

На правах рукописи

ГРИГОРЬЕВ Андрей Юрьевич

**НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С БОЛЕЗНЬЮ ИЦЕНКО-КУШИНГА И АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Специальность: 14.01.02 - Эндокринология
14.01.18 – Нейрохирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2011

Работа выполнена в ФГУ Эндокринологический научный центр
Минздравсоцразвития РФ.

Научные консультанты:

Академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук,
профессор Дедов Иван Иванович
Член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук,
профессор Крылов Владимир Викторович.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор	Анциферов Михаил Борисович
Доктор медицинских наук, профессор	Демидова Татьяна Юльевна
Доктор медицинских наук, профессор	Буров Сергей Алексеевич

Ведущая организация: Военно-медицинская академия им.С.М.Кирова Минобороны
РФ.

Защита состоится «22» июня 2011 года в 14.00 на расширенном заседании Диссер-
тационного совета Д 208.126.01 при ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ (117036,
Москва, ул.Д.Ульянова, д.11).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГУ ЭНЦ Мин-
здравсоцразвития РФ.

Автореферат разослан «_____» _____ 2011 года.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Трошина Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Лечение гормонально активных аденом гипофиза представляет собой определенный алгоритм действий, направленный на удаление опухолевой ткани, снижение избыточной секреции тропных гормонов в случае наличия остатков опухоли, уменьшение осложнений, вызванных гиперпродукцией гормонов гипофиза и профилактику рецидива заболевания. Основными методами лечения являются: хирургический, медикаментозный и лучевой. Достижения последних лет позволили как отдать предпочтение одному из видов лечения при одних видах гормонально активных опухолей гипофиза (при кортикотропиномах в настоящее время приоритет остается за нейрохирургическим вмешательством), так и практически отказаться от ранее применяемых методик при других видах аденом (для лечения пролактином сегодня практически полностью используется медикаментозная терапия).

Из всех гормонально активных опухолей гипофиза наибольшую трудность в лечении представляют кортико- и соматотропиномы, вызывающие болезнь Иценко-Кушинга и акромегалию. Это связано как с относительной распространенностью заболеваний, так и с тем разрушительным влиянием на организм, которое оказывает избыточная концентрация гормонов, вырабатываемая этими опухолями.

Акромегалия - редкое заболевание, характеризующееся хронической гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста (ИРФ-1), развивающееся в результате роста соматотропиномы. Болезнь поражает людей молодого трудоспособного возраста, увеличивая смертность от сердечно-сосудистых и других нарушений в несколько раз. Заболевание приводит к инвалидизации больных, способствуя развитию сахарного диабета, артериальной гипертензии, артропатии, поражению щитовидной железы, цефалгии, увеличивает скорость роста новообразований и др. Все эти нарушения являются следствием метаболического действия избытка СТГ и ИРФ-1. Учитывая высокую агрессивность избыточной концентрации этих гормонов, в подавляющем большинстве случаев, при акромегалии на первый план выходят эндокринные нарушения, связанные с гормональной гиперпродукцией. Воздействие соматотропиномы, как объемного процесса, проявляется значительно реже.

Исследования, посвященные прогнозу и выживаемости при акромегалии показали, что нормализация уровня ИРФ-1 и ГР приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов до длительности, сопоставимой в основной популяции (Orme S., 1998).

Нейрохирургическое вмешательство при акромегалии в настоящее время, по-прежнему, остается методом выбора. Благодаря применению высокотехнологичных методов, таких как видеоэндоскопия, интраоперационная МРТ и др., хирургическое лечение акромегалии приводит к ремиссии, достигающей 70% (Scacchi M., 2006). В случаях, когда полная ремиссия не развивается, достигнуть полного контроля над заболеванием возможно дополнительными методами – лучевой и медикаментозной терапией.

До недавнего времени все операции на гипофизе, как транскраниальные, так и трансназальные производились с применением микроскопа. Однако, в связи с расширением показаний к трансфеноидальной хирургии, транскраниальные доступы применяются все реже и реже, а учитывая эндокринные особенности соматотропином, большинство из них удаляется на стадии небольшого или среднего размеров трансфеноидальным доступом.

Стремление нейрохирургов расширить возможности трансфеноидальных вмешательств, снизить риск и повысить радикальность операций, наряду с активным развитием эндоскопической техники, привело к появлению эндоскопической эндоназальной трансфеноидальной хирургии.

Применение эндоскопов с разными углами зрения позволяет значительно расширить осмотр зоны хирургического вмешательства в условиях хорошей освещенности. Ранее выполнение подобной процедуры при микроскопическом удалении выполнялось с помощью стоматологических зеркал, изображение на которых значительно уступает эндоскопической картине. Возможность удаления опухоли под непосредственным визуальным контролем обеспечивает повышение радикальности операции и снижение риска повреждения важных анатомических образований (Калинин П.Л., 2009; Черebilло В.Ю., 2000; Carrabianca P., 2002; Jho H.D., 1997).

Применение расширенных эндоскопических доступов позволяет добраться практически до любого места в полости черепа, куда может прорасти опухоль, в частности, аденома гипофиза (Калинин П.Л., 2009; Carrabianca P., 2003; Kassam A.V., 2005). А применение современных пластических синтетических материалов (Тахокомб, Тиссукол и др.) в сочетании с аутожиром, листками слизистой оболочки носовой перегородки и носовыми раковинами позволяет с высокой гарантией изолировать полость черепа от внешней среды при развитии интра- или послеоперационной ликвореи (Калинин П.Л., 2009; Hadad G., 2006; Kassam A.V., 2008).

Если эндоскопическое удаление больших и гигантских аденом гипофиза имеет преимущество перед микроскопическим, то остается вопрос о целесообразности применения этой методики при опухолях небольшого и среднего размеров, а также при микроаденомах. Как правило, это опухоли гормонально активные, такие как сомато- и кортикотропиномы. Пролактиномы – наиболее часто встречаемая разновидность гормонально активных опухолей гипофиза, в подавляющем большинстве случаев (до 95%) лечится консервативно (Дедов И.И., 2004; Дзеранова Л.К., 2007).

Кортико- и соматотропиномы, как правило, не достигают больших размеров из-за выраженных внешних проявлений заболевания, и большинство из них доступны рутинной трансфеноидальной микроскопической методике. Возможна и комбинация двух методов, так называемая, эндоскопическая ассистенция. При этом выполнение основных этапов операции (доступ, удаление основной массы опухоли, гемостаз, пластика послеоперационных дефектов) осуществляется под микроскопом. А эндоскоп используется на этапе контроля за радикальностью уда-

ления опухолевой ткани в труднодоступных местах (Шкарубо А.Н., 2007; Appuzzo M.L.J., 1977; Fahlbusch R., 1996; Giot G., 1963; Mortini P., 2005).

Комплексное лечение болезни Иценко-Кушинга, применявшееся в конце XX столетия в виде протонотерапии гипофизарной области и/или одно- или двухсторонней адреналэктомии, применяется в настоящее время значительно реже, уступая место нейрохирургическому методу лечения (Марова Е.И., 2000). В настоящее время именно ему отдается предпочтение при лечении пациентов с выявленными кортикотропинами.

К настоящему моменту накопилось много изменений и нововведений для лечения больных с сомато- и кортикотропинами (развитие эндоскопических технологий в нейрохирургии, появление новых фармпрепаратов, применение высокоточных радиологических методов лечения). Необходимость обобщения накопленного опыта лечения пациентов болезнью Иценко-Кушинга и с акромегалией, изучения эффективности применяемых лечебных методик, а также анализа осложнений за последние годы и послужило основанием для проведения нашего исследования.

Цель работы.

Улучшение результатов лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией.

Задачи исследования.

1. Оценить ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга и акромегалии.
2. Установить факторы, влияющие на результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга и акромегалии.
3. Определить частоту и характер послеоперационных осложнений при удалении кортико- и соматотропином с использованием методов микрохирургии и видеоэндоскопической техники.
4. Сравнить эффективность трансфеноидальной аденомэктомии с применением эндоскопа и микроскопа.
5. Разработать оптимальную методику лечения назальной ликвореи после трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии.
6. Усовершенствовать лечебную тактику у больных с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией.

Научная новизна.

Впервые в России на большой серии наблюдений показана высокая эффективность нейрохирургического лечения пациентов с кортико- и соматотропинами.

Выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на результаты хирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией: предше-

ствующая лучевая терапия при болезни Иценко-Кушинга, молодой возраст и плотная структура опухоли при акромегалии.

Определены характер и частота осложнений, развивающихся после нейрохирургического вмешательства у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией.

Разработана схема лечения пациентов с назальной ликвореей после эндоскопической трансфеноидальной аденомэктомии.

Разработан алгоритм диагностики пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и алгоритм лечения больных с акромегалией с использованием методов микронейрохирургии.

Практическая значимость.

Обоснована и внедрена в практику методика эндоскопического эндоназального трансфеноидального удаления аденом гипофиза у больных с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией.

Уточнены показания и противопоказания к проведению нейрохирургического вмешательства с применением эндоскопической и микроскопической методик удаления опухолей гипофиза.

Показаны преимущества и недостатки как эндоскопической, так и микроскопической методик лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией с учетом эффективности, безопасности и стоимости лечения.

Показана возможность широкого применения эндоскопической аденомэктомии у пациентов с тяжелым соматическим статусом, а также с выраженными эндокринными расстройствами.

Оптимизирован метод пластики дна турецкого седла при развитии интраоперационной назальной ликвореи.

Применена методика эндоскопической трансфеноидальной аденомэктомии, исключая лучевую нагрузку медицинского персонала и пациента при ее осуществлении.

Разработан алгоритм ведения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией в медицинских стационарах, занимающихся проблемами лечения и реабилитации пациентов с гормонально-активными опухолями гипофиза.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндоскопическая эндоназальная трансфеноидальная аденомэктомия является методом выбора в лечении болезни Иценко-Кушинга и акромегалии, которая достоверно повышает радикальность удаления аденом гипофиза за счет лучшей визуализации труднодоступных отделов опухоли (в первую очередь в супраселлярной области и в полости кавернозного синуса), снижает время анестезиологического пособия и хирургического вмешательства.

2. Применение эндоскопической эндоназальной аденомэктомии позволяет проводить раннюю активизацию и реабилитацию пациентов, сокращает сроки лечения и улучшает качество жизни в послеоперационном периоде.
3. Прогностически неблагоприятным фактором для развития ремиссии болезни Иценко-Кушинга является предшествующая нейрохирургическому вмешательству лучевая терапия.
4. Прогностически неблагоприятным фактором при лечении акромегалии является молодой возраст пациента и плотная структура опухоли.
5. Наиболее эффективным алгоритмом лечения акромегалии является сочетание нейрохирургического лечения с применением длительно действующих аналогов соматостатина.
6. Наиболее оптимальным методом лечения интраоперационной ликвореи после эндоскопических трансфеноидальных аденомэктомий является пластика дефекта губкой Тахокомб.

Внедрение результатов работы

Основные положения работы внедрены в хирургическую практику ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития. Применяются в учебно-лекционном процессе при проведении занятий на циклах повышения квалификации с нейрохирургами и эндокринологами. Изложены в «Национальном руководстве по эндокринологии», книгах «Акромегалия» и «Болезнь Иценко-Кушинга», «Руководстве по эндокринной хирургии», «Практическом руководстве по эндоскопической хирургии аденом гипофиза».

Апробация работы

Материалы работы доложены и обсуждены на V Всероссийском Конгрессе Эндокринологов, 30-окт-2-ноя-2006; Научно-практической конференции «Распространенные и социально-значимые эндокринные заболевания в ЦФО РФ», 22-24 октября 2007 года, МОНКИ; Симпозиуме «Высокие медицинские технологии в эндокринологии», Всероссийской научно-практической конференции, 25-26 сентября 2007, Российская академия гос. службы при президенте РФ (РАГС); Конгрессе «Человек и лекарство», Тюмень, ноябрь 2007; Конференции «Поленовские чтения», апрель 2008; ENEA 13, Анталия, Турция, октябрь 17-2008; ESE 2009, Стамбул, Турция, 25-29 апреля 2009; Конференции по проблемам лечения акромегалии, Тюмень, 2008; Рабочей конференции по регистру Архангельской области, г. Архангельск, 2009; 3 Московском международном нейрохирургическом форуме «Нейрохирургия на стыке специальностей», Москва, 2009; Всероссийском конгрессе «Современные технологии в эндокринологии (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия), Москва, 2009; 7 Московском городском съезде эндокринологов «Эндокринология столицы – 2010», март, 2010; Республиканской научно-практической конференции «Современные технологии в эндокринной хирургии», республика Беларусь, г. Минск, 14-апр-2010; The Second Russian-Japan

congress, May, 2010; 12th European Congress of Endocrinology, Prague, April 2010; Круглом столе по акромегалии «Акромегалия, тактика лечения – современный взгляд эндокринолога и нейрохирурга», г. Пермь, 11 декабря 2010 г.

