

# РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АКРОМЕГАЛИЕЙ

Зуев А. А., Григорьев А. Ю., Воскобойников В. В., Кузнецов Н. С.

Аденомы гипофиза (АГ) – наиболее часто встречающиеся опухоли хиазмально-селлярной области, которые составляют, по данным разных авторов, от 7% до 18% всех новообразований головного мозга [Melmed S. 1990; Thapar K. Et al. 2001]. До 95% опухолей гипофиза представляют собой доброкачественные и сравнительно медленно растущие образования [Гайдар Б. В. и др. 2002, Renehan A.G. et al. 2000]. Существует несколько видов классификаций АГ. Одна из них – по гормональной активности опухоли, которая стала активно применяться с начала 70-х годов XX столетия. Последние характеризуются гиперпродукцией различных гормонов гипофиза. Среди них выделяют соматотропиномы, которые составляют 20% - 25 % от общего количества АГ, пролактиномы - 40%, кортикотропиномы - 7% и тиреотропиномы - 3%. Гормонально-активные аденомы гипофиза, вызывая повышенную секрецию гормонов, приводят к развитию у больных различных эндокринно-обменных нарушений.

**Акромегалия** – заболевание, которое вызывается СТГ-продуцирующими АГ (соматотропиномами) и проявляется изменением внешности, развитием нарушений углеводного, белкового обменов. При этом заболевании происходит тяжелое поражение различных органов и систем. Смертность больных с акромегалией в 10 раз превышает смертность в популяции [Rajasoorya C. et al., 1994, Renehan A.G. et al. 2000].

Лечение акромегалии представляет собой сложную задачу, эффективное решение которой зависит от своевременности и точности диагностики, скорости и тяжести течения заболевания, наличия сопутствующей патологии. В основном оно заключается в устранении клинических симптомов заболевания, связанных с повышенной выработкой гормонов, стойкой нормализации и восстановлении ритма секреции гормонов гипофиза. На сегодняшний день, существуют 3 основных вида лечения этих больных - хирургическое, лучевое (гамма-терапия, протонотерапия,  $\gamma$ -knife), медикаментозное лечение (агонисты дофамина, аналоги соматостатина, блокаторы рецепторов к соматотропину) и их сочетание. Решение о способе лечения зависит от размеров, локализации и степени активности опухоли.

## Материалы и методы.

В работе проанализированы ранние и отдаленные результаты хирургического лечения СТГ - продуцирующих аденом гипофиза у 47 больных, оперированных с 1997 по 2005 годы. Из них женщин было 34 (72,3%), мужчин – 13 (27,7%). Средний возраст пациентов составил  $44,7 \pm 15,3$  года. Наибольшее количество составили пациенты в возрасте от 35 до 50 лет (75%).

Длительность заболевания от начала клинических проявлений до оперативного лечения в среднем составила  $5,5 \pm 2,4$  лет (от 8 месяцев до 20 лет). Всем больным удаление аденомы гипофиза было выполнено первично.

В зависимости от распространения опухоли по отношению к турецкому седлу и степени инвазии опухоли в структуры основания черепа они были разделены на эндоселлярные и эндоекстраселлярные. Эндоселлярные опухоли были у 12 пациентов (25,5%), эндоекстраселлярные - у 35 (74,5%), причем у 11 пациентов опухоль распространялась супраселлярно, у 8 – инфраселлярно, у 5 – латероселлярно и у 11 пациентов в двух и более направлениях.

Трансназальные вмешательства на гипофизе выполнялись путем стандартного трансназального транссфеноидального доступа к турецкому седлу по Гиршу в положении больного полусидя с использованием микроскопа.

