

На правах рукописи

ИБРАГИМ САМЕХ РАГАБ АВАД

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ**

14.01.18 – Нейрохирургия

14.01.02 – Эндокринология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре нервных болезней и нейрохирургии им. профессора Ю.С. Мартынова в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

Шкарубо Алексей Николаевич, доктор медицинских наук

Астафьева Людмила Игоревна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Черebilло Владислав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. Павлова» Минздрава России, кафедра и клиника нейрохирургии, заведующий кафедрой и клиникой

Иловайская Ирэна Адольфовна, доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», заведующая отделением нейроэндокринных заболеваний

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» апреля 2022 года в 14:00 по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 на заседании диссертационного совета ПДС 0300.013 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, к. 2) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.013,
кандидат медицинских наук

Призов Алексей Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Акромегалия – это хроническое коморбидное заболевание, вызываемое чрезмерной секрецией соматотропного гормона (СТГ) опухолью гипофиза. Общая распространенность составляет от 2,8 до 13,7 случаев на 100 000 человек, уровень заболеваемости колеблется от 0,2 до 1,1 случая на 100 000 человек (Lavrentaki 2017). Диагностика акромегалии в настоящее время остается запоздалой (в среднем через 4,5–5 лет от появления первых симптомов); болезнь обычно диагностируется у людей среднего возраста, это приводит к потере трудоспособности, социальным и финансовым последствиям и долгосрочному бремени для системы здравоохранения, что требует повышения осведомленности об этом заболевании в медицинском сообществе (Lavrentaki 2017, Badia X. 2014).

Отметим, что самое раннее описание данной патологии датируется еще 1516 годом (van der Lely AJ. 2001). На сегодняшний день хирургическое вмешательство является основным методом лечения акромегалии. В большинстве опубликованных исследований анализ современных результатов хирургического лечения включает от 24 до 214 пациентов (Hofstetter 2010, Hazer 2013, Starnoni D. 2016). Лечение после нерадикальной операции включает медикаментозную терапию с применением аналогов соматостатина, агонистов дофамина, антагонистов рецепторов гормона роста, стереотаксическую лучевую терапию и радиохимию. Однако, несмотря на длительную историю изучения акромегалии и широкий арсенал современных методов лечения полная клиничко-лабораторная ремиссия наблюдается относительно редко. Так, Белая Ж.Е. и соавт. (2020) указывают на то, что по состоянию на 2019 год в России полную клиничко-лабораторную ремиссию заболевания (нормализацию ИФР-1) имели лишь 32% пациентов. В связи с этим актуальным становится поиск эффективной стратегии ведения пациентов с данным заболеванием.

Степень разработанности исследования

Несмотря на изученность проблемы лечения акромегалии, большинство опубликованных серий посвящено анализу одного из методов лечения (хирургического, медикаментозного или лучевого). Опубликованные исследования базируются на использовании различных критериев ремиссии акромегалии. Также в литературе не представлен сравнительный анализ

эффективности различных методов лучевого лечения акромегалии.

Цель исследования

Оптимизировать тактику хирургического и комбинированного (хирургического, лучевого и медикаментозного) методов лечения пациентов с акромегалией.

Задачи исследования

1. Провести анализ эффективности и безопасности хирургического метода лечения акромегалии.
2. Провести анализ эффективности и безопасности комбинированного метода лечения акромегалии после нерадикальной аденомэктомии.
3. Определить факторы ремиссии хирургического лечения акромегалии.
4. Определить факторы ремиссии комбинированного лечения акромегалии после нерадикальной аденомэктомии.

Научная новизна

Впервые в России на крупнейшей репрезентативной серии наблюдений определены статистически значимые факторы положительного исхода, а также определены характер и частота осложнений первичного хирургического и комбинированного лечения акромегалии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определена эффективность трансназальной трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии и комбинированного (лучевого и медикаментозного) лечения в достижении ремиссии акромегалии.

Выявленные факторы положительного исхода хирургического лечения акромегалии могут использоваться нейрохирургами для дифференцированного подхода при планировании лечения акромегалии.

Выявленные факторы положительного исхода лучевого лечения могут использоваться радиологами при планировании лечения акромегалии.

Методология и методы исследования. Методология, использованная в исследовании, базируется на современных теоретических и практических основах отечественной и зарубежной нейрохирургии, эндокринологии и статистики. Исследование проведено в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» МЗ

РФ. Работа выполнена на клиническом материале и аккумулирует в себе совокупность результатов лечения 257 пациентов с акромегалией, среди которых в зависимости от используемых методов лечения были выделены две группы. Ретроспективно были проанализированы истории болезни, протоколы операций и протоколы лучевого лечения.

