

В. В. Вакс, Б. А. Кадашев, С. Ю. Касумова, Е. И. Марова

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПРИ "НЕАКТИВНЫХ" АДЕНОМАХ ГИПОФИЗА**

Эндокринологический научный центр РАМН, НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН

С целью изучения состояния больных в отдаленный период после операции, анализа рецидивов "неактивных" аденом гипофиза (НАГ) в зависимости от данных электронной микроскопии нами ретроспективно проанализированы 77 историй болезни больных с НАГ. Диагноз НАГ у анализируемых больных был верифицирован с помощью гистологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследований операционного материала. Период наблюдения больных после операции составил от 6 до 16 лет. Из 77 больных было 39 мужчин и 38 женщин. Эндоселлярную аденому имели 2 больных, остальные больные имели эндоекстраселлярную аденому. У 69 (90%) больных аденомэктомия была произведена транскраниальным доступом, у 8 (10%) — трансназально-транссфеноидальным доступом. Поскольку контроль с помощью компьютерной томографии в близкие сроки после операции был осуществлен только у 12% больных, для анализа рецидива опухоли применяли более общую категорию, именуемую "рецидивом заболевания". За нее принимали случаи, когда нарастание клиники вследствие очевидного роста радикально или частично удаленной опухоли вызывало необходимость повторного лечения — операции либо лучевой терапии. Рецидив заболевания установлен у 38 (49%) больных — 20 мужчин и 18 женщин. Наибольший процент рецидивов выявлен нами в группе 0-клеточных аденом (58%), затем одинаково часто рецидивируют как онкоцитомы, так и недифференцированные аденомы (46 и 44% соответственно). Среднее время развития клинических признаков рецидива заболевания достоверно не различалось по группам и составило $6,9 \pm 3,6$ года (от 1 года до 16 лет). Улучшение зрительных функций отмечено у 60% больных, нормализация нарушенных функций гипофиза — у 23%, но в то же время на 38% увеличилось количество больных с гипопитуитаризмом. Поэтому пациенты с НАГ после оперативного лечения должны находиться на диспансерном наблюдении, так как у 66% из них в отдаленном послеоперационном периоде развиваются симптомы гипофизарной недостаточности.

A retrospective analysis of 77 case histories was carried out in order to evaluate patients' status in remote period after surgery and analyze the relapses of "inactive pituitary adenomas" (IPA) with consideration for electron microscopy findings. IPA in the analyzed patients was verified by histological, electron-microscopic, and immunohistochemical studies. The patients (39 men and 38 women) were observed for 6—16 years after surgery. Two patients presented with endosellar adenoma, the rest with endo-extrasellar adenoma. Adenomectomies were performed through a transcranial access in 69 (90%) patients and through the transnasosphenoid access in 8 (10%). Computer tomographic monitoring in immediate periods after surgery was carried out only in 12% patients, and therefore a more common category "disease relapse" was used for analysis of tumor relapses. Cases when clinical symptoms progressed because of obvious growth of radically or partially removed tumor and repeated treatment (surgery or radiotherapy) was needed were considered as relapses. Relapses occurred in 38 (49%) patients (20 men and 18 women). The highest percentage of relapses occurred in the zero-cell adenoma group (58%), while oncocyto-mas and undifferentiated adenomas relapsed equally often (46 and 44%, respectively). The mean duration of clinical manifestation of a relapse was virtually the same in all groups (6.9 ± 3.6 years, or 1—16 years). Visual functions improved in 60% cases and pituitary functions normalized in 23%, but the number of patients with hypopituitarism increased by 38%. That is why patients with IPA should be regularly checked up after surgery, as 66% of them develop symptoms of pituitary insufficiency in remote postoperative period.