Официальная апробация диссертации состоялась 1 декабря 2010 года на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано: 72 научные работы, включая главы в национальных и практических руководствах, а также 10 публикаций в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 257 страницах текста, состоит из списка сокращений, введения, 6 глав, заключения, выводов, рекомендаций в практику, списка литературы, приложения. Работа содержит 62 таблицы, 39 рисунков. В списке литературы содержится 285 источников, в том числе 64 отечественных и 221 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

В исследование вошло 349 пациентов с диагнозом болезнь Иценко-Кушинга (153 набл.) и акромегалия (196 набл.), оперированных в нейрохирургическом отделении ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ (далее ЭНЦ) с 01.09.2004 по 31.07.2009. Все пациенты были оперированы трансфеноидальным доступом либо с использованием микроскопа, либо эндоскопически. Среди пациентов с акромегалией у 12 имелись аденомы со смешанной секрецией – соматотропный гормон и пролактин. Все пациенты были оперированы первично в ЭНЦ.

Двум пациентам были проведены повторные операции по поводу назальной ликвореи в виде пластики дна турецкого седла с или без применения клеевых компонентов и установкой баллона-катетера.

Одна пациентка с соматотропиномой скончалась на 5 сутки после операции в результате развития тромбоэмболии ветвей легочной артерии (послеоперационная летальность при акромегалии – 0,5%). Послеоперационная летальность у пациентов с БИК – 0.

Больные были распределены на 2 группы в зависимости от характера заболевания: акромегалия и болезнь Иценко-Кушинга. Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания, данных лабораторных исследований, МРТ или КТ исследований хиазмально-селлярной области и др. Верификацию диагноза осуществляли различными гистологическими исследованиями (световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование).

Катамнез изучен у 105 пациентов с акромегалией и у 51 пациента с болезнью Иценко-Кушинга, которые повторно обследованы в ЭНЦ и, при необходимости, продолжили медикаментозное, хирургическое или лучевое лечение при отсутствии ремиссии основного заболевания.

Распределения в группе пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.

Исследуемую группу пациентов составили больные с клинической картиной гиперкортицизма, которым был выставлен диагноз болезнь Иценко-Кушинга, подтвержденный лабораторными методами, включая селективный забор крови на АКТГ из нижних каменистых синусов и МРТ. В нее вошло 13 мужчин в возрасте от 15 до 45 лет (медиана и квартили – 32 года [24; 34]) и 140 женщин в возрасте от 15 до 62 лет (37 [30; 45]). Соотношение мужчин и женщин было приблизительно 1:10,5. Мужчины составили 8%, женщины 92%. Распределение по возрастным группам: 10-20 лет - 5% (7 набл.), 21-30 лет – 24% (36 набл.), 31-40 лет - 35% (54 набл.), 41-50 лет – 24,5% (38 набл.), 51-60 лет - 11% (17 набл.), старше 60 лет – 0,5% (1 набл.).

Наибольшее количество пациентов с болезнью Иценко-Кушинга – 35% вошло в возрастную группу 31 – 40 лет. Большинство пациентов были женщинами ($P < 0,001$, Т-критерий).

Размер опухоли определялся по данным КТ и/или МРТ исследований. Распределение кортикотропином по размеру (классификация Б.А.Кадашева, 1992): микроаденомы (до 10 мм в диаметре) – 68% (104 набл.), небольшие (11-25 мм) – 30% (47 набл.), средние (26-35 мм) – 1% (1 набл.), большие (36-59 мм) – 1% (1 набл.).

Подавляющее большинство кортикотропином – 98% были микроаденомами или имели небольшой размер.

По направлению роста кортикотропиномы распределились следующим образом: эндоселлярные – 90% (138 набл.), эндо-супраселлярные – 2% (3 набл.), экстраселлярные с умеренной инвазией в основание черепа (т.е. не более двух направлений экстраселлярного роста) – 7% (11 набл.), экстраселлярные с выраженной инвазией в основание черепа – 1% (1 набл.). Среди кортикотропином с экстраселлярным ростом чаще отмечалась инвазия в тот или иной кавернозный синус – 8%. Супра- или инфраселлярный рост отмечен в 4% наблюдений.

Для сравнения эффективности лечения с применением микроскопа или эндоскопа пациентов с болезнью Иценко-Кушинга было сформировано две группы. Группу оперированных при помощи трансназального микроскопического доступа составил 31 пациент и группу оперированных эндоскопическим доступом составили 122 пациента. Далее проводилось сравнение распределений между этими двумя группами.

При распределении по полу и возрасту статистически значимого различия между группами не получено, $P=0,072$ (ТКФ) и $P=0,86$ (Хи-квадрат по Пирсону).

При распределении кортикотропином по размеру в группе пациентов, оперированных при помощи эндоскопа, чаще встречались микроаденомы, а в группе оперированных при помощи микроскопа – небольшие опухоли.

При анализе по степени инвазии статистически значимых различий этих групп также не получено.

Распределения в группе пациентов с акромегалией.

Всего в исследование вошло 196 больных, оперированных по поводу акромегалии.

В исследуемую группу пациентов с СТГ-продуцирующими опухолями вошло 65 мужчин в возрасте от 22 до 68 лет (46 лет [41; 51]) и 131 женщина в возрасте от 23 до 69 лет (50 лет [44; 57]). Соотношение мужчин и женщин было приблизительно 1:2. Мужчины составили 34% (95%, ДИ 27-41), женщины 66% (95%, ДИ 59-73). Распределение по возрастным группам было следующим: 21-30 лет – 4% (9 набл.), 31-40 лет – 18% (36 набл.), 41-50 лет – 38% (74 набл.), 51-60 лет – 32% (62 набл.), старше 60 лет – 8% (15 набл.).

Наибольшую часть (70%, ДИ 62-75) в группе с акромегалией составили пациенты – от 41 до 60 лет.

Распределение соматотропином по размеру: микроаденомы – 11% (22 набл.), небольшие – 65% (127 набл.), средние – 20% (40 набл.), большие – 4% (7 набл.).

В нашей серии наблюдений не было соматотропином гигантского размера, и преимущественное количество опухолей – 65% (95% ДИ 58-71) имело небольшой размер.

При делении соматотропином по локализации мы также придерживались применяемой ранее классификации: эндоселлярные – 44% (86 набл.), эндосупраселлярные – 15% (30 набл.), экстраселлярные с умеренной инвазией в основание черепа – 34% (67 набл.), экстраселлярные с выраженной инвазией (рост более чем в 2 направлениях) в основание черепа – 7% (13 набл.).

Инфраселлярный рост опухоли в пазуху основной кости отмечался в 33% наблюдений, ретроселлярный рост в направлении спинки турецкого седла – 1%, антеселлярный в решетчатый лабиринт – 2%, латероселлярный в кавернозный синус – 21%. Супраселлярно опухоль росла у 32% пациентов.

Все пациенты были оперированы первично либо с использованием микроскопа (48 набл.), либо эндоскопически (148 набл.). Проводилось сравнение распределений между двумя группами, оперированными с применением микроскопа или эндоскопа.

Различия групп по полу и возрасту статистически незначимы, $P=0,598$ (ТКФ) и $P=0,435$ (Mann-Whitney U-test).

Различий по распределению пациентов по возрастным группам не выявлено, $P=0,451$ (Chi-квадрат).

Различий в распределении по размеру опухоли не получено, $P=0,867$ (Chi-квадрат).

При оценке различия в группах с инвазией также статистически достоверных различий не получено, $P=0,083$ (Хи-квадрат).

Помимо этого, при распределении опухолей в группы по направлению экстраселлярного роста (сюда входят супра- (с), латеро- (л), инфра- (и), ретро- (р) и антеселлярное (а) направление) при более расширенном анализе статистически значимых различий не получено, $P=0,3$ (Хи-квадрат).

Клинико-лабораторные методы обследования больного.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее осмотр нейроэндокринолога, нейрохирурга, офтальмолога, оториноларинголога. Одновременно с традиционными лабораторными исследованиями (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и т.д.), у большинства больных радиоиммунным методом определяли содержание в крови тропных гормонов гипофиза (пролактин, соматотропный гормон, аденокортикотропный гормон, тиреотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон), а также гормонов, которые продуцируют периферические эндокринные железы (кортизол, тестостерон, св. Т4 и др.).

Пациентам с акромегалией для подтверждения диагноза проводилось дополнительно исследование инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1). При отсутствии сахарного диабета проводили нагрузочную пробу с глюкозой на определение подавления СТГ в крови на 0, 30, 60, 90 и 120 минуте.

Пациентам с болезнью Иценко-Кушинга проводили исследование ритма секреции АКТГ и кортизола в крови в утренние (8.00) и вечерние (23.00) часы, а также исследование уровня свободного кортизола в моче. Проводили малую дексаметазоновую пробу (МДП) или ночной подавляющий тест (НПТ) и большую пробу с дексаметазоном (БДП).

При необходимости исследование дополнялось измерением уровня кортизола в слюне утром и вечером. Небольшой части пациентов проводился забор крови из нижних каменистых синусов и из кубитальной вены на определение градиента секреции АКТГ между «центром и периферией».

Инструментальные методы обследования.

Краниографию проводили всем больным для выявления возможных изменений структуры турецкого седла и прилежащих костных образований, характерных для аденомы гипофиза (изменение формы и увеличение размера седла, углубление дна, остеопороз спинки и передних наклоненных отростков и т.д.). Рентгенография придаточных пазух носа проводилась всем больным, планирующимся на проведение хирургического вмешательства для исключения воспалительных изменений, кист и т.п. в придаточных пазухах носа.

Рентгеновская компьютерная томография головного мозга (КТ) проводилась больным в аксиальной, а при необходимости и во фронтальной плоскостях для вы-

явления размера, строения и направления роста опухоли. Небольшой группе пациентов при наличии соответствующих показаний КТ проводилась и после операции.

При наличии назальной ликвореи больным (4 набл.) выполняли люмбальную пункцию с измерением ликворного давления, а также, по необходимости, КТ–цистернографию с эндолюмбальным введением водорастворимого рентгеноконтрастного вещества (Омнипак).

Магнитно–резонансную томографию головного мозга (МРТ) проводили всем пациентам (кроме тех, у кого имеются противопоказания для нахождения в магнитном поле – 2 набл.) для уточнения размеров, структуры и других особенностей роста опухоли. МРТ позволяет отчетливо дифференцировать не только опухолевую ткань, но и сосуды, зрительные нервы, вещество мозга, соединительнотканые структуры. В отдельных случаях для уточнения взаимоотношений опухоли и сосудов, а иногда для дифференциального диагноза между кистозной опухолью и артериальной аневризмой, проводили МРТ-ангиографию (1 набл.).

Методы нейрохирургического лечения.

Все операции производили с помощью микрохирургической техники с применением операционного микроскопа или эндоскопа.

Трансфеноидальные операции с использованием микроскопа (микроскопические) проводили в положении больного полусидя доступом по Гиршу, модифицированному Гриффитом и Ю.К.Труниным под контролем электронно–оптического преобразователя (ЭОП), установленного перпендикулярно сагитальной проекции черепа для получения боковых снимков основания черепа. Всем больным перед операцией устанавливали поясничный наружный катетер или проводили пункцию с введением 3-5 мл воздуха для контрастирования супраселлярного отдела опухоли и базальных цистерн, что давало дополнительные ориентиры и уточняло степень распространения супраселлярной части опухоли. У ряда больных для низведения опухоли в поле зрения хирурга использовали методику управляемой внутричерепной гипертензии.

Основные этапы проведения эндоназального трансфеноидального вмешательства заключались в следующем. После обработки слизистой носа раствором антисептика, устанавливали носовой порт (зеркало-носорасширитель), затем производили рассечение слизистой оболочки и самой носовой перегородки в задних ее отделах. Затем осуществлялась отсепаровка слизистой оболочки от передней стенки клиновидной пазухи. Следующим этапом последовательно производили трепанацию передней стенки основной пазухи и трепанацию дна турецкого седла костными кусачками или высокоскоростным бором. После рассекали твердую мозговую оболочку и осуществляли удаление опухоли в строго определенной последовательности – вначале удаление эндо- и инфраселлярной части опухоли, затем супра- и латероселлярной. Контроль за манипуляциями инструмента в зоне, недоступной визуальному контролю через микроскоп, осуществляли при помощи ЭОП, что позволяло оценить степень распространенности супраселлярной части опу-

холи и радикальность удаления этой части опухоли (на экране преобразователя наблюдается отчетливое просветление на месте удаленной опухоли).