Первая группа включала 227 пациентов, которым было проведено хирургическое удаление аденомы гипофиза в период с августа 2018 г по август 2021 года. Операции проводились с использованием эндоскопического трансназального трансфеноидального доступа в 225 (99,1%) случаев, с использованием транскраниального доступа в 2 (0,9%) случаях. У 118 пациентов был прослежен катамнез в сроки от 3 до 40 мес (медиана 6 мес).

Вторая группа включала 30 пациентов, ранее получивших комбинированное лечение (аденомэктомия, терапию аналогами соматостатина и/или агонистами дофамина и лучевое лечение) и имеющих данные катамнестического обследования, проведенного в 2018-2021 гг, включающие контрольные осмотры радиолога, нейрохирурга и эндокринолога, результаты МРТ головного мозга и данные гормональных методов исследования крови.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка статистического программирования R (www.r-project.org, версия 3.6.3) в интегрированной среде разработки RStudio Server (версия 1.3.1056). Задачи оценки статистической значимости различий в распределениях категориальных переменных решали с помощью критерия Хи-квадрат и точного теста Фишера. Для числовых показателей различия оценивали с помощью критерия Стьюдента (для нормально распределенных случайных величин) или критерия Манна-Уитни (при опровержении гипотезы о нормальном распределении). Многомерный анализ факторов, влияющих на результат хирургического метода лечения СТГ-секретирующих аденом гипофиза, проводили с помощью модели бинарной логистической регрессии. В качестве бинарного исхода в модели рассматривали наступление ремиссии (снижение индекса ИФР-1 менее 1,0). Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее эффективным и безопасным методом лечения акромегалии

является трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли гипофиза.

2. Значимыми предикторами исхода хирургического лечения акромегалии являются: возраст пациентов, уровень СТГ до операции, размер и локализация опухоли, уровень СТГ и ИФР-1 индекса в раннем послеоперационном периоде, остаточная ткань опухоли по данным МРТ через 3-6 мес после операции.

3. Терапия аналогами соматостатина необходима всем пациентам после нерадикальной аденомэктомии и лучевого лечения.

4. Фактором положительного исхода лучевого лечения акромегалии является применение радиохирургического и гипофракционного лучевого лечения.

Степень достоверности исследования. Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины. Авторские данные сравнены с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: определении цели и задач исследования, подготовке публикаций результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

Апробация материалов диссертации. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены: на международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных до 35 лет Science4Health: «The result of surgical and combined treatment of patients with acromegaly» (2021, Москва), на Московском обществе нейрохирургов «Результаты хирургического лечения акромегалии» (2021, Москва), на расширенном заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова Медицинского института РУДН 15 декабря 2021г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ,

из них 4 статьи - в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 - в зарубежном рецензируемом журнале (база Scopus и Web of Science).

Внедрение результатов работы в практику. Сформулированные в диссертационной работе практические рекомендации по хирургическому и комбинированному лечению акромегалии внедрены в практику 8 нейрохирургического отделения (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах текста, состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, методов лечения пациентов с акромегалией, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 2 таблицы, 38 рисунков. Библиографический указатель содержит 162 источников, из них 6 отечественных и 152 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

В исследуемой группе было 89(34,6%) мужчин и 168 (65,4%) женщин. Возраст пациентов составил от 18 до 74 лет (медиана 45 лет). Согласно возрастной классификации ВОЗ: 122 (48%) пациентов были молодого (18-44 года), 86 (33%) - среднего (45-59 лет) и 49 (19%) - пожилого возраста (60-74 года).

Для оценки размеров и направления роста опухоли оценивались данные МРТ исследования с контрастированием до операции. Согласно классификации Кадашева Б.А. (2007) по размеру были выделены: микроаденомы - 0-15 мм, небольшие и средние - 16-35 мм, большие - 36-59 мм, гигантские - >60 мм; по направлению роста: эндоселлярные и эндо-экстраселлярные опухоли с супра-, инфра-, латероселлярным ростом, а также их сочетанием.

Для оценки эффективности хирургического лечения оценивались данные МРТ до и через 3-6 мес после операции; лучевого лечения – дополнительно данные МРТ через ≥ 6 мес после его проведения.