Для оценки степени радикальности удаления опухоли контрольные гормональные исследования крови производились через 5-7 дней после операции, через 3-6 месяцев и затем каждый год. Период наблюдения больных после операции составил от 3 месяцев до 5 лет (средний срок катамнеза составил 1,8 лет). Критерием ремиссии заболевания являлось: базальный уровень гормона роста  $< 5$  мЕд/л ( $< 2$  мкг/л), уровень гормона роста после

проведения орального глюкозотоллерантного теста  $< 2$  мЕд/л (менее 1 мкг/л), нормализация уровня ИРФ – 1.

#### Результаты и обсуждение.

У всех анализируемых больных с клинико-биохимической картиной акромегалии наличие опухоли гипофиза было подтверждено при проведении МРТ. Полученные данные позволяют говорить о целесообразности проведения МРТ головного мозга всем больным с повышенным уровнем СТГ в крови и считать МРТ методом выбора для визуализации образований хиазмально-селлярной области при данной патологии. Этой точки зрения придерживаются и большинство зарубежных авторов [Knosp E. et al. 1993]. Достоверных данных о зависимости размеров аденомы гипофиза от длительности заболевания, выраженности гормональных нарушений и степени тяжести заболевания получено не было ( $p > 0,05$ ). Не было найдено корреляции между размером опухоли и уровнем СТГ и ИРФ - 1 в плазме крови.

Послеоперационные осложнения развились у 13 (27,7%) пациентов. Наиболее частым осложнением был несахарный диабет, развившийся у 6 (12,8%) больных. Он чаще носил проходящий характер и у 5 пациентов прошел через 6 – 12 мес.

В одном случае после операции развилась гематома в ложе удаленной опухоли, потребовавшая повторного оперативного вмешательства.

У всех больных с нарушением зрения, связанным с воздействием аденомы на зрительные нервы, после операции зрение восстановилось. У одного больного в раннем послеоперационном периоде отмечено ухудшение зрения, в связи с развитием гематомы в хиазмально-селлярной области, восстановившееся после удаления этой гематомы.

Летальных исходов не было.

Наши результаты сопоставимы с данными мировой литературы (после трансфеноидальных операций при акромегалии количество осложнений колеблется от 22 до 30%, а частота летальных исходов составляет 0 - 1,9%) [Abe T & Ludecke D. K. 1998].

#### Гормональное обследование через 5 - 7 дней после операции.

У 19 (40,4%) больных произошло снижение базального уровня гормона роста  $< 5$  мЕд/л ( $< 2$  мкг/л), уровень гормона роста после проведения орального глюкозотоллерантного теста составил  $< 2$  мЕд/л ( $< 1$  мкг/л). Это является благоприятным признаком для развития стойкой ремиссии заболевания [Melmed S. et al. 1995]. У 19 больных (40,4%) уровень гормона роста снизился до нормальных значений. У 9 (19,1%) пациентов после аденомэктомии в раннем послеоперационном периоде снижение уровня СТГ в крови было незначительным.

#### Клиническое обследование через 3 месяца после операции.

При анализе результатов операции у 39 пациентов (83%) наблюдалось снижение массы тела, артериального давления, уменьшение общей слабости. Уровень СТГ в крови у 19 (40,4%) больных оставался у нижней границы нормы, у 18 (38,3%) больных он был в пределах нормы (до 11,5 мЕд/л), а у 10 (21,3%) больных – выше нормы (9 больных, у которых не было признаков гормональной ремиссии через 5 – 7 дней после операции, и 1 больной, у которого в раннем послеоперационном периоде произошло снижение базального уровня СТГ до нормальных значений).

Положительная динамика в клинической и гормональной картине, которую можно наблюдать у больных через три месяца после проведенной аденомэктомии, обычно оценивают как начало ремиссии заболевания. Полная клинико-гормональная ремиссия заболевания, по мнению большинства авторов, развивается через 0,5 – 1 год [Марова Е. И. 1999, Melmed S. et al. 1995].

