedley-Whyte E. T. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas // Hum. Pathol. — 2008. — Vol. 39, № 5. — P. 758–766.
20. Ki-67 in pituitary neoplasms: a review. Pt. I / Salehi F. [et al.] // Neurosurgery. — 2009. — Vol. 65, № 3. — P. 429–437.
21. Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors // Endocrine. — 2005. — Vol. 28, № 1. — P. 27–35.
22. Paek K. I., Kim S. H., Song S. H. Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma // J. Korean Med Sci. — 2005. — Vol. 20, N3. — P. 489–494.
23. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study / Filippella M. [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2006. — Vol. 65, N4. — P. 536–543.
24. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas / Fusco A. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N7. — P. 2746–2750.
25. Thomson J. A., Gray C. E., Teasdale G. M. Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up // Neurosurgery. — 2002. — Vol. 50, N1. — P. 33–39.

Статья представлена М. А. Тарасовой,  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

#### OVARIAN FUNCTION OF WOMEN AFTER SURGICAL TREATMENT OF PITUITARY ADENOMAS

Aylamazyan E. K., Shcherbuk Yu., A., Rebekevsha V. G.,  
Shcherbuk A. Yu.

■ **Summary:** In most cases women have a favourable prognosis of ovarian function restoration after surgical treatment of pituitary adenomas (prolactinomas and somatotropinomas). Studies of the morphological characteristics of adenomas are important for prognosis of surgical treatment including the incidence of postoperative tumour relapse or regrowth and restoration of ovarian function.

■ **Key words:** pituitary adenoma; prolactinoma; somatotropinoma; cell proliferation; surgical treatment of pituitary adenomas; ovarian function.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Айламазян Эдуард Карпович* — директор, академик РАМН, з. д. н., профессор.  
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.  
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.  
**E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Щербук Юрий Александрович* — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой нейрохирургии и неврологии.  
Медицинский факультет СПбГУ.  
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9.  
**E-mail:** endos@rambler.ru.

*Ребекевша Вера Геннадьевна* — аспирант.  
Медицинский факультет СПбГУ, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии.  
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9.  
**E-mail:** rebver@mail.ru.

*Щербук Александр Юрьевич* — к. м. н., доцент.  
Медицинский факультет СПбГУ, кафедра нейрохирургии и неврологии.  
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9.  
**E-mail:** endos@rambler.ru.

*Aylamazyan Edvard Karpovich* — the chief, academician, professor.  
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.  
3, Mendeleyevskaya Line., St. Petersburg, 199034, Russia  
**E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Shcherbuk Yuri Alexandrovich* — MD, professor, Honored Doctor of the RF, chief of the department of neurosurgery and neurology.  
St. Petersburg University, Medical faculty  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia.  
**E-mail:** endos@rambler.ru.

*Rebekevsha Vera Gennadevna* — the post-graduate student.  
St. Petersburg University, Medical faculty.  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia.  
**E-mail:** rebver@mail.ru.

*Shcherbuk Alexandr Yurevich* — PhD, assistant professor.  
St. Petersburg University, Medical faculty.  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia.  
**E-mail:** endos@rambler.ru.