Гормональные методы исследования крови включали определение уровня пролактина, СТГ, ИФР-1, ТТГ, свободного Т4 (св.Т4), кортизола, ЛГ, ФСГ,

эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин. Учитывая различные референсные показатели уровня ИФР-1 у пациентов различных возрастных групп, для оценки использовался индекс ИФР-1, который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИФР-1 индекс} = \frac{\text{ИФР-1 пациента (нг/мл)}}{\text{верхний референсный интервал ИФР-1 для данного возраста (нг/мл)}}$$

Ремиссией акромегалии считали все случаи нормализации уровня ИФР-1 (снижение индекса ИФР-1 менее 1,0) не ранее, чем через 3 мес после операции. Гормональный анализ проводили до операции, в раннем послеоперационном периоде, а также через 3-6 мес; в группе пациентов с комбинированным лечением - дополнительно каждые 6 мес после проведения лучевого лечения.

Характеристика группы пациентов после аденомэктомии гипофиза

В группу оперированных включено 227 пациентов. Из них, в большинстве случаев 143 (63%) - женщины, 84 (37%) - мужчины. Средний возраст был 45 лет [36.00, 56.00]. Длительность пребывания в стационаре в среднем составила 5.00 [4.00, 6.00] койко-дней. У 118 пациентов был прослежен катамнез в сроки от 3 до 40 мес (медиана 6 мес).

У всех пациентов были внешние проявления акромегалии: изменение внешности в виде огрубения черт лица, увеличения носа, надбровных дуг, пальцев кистей и стоп. У 3 молодых мужчин (1,3%) был диагностирован гигантизм, максимальный рост составил 207 см. Артериальная гипертензия диагностирована у 85 (37,4%) пациентов, нарушение углеводного обмена у 51 (22,5%) пациентов. Зрительные нарушения в виде хиазмального синдрома отмечены у 32 (14,4%) пациентов.

Медикаментозное лечение аналогами соматостатина (АСС) до операции получали 21 (9,3%), каберголином - 28 (19,3%) пациентов.

По размеру опухоли были распределены на микроаденомы - 20 (8,8%), небольшие и средние - 164 (72,2%), большие - 38 (16,7%), гигантские - 5 (2,0%). Распределение опухолей по размерам представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Распределение опухолей по размеру.

В основном встречались пациенты с опухолями небольших и средних размеров.

Эндоселлярные аденомы наблюдались в 99 (44%) случаях, в остальных 128 (56%) случаях опухоли имели различные направления экстраселлярного роста (супраселлярный в 81, инфраселлярный в 28 и латероселлярный в 64 случаев). Распределение опухолей по вариантам роста представлено на рисунке 2.



Рисунок 2 – Распределение аденом гипофиза по вариантам роста

Характеристика группы пациентов с комбинированным лечением акромегалии

В группе пациентов, получивших комбинированное лечение, было 24 женщины (80%) и 6 мужчин (20%) в возрасте от 48 до 74 лет (медиана 49,9 лет).

Все пациенты были ранее оперированы трансфеноидальным доступом. При этом у 21 пациента (70%) была выполнена одна операция, у 7 (23,3%) – 2, у двух пациентов (6,7%) – 3 операции. По данным МРТ латероселлярный рост опухоли отмечен у большинства больных - в 23 (76,7%) случаях.

В связи с отсутствием достижения ремиссии после операции всем пациентам проведено лучевое лечение (ЛЛ) в сроки с 2007 по 2020 гг с

последующей терапией АСС в 23 (76,7%) случаях. ЛЛ было проведено через 20 мес после операции [12.00,34.5]. Длительность катамнеза после ЛЛ составила 19,5 мес [12.00,14.50]. В 23 случаях (76,7%) проведено радиохирургическое (РХ) лечение и лучевая терапия в режиме гипофракционирования, в 7 случаев (23,3%) - стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нейрохирургического лечения пациентов с акромегалией

Ремиссия (нормализация уровня ИФР-1 индекса) в нашем исследовании в отдаленном после операции периоде у пациентов с известным фактом ремиссии (n=118) была достигнута в 65(55%) случаев. По данным литературы послеоперационная ремиссия составляет от 32 до 85% в отдельных исследованиях и 55% в метаанализе (Черемилло В.Ю. 2008, Григорьев А.Ю. 2011, Giustina A. 2011, Starnoni D.2016).