У ряда больных для низведения супраселлярной части опухоли в поле зрения хирурга использовалась методика управляемой внутричерепной гипертензии.

После удаления опухоли, что определяется непосредственно зрительным контролем или косвенно по уменьшению или прекращению кровотечения из полости седла, производили гемостаз, затем осуществляли пластику дна турецкого седла (ушивание ТМО, установка в область разреза ТМО фрагментов носовой перегородки между дном седла и ТМО, заклеивание пластиной Тахокомба и др.). Следующим этапом проводили тампонаду полости носа с установкой воздухопроводов в носовые ходы. Сверху на нос накладывали повязку, типа пращевидной.

Вторая группа пациентов – 270 человек, была оперирована при помощи эндоскопического эндоназального трансфеноидального доступа. Для выполнения этого доступа мы использовали ригидные 4 мм эндоскопы фирмы «Karl Storz» с 0 и угловой оптикой (30°, 45° и 70°). Помимо эндоскопов для проведения операции необходим источник света, интраназальная дрель, система би- и монополярной коагуляции, омыватель торцевой линзы эндоскопа, цифровая видеокамера и дисплей для видеомониторинга.

Сама операция, также как и при использовании микроскопа, имеет несколько этапов: назальный, сфеноидальный, селлярный, экстраселлярный (при необходимости) и этап пластического закрытия послеоперационных дефектов.

Положение пациента лежа на спине с приподнятым головным концом на 15-30°. Учитывая зачастую грузность пациентов при БИК, целесообразно несколько опустить ножной конец стола для улучшения ИВЛ у таких пациентов. Непосредственно перед операцией в носовую полость пациента вводили тампоны, смоченные сосудосуживающими препаратами. Это позволяло уменьшить рыхлость слизистой оболочки, уменьшить ее кровоточивость и увеличить просвет операционного канала. При обработке операционного поля (наружная поверхность носа, верхняя губа, щеки) необходимо оградить роговицы с помощью глазных мазей во избежание их ожога в процессе обработки. После обработки носовой полости растворами антисептиков (Октенисепт) и проведения обзорного осмотра носовой полости, производили выбор носового хода в зависимости от искривления носовой перегородки, через который будет проводиться вмешательство. Затем осуществляли латерализацию средней носовой раковины для увеличения дополнительного просвета операционного канала. При необходимости (искривление носовой перегородки, узкий просвет носовых ходов) можно установить носорасширитель.

После обнаружения естественного соустья основной пазухи, осуществляли частичное удаление слизистой полости носа с передней стенки основной пазухи путем коагуляции и/или при помощи дебридера. На этом этапе необходимо соблюдать осторожность при работе со слизистой в проекции нижнего края основной пазухи, чтобы избежать травматизации клиновидно-небной артерии (a. sphenopalatina), входящей в носовую полость через клиновидно-небное отверстие

(foramen sphenopalatinum). Эта ветвь зачастую имеет достаточно большой просвет, и кровотечение из нее может доставить ряд неприятных моментов для хирурга при выполнении доступа.

После удаления слизистой в зависимости от предполагаемого доступа (транссептальный, трансостиальный) производили трепанацию передней стенки основной пазухи путем расширения ее устья со смещением задних отделов носовой перегородки латерально.

Затем коагулировали слизистую оболочку основной пазухи в области трепанации. При этом нужно четко выделить анатомические ориентиры, которые позволяют правильно ориентироваться в полости основной пазухи. В зависимости от типа пневматизации основной пазухи (селлярный, преселлярный) выраженность дна седла может быть различной и при его сглаженности может представлять проблему при ориентировке и выборе места трепанации.

После выполнения трепанации дна турецкого седла производили рассечение ТМО, затем осуществляли удаление опухолевой ткани.

Заключительные этапы операции в целом схожи с описанной выше микроскопической методикой удаления опухоли, однако после осуществления пластики дна турецкого седла назальная тампонада не производилась. Осуществлялась лишь репозиция носовых раковин. Впрочем, возможна, для уменьшения кровотечения, установка в средний носовой ход «вкладыша» из гемостатической губки.

Отсутствие необходимости назальной тампонады с соответствующим уменьшением частоты послеоперационных осложнений и болевого синдрома, приводило к более быстрому выздоровлению и восстановлению трудоспособности пациентов.

Методы морфологического исследования.

Морфологическое исследование проведено в отделении патоморфологии ФГУ ЭНЦ (зав.отделением – проф., д.м.н. А.Ю.Абросимов). Морфологический анализ операционного материала включал гистологический и иммуногистохимический методы исследования.

Удаленные опухоли фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 24 часов. После фиксации проводились обезвоживание, уплотнение и заливка материала в парафин. Полученные парафиновые срезы толщиной 5 мкм депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином. На основании световой микроскопии проводилась верификация аденом гипофиза: базофильные, оксифильные, хромофобные и смешанные. В аденомах гипофиза подсчитывали митотический индекс следующим образом: в 10 полях зрения по 100 клеток в каждом при 400-кратном увеличении считали количество фигур митоза, затем вычисляли среднее арифметическое из всех полей зрения.

Далее отбирались фрагменты опухолей для последующего иммуногистохимического исследования. Необходимо отметить, что фрагменты опухолей с очагами кровоизлияний и некроза, а также имеющие микроскопические признаки тер-

мического поражения (электрокоагуляции) для иммуногистохимического исследования не использовались.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) выполнялось на парафиновых срезах со средней толщиной 5 мкм. Срезы помещали на стекла с адгезивным покрытием, депарафинировали, обрабатывали 3% раствором перекиси водорода с целью блокирования активности эндогенной пероксидазы на протяжении 10 минут, затем кипятили в цитратном буфере при pH=6,0, температуре 120 градусов Цельсия в течении 15 минут для демаскирующей обработки антигенов в опухоли. После промывания в дистиллированной воде, а затем в фосфатном буфере, на срезы наносили первичные антитела и инкубировали их 40 минут при температуре 37 градусов Цельсия. После отмывания в фосфатном буфере использовали вторичные противомышинные и противокроличьи антитела с авидин-стрептавидин-пероксидазной системой визуализации, не содержащей биотин. Затем срезы отмывали, окрашивали диаминобензидином и докрасивали ядра клеток гематоксилином.

Оценка исходной тяжести состояния больного.

Оценивали совокупность признаков, имеющих отношение, как к основному, так и сопутствующим заболеваниям и отражающих состояние здоровья в связи с возможностью проведения операции. Удовлетворительное – нет изменений общего состояния, может быть проведено лечение без предварительной подготовки больного. По индексу Карновски соответствует 100 баллам.

Относительно удовлетворительное – патологические симптомы выражены в легкой степени. Может быть проведено лечение без предварительной подготовки больного. По индексу Карновски соответствует 90-80 баллам.

Средней тяжести – патологические симптомы средней степени выраженности. Лечение может быть проведено только после специальной подготовки, которая компенсирует, либо улучшает состояние больного. По индексу Карновски соответствует 70-60 баллам.

Тяжелое – патологические симптомы тяжелые. Лечение может быть проведено только при условии стабилизации, либо улучшения состояния в результате специальной подготовки, но вероятность того, что больной не перенесет операцию, велика. По индексу Карновски соответствует 50-40 баллам.

Декомпенсация – прогрессирующее ухудшение состояние на фоне проводимой медикаментозной терапии. Операция не может быть проведена, возможно лишь паллиативное вмешательство или симптоматическое лечение. По индексу Карновски соответствует 30-20 баллам.

Методика оценки результатов лечения и тяжести осложнений.

Для оценки результата лечения мы применили предложенную ранее (Кадашев Б.А., 1992) категорию «эффективность лечения». Она появилась в связи с тем, что клиника аденом чрезвычайно полиморфна (эндокринологическая, офтальмо-неврологическая, неврологическая и т.д.). Непосредственная цель операции также

может отличаться (коррекция эндокринных нарушений, улучшение или стабилизация зрения, сохранение жизни и т.д.) даже у больных со сходными по размеру и локализации опухолями. Послеоперационная динамика различных симптомов у одного и того же больного может быть разнонаправленной (например, улучшение зрения, но нарастание гипопитуитарных симптомов). В этих условиях возникла необходимость применения некой универсальной оценки, которой и стала «эффективность лечения». Она построена по иерархическому принципу и учитывает динамику таких показателей, как трудоспособность, основной клинический синдром, динамика второстепенных синдромов, включая оценку тяжести осложнений.

Схема оценки эффективности лечения.

1. Сначала определяется динамика трудоспособности. Трудоспособность оценивается по принципу: трудоспособен или не трудоспособен больной, с учетом того, что некоторое время после лечения может получать больничный лист, т.е. с ориентировкой на ближайшую перспективу.

Если трудоспособность после лечения по сравнению с периодом до лечения утрачивается, то эффективность лечения расценивается, как значительное ухудшение (--), если трудоспособность восстанавливается – то как значительное улучшение (++). Следует учитывать, что в ряде специальностей (летчики, водители и т.п.) определение работоспособности может проводиться по жестким правилам ведомственных медицинских документов. По этой, а также по ряду других причин мы, говоря о сохранении трудоспособности, допускаем, что характер трудовой деятельности и специальность может измениться.

2. Если трудоспособность не изменилась, то определяется динамика основного синдрома, коррекция которого являлась целью лечения. Оценка динамики синдромов производится только по следующим суммарным показателям: эндокринному, зрительному, неврологическому. При уменьшении тяжести основного синдрома после лечения хотя бы на одну градацию по сравнению с долечebным периодом, эффективность лечения расценивается как значительное улучшение (++), увеличение тяжести на градацию – как значительное ухудшение (--). При изменении тяжести основного синдрома в пределах одной градации, улучшение или ухудшение расценивается как умеренное (+ или –).

3. При отсутствии динамики трудоспособности и основного синдрома, эффективность лечения определяется динамикой второстепенных синдромов. При этом результаты лечения оцениваются как умеренное улучшение (ухудшение) или без изменения (+ или – или 0), если только нарастание синдрома, который до лечения расценивался как второстепенный, после операции не привело к изменению трудоспособности. Так, например, если даже при существенном улучшении зрения (основной синдром), нарастание симптомов гипокортицизма (второстепенный синдром) до степени тяжелой декомпенсации сделало больного нетрудоспособным, то эффективность лечения расценивается как значительное ухудшение (--). Эта методика комплексной оценки результата лечения позволяет вычленять основные изме-

нения в состоянии каждого больного после операции, а также объединить в одну группу больных, у которых динамика многочисленных симптомов может быть абсолютно разнонаправленной. Однако при этом возникает возможность утраты конкретной информации о некоторых осложнениях, которые по этой причине целесообразно регистрировать и изучать отдельно. При оценке «эффективности лечения» по этой методике количество осложнений может превышать количество больных, результаты лечения которых оценены как «ухудшение», потому, что они могли развиваться у больных, результаты лечения которых по динамике трудоспособности или основного синдрома оценены градациями: значительное улучшение (++), умеренное улучшение (+) или без изменения (0).

Принципы оценки тяжести осложнений.

Мы оценивали послеоперационный период по следующим критериям:

- тяжесть течения послеоперационного периода,
- тяжесть появившихся преходящих осложнений,
- тяжесть осложнений, сохранившихся на момент оценки результата операции (на момент выписки больного).

Принципы оценки осложнений, обусловивших тяжесть течения послеоперационного периода.

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.

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

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. К ним также относится выраженное, но не угрожавшее жизни ухудшение некоторых функций (зрение, функции глазодвигательных нервов и т.д.).

Принципы оценки тяжести осложнений, сохранившихся на момент выписки.

Легкие осложнения – это появление или нарастание симптомов основного, сопутствующего или присоединившегося заболевания, которые существенно не ухудшили состояние и трудоспособность больного.

Среднетяжелые осложнения – это те, которые сделали больного нетрудоспособным, но он в состоянии сам обслуживать себя.

Тяжелые осложнения – это те, при которых больной потерял способность трудиться, полноценно обслуживать себя и нуждается в постороннем уходе.

Статистический анализ.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, МедиаСфера, 2002, 312 с).

Описательная статистика количественных признаков представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M \pm s$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q_1; Q_3]$). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, 95% доверительными интервалами (ДИ).

При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону применялся критерий Шапиро-Уилка.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, множественные post hoc сравнения групп по Сигэл и Кастеллан, тест Манна-Уитни, для сравнения связанных групп – тест Вилкоксона.

Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводилось с использованием теста Хи-квадрат, Т-критерия для относительных частот и точного критерия Фишера.

Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену.

При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Результаты лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга в раннем послеоперационном периоде.

Давность заболевания – время появления первых симптомов заболевания, на которые пациент обратил внимание (увеличение веса, распределение ПЖК, стрии и т.п.) до постановки диагноза, в этой группе в среднем составила 3 года [1; 6], (размах от 0 до 21 года). При этом большинству пациентов диагноз ставился в течение первых 3 лет – 56%, а в течение первых 5 лет – 73%.

Средний койко-день до операции составил 3,3, после операции – 5,9. При этом средний койко-день после операций с применением микроскопа составил 7,5, после эндоскопических – 5,5 ($P < 0,001$, U-test Mann-Whitney).

Соматическая патология в том или ином виде разной степени тяжести до операции встречалась у 152 из 153 больных (99%).

Тяжесть соматического статуса легкой степени была обусловлена преимущественным поражением: сердечно-сосудистой системы в 139 наблюдениях (91%), нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта в 133 наблюдения (87%), поражение мочевыделительной системы в 61 случае (40%), варикозно расширенными венами нижних конечностей в 4 наблюдениях (3%), трофическими язвами в 2 (1%).

Время анестезиологического пособия (n=153) составило 201 ± 66 минут (3 часа 21 минута ± 1 ч 6м), разброс от 95 минут (1 час 35 минут) до 500 минут (8 часов 20 минут).

Среднее время наркоза при микроскопических операциях (n=31) составило 263 ± 68 минуты (4 часа 23 минуты) с разбросом от 150 минут (2 часа 30 минут ± 1 ч 8м) до 500 минут (8 часов 20 минут). Среднее время операции составило 170 ± 66 минут (2 часа 50 минут ± 1 ч 6м) с разбросом от 70 минут (1 час 10 минут) до 410 минут (6 часов 50 минут).

Среднее время анестезиологического пособия при эндоскопических операциях (n=122) составило 185 ± 55 минут (3 часа 5 минут ± 55 м) с разбросом от 95 (1 час 35 минут) до 385 минут (6 часов 25 минут). Среднее время операции составило 126 ± 48 минут (2 часа 6 минут ± 48 м) с разбросом от 55 до 270 минут (4,5 часа).

Таким образом, можно сказать, что при эндоскопических операциях время как анестезиологического пособия, так и самого хирургического вмешательства меньше, нежели чем при микроскопических операциях, ($P < 0,001$ в обоих случаях, Mann-Whitney U-test).

Учитывая преимущественно небольшие размеры опухолей, степень радикальности удаления опухолей у подавляющего большинства оценивалась как тотальная. Субтотальное удаление (удаление не менее 80% опухоли), по мнению хирурга, отмечено в 1 случае после микроскопических и в 2 после эндоскопических операций.

В 11 случаях гистологического подтверждения опухоли не получено. Причиной этого была, как правило, неинформативность исследования вследствие малого объема удаленной ткани. В 13 наблюдениях хирург оценил гиперплазированную ткань как опухолевую, а сама опухоль «ушла» в отсос. При выявлении зависимости наличия опухолевой ткани в биоптате, а также наличие только ткани гипофиза и частоты ремиссии заболевания достоверного различия не получено.

В остальных случаях митозы отмечены у 32 пациентов, гиперплазия найдена в 28 наблюдениях, апоптоз у 14, некрозы у 66. Иммуногистохимическое исследование было проведено у 54 пациентов.

И в 1 наблюдении поставлен диагноз – аденокарцинома. Не лишним будет отметить, что среди пациентов с БИК аденокарциномы описаны в мире лишь в 20 наблюдениях.

Кортикотропиномы с выраженной кровоточивостью встречались в 22 наблюдениях (14%). Критерием повышенной кровоточивости опухоли было появление интенсивного кровотечения из полости седла на этапе удаления опухоли, которое прекращалось после ее удаления и не было связано с травмой синусов.

При выраженной кровоточивости опухолевой ткани кровопотеря выше, что подтверждается статистически ($P < 0,001$, U-test): 300 [250; 500] (n=22) против 200 [100; 300] (n=131). Не выявлена зависимость степени кровоточивости опухоли от наличия митозов, апоптоза, некротических изменений аденом, $P > 0,05$ (Chi-квadrat

по Пирсону). Не выявлено влияния выраженной кровоточивости опухоли на длительность операции ($P=0,079$, U-test).

Средний объем кровопотери составил 250 [150; 300] мл. Причем при микрооперациях ($n=31$) он был 250 [150; 300] мл, а при эндоскопических ($n=122$) – 200 [100; 300] мл, статистически значимых различий нет, $P=0,408$, (Mann-Whitney U-test).

Удаление опухоли из кавернозного синуса увеличивало кровопотерю, $P=0,0499$ (Mann-Whitney U-test). Средний объем кровопотери при удалении из синуса составил 275 [250; 1000] мл, а без удаления 240 [150; 300] мл.

Зависимость кровопотери от размера и степени инвазии опухоли представлена в таблицах №1 и 2.

Таблица 1

Зависимость кровопотери от размера кортикотропином.

Размер опухоли	Кол-во, мл.	Δ от медианы 250 [150; 300]
Микроаденома ($n=104$)	205 [120; 300]	-45
Небольшая ($n=47$)	250 [150; 300]	0
Средняя ($n=1$)	1100 [1100; 1100]	850
Большая ($n=1$)	1000 [1000; 1000]	750

Таблица 2

Зависимость кровопотери от степени инвазии кортикотропином.

Инвазия опухоли	Кол-во, мл.	Δ от среднего
Эндоселлярная ($n=138$)	225 [150; 300]	-25
Эндо-супраселлярная ($n=3$)	200 [200; 250]	-50
Умеренная ($n=11$)	250 [250; 500]	0
Выраженная ($n=1$)	1000 [1000; 1000]	750

Кровопотеря не зависит от степени инвазии ($P=0,123$, Kruskal-Wallis, ANOVA).

Не выявлено зависимости частоты развития интраоперационной ликвореи от размера ($P=0,392$, ТКФ) и степени инвазии опухоли ($P=0,517$, ТКФ), а также от частоты супраселлярного роста опухоли ($P=0,398$, ТКФ).

Частота развития интраоперационной ликвореи в зависимости от доступа представлена в таблице №3.

Таблица 3

Частота развития интраоперационной ликвореи у пациентов с БИК в зависимости от вида операции.

Ликворея	Микроскоп		Эндоскоп	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Да	18	58%	39	32%
Нет	13	42%	83	68%

Таким образом, при эндоскопических операциях частота развития интраоперационной ликвореи ниже, что, скорее всего, обусловлено лучшим обзором и более деликатными манипуляциями в супраселлярной области ($P=0,012$, ТКФ).

При развитии ликвореи проводилась герметизация дна турецкого седла при помощи различных клеевых композиций, однако наиболее часто мы применяли пластины «Tachocomb» Nусomed.

Послеоперационная ликворея в этой серии наблюдений не отмечалась.

Сравнение результатов в группах больных с аденомами гипофиза, разделенных по анатомо-топографическому варианту роста опухоли, проводилось по динамике эндокринного, зрительного и неврологического синдромов. Также изучалась частота и структура различных по тяжести послеоперационных осложнений, носивших как транзиторный характер, так и сохранившихся у больного к моменту выписки из стационара. Дополнительно проводилось исследование ремиссии заболевания в группе пациентов, которые пришли на катamnестическое обследование.

При сравнении эффективности хирургических методик мы придерживались таких параметров, как эффективность лечения с оценкой ремиссии заболевания, безопасность с оценкой осложнений, а также стоимости, куда вошло не только материальная составляющая, но трудоемкость и времязатратность оперативного процесса.

Согласно консенсусному руководству (Biller В. М., 2008) за ремиссию заболевания в раннем послеоперационном периоде принимали либо снижение уровня утреннего кортизола крови ниже <50 нмоль/л или нижней границы нормы (надир), принятой в лаборатории, где проводились исследования, либо нахождение уровня кортизола в пределах референсных значений (последнее считалось прогностическими менее благоприятным с точки зрения сохранения ремиссии заболевания в отдаленном периоде).

Таким образом, ремиссия сразу после операции отмечена у 97 из 153 пациентов (63%). Из них снижение утреннего кортизола <50 нмоль/л было отмечено у 70 (46%), а нахождение уровня послеоперационного кортизола между 50 и 123 нмоль/л у 27 пациентов (18%). Из этих пациентов на катamnестическое обследование пришло 33 пациента, из них ремиссия заболевания развилась в 31 наблюдении (94%).

У 46 пациентов (30%) была отмечена нормализация утреннего кортизола в пределах референсных значений (от 123 до 626 нмоль/л). Из них на катamnестическое обследование пришло 23 пациента, ремиссия развилась у 17 (74%). Из них у 5 пациенток (29%) впоследствии развился рецидив болезни Иценко-Кушинга (средний возраст составил 29 лет).

Оценка ремиссии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.

Учитывая, что восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит в течение 11-14 мес. (Avgerinos P.C., 1987, Invite С., 1999), группу с

окончательной ремиссией составили пациенты (n=51), сроки ремиссии которых составили 12 месяцев и более.

Согласно консенсусу от 2003 года (Arnaldi G. 2003) оценка наличия или отсутствия гиперкортицизма в отдаленном периоде проводилась по определению уровня свободного кортизола в моче или при помощи ночного подавляющего теста.

Таким образом, ремиссия заболевания через год составила 80% [67-90%] (41 из 51). Из них в 10% (4 из 41) в последующем развился рецидив болезни Иценко-Кушинга. Через 24 месяца ремиссия составила 82% [60-97%] (18 из 22), через 36 месяцев ремиссия составила 58% [28-85%] (7 из 12), через 48 месяцев ремиссия составила 80% [28-99%] (4 из 5).

При оценке влияния предшествующего лечения на ремиссию заболевания в ранние сроки после операции отмечено, что при предшествующей лучевой терапии ремиссия наступает достоверно реже, $P=0,02$, таблица № 4. Скорее всего, это связано с развитием рубцового процесса, при котором радикальность удаления оказывается ниже. Однако при оценке стойкой ремиссии статистически значимого различия не получено, $P=0,228$.

Таблица 4

Частота ремиссии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга в зависимости от вида предшествующего лечения.

Предшествующее лечение	Сразу после операции		Через 12 мес п/о	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Лучевое	10 из 12	83%	3 из 5	60%
Комбинированное	65 из 73	90%	19 из 22	67%
Без лечения	77 из 79	97%	23 из 27	85%

Оценка эффективности различных видов хирургических вмешательств у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга.

Оценка эффективности проводилась по динамике основных синдромов.

Умеренная положительная динамика неврологического статуса отмечалась в 26% (8 из 31) после микроскопических операций и в 25% (30 из 122) после эндоскопических. Значительное улучшение с регрессом неврологической симптоматики отмечено в 6% и 5% соответственно.

Уменьшения проявлений гиперкортицизма в большей или меньшей степени отмечено у 121 пациента после эндоскопических вмешательств и у 30 больных после операций с использованием микроскопа. Таким образом, значительное или умеренное улучшение основного синдрома (эндокринного) в раннем послеоперационном периоде отмечено практически у всех оперируемых пациентов. Из них после микроскопических операций улучшение отмечено в 97%, после эндоскопических в 99%.

Улучшение зрительных функций отмечено только после трансфеноидальных эндоскопических операций в 5 наблюдениях из 11 исходно имевших их, в 45% наблюдениях.

После операций с использованием микроскопа частота ремиссии заболевания, как в раннем послеоперационном периоде, так и через 12-48 месяцев была несколько выше, нежели после эндоскопических операций, 92% против 89%, 78% против 79% и 88% против 71% соответственно через 24, 36 и 48 месяцев, однако статистически значимых различий нет.

Оценка безопасности методик.

Учитывая, что при болезни Иценко-Кушинга развивается остеопороз костей, а у некоторых пациентов он достигает выраженной степени, при которой развиваются спонтанные переломы костей, а пациенты могут находиться только в лежачем положении, применение лежачего положения при эндоскопических операциях играет ключевую роль в сохранности пациентов.

Помимо этого, необходимо учесть отрицательное действие лучевой нагрузки, которой подвергается как пациент, так и весь персонал, присутствующий в операционной во время оперативных вмешательств с применением микроскопа, когда в ходе операции проводится уточнения положения носорасширителя и глубины проникновения инструментов в хиазмально-селлярную область.

При эндоскопических вмешательствах в случае выраженной кровоточивости тканей для избежания лишней кровопотери, проводилась установка носорасширителя под контролем эндоскопа, что позволяло уменьшить кровопотерю со слизистой, а также, при необходимости, расширить носовые ходы при их чрезмерной узости.