Несекретирующая, или неактивная (нефункционирующая), аденома гипофиза (НАГ) — диагноз, используемый в клинической эндокринологии. Больные с таким диагнозом не имеют эндокринных признаков или симптомов, указывающих на такие заболевания, как акромегалия, гигантизм или болезнь Кушинга. Однако нередко у некоторых больных при радиоиммунологическом исследовании крови обнаруживают наличие от слабой до средней гиперпролактинемии, которая может встречаться у больных, имеющих большие опухоли, и сопровождаться олигоаменореей—галактореей у женщин и снижением либидо и потенции у мужчин. Повышение в крови концентрации пролактина объясняется так называемым эффектом пересеченной ножки гипофиза. Предполагается, что растущая опухоль сдавливает или повреждает гипоталамус или гипофизарную ножку, посредством этого подавляется синтез, выделение или аденогипофизарный транспорт дофамина, который считается главным гипоталамическим фактором, ингибирующим секрецию пролактина. Другим эндокринным проявлением может быть наличие различной степени выраженности вторичного гипо-

питуитаризма в результате повреждения неопухолевой части гипофиза или препятствия в доставке стимулирующих гипоталамических гормонов к гипофизу.

В большинстве случаев из-за отсутствия гиперсекреторных эндокринных признаков и симптомов диагностика неактивных аденом гипофиза часто задерживается и наличие опухоли выявляется как случайная находка при исследовании sella-рной области различными изображающими методами или на аутопсии. Если опухоль достигает значительных размеров, у пациентов развиваются локальные признаки и симптомы, такие как зрительные нарушения (снижение остроты зрения, ограничение полей зрения), парезы черепно-мозговых нервов, вегетативные кризы или головные боли.

Морфологические изучения НАГ показывают, что они состоят из клеток, которые имеют органеллы, необходимые для гормонального синтеза [3, 8]. Основываясь на гистологических, иммуногистохимических и ультраструктурных особенностях, эти опухоли разделяют на 2 главные категории [8]: опухоли, похожие на известные типы аденогипофизарных клеток (немые соматотрофные аденомы, не-

Распределение больных с НАГ по данным электронно-микроскопического исследования

Тип аденомы	Число аденом		Больные	Возраст, годы	Продолжительность заболевания, годы
	абс.	%			
0-Клеточная	31	40	15 мужчин 16 женщин	45,6 ± 9,9 44,2 ± 11,1	2,9 ± 4,0 4,8 ± 4,4
Недифференцированная	16	21	6 мужчин 10 женщин	36,6 ± 11,5 45,6 ± 8,8	1,7 ± 0,8 5,5 ± 5,6
Онкоцитомы	24	31	17 мужчин 7 женщин	47,3 ± 9,5 52,1 ± 12,8	2,7 ± 2,3 3,7 ± 3,5
Неклассифицированная	6	8	1 мужчина 5 женщин	33 38,5 ± 7,8	2 3,8 ± 2,3
Всего...	77	100	39 мужчин 38 женщин	44,6 ± 10,4 45,3 ± 10,8	2,6 ± 2,9 4,8 ± 4,3

мые кортикотрофные аденомы и немые гонадотрофные аденомы), и опухоли, состоящие из клеток, которые не имеют специфических маркеров и не похожи на известные типы аденогипофизарных клеток (немые аденомы подтипа III, 0-клеточные аденомы и онкоцитомы). При электронной микроскопии последние всегда обладают цитоплазматическими гранулами, показывая эндокринную дифференцировку, но эндокринная функция и их клеточный источник, однако, неясны.

В последние годы в связи с более совершенными методами морфофункционального изучения опухолей неактивные аденомы гипофиза в большинстве случаев (85%) оказываются способными секретировать гормоны *in vivo*, в основном гликопротеиновые — гонадотропины и(или) их общую α -субъединицу [8]. Поэтому слово "неактивные" пишется в кавычках.

Поскольку больных с НАГ подвергают медицинскому обследованию, когда опухоль имеет достаточный большой рост, в связи с чем трудно выполнить тотальное удаление опухоли и в дальнейшем, при отсутствии какого-либо маркера, осуществлять последующее наблюдение, актуальны изучение частоты рецидивов НАГ и анализ состояния больных в отдаленный период после операции.