Динамика уровня СТГ и ИФР-1 индекса

После операции у всех пациентов отмечено значимое снижение уровней СТГ и ИФР-1 индекса. До операции средний уровень СТГ составлял 12,45 [6.88, 29.85] нг/мл, в раннем послеоперационном периоде – 1,54 [0.80, 3.38] нг/мл, в катамнезе – 1,15 [0.57, 3.80] нг/мл. До операции средний уровень ИФР-1 индекса составлял 2,18 [1.69, 2.71], после операции – 1,47 [0.99, 1.90], в катамнезе – 0,99 [0.74, 1.43]. Результаты динамики уровня СТГ и ИФР-1 индекса представлены на рисунке 3. Показатели уровня ИФР-1 в раннем послеоперационном периоде были доступны у 104 пациентов, нормализация его отмечена в 27,9% случаев.

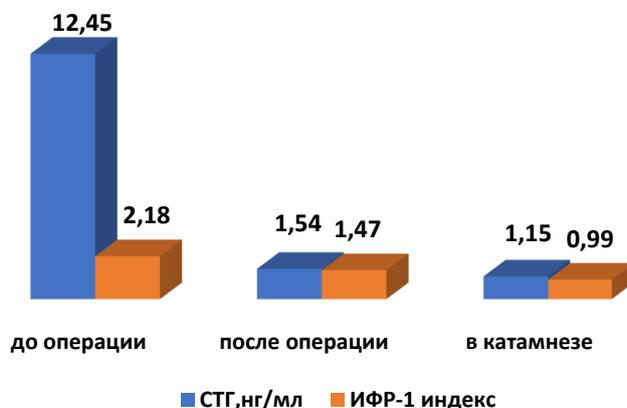


Рисунок 3 – Динамика уровня СТГ и ИФР-1 индекса до, после операции и в катамнезе

Динамика зрительных функций

У большинства 190 (85,6%) пациентов до операции не было зрительных нарушений, у 32 (14,4%) случаев был выявлен хиазмальный синдром. Улучшение зрительных функций выявлено у 14 (43,75%) из 32 пациентов, имевших зрительные нарушения до операции, лишь у одного (0,4%) пациента отмечено ухудшение зрения после операции.

Динамика МРТ

Результаты МРТ в катамнезе были доступны у 87 пациентов. Из них в 59 (67,8%) случаев отмечено отсутствие остаточной ткани опухоли, у 28 (32,2%) пациентов – при МРТ визуализировалась остаточная ткань опухоли, преимущественно в области правого и/или левого кавернозного синуса.

Анализ ключевых факторов эффективности хирургического лечения

Нами проведен анализ ключевых факторов эффективности хирургического лечения. Результаты статистического анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ ключевых факторов эффективности хирургического лечения

Параметр		Нет ремиссии	Ремиссия	p
Количество наблюдений		53 (45%)	65 (55%)	
Пол	Женщины	32 (60.4%)	45 (69.2%)	0.337
	Мужчины	21 (39.6%)	20 (30.8%)	
Возраст *		39.00 [31.00, 50.00]	46.00 [37.00, 56.00]	0.044**
СТГ до операции *		28.00 [9.02, 65.75]	10.77 [5.84, 21.23]	0.001**
ИФР-1 индекс до операции *		2.30 [1.71, 2.66]	2.10 [1.61, 2.53]	0.208
Гиперпролактинемия до операции	Да	11 (22%)	13 (20.6%)	1.000
	Нет	39 (78%)	50 (79.4%)	
Зрительные нарушения	Да	10 (18.9%)	4 (6.2%)	0.047**
	Нет	43 (81.1%)	60 (93.8%)	
Терапия аналогами соматостатина до операции	Да	4 (7.5%)	4 (6.2%)	1.000
	Нет	49 (92.5%)	61 (93.8%)	
Терапия каберголином до операции	Да	7 (18.4)	9 (24.3)	0.583
	Нет	31 (81.6)	28 (75.7)	
Размер опухоли (микроаденома / макроаденома)	Микро	1 (1.9%)	8 (12.3%)	0.040**
	Макро	52 (98.1%)	57 (87.7%)	