Частота развития интраоперационной ликвореи после эндоскопических операций была ниже – 32% против 58% после микроскопического удаления соответственно, ($P=0,012$, ТКФ).

Послеоперационный гипотиреоз после применения микроскопа развивался в 6% случаев, после эндоскопических вмешательств в 3%.

С несхарным диабетом выписывались из стационара несколько чаще пациенты после эндоскопических вмешательств – 18% против 16% после операций с применением микроскопа.

У пациентов с кортикотропиномами после эндоскопических операций отмечено некоторое преобладание осложнений легкой степени, однако реже встречаются среднетяжелые осложнения, нежели после микроскопических операций.

Учитывая то, что большинство осложнений имеют гормональный характер и зачастую регрессируют в отдаленном послеоперационном периоде, в частности, несхарный диабет, можно судить о сопоставимости методик с более щадящими последствиями для пациента при применении эндоскопических технологий.

Оценка стоимости методик.

Проведение трансфеноидальных операций при помощи микроскопа, помимо оптического инструмента – микроскопа, требует наличие электронно-оптического преобразователя для контроля нахождения инструментария в полости носа. При эндоскопических операциях ЭОП не требуется.

При эндоскопических операциях время как анестезиологического пособия, так и самого хирургического вмешательства меньше, нежели при микроскопических операциях $P < 0,001$, Mann-Whitney U-test. В т. ч. время, затраченное на усаживание пациента до операции и укладывание его при пробуждении значительно выше при применении микроскопических операций.

Наличие послеоперационной назальной тампонады на несколько дней увеличивает (в среднем на 2) сроки нахождения пациента в стационаре.

Отдельно хотелось бы остановиться на методике герметизации дна турецкого седла при интраоперационной назальной ликворе. Нам представляется достаточно адекватным применение простой схемы в виде Тахокомба и баллон-катетера в случае выраженного дефекта. Применение Тахокомба позволяет осуществить герметизацию турецкого седла с достаточной степенью надежности без применения более дорогостоящих клеевых масс, а также без применения аутожира, что также является более сохранной методикой, позволяет отказаться от установки наружного люмбального дренажа в послеоперационном периоде.

Проведенное нами исследование на большой когорте пациентов, перенесших эндоназальную трансфеноидальную аденомэктомию, показывает, что пластика дна турецкого седла Тахокомбом является высокоэффективной методикой для лечения назальной ликвореи. Он имеет высокие адгезивные свойства, водонепроницаем. Это позволяет использовать эту методику как метод выбора при лечении небольших дефектов дна турецкого седла.

Послеоперационная ликворея в этой серии наблюдений не отмечалась ни разу. Безусловно, применение аутожира, клеевых масс, а также слизистого лоскута полости носа или средней носовой раковины обеспечивает дополнительную гарантию, однако при небольших дефектах применение Тахокомба с баллон-катетером (по необходимости) позволяет быстро и в достаточной степени надежно осуществить герметизацию дна турецкого седла.

Результаты лечения пациентов с акромегалией в раннем послеоперационном периоде.

Время от момента появления первых симптомов заболевания в виде изменения размеров конечностей, появления отечности, изменения лицевого скелета, замеченных пациентом до постановки диагноза в среднем составило 7,5 лет при разбросе от 1 (т.е. установление диагноза в год, когда пациент его заподозрил) до 28 лет. Среднее время от момента постановки диагноза до начала хирургического лечения составило 2,5 года при разбросе от 1 до 18 лет.

Средний койко-день нахождения пациента в нейрохирургическом отделении ЭНЦ до операции составил 4 дня, в послеоперационном периоде – 6,4 дня. При этом койко-день в послеоперационном периоде при трансназальных микроскопических операциях составил 7 [7; 11] дней, а после эндоскопических – 5 [4; 7] ($P < 0,001$, Mann-Whitney U-test).

Та или иная соматическая патология разной степени тяжести до операции встречалась у 175 больных (89%). Среди них соматический статус легкой степени тяжести отмечалась у 106 пациентов (61%), средней степени тяжести у 62 (35%) и тяжелый у 7 (4%).

Время анестезиологического пособия составило 223 ± 85 минуты (3 часа 43 минута), разброс от 75 минут (1 час 15 минут) до 700 минут (11 часов 40 минут).

Время наркоза при микроскопических операциях ($n=47$) составило 279 ± 72 минут (4 часа 39 минут) с разбросом от 75 минут (1 час 15 минут) до 450 минут (7 часов 30 минут). Среднее время операции составило 173 ± 64 минуты (2 часа 53 минуты) с разбросом от 30 минут до 360 минут (6 часов).

Время анестезиологического пособия при эндоскопических операциях ($n=148$) составило 205 ± 82 минут (3 часа 25 минут) с разбросом от 90 (1,5 часа) до 700 минут (11 часов 40 минут), $P < 0,001$ (U). Среднее время операции составило 139 ± 58 минут (2 часа 19 минут) с разбросом от 52 до 405 минут (6 часов 45 минут), $P < 0,001$ (U).

Безусловно, длительность анестезиологического пособия могла зависеть не только от времени укладывания пациента, но также и от особенностей интубации (у некоторых пациентов происходили настолько серьезные изменения в носоглотке, что приходилось прибегать к помощи эндоскопического оборудования при постановке интубационной трубки).

Таким образом, можно сказать, что при эндоскопических операциях время как анестезиологического пособия, так и самого хирургического вмешательства в среднем меньше, нежели при микроскопических операциях.

В таблице №5 представлена степень радикальности оперативного вмешательства в зависимости от типа операции.

Таблица 5

Степень радикальности оперативного вмешательства у пациентов с акромегалией в зависимости от вида операции.

Ранний послеоперационный период				
Радикальность удаления	Микроскоп		Эндоскоп	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Тотально	30	64%	135	91%
Субтотально	12	26%	11	8%
Частично	5	10%	2	1%
Катамнез (12 и более месяцев после операции)				
Тотально	18	58%	67	91%
Субтотально	9	29%	7	9%
Частично	4	13%	0	0%

При сравнении распределений по радикальности удаления аденом гипофиза двумя хирургическими технологиями, как в раннем послеоперационном периоде ($P < 0,001$, Хи-квадрат), так и в катамнезе со сроком 12 месяцев и более ($P < 0,001$, Хи-квадрат) видно, что распределения практически идентичны, а различия радикальности при применении двух методик достоверны в обоих временных промежутках.

Из 18 опухолей, содержащих плотную ткань, 4 удалены частично (22%), из 175 мягких – 3 удалены частично (2%), $P = 0,0016$ (ТКФ).

При удалении плотных опухолей больше время хирургического вмешательства, среднее время при мягких опухолях – 143 ± 55 минуты ($n = 155$), при плотных – 190 ± 91 ($n = 18$), $P = 0,004$, U-test.

Таким образом, от плотности опухоли зависят такие факторы, как радикальность операции и ее длительность.

При сравнении частоты развития ликвореи в целом в группе анализируемых пациентов с БИК и акромегалией имеется статистически достоверное различие в меньшей частоте развития интраоперационной ликвореи у пациентов, оперированных эндоскопическим доступом – 39% (106 из 270) против 53% (41 из 78), $P = 0,04$ (Хи-квадрат по Пирсону).

Назальная ликворея развилась в послеоперационном периоде у 2 пациенток (1,5%) после эндоскопических операций.

Таким образом, изменение трудоспособности среди анализируемых выживших 195 пациентов не произошло. В 1 случае развился летальный исход по причине тромбоэмболии ветвей легочной артерии на 5 сутки после операции.

И у одной пациентки произошло значительно ухудшение зрительных функций в виде снижения остроты зрения, однако она находилась на инвалидности, поэтому в группу со снижением работоспособности она занесена не была.

Улучшение зрительных функций после микроскопических операций отмечено у 33% пациентов (3 из 9), после эндоскопических у 50% (8 из 16), $P=0,6$ (ТКФ).

Улучшение в неврологическом статусе в виде уменьшения или прекращения головных болей, артралгий, парестезий, улучшение в эмоциональной сфере отмечено у 66 из 195 пациентов (34%). Из них после микроскопических операций умеренное улучшение отмечено в 57%, а значительное в 2%. После эндоскопических – умеренное улучшение отмечалось у 16% пациентов, а значительное с регрессом неврологических проявлений у 9% больных.

Улучшения в соматическом статусе в виде уменьшения отечности мягких тканей, нормализации АД, прекращение потливости отмечено почти в половине случаев – 49%.

Осложнения в виде снижения остроты зрения отмечены после микроскопических и эндоскопических операций в 2% (1 из 47 и 3 из 148 соответственно).

Геморрагические осложнения наблюдались в 2 случаях: в первом в виде кровоизлияния в остатки опухоли с прорывом в желудочковую систему; во втором в виде развития ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы в правой лобной доле. Обе пациентки длительное время находились в реанимации, откуда были переведены в отделение и выписаны в удовлетворительном состоянии.

Из неврологических осложнений в трех случаях отмечено нарастание головной боли в послеоперационном периоде; в одном развилось делириозное состояние в течение нескольких дней (у пациентки с кровоизлиянием в опухоль); и в одном развилась синдром позвоночной артерии, проявлявшийся вестибулопатией, головной болью напряжения.

Частота развития эндокринных осложнений в зависимости от типа операции представлена в таблице №6.

Таблица 6

Частота развития эндокринных осложнений у пациентов с акромегалией в зависимости от вида оперативного вмешательства.

Вид недостаточности	Микроскоп (n=47)		Эндоскоп (n=149)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Несахарный диабет (в т.ч. транзиторный)	7 (2)	15% (4%)	25 (13)	17% (9%)
Гипокортицизм	2	4%	16	11%
Гипотиреоз	1	2%	4	3%

Статистически значимых различий ни по одному осложнению не выявлено.

При катамнестическом исследовании отмечено, что через 6 и более месяцев несахарный диабет остается приблизительно у 3% пациентов.

Таким образом, можно отметить, что после эндоскопических операций отмечено некоторое преобладание осложнений легкой степени, однако реже встречаются

ся среднетяжелые и тяжелые осложнения, нежели после микроскопических операций. Учитывая то, что большинство осложнений имеют гормональный характер и зачастую регрессируют в отдаленном послеоперационном периоде, в частности, несхарный диабет, можно судить о сопоставимости методик с более щадящими последствиями для пациента при применении эндоскопических технологий.

Оценка ремиссии заболевания у пациентов с акромегалией.

Помимо раннего послеоперационного периода, в котором анализировалась динамика основных синдромов, а также ранние осложнения, в анализ вошла группа выживших пациентов с катамнезом, начиная от 6 до 36 месяцев. В нее вошло 105 пациентов (54%).

Согласно консенсусу (Giustina A., 2008), критерием ремиссии акромегалии считалось: отсутствие клинических признаков активности, СТГ базальный < 2,5 нг/мл, минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л), нормальный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту.

Таким образом, согласно принятому консенсусу, снижение базального уровня СТГ должно быть не ниже 6,7 мЕд/л, а также должно быть снижение СТГ ниже 2,7 мЕд/л при выполнении ОГТТ в любой, кроме базальной точки после приема глюкозы (30, 60, 90 или 120 минут).

Во время оценки ремиссии принимались в расчет такие параметры, как предоперационное лечение аналогами соматостатина и предшествующая лучевая терапия.

Учитывая, что в случае успешной операции в течение 1 месяца происходит нормализация ИРФ-1, а уровень СТГ нормализуется в большинстве случаев в течение первых двух недель, за минимальный срок катамнеза было взято первое послеоперационное посещение пациентом стационара – 6 месяцев. В группу с ремиссией заболевания также вошло 10 пациентов, у которых ремиссия наступила уже в первые дни после операции по всем трем гормональным параметрам.

Ремиссия акромегалии среди пациентов, вошедших в катамнестическую группу, таблица №7, составила 48% через 12 месяцев после хирургического лечения. Нормализация базального уровня СТГ произошла у 76% пациентов через 12 месяцев после хирургического лечения, нормализация СТГ при выполнении ОГТТ к этому сроку достигла 70%, а нормализация ИРФ-1 произошла у 61% больных.

Таблица 7

Ремиссия акромегалии по срокам катамнеза

Сроки ремиссии	%	Кол-во	Всего
п/о	20%	11	55
6 мес	40%	23	57
12 мес	48%	19	40

В понятие ремиссии вошли только те пациенты, у которых наблюдалась нормализация гормональных показателей по всем трем критериям: базальный уровень СТГ, СТГ при ОГТТ и ИРФ-1.