#### Клиническое обследование через 12 месяцев после операции.

Через 1 год ремиссия заболевания в исследуемой группе была достигнута у 29 (61,7%) из 47 пациентов. В эту группу вошли 19 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде произошло снижение базального уровня СТГ  $< 5$  мЕд/л ( $< 2$  мкг/л), уровень гормона роста после проведения орального глюкозотоллерантного теста составил  $< 2$  мЕд/л, и 10

пациентов, у которых снижение базального уровня СТГ произошло до нормальных значений. У них, на момент обследования, была отмечена и клиническая ремиссия заболевания: уменьшение массы тела, исчезновение отеков, нормализация АД, восстановление мен-струального цикла у женщин.

У пациентов с гормональной ремиссией заболевания было отмечено снижение повышенного уровня СТГ и ИРФ – 1 (базальный уровень гормона роста < 5 мЕд/л (< 2 мкг/л), уровень гормона роста после проведения орального глюкозотоллерантного теста < 2 мЕд/л, уровень ИРФ – 1 – норма). У всех больных с ремиссией заболевания восстановился ритм секреции СТГ.

У 3 пациентов (6,4%) через 1 год после операции гормональной ремиссии заболевания не было, однако их состояние по клиническим и гормональным данным было расценено нами как улучшение. У этих больных отмечалось улучшение общего состояния, которое сопровождалось снижением уровня СТГ до нормальных значений. В данной группе больных в раннем послеоперационном периоде и через 3 месяца после операции не было признаков гормональной ремиссии заболевания. В дальнейшем этим пациентам были применены другие методы лечения (лучевая терапия, медикаментозное лечение).

У 15 больных (31,9%) после операции клинической и гормональной ремиссии не достигнуто. При контрольном исследовании через 1 год после операции, как и в ранний послеоперационный период, не было отмечено улучшения самочувствия больных и нормализации уровня СТГ и ИРФ – 1 в плазме крови. Эту группу составили 10 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде и через 3 месяца уровень СТГ оставался выше нормальных значений, и 5 пациентов, у которых через 3 месяца базальный уровень СТГ был в пределах нормальных значений, но не было восстановления ритма секреции СТГ, адекватной реакции на ОГТТ, снижения ИРФ до нормальных значений.

При проведении контрольных МРТ через 12 месяцев после операции у 4 (8,5%) пациентов отмечено развитие частично «пустого» турецкого седла. У 9 (19,1%) пациентов имелись остатки опухоли в области кавернозных синусов.

Вторым этапом этим пациентам в связи с отсутствием эффекта от аденомэктомии в зависимости от выраженности гормональных нарушений и тяжести заболевания были применены другие методы лечения (протонотерапия, гамма-терапия, медикаментозное лечение).

Таким образом, через 1 год после аденомэктомии у 29 (61,7%) пациентов была отмечена клиничко-гормональная ремиссия заболевания, у 3 (6,4%) — улучшение состояния, а у 15 (31,9%) — эффекта от операции получено не было.

Наши данные аналогичны результатам, опубликованным в литературе при анализе эффективности аденомэктомии и частоты возникновения ремиссии заболевания у больных с СТГ-продуцирующими опухолями гипофиза через год после операции (41% - 76%) [Fahlbusch R. et al. 1996, Kristof R.A. et al. 1999].

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что больным, у которых не произошло требуемого снижения базального уровня СТГ, но произошла его нормализация, в раннем послеоперационном периоде рекомендуется наблюдение целью своевременного назначения терапии второй линии. Всем больным с повышенным базальным уровнем гормона роста через 5 – 7 дней после операции показано раннее назначение медикаментозной терапии (аналоги соматостатина, агонисты дофамина и др.) с последующим решением вопроса о проведении повторной операции, лучевой терапии или продолжении медикаментозного лечения.