Материалы и методы

С целью изучения состояния больных в отдаленный период после операции, анализа рецидивов НАГ с учетом данных электронной микроскопии нами ретроспективно проанализированы 77 историй болезни больных НАГ, оперированных с 1977 по 1983 г., которые обращались в Институт нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко после операции. Диагноз НАГ у анализируемых больных был верифицирован с помощью гистологического, электронно-микроскопического и иммуногистохимического исследований операционного материала. Период наблюдения больных после первой операции составил от 6 до 16 лет.

Из 77 больных было 39 мужчин и 38 женщин. У 2 больных были эндоселлярные аденомы, у остальных больных — эндоекстраселлярные (преимущественно с супраселлярным ростом — 50 больных и параселлярным ростом — 19 больных), которые характеризовались как большие, а 6 аденом — как гигантские (эндосупрапаретроинфраселлярные). Основными жалобами были снижение остроты зрения (87% больных), у мужчин до 55 лет и у женщин до 50 лет — половые нарушения (85 и 87% соответственно), головные боли (60%). Хиазмальный синдром в виде атрофии зрительного нерва различной степени и битемпоральной гемианопсии (гипопсии), скотом выявлен у 73 (95%) больных. Пангипопитуитаризм имел место в 5% случаев — 6 мужчин и 2 женщины, гипопитуитаризм различной степени тяжести был диагностирован у 43 (57%) больных: вторичный гипотиреоз и гипогонадизм: у 23 (30,5%) — 13 мужчин и 10 женщин и только вторичный гипогонадизм — у 20 (3 мужчин и 17 женщин).

Таким образом, клинические признаки гипопитарной недостаточности (от пангипопитуитаризма до выпадения только одной тропной функции гипофиза) имели 47 (61%) больных.

У 69 (90%) больных 1-я операция аденомэктомии была произведена транскраниальным доступом, у 8 (10%) — трансназально-трансфеноидальным доступом.

По заключению нейрохирургов у 68 (88%) больных было произведено тотальное удаление опухоли, у 9 (12%) — частичное, у 6 из последних в послеоперационном периоде проведена лучевая терапия. Распределение больных с учетом данных электронно-микроскопического исследования представлено в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

Основным критерием качества удаления НАГ является улучшение зрительных функций. По данным разных авторов, оно наблюдается в 70—86% случаев через 6 мес после операции [11, 17], при этом полное восстановление зрения отмечается в 43% случаев [12]. Улучшение остроты зрения в послеоперационном периоде в анализируемой нами серии выявлено у 46 (60%) больных, отсутствие улучшения — у 24 (31%), ухудшение — у 3 (4%). Некоторые авторы отмечают степень восстановления зрения в зависимости от размеров опухоли [10], поэтому более низкий процент улучшения зрительных функций в нашей серии, вероятно, можно объяснить тем, что аденомы были большие или гигантские и операции осуществляли в основном транскраниальным доступом. Нормализация половых нарушений наблюдалась в 11 (23%) из 47 случаев — у 6 женщин и 5 мужчин. А. Klibanski [13] выявил исчезновение дооперационного гипопитуитаризма для гонадотропных гормонов в 32% случаев, но это данные после трансфеноидальной аденомэктомии. Аналогичный результат получил и В. Arafah [6]. М. Scanarini [16] только у 25% пациентов с имевшимся до операции гипопитуитаризмом отметил улучшение гипофизарной функции в последующем периоде. У анализируемых больных той или иной степени гипопитуитаризм, присутствовавший до операции, сохранялся после операции и наблюдалось увеличение числа больных с пангипопитуитаризмом, что также отмечают и другие авторы после транскраниальной аденомэктомии [11]. Так, до операции пангипопитуитаризм был у 4 из 77 больных, после операции число больных увеличилось до 33, т. е. количество больных с пангипо-