Учитывая, что в разные годы приходило разное количество пациентов, а некоторые из них могли прийти два и более раза, из всех катамнестических пациентов была вычленена группа, в которой каждый пациент представлял собой уникальный случай и был занесен в группу 1 раз. Если в течение всего анализируемого срока у него была ремиссия, он относился в подгруппу с полученной ремиссией заболевания, если нет – то соответственно в группу с отсутствием ремиссии заболевания.

Одной из задач нашего исследования было уточнение влияния аналогов соматостатина, в частности Сандостатина-ЛАР как на ремиссию заболевания в целом, так и на нормализацию гормональных показателей по отдельности.

Ремиссия и нормализация гормональных показателей у пациентов с дооперационным приемом аналогов соматостатина представлена в таблице №8.

Таблица 8

Ремиссия и нормализация уровня гормонов у пациентов с акромегалией с дооперационным приемом Сандостатина-ЛАР

Сроки ремиссии	СТГ баз	ОГТТ	ИРФ-1	Ремиссия
п/о	58% 39 из 67	54% 31 из 57	43% 13 из 30	35% 8 из 23
6 мес	64% 16 из 25	70% 16 из 23	57% 13 из 23	43% 9 из 21
12 мес	87% 13 из 15	85% 11 из 13	60% 6 из 10	50% 5 из 10

В эту группу не вошли пациенты, у которых не наступила ремиссия, и был назначен прием аналогов соматостатина в послеоперационном периоде.

Ремиссия и нормализация гормональных показателей у пациентов, как с дооперационным, так и с послеоперационным приемом аналогов соматостатина представлена в таблице №9.

Таблица 9

Ремиссия по годам и нормализация уровня гормонов у пациентов с акромегалией с до и послеоперационным приемом Сандостатина-ЛАР.

Сроки ремиссии	СТГ баз	ОГТТ	ИРФ-1	Ремиссия
п/о	29% 4 из 14	27% 3 из 11	20% 1 из 5	0%
6 мес	55% 6 из 11	40% 4 из 10	56% 5 из 9	33% 3 из 9
12 мес	86% 6 из 7	80% 4 из 5	50% 2 из 4	25% 1 из 4

Ремиссия и нормализация гормональных показателей у пациентов с послеоперационным приемом аналогов соматостатина представлена в таблице №10.

Учитывая, что прием аналогов соматостатина это длительный процесс, поэтому в таблице №10 представлен весь имеющийся катамнестический период – 36 месяцев.

Для сравнения эффективности была сформирована группа пациентов только с хирургическим лечением. Ремиссия и нормализация гормональных показателей представлены в таблице №11.

Таблица 10

Ремиссия по годам и нормализация уровня гормонов у пациентов с послеоперационным приемом Сандостатина-ЛАР

Сроки ремиссии	СТГ баз	ОГТТ	ИРФ-1	Ремиссия
п/о	25% 11 из 44	27% 10 из 37	18% 3 из 17	0% 0 из 14
6 мес	61% 22 из 36	44% 14 из 32	56% 18 из 32	29% 8 из 28
12 мес	78% 21 из 27	63% 13 из 21	54% 13 из 24	35% 7 из 20
24 мес	54% 7 из 13	40% 4 из 10	46% 6 из 13	20% 2 из 10
36 мес	63% 5 из 8	57% 4 из 7	63% 5 из 8	43% 3 из 7

Таблица 11

Ремиссия по годам и нормализация уровня гормонов у пациентов с акромегалией только с нейрохирургическим лечением.

Сроки ремиссии	СТГ баз	ОГТТ	ИРФ-1	Ремиссия
п/о	66% 58 из 88	61% 49 из 80	24% 7 из 29	14% 3 из 22
6 мес	70% 14 из 20	59% 10 из 17	75% 15 из 20	50% 8 из 16
12 мес	72% 13 из 18	71% 10 из 14	67% 10 из 15	62% 8 из 13

При сравнении групп только с хирургическим лечением и комбинированным, в первой группе было некоторое преобладание пациентов с микро- и небольшими опухолями, (83% против 70%), однако статистической разницы не получено ($P=0,481$, Хи-квадрат).

Также не получено различий по степени инвазии опухолей (умеренная и выраженная) в той или иной группе – 38% в группе хирургического лечения против 43% в комбинированной.

При сравнении результатов в группах с дооперационным приемом Сандостатина-ЛАР и с только хирургическим лечением отмечено некоторое преобладание частоты ремиссии через год после операции в хирургической группе (62% против 50%). Это объясняется тем, что группу с предоперационным приемом аналогов соматостатина составили лишь те пациенты, у которых на фоне медикаментозного лечения не была достигнута биохимическая ремиссия заболевания ("контроль" над заболеванием), т. е. заведомо более резистентные к лечению пациенты, однако статистического различия ни в одной группе не получено, $P > 0,05$ (ТКФ).

При анализе частоты «ремиссии во всей группе» пациентов после только нейрохирургического лечения и среди пациентов, получавших дооперационно Сандостатин-ЛАР, у которых опухоль оказалась не- или малочувствительной к консервативной терапии, вследствие чего они подверглись в дальнейшем нейрохирургическому лечению – 44% и 47% соответственно, также не отмечено статистически достоверного различия.

Послеоперационное назначение препарата Сандостатина-ЛАР пациентам, у которых не было в послеоперационном периоде ремиссии заболевания, повышает возможность ее развития у 43% пациентов, достигая максимальных цифр по отдельным гормонам до 63%. При этом ремиссия в этой группе в совокупности через 12-24-36 месяцев (учитывая длительный прием аналогов соматостатина) достигает 50%.

Пред- и послеоперационное назначение препарата Сандостатин-ЛАР повышает частоту развития послеоперационной «ремиссии во всей группе» до 36%, достигая по отдельным показателям порядка 50-86%.

Распределение пациентов с ремиссией заболевания в зависимости от вида хирургического лечения представлено в таблице №12.

Таблица 12

Ремиссия акромегалии в зависимости от типа операции.

Сроки ремиссии	Микроскоп		Эндоскоп		P
	Кол-во	%	Кол-во	%	
п/о	1 из 7	14%	10 из 48	21%	1,000 ТКФ
6 мес	7 из 20	35%	16 из 37	43%	0,585 ТКФ
12 мес	7 из 15	47%	12 из 25	48%	1,000 ТКФ

Таким образом, ремиссия заболевания после выполнения обоих видов операции у пациентов с акромегалией в целом не различается. Небольшое повышение частоты ремиссии после эндоскопических операций не имеет статистического различия.

При анализе группы пациентов старше 40-летнего возраста отмечено, что частота ремиссии в ней начинает возрастать. Средний возраст пациентов с ремиссией – 50 ± 10 года, без ремиссии – 45 ± 10 , $P=0,029$, U-test.

Не получено явной зависимости частоты ремиссии от размера ($P=0,370$, Хи-квадрат), степени инвазии ($P=0,812$, Хи-квадрат), направления экстрацеллярного роста опухоли, наличия в ней митозов, радикальности удаления ($P=0,946$, Хи-квадрат), консистенции опухоли, кровоточивости ($P=0,486$, Хи-квадрат) и удаления из кавернозного синуса ($P=0,412$, Хи-квадрат).

Оценка эффективности различных методов лечения.

Для оценки эффективности первым этапом оценивалась динамика трудоспособности пациентов в раннем послеоперационном периоде. Учитывая, что многие из них были на инвалидности по основному заболеванию, а регресс болезни происходит достаточно медленно, четко судить о количестве возвращенных к трудовой деятельности не представляется возможным, поэтому оценку эффективности мы проводили по динамике основных синдромов.

Положительная динамика акромегалии в раннем послеоперационном периоде произошла практически у всех пациентов, за исключением двоих, по одному пациенту как после микроскопической (2%), так и эндоскопической (1%) операций.

Улучшение зрительных функций после микроскопических операций отмечено у 33% пациентов (3 из 9), после эндоскопических у 50% (8 из 16).

В неврологическом статусе мы отмечали преобладание в умеренном улучшении состояния после операций с применением микроскопа – 57% против 16%, и большая частота исчезновения неврологической симптоматики при эндоскопических операциях – 9% против 2% соответственно.

Применение эндоскопа с большим углом зрения, лучшей освещенностью операционного поля и большими манипулятивными возможностями, не ограниченные носовым портом позволяли проводить более радикальные вмешательства (по визуальной интраоперационной и последующим МРТ-контролем) с тотальным удалением опухоли более чем в 91% наблюдений против 64% после микроскопических, $P<0,001$, ТКФ.

При оценке общей ремиссии заболевания в зависимости от того или иного типа операции мы не отметили явных преимуществ ни у одного метода, хотя несколько большая частота ремиссии наблюдалась у пациентов после эндоскопической аденомэктомии – 47% против 45% соответственно, $P=1,000$, ТКФ.

Оценка безопасности методик.

Учитывая, что при акромегалии не происходит остеопоротического разрушения костного скелета, как, например, при болезни Иценко-Кушинга, травматичность при повороте головы пациента во время наркоза можно было исключить, более обратив внимание на возможные ишемические нарушения, связанные с вертикализацией пациента при микроскопических операциях.

Нельзя исключить также лучевую нагрузку, которой подвергается как пациент, так и весь персонал, присутствующий в операционной во время оперативных вмешательств с применением микроскопа, когда в ходе операции проводится уточнения положения носорасширителя и глубины проникновения инструментов в хиазмально-селлярную область.

Интраоперационная ликворея при эндоскопических операциях развивалась несколько реже, хотя на наш взгляд, частота развития интраоперационной ликвореи в большей степени зависит от размера опухоли, направления ее роста и особенностей строения диафрагмы турецкого седла, а не освещенностью раны. Тем не менее, при работе с супраселлярной частью опухоли, безусловно, визуальный контроль, полученный при освещении угловой оптикой, имеет значение.

Частота развития ликвореи в послеоперационном периоде была выше после эндоскопических операций – 1,5%.

Таким образом, можно отметить, что после эндоскопических операций отмечено некоторое преобладание осложнений легкой степени, однако реже встречаются среднетяжелые и тяжелые осложнения, нежели после микроскопических операций. Учитывая то, что большинство осложнений имеют гормональный характер и зачастую регрессируют в отдаленном послеоперационном периоде, в частности, несахарный диабет, можно судить о сопоставимости методик с более щадящими последствиями для пациента при применении эндоскопических технологий.

Еще одним плюсом к проведению вмешательств под эндоскопическим контролем является более безопасная установка носового порта при узком или искривленном носовом ходе, а также выраженной кровоточивости слизистой полости носа. А также отсутствие необходимости в послеоперационной назальной тампонаде и уменьшении болевых ощущений делает эту методику более безопасной для пациента.

Оценка стоимости методик.

Для проведения трансфеноидальных операций при помощи микроскопа, помимо оптического инструмента – микроскопа, требуется наличие электронно-оптического преобразователя для контроля нахождения инструментария в полости носа. При эндоскопических операциях ЭОП не требуется.

Время, затраченное на усаживание пациента до операции и укладывание его при пробуждении значительно выше при операциях под микроскопом.

Наличие послеоперационной назальной тампонады на несколько дней увеличивает (в среднем на 2) сроки нахождения пациента в стационаре.

Таким образом, каждая методика имеет свои преимущества и недостатки. Нам представляется очевидным, что при наличии в стационаре оборудования только для одного типа операций (например, микроскопических), нет принципиальной необходимости в закупке дополнительного эндоскопического оборудования для возможности операций на хиазмально-селлярной области. Однако при этом необходимо проводить тщательный отбор больных и наиболее сложных, с большими

опухолями и значительным экстракеллярным распространением направлять в специализированные центры, где им будет оказана необходимая медицинская помощь в полном объеме.