Анализ причин отсутствия ремиссии после хирургического лечения показал, что наиболее частой причиной неудовлетворительного результата являлось частичное удаление опухоли, чаще всего связанное с ее инвазией в кавернозный синус. Отсутствие эффекта от оперативного вмешательства, в некоторых случаях, обусловлено инфильтрацией опухоли в твердую мозговую оболочку. Пациентам при отсутствии гормональной ремиссии после

оперативного лечения необходимо проводить диагностический поиск и рекомендовать другие методы лечения (лучевую и медикаментозную терапию), если нет показаний к повторной операции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Abe T & Ludecke D. K. - Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly - *Neurosurgery*, 1998 - Vol.42, p.1013-1022.
2. Berg G., Dulken H., Frolih M., Meinders A. E., Roelfsema F. - Can intraoperative GH measurement in acromegalic subjects predict completeness of surgery? - *Clinical Endocrinology* 1998 - Vol.49, p. 45-51.
3. Davis D. H., Laws E. R. Speed J. K., Caruso M., Shaw E. G., Abboud C. F. et al. - Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas - *J. of Neurosurgery* 1993 - Vol. 79, p.70 - 75.
4. Fahlbusch R., Honegger J. & Buchfelder M. - Acromegaly – the place of the neurosurgeon - *Metabolism* 1996, Vol.45, p. 65-66.
5. Freda P. U., Wardlaw S. L., Post K. D. - Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly - *J. of Neurosurgery* 1998 - Vol. 89, p.353 - 358.
6. Hardy G. - Transsphenoidal hypophysectomy: neurosurgical technique. - *J. of Neurosurgery* 1971 - Vol. 34, p.582 - 594.
7. Knosp E., Steiner E., Kitz K. & Matula C. - Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings - *Neurosurgery*, 1993 - Vol.33, p. 610-618.
8. Kristof R.A., Stoffet-Wagner B., Kltngmuller D. & Schramm J. - Does octreotide treatment improve the surgical results of macroadenomas in acromegaly? A randomized study - *Acta Neurochirurgica*, 1999 - Vol.141, p.399-405.
9. Lamberts S. W. - Acromegaly and its treatment - *J. of Endocrinology* 1997 - Vol. 155, p.49 - 51.
10. Losa M., Oecker R., Schopohl., Muller O. A. end al. - Evaluation of selective transsphenoidal adenectomy by endocrinological testing and somatomedin-C measurement in acromegaly - *J. of Neurosurgery* 1989 - Vol. 70, p.561 – 567.
11. Melmed S. - Acromegaly - *N. Engl. J. Med.* 1990 - Vol. 322, p. 966-977.
12. Melmed S., F. F. Casanueva, F. Cavagnini, P. Chanson, L. Frohman, A. Grossman, K. Ho, D Kleinberg, S. Laws, G Lombardi, M. L. Vance, K. Von Werder, J. Wass, A. Guistina – Консенсусное руководство по лечению акромегалии - *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 – Vol.87, p.4054 - 4058.
13. Melmed S., H. K. Klibanski, A. Reichlin S & Thorner M. - Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly - *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 – Vol.80, p.3395-3402.
14. Rajasoorya C., Holdaway M. P., Scott D. J. & Ibbertson H. K. - Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly - *Clinical Endocrinology*, 1994 - Vol. 41, p. 95 - 102.
15. Renehan A.G., Bhaskar P., Painter J.E., O' Dwyer S.T., Haboubi N., Ball S.G. & Shalet S.M. - The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly - *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 - Vol. 85, p. 3417-3424.
16. Thapar K., Kovacs K., Scheithauer B., Lloyd R. V. - *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors* - San Francisco: Humana Press, 2001 - p.1 - 479.
17. Гайдар Б. В., Гофман В. Р., Черемилло В. Ю., Щербюк Ю. А., Труфанов Г. Е., Полежаев А. В., Асатурян М. А. - "Опухоли хиазмально-селлярной области" в книге *Практическая нейрохирургия* - 2002 - стр. 446 - 475.
18. Марова Е. И. - *Нейроэндокринология* - 1999 - стр. 241 - 275.