Таблица 2

Данные рецидивов НАГ с учетом электронно-микроскопического исследования

Тип аденомы	Число аденом	Число рецидивов	% от числа аденом	Время развития рецидива, годы
0-Клеточная	31	18	58	6,6 ± 3,4
Недифференцированная	16	7	44	7,7 ± 4,7
Онкоцитомы	24	11	46	5,7 ± 3,2
Неклассифицированная	6	2	33	9 ± 2,8
Всего...	77	38	49	6,9 ± 3,6

питуитаризмом после операции возросло на 38%. Также увеличилось на 19% количество больных с гиперпролактинемией. Следует отметить, что у 12 из 18 мужчин с послеоперационным вторичным гипогонадизмом, несмотря на заместительную терапию гонадотропными гормонами гипофиза или половыми гормонами, восстановления половой функции не произошло, а при гормональном исследовании крови выявлена умеренная гиперпролактинемия. Назначение парлодела (2,5—5 мг/сут) в сочетании с заместительной гормональной терапией у 91% больных привело к восстановлению половой функции.

Несахарный диабет после операции наблюдался у 37 (48%) больных. Продолжительность его была различной: у 15 (40%) больных это осложнение сохраняется до настоящего времени, у 11 (30%) больных явления несахарного диабета сохранялись 2—8 мес (чаще 6 мес) после операции, у 6 (16%) — 1—4 года и у 5 (14%) признаки несахарного диабета присутствовали несколько дней (от 3 до 7).

Заместительная гормональная терапия требовалась после операции 51 (66%) больному. Е. Уг и соавт. [19] отметили, что 85% из 193 прооперированных больных НАГ требовалось назначение заместительной гормональной терапии.

Термин "recidivus" (возвращающийся) предполагает, что рецидивы неоднозначны по механизму развития. Чаще всего рецидивы аденомы гипофиза возникают при заведомо неполном удалении опухоли. В других случаях причиной рецидива является инфильтрация опухолевыми клетками аденомы гипофиза прилежащих органов или тканей [18]. С крайне противоположных точек зрения оценивается факт рецидива в связи с оставлением части органа, в котором, согласно теории "опухолевого поля", остаются условия для возникновения новой опухоли на почве прогрессии предопухолевых изменений. По мнению М. Arosio и соавт. [7], этот процесс и является истинным рецидивом, тогда как А. В. Смоляников [4] такой рецидив называет ложным, так как в таких условиях развивается новая опухоль в зоне бывшей операции. Поэтому необходимо дифференцировать такие принципиально различные категории, как рецидивы опухоли после ее радикального удаления; продолженный рост после частичного удаления; стабильное состояние после частичного удаления. Для суждения о рецидиве аденомы требуется обязательная верификация полного ее удаления в близкие после операции сроки с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). В случаях же частичного удаления аденомы

дифференцировать категории "продолженный рост" и "стабильное состояние" можно только при динамическом контроле с помощью КТ или МРТ, включающем в себя не менее двух исследований, разделенных достаточным промежутком времени. Однако возможность динамического контроля КТ была существенно ограничена. Так, в близкие сроки после операции он осуществлен только у 12% больных анализируемой серии, причем практически в большинстве случаев исследование было вызвано неблагоприятным течением послеоперационного периода после частичного удаления крупных аденом. Контрольные КТ в отдаленные после операции сроки проведены у 90% больных, однако чаще это было однократное исследование. Поэтому мы сочли необходимым (по методу Б. А. Кадашева [2]) применить более общую категорию, именуемую "рецидивом заболевания". За нее принимали случаи, где нарастание клиники вследствие очевидного роста радикально или частично удаленной опухоли вызвало необходимость повторного лечения — операции либо лучевой терапии. В некоторых случаях при "рецидиве заболевания" повторное лечение не проводили (неоперабельная опухоль, витальные противопоказания, отказ больных и т. д.). Таким образом, "рецидив заболевания" — это комплексная категория, объединяющая понятия "рецидив опухоли" после ее радикального удаления и "продолженный рост" после частичного удаления.