Выводы:

1. На основании комплексного обследования 349 пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, оценки результатов лечения с применением хирургического, медикаментозного и лучевого методов лечения установлено, что методом выбора при лечении больных с кортико- и соматотропинами является эндоскопическая эндоназальная трансфеноидальная аденомэктомия.
2. В раннем послеоперационном периоде снижение уровня гормонов крови ниже границы лабораторной нормы или их нормализация после нейрохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга достигает 93%. Через 12 месяцев стойкая ремиссия сохраняется у 80% пациентов. Установлена статистическая тенденция к большей частоте ремиссии болезни Иценко-Кушинга у пациентов, не подвергавшихся лучевой терапии до нейрохирургического вмешательства.
3. Нормализация гормональных показателей после нейрохирургического лечения акромегалии через 12 месяцев отмечается у 62% пациентов. Прогностически неблагоприятным фактором, влияющим на ремиссию акромегалии является молодой (до 40 лет) возраст пациентов и плотная структура опухоли.
4. Наиболее частыми осложнениями в послеоперационном периоде являются гормональные нарушения, в частности, несахарный диабет, развивающийся в раннем послеоперационном периоде у 18% пациентов с последующим значительным регрессом в течение 1 года после оперативного лечения.
5. Два вида нейрохирургического лечения пациентов с применением микроскопа или эндоскопа сопоставимы по своей эффективности. Эндоскопические операции менее травматичны для пациента, менее трудоемки и экономически более эффективны.
6. Эндоскопическая методика достоверно повышает радикальность удаления аденом гипофиза по сравнению со стандартными микроскопическими трансназальными операциями за счет лучшей визуализации скрытых от прямого микроскопического обзора отделов опухоли. При эндоскопических операциях частота развития интраоперационной ликвореи ниже – 39%, чем после вмешательств с применением микроскопа – 53%.
7. При развитии интраоперационной назальной ликвореи при небольших дефектах дна турецкого седла методика аппликации Тахокомба как основного герметизирующего средства высокоэффективна и экономически оправдана. При больших дефектах дна седла эффективна временная установка баллона-катетера в полость основной пазухи.

8. Применение длительно действующих аналогов соматостатина до операции при отсутствии или сниженной чувствительности опухоли к ним не влияет на частоту ремиссии после нейрохирургического лечения.
9. При отсутствии ремиссии у пациентов с акромегалией после нейрохирургического лечения, послеоперационное применение длительно действующих аналогов соматостатина повышает частоту развития ремиссии до 50%.

Рекомендации в практику.

1. Пациенты с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией должны наблюдаться и проходить лечение, в т.ч. и нейрохирургическое в специализированных медицинских центрах, где у больного есть возможность получить всестороннюю квалифицированную помощь.
2. При наличии опухоли гипофиза у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга не рекомендовано проведение лучевой терапии перед оперативным лечением.
3. Пациентам с акромегалией моложе 40 лет рекомендовано в предоперационном периоде назначение аналогов соматостатина.
4. Нецелесообразно продолжать лечение длительно действующими аналогами соматостатина с целью уменьшения объема или инвазии опухоли при малой или отсутствии ее чувствительности к проводимой консервативной терапии.
5. Пациенты с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией должны проходить предоперационную коррекцию метаболических нарушений, вызванных гиперпродукцией тропных гормонов. При выраженных акромегалических изменениях лицевого скелета рекомендовано применение эндоскопического ларингоскопа.
6. При отсутствии ремиссии заболевания после хирургического лечения рекомендовано продолжение курса медикаментозного лечения аналогами соматостатина с решением вопроса о целесообразности применения лучевой терапии.
7. Использование эндоскопической методики удаления опухолей гипофиза способствует полному исключению лучевой нагрузки как у медицинского персонала, так и у пациентов.
8. Для профилактики послеоперационной назальной ликвореи при небольших дефектах дна турецкого седла герметизация может быть осуществлена при помощи клеевой губки Тахокомб. В случае значительного дефекта дна рекомендована установка баллона-катетера в полость основной пазухи сроком на 5-7 дней.
9. Алгоритм оценки ремиссии у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга включает в себя измерение уровня суточного кортизола в моче и проведение ночного подавляющего теста через 12 месяцев после нейрохирургического вмешательства и не реже 1 раза в 12 месяцев для выявления рецидива заболевания при завышении показателей по одному из параметров.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с акромегалией / **А.Ю. Григорьев**, А.А. Зуев, В.В. Воскобойников, Н.С. Кузнецов // Нейрохирургия. 2005. № 3. С. 23-27.
2. Ожирение и гинекомастия у пациента с центральным несхарным диабетом / Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, Ю.А. Тишова, А.В. Воронцов, **А.Ю.Григорьев**, В.Н. Азизян // Ожирение и метаболизм. 2006. Т. 3 (8). С. 51-54.
3. Эндокринная хирургия: "узкая" специальность или насущная необходимость? И.И. Дедов, Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко, **А.Ю. Григорьев**, Л.Я. Рожинская, Е.А. Трошина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2008. №2. С. 8-11.
4. Клинический случай гигантской пролактин - секретирующей аденомы гипофиза у подростка / Е.Н. Гиниятуллина, Л.К. Дзеранова, **А.Ю. Григорьев**, А.В. Воронцов, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская // Ожирение и метаболизм. 2010. Т. 2. С. 52-55.
5. Прогностическое значение иммуноэкспрессии Ki-67, CD31 и VEGF в соматотропиномах / Е.Г. Пржиялковская, А.Ю. Абросимов, **А.Ю. Григорьев**, Е.И. Марова, Л.Я. Рожинская // Архив патологии. 2010. Т. 72 (1). С. 35-38.
6. Влияние методов лечения опухолей гипофиза на мужскую половую функцию / И.И. Дедов, Р.Г. Роживанов, Г.А. Мельниченко, **А.Ю. Григорьев**, О.В. Манченко, Л.Я. Рожинская // Врач. 2010. №6. С. 56-58.
7. Особенности жирового обмена при болезни Иценко-Кушинга. Случай из практики / Л.К. Дзеранова, В.М. Парамонов, Л.Я. Рожинская, А.В. Плещева, О.В. Манченко, А.В. Воронцов, Г.С. Колесникова, **А.Ю. Григорьев**, Е.А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. 2010. №1 (22). С. 58-62.
8. Полная ремиссия акромегалии как результат интраоперационного кровоизлияния в сомато-пролактиному / В.Н. Азизян, **А.Ю. Григорьев**, О.В. Иващенко, Н.Н. Молитвословова // Нейрохирургия. 2010. № 3. С. 62-65.
9. **Григорьев А.Ю.**, Иващенко О.В., Азизян В.Н. Опыт применения Тахокомба в лечении назальной ликвореи у больных с гормонально-активными аденомами гипофиза // Нейрохирургия. 2010. №4. С. 50-54.
10. Иващенко О.В., **Григорьев А.Ю.**, Азизян В.Н. Результаты трансфеноидальной хирургии пациентов с болезнью Иценко-Кушинга // Нейрохирургия. 2011. №4 (в печать).

Главы в книгах

1. Осложнения хирургического лечения / Б.А. Кадашев, А.Н. Коновалов, П.Л. Калинин, М.А. Кутин, **А.Ю. Григорьев**, Р.Б. Файзуллаев // Аденомы гипофиза / Под ред. Б.А.Кадашева. М., 2007. С. 255-260.

2. Послеоперационная летальность / Б.А. Кадашев, А.Н. Коновалов, **А.Ю. Григорьев**, Р.Б. Файзуллаев, П.Л. Калинин // Аденомы гипофиза / Под ред. Б.А. Кадашева. М., 2007. С. 260-264.
3. **Григорьев А.Ю.** Хирургическое лечение аденом гипофиза // Эндокринология. Национальное руководство. М., 2008. С. 334-338.
4. Молитвослова Н.Н., **Григорьев А.Ю.** Лечение, реабилитация и прогноз (глава 8) // Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2009. С. 195-255.
5. **Григорьев А. Ю.** Аденомы гипофиза // Эндокринная хирургия: практическое руководство / Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2011. С. 202-257.
6. **Григорьев А.Ю.** Хирургическое лечение аденом гипофиза // Эндокринология. Национальное руководство (краткое издание) / Под ред. акад. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 238-241.
7. **Григорьев А.Ю.**, Азизян В.Н. // Эндоскопическая хирургия аденом гипофиза: практическое руководство / Под ред. акад. И.И. Дедова и проф. Н.С. Кузнецова. М.: УП-Принт, 2011.
8. Арапова С.Д., **Григорьев А.Ю.** Результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко-Кушинга (глава 9.1) // Болезнь Иценко-Кушинга / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: УП-Принт, 2011. С. 215-235.
9. Григорьев А.Ю. Хирургическое лечение опухолей гипофиза // Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. М.: УП-Принт, 2011. С. 267-282.

Другие научные работы

1. Результаты хирургического лечения эндоселлярных аденом трансназо-трансфеноидальным доступом / А.Н. Шкарубо, С.Н. Алексеев, Б.А. Кадашев, А.Ф. Соколов, Л.И. Аксенова, Е.В. Ольхина, **А.Ю. Григорьев**, Е.В. Малкин, С.Д. Арапова, В.В. Вакс // Материалы II съезда нейрохирургов России. Н.Новгород, 1998. С. 122.
2. Endo-extrasellar pituitary adenomas surgery / В.А. Kadashev, А.Н. Shkarubo, Р.Л. Kalinin, S.N. Alexeev, А.Ф. Sokolov, **А.Ю. Grigoriev** // 11 European Congress of Neurosurgery. Copenhagen, Denmark, 1999. P. 180.
3. **Григорьев А.Ю.** Структура летальности у больных, оперированных по поводу аденом гипофиза в зависимости от хирургического доступа // Поленовские чтения: материалы конференции молодых ученых. С-Пб., 2001. Вып. 2. С. 54.
4. **Григорьев А.Ю.** Структура летальности у больных, оперированных по поводу аденом гипофиза в зависимости от хирургического доступа // Материалы 1-й московской городской научно-практической молодежной конференции Медицина на пороге XXI века. М., 2001. С. 24.

5. **Григорьев А.Ю.** Структура летальности у больных, оперированных по поводу аденомы гипофиза в зависимости от хирургического доступа // Материалы конференции молодых ученых. М., 2001. С. 56-57.
6. Анализ осложнений и причин послеоперационной летальности при аденомах гипофиза / Б.А. Кадашев, С.Ю. Касумова, **А.Ю. Григорьев**, М.А. Шифрин // Материалы III съезда нейрохирургов России. С-Пб., 2002.
7. Сравнительный анализ результатов транскраниальных и трансназальных операций при эндо-супраселлярных аденомах гипофиза / Б.А. Кадашев, **А.Ю. Григорьев**, Ю.К. Трунин, П.Л. Калинин, С.Н. Алексеев, Л.И. Деревяшкина, Н.Н. Григорьева // Материалы III съезда нейрохирургов России. С-Пб., 2002.
8. Осложнения после хирургического лечения аденомы гипофиза (обзор литературы) / **А.Ю. Григорьев**, Б.А. Кадашев, М.А. Кутин; Рукопись депонирована в ЦНМБ ММА им.И.М.Сеченова (бывшая ГЦМБ) №Д-27381, М., 1.10.2003.
9. Результаты хирургического лечения больших и гигантских аденом гипофиза, врастающих в кавернозный синус комбинированным интраэкстрадуральным доступом / М.А. Кутин, Р.Б. Файзуллаев, **А.Ю. Григорьев**, Б.А. Кадашев, П.Л. Калинин, Ю.К. Трунин, А.Н. Шкарубо.; Рукопись депонирована в ЦНМБ ММА им.И.М.Сеченова (бывшая ГЦМБ) №Д-27382, М., 1.10.2003
10. Pituitary adenoma with cavernous sinus invasion: results of using different surgical approaches / P. Kalinin, B. Kadashev, M. Kutin, Y. Trunin, A. Shkarubo, **A. Grigoriev**, R. Faizullaev, S. Alekseev // The 7-th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery (April 15-18, 2004). Taipei, Taiwan, 2004. P.109.
11. Treatment and recurrences in 303 pituitary adenomas / P. Kalinin, B. Kadashev, Y. Trunin, **A. Grigoriev**, S. Alekseev, A. Shkarubo, M. Kutin, R. Faizullaev // The 7-th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery (April 15-18, 2004). Taipei, Taiwan, 2004. P. 109.
12. **Grigoriev A.**, Kadashev B., Kalinin P. The reasons of death and group of risk in pituitary surgery // // The 7-th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery (April 15-18, 2004). Taipei, Taiwan, 2004. P. 109-110.
13. **Grigoriev A.J.**, Kalinin P.L. The results and groups of risk after removal of pituitary adenomas // European Congress of Endocrinology (3-7 September, 2004). Goteborg, Sweden, 2004. P. 168.
14. **Grigoriev A.J.**, Kalinin P.L. The groups of risk after removal of pituitary adenomas // 13th World Congress of Neurological Surgery (June 19th - 24th 2005). Marrakech, 2005. P. 168.
15. **Grigoriev A.J.**, Kalinin P.L. The reasons of death and group of risk after removal of pituitary adenomas // 17-th National Neurosurgery Conference (25-28 November 2004). Karachi, Pakistan, 2004. P. 69.
16. Анализ структуры ранних послеоперационных осложнений у больных с аденомами гипофиза / **А.Ю. Григорьев**, В.В. Воскобойников, Н.С. Кузнецов

// Материалы VII Всероссийской конференции нейроэндокринологов. С-Пб., 2005.