Рецидив заболевания установлен у 38 (49%) больных — 20 мужчин и 18 женщин. По данным других авторов [10, 18], рецидив опухоли наблюдается в 10—20% случаев. Более высокий процент рецидива в нашем анализируемом материале можно объяснить более длительным периодом наблюдения (до 16 лет), большой группой анализируемых больных и объединением понятий "рецидив опухоли" и "продолженный рост". Некоторые авторы отмечают высокий процент рецидива НАГ по отношению к другим типам аденом — 48—52%. Так, G. Nicola [15] среди 4,5% рецидивировавших аденом обнаружил 46% НАГ. Данные рецидива заболевания НАГ с учетом электронно-микроскопического исследования представлены в табл. 2.

Наибольший процент рецидивов выявлен нами в группе 0-клеточных аденом (58%), затем одинаково часто рецидивировали как онкоцитомы, так и недифференцированные аденомы (46 и 44% соответственно). У некоторых больных за анализируемое время было несколько повторных операций (табл. 3), чаще повторным оперативным вмешательством подвергали больных с 0-клеточной аденомой.

Таблица 3

Повторные операции у 38 больных с НАГ, имевших рецидив после 1-й операции

Тип аденомы	2-я операция		3-я операция	
	абс.	%	абс.	%
0-Клеточная	7	47	2	33
Недифференцированная	3	20	1	17
Онкоцитомы	4	27	2	33
Неклассифицированная	1	6	1	17
Всего...	15	39	6	40

Среднее время развития клинических признаков рецидива заболевания достоверно не различалось по группам и составило $6,9 \pm 3,6$ года (от 1 года до 16 лет). Длительный промежуток времени до появления признаков рецидива отмечают и другие авторы [1, 6]. Р. Derome и соавт. [9] выявили, что 70% НАГ рецидивировали через 10 лет после 1-й операции. У 30 больных признаком рецидива заболевания было снижение остроты зрения, у 2 женщин, у которых восстановились менструации после 1-й операции, признаком рецидива вновь явилось отсутствие менструаций, у 2 больных — упорные головные боли и у 4 больных рецидив выявлен в результате систематического компьютерно-томографического наблюдения. Ухудшение зрительных функций считают признаком рецидива опухоли многие авторы [9, 13]. Некоторые исследователи [5] высокую гиперпролактинемия в отдаленный период после операции по поводу НАГ рассматривали как признак рецидива опухоли или ее трансформацию в пролактотрофную опухоль. Мы встретили 2 истории болезни среди анализируемых, в которых у больных высокая гиперпролактинемия (11 000 МкЕд/мл при норме до 800 МкЕд/мл) и снижение остроты зрения были расценены как признаки рецидива заболевания, но во время операции опухоли в полости турецкого седла не обнаружено, а в хиазмальной области выявлены грубые рубцовые сращения, охватывающие зрительные нервы и хиазму. При гистологическом исследовании операционного материала установлена грануляционная ткань с признаками воспаления. Мы считаем, что высокая концентрация пролактина в крови после операции у больных с "неактивной" аденомой не может быть признаком рецидива заболевания, а вероятнее всего, свидетельствует о степени нарушения гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений — "эффекте пересеченной ножки гипофиза", когда полностью утрачивается влияние дофамина на гипофиз. Это подтверждает клинический пример, когда при так называемой "опухолевой" концентрации пролактина во время операции обнаружена рубцовая ткань, а гиперпролактинемия, вероятно, обусловлена даже после полного удаления аденомы гиперфункцией парааденоматозного аденогипофиза вследствие нарушения гипоталамической регуляции его функции.

Таким образом, наиболее часто как встречаются, так и рецидивируют 0-клеточные аденомы, остальные типы аденом рецидивируют в меньшей степени, но процент рецидивов по отношению к своей группе достаточно высок (33—46). В анализируемом нами материале у тех больных, у которых после операции была проведена лучевая терапия (а у всех них было частичное удаление аденомы), рецидивов не обнаружено, но их было небольшое количество — 6 больных. По данным литературы, также отмечен значительно меньший процент рецидивов после комбинированной терапии [14, 19]. Однако необходимость послеоперационной лучевой терапии продолжает дискутироваться. В нашем же материале за анализируемый период 15 больных после 1-й операции подверглись вторичной операции, у 6 больных было 3 оперативных вмешательства на гипофизе. Учитывая высокий процент рецидивов заболевания среди 0-клеточных аденом, можно рекомендовать в первую очередь больным с этим типом аденомы после аденомэктомии лучевую терапию.

Необходимо постоянное динамическое наблюдение эндокринологом больных после операции, поскольку процент развития гипопитуитаризма у больных с "неактивной" аденомой высок. Контролировать нужно не только гонадотропную, тиреотропную и кортикотропную функции гипофиза, но и пролактотропную функцию, поскольку, несмотря на массивную заместительную терапию, в том числе и половыми гормонами, при незначительно повышенной концентрации пролактина в сыворотке крови, не происходит восстановления половых функций у мужчин. И только при присоединении к основной заместительной терапии небольших доз парлодела (2,5—5 мг) эта функция нормализуется у большинства больных.

Выводы

1. Все пациенты с НАГ после оперативного лечения должны находиться на диспансерном наблюдении, так как у 66% из них в отдаленном послеоперационном периоде развиваются симптомы гипофизарной недостаточности.

2. У больных с НАГ выявляется высокая частота рецидива заболевания после хирургического лечения (49%). Время развития рецидива в среднем составляет 7 лет. По данным электронной микроскопии наиболее часто (58%) рецидивирует 0-клеточная аденома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиев Ч. Н., Бозаджиева Е. К., Андреева М. Хр. и др. // Пробл. эндокринол. — 1987. — N 6. — С. 28—32.
2. Кадашев Б. А. Показания к различным методам лечения аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
3. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
4. Смольяников А. В. // Общая патология человека. — М., 1982. — С. 547—613.
5. Снугирева Р. Я. Нейроэндокринные нарушения при аденомах гипофиза и их коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987. — С. 274—304.
6. Arafah B. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62, N 6. — P. 1173—1179.
7. Arosio M., Giovanelli M., Riva E., Nana C. // J. Neurosurg. — 1983. — Vol. 59, N 3. — P. 402—408.
8. Asa S. L., Kovacs K. // Can. J. Neurol. Sci. — 1992. — Vol. 19. — P. 228—235.
9. Derome P. J., Visot A., Delalande O. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 321—327.
10. Ebersold M. J., Quast L. M., Laws E. R.-Yr. et al. // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 64, N 5. — P. 713—719.
11. Giovanelli M., Losa M., Baiguini M. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 313—320.
12. Harris P. E., Afshar F., Coafes P. et al. // Quart. J. Med. — 1989. — Vol. 71, N 265. — P. 417—427.
13. Klibanski A. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1987. — Vol. 16, N 3. — P. 793—804.
14. Lindert van E. J., Grotenhuis J. A., Meijer E. // Br. J. Neurosurg. — 1991. — Vol. 5, N 2. — P. 129—133.
15. Nicola G. C., Tonnarelli G., Griner A. C. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 329—336.
16. Scanarini M. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14. — Suppl. 1. — P. 124.
17. Shen-Long Howng, Chih-Jen Wang // Kaohsiung. J. Med. Sci. — 1992. — Vol. 8. — P. 412—416.
18. Symon L., Logue V., Mohanty S. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 1982. — Vol. 45. — P. 780—785.
19. Ur E., Wells P., Mort D. et al. // International Congress of Endocrinology, 9-th: Abstracts. — Nice, 1992. — P. 577.

Поступила 25.11.99