17. Результаты хирургического лечения больных с акромегалией / **А.Ю. Григорьев**, А.А. Зуев, В.В. Воскобойников, Н.С. Кузнецов // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы XV Российского симпозиума с международным участием. Рязань, 2005.

18. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с акромегалией / **А.Ю. Григорьев**, А.А. Зуев, В.В. Воскобойников, Н.С. Кузнецов // Материалы II Научно-практической конференции неврологов и нейрохирургов Юга России, посвященной 80-летию В.В. Мартыросяна. Ростов-на-Дону, 2005.

19. **Grigoriev A.J.**, Kalinin P.L. The groups of risk after removal of pituitary adenomas // 13th World Congress of Neurological Surgery (June 19th - 24th 2005). Marrakech, 2005. P. 168.

20. **Григорьев А.Ю.**, Азизян В.Н., Зуев А.А. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с акромегалией // Поленовские чтения: материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. С-Пб, 2006.

21. **Григорьев А. Ю.**, Азизян В.Н., Зуев А.А. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с акромегалией // Опухоли головы и шеи: материалы научно-практической конференции. Анапа, 2006.

22. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения опухолей гипофиза при болезни Иценко-Кушинга / С.Д. Арапова, Е.И. Марова, О.В. Манченко, Ю.К. Трунин, **А.Ю. Григорьев**, Г.С. Колесникова // Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. М., 2006.

23. **Григорьев А.Ю.**, Азизян В.Н. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с акромегалией // Материалы IV Всероссийского съезда нейрохирургов. М., 2006. С. 161-162.

24. Хирургическое лечение акромегалии: клинико-морфологические особенности соматотропином, определяющие послеоперационный прогноз / Н.Н. Молитвослова, Е.И. Марова, П.В. Юшков, Н.С. Кузнецов, **А.Ю. Григорьев**, Е.Г. Люльева // Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов. М., 2006. С. 411.

25. **Григорьев А.Ю.** Результаты хирургического лечения аденом гипофиза // Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов, М., 2006.

26. Results of treatment of patients with pituitary somatotrophadenomas / **А.Григорьев**, Н.Молитвослова, Г. Колесникова, А. Кузьмин // Материалы IX европейского конгресса по эндокринологии. Венгрия, Будапешт, 2007.

27. Treatment of Cushing's disease by transsphenoidal pituitary microsurgery: prognosis factor and long-term follow-up / С. Арапова, Е. Марова, Г. Колесникова, **А.Григорьев**, А.Лапшина // Материалы IX европейского конгресса по эндокринологии. Венгрия, Будапешт, 2007.

28. Clinical presentation of a patient with gigant prolactinoma / L. K. Dzeranova, E. N. Giniyatullina, **A. Y. Grigoriev**, A.V. Voronzov // Материалы IX европейского конгресса по эндокринологии. Венгрия, Будапешт, 2007.

29. **Grigoriev A.J.**, Ivahsenko O.V., Kolesnikova G.S. Results of surgical treatment of Cushing's disease // Материалы Конгресса нейрохирургов стран Причерноморья, (Краснодарский край, с.Ольгинка, 1-3 октября 2007 г.), 2007.

30. Хирургическое лечение больных с болезнью Иценко-Кушинга / **А.Ю.Григорьев**, О.В.Иващенко, Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, А.В. Воронцов, В.П.Владимирова, Г.С. Колесникова // Эндокринная хирургия. 2007. №1. С. 24-27.

31. **Григорьев А.Ю.**, Азизян В.Н. Выбор тактики лечения больных акромегалией. Результаты хирургического лечения аденом гипофиза // Материалы Научно-практической конференции Распространенные и социально значимые эндокринные заболевания в ЦФО РФ. М., 2007.

32. Рожинская Л.Я., **Григорьев А.Ю.** Гормонально-активные опухоли гипофиза: современные технологии диагностики и лечения // Материалы симпозиума “Высокие медицинские технологии в эндокринологии” Всероссийской научно-практической конференции. М., 2007.

33. **Григорьев А.Ю.** Эндоскопическое удаление аденом гипофиза // Материалы конгресса Человек и лекарство. Тюмень, 2007.

34. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза / **А.Ю.Григорьев**, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, Н.Н. Молитвословова, Г.С. Колесникова, А.В. Воронцов, В.П. Владимирова // Эндокринная хирургия. 2008. № 2. С. 6-9.

35. Репродуктивные нарушения при гиперпролактинемии опухолевого генеза у мужчин / Е.Н. Гиниятуллина, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, **А.Ю. Григорьев** // Вестник репродуктивного здоровья. 2008. № 1-2. С. 59-63.

36. Immunohistochemistry for dopamine receptor type 2 in pituitary adenomas in acromegalic patients / E. Marova, E. Lyulieva, A. Abrosimov, L. Rozhinskaya, **A. Grigoriev** // 13th Congress of the European Neuroendocrine Association, Antalya, Turkey, 2008, abstract identification number HTS3.2.

37. **Григорьев А.Ю.**, Иващенко О.В., Азизян В.Н., Колесникова Г.С. Результаты хирургического лечения больных с болезнью Иценко-Кушинга // Тезисы всероссийской научно-практической конференции Поленовские чтения №7. 2008. С. 252.

38. **Григорьев А.Ю.**, Иващенко О.В., Азизян В.Н., Молитвословова Н.Н. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза // Тезисы всероссийской научно-практической конференции Поленовские чтения №7. 2008. С. 253.

39. **Григорьев А.Ю.** Хирургическое лечение акромегалии // Материалы конференции Диагностика и лечение акромегалии, Тюмень, 2008.

40. **Григорьев А.Ю.** Хирургическое лечение акромегалии // Материалы рабочей конференции по регистру Архангельской области, Архангельск, 2009.

41. Иммуноэкспрессия рецепторов соматостатина и дофамина в АКТГ-продуцирующих опухолях / И.И. Дедов, Е.И. Марова, А.М. Лапшина, А.Ю. Абросимов, Л.Я. Рожинская, С.Д. Арапова, Ю.А. Аблицов, Н.С. Кузнецов, Н.П. Гончаров, **А.Ю. Григорьев** // Современные технологии в эндокринологии (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия): материалы Всероссийского конгресса. М., 2009. С. 89.

42. Анализ ранних результатов хирургического лечения больных с болезнью Иценко-Кушинга / О.В. Иващенко, **А.Ю. Григорьев**, В.Н. Азизян, Е.И. Марова, С.Д. Арапова // Современные технологии в эндокринологии (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия): материалы Всероссийского конгресса. М., 2009. С. 101.

43. Патология желудочно-кишечного тракта у пациентов с аденомами гипофиза / Е.А. Каменская, Ю.Г. Лейтис, **А.Ю. Григорьев**, Ж.Е. Белая, Е.А. Рожинская // Современные технологии в эндокринологии (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия): материалы Всероссийского конгресса. М., 2009. С. 105.

44. Иммуноэкспрессия маркеров пролиферации и ангиогенеза в соматотропиномах у пациентов, получающих аналоги соматостатина / Е.Г. Пржиялковская, А.Ю. Абросимов, **А.Ю. Григорьев**, Е.И. Марова, Л.Я. Рожинская // Современные технологии в эндокринологии (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия): материалы Всероссийского конгресса. М., 2009. С. 123.

45. Central diabetes insipidus after transsphenoidal treatment for tumors of the sellar region: prognostic factors for transient course of the disease / E. Pigarova, L. Rozhinskaya, **A. Grigoriev**, L. Dzeranova // Материалы X Европейского конгресса по эндокринологии 2009, Стамбул, Турция, идентификационный номер P598.

46. **Григорьев А.Ю.** Болезнь Иценко-Кушинга: результаты лечения // материалы 3 Московского международного нейрохирургического форума Нейрохирургия на стыке специальностей. М., 2009.

47. Оценка результатов хирургического лечения пациентов с соматотропными аденомами гипофиза / **А.Ю. Григорьев**, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, Н.Н. Молитвословова // Материалы Всероссийского конгресса Современные технологии в эндокринологии (тиреоидология, нейроэндокринология, эндокринная хирургия). М., 2009.

48. **Григорьев А.Ю.** Результаты хирургического лечения акромегалии // Материалы 7 Московского съезда эндокринологов. М., 2010. С. 41.

49. A case of giant prolactinoma in a 14-year old boy / E. Giniyatullina, L. Dzeranova, **A. Grigoriev**, A. Voronzov, E. Pigarova, L. Rozhinskaya. // Poster presentation P652. 12th European Congress of Endocrinology. Prague, Czech Republic, 2010.

50. **Григорьев А.** Хирургическое лечение аденом гипофиза // Материалы Республиканской научно-практической конференции Современные технологии в эндокринной хирургии. Республика Беларусь, г.Минск, 2010.

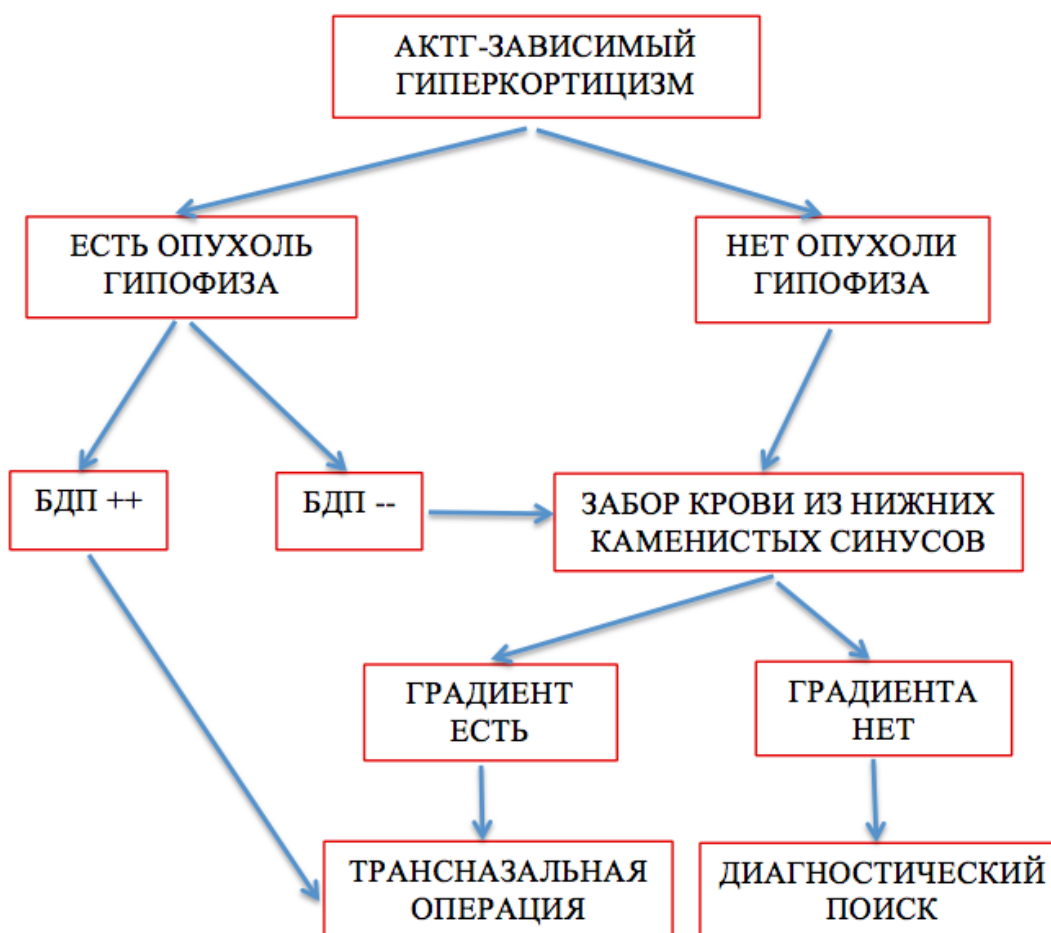
51. Results of surgery treatment of patients with acromegaly / **A. Grigoriev**, V.Azizjan, O. Ivashenko, N. Molitvoslovova // The Second Russian-Japan congress, May, 2010.

52. **Григорьев А.** Тактика выбора метода лечения у больных с акромегалией // Материалы Круглого стола по акромегалии Акромегалия, тактика лечения – современный взгляд эндокринолога и нейрохирурга, Пермь, 2010.

53. **Григорьев А.** Эволюция в лечении акромегалии – нейрохирургические методы // Материалы VI Московской городской конференции эндокринологов Фармакотерапия в эндокринологии. М., 2011.

Приложение 1.

Алгоритм диагностики при АКТГ-зависимом гиперкортицизме.



Приложение 2.

Алгоритм выбора метода лечения при акромегалии.