Параметр		Нет ремиссии	Ремиссия	p
Размер макроаденомы	Средняя и небольшая	35 (67.3%)	50 (87.7%)	0.001**
	Большая и гигантская	17 (32.7%)	7 (12.3%)	
Локализация	Эндоселлярная	12 (22.6%)	36 (55.4%)	0.001**
	Экстраселлярный рост	41 (77.4%)	29 (44.6%)	
Супраселлярный рост	Да	28 (52.8%)	13 (20%)	<0.001**
	Нет	25 (47.2%)	52 (80%)	
Инфраселлярный рост	Да	12 (22.6%)	4 (6.2%)	0.014**
	Нет	41 (77.4%)	61 (93.8%)	
Латероселлярный рост	Да	26 (49.1%)	14 (21.5%)	0.003**
	Нет	27 (50.9%)	51 (78.5%)	
Гипонатриемия	Да	3 (5.7%)	5 (7.7%)	0.729
	Нет	50 (94.3%)	60 (92.3%)	
Несахарный диабет в раннем п/п периоде ***	Да	8 (15.1%)	15 (23.1%)	0.352
	Нет	45 (84.9%)	50 (76.9%)	
СТГ нг/мл в раннем п/п периоде*		3.98 [1.94, 11.15]	1.07 [0.67, 1.84]	<0.001**
Индекс ИФР-1 в раннем п/п периоде *		1.72 [1.28, 2.36]	1.13 [0.78, 1.45]	0.001**
Нормализация индекса ИФР-1 в раннем п/п периоде	Нет	23 (88.5%)	13 (54.2%)	0.011**
	Да	3 (11.5%)	11 (45.8%)	
Остаточная ткань опухоли после операции по данным МРТ (%)	Да	23 (59%)	4 (8.7%)	<0.001**
	Нет	16 (41%)	42 (91.3%)	
СТГ нг/мл в катанезе *		3.39 [0.96, 8.83]	0.79 [0.30, 1.40]	<0.001**

* median [IQR]- медиана и интерквартильный интервал

**p< 0,05

*** п/п период – послеоперационный период

В результате проведенного анализа было выявлено, что достоверными факторами, влияющими на послеоперационную ремиссию акромегалии, являлись: возраст пациентов, уровень СТГ до операции, зрительные нарушения до операции, размер и локализация опухоли, уровень СТГ после операции и в катанезе, значение ИФР-1 индекса в раннем послеоперационном периоде, остаточная ткань опухоли по данным МРТ после операции.

Ремиссия достоверно чаще была достигнута у пациентов среднего и пожилого возраста в сравнении с молодыми. Наши результаты подтверждаются данными других исследователей, в которых более молодой возраст был независимым предиктором отсутствия ремиссии акромегалии после операции (Agrawal N. 2020).

Более низкий уровень СТГ до операции достоверно влиял на достижение ремиссии, тогда как более высокий уровень СТГ был фактором отсутствия ремиссии ($p=0,001$). Размер и локализация аденомы гипофиза достоверно были значимыми факторами для прогноза достижения ремиссии. При удалении микроаденом или макроаденом небольших и средних размеров, ремиссии удалось достигнуть в 8 (88,9%) и в 50 (58,8%) случаях, соответственно, суммарно в 58 (61,7%) случаев, тогда как при удалении опухолей больших и гигантских размеров - лишь в 7 (29,2%) случаев ($p=0,004$). При эндоселлярной локализации опухоли ремиссия была достигнута в 36 (75%) случаях, тогда как при аденоме с экстраселлярным (супра-, инфра- и латероселлярным) ростом в 29 (41,4%) случаях.

По данным исследований частота ремиссии у пациентов с микроаденомами составляет 56–100% и 78% в метаанализе (Staronі D. 2016). В нашем исследовании ремиссии удалось достичь в 88,9% случаев, однако количество оперированных микроаденом с катамнезом было незначительным (8 пациентов). Тогда как при удалении макроаденом ремиссии удалось достичь в 57 (52,2%) случаев. Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы, так для макроаденом частота ремиссий составила 23–73% в отдельных исследованиях и 53% в метаанализе (Staronі D. 2016). Экстраселлярный рост, в особенности инвазия в кавернозный синус, выраженный супраселлярный и инфраселлярный рост, с разрушением дна турецкого седла по данным большинства исследователей значительно снижает радикальность хирургического лечения. У пациентов с эндоселлярными макроаденомами частота ремиссий выше, чем у пациентов с экстраселлярными макроаденомами (Agrawal N. 2020), что подтверждается и данными нашей работы.

Отсутствие зрительных нарушений было предиктором достижения послеоперационной ремиссии ($p=0,047$). Этот фактор согласуется с наличием

супраселлярного роста и большими размерами опухоли, которые также негативно влияли на достижение ремиссии.

Факторами, не влияющими на послеоперационную ремиссию, были: пол пациентов, лечение АСС или каберголином, уровень ИФР-1 индекса до операции, появление после операции гипонатриемии и несахарного диабета.

В нашей работе был проведен ROC-анализ прогноза ремиссии от уровней СТГ до операции (рисунок 4) и в раннем послеоперационном периоде (рисунок 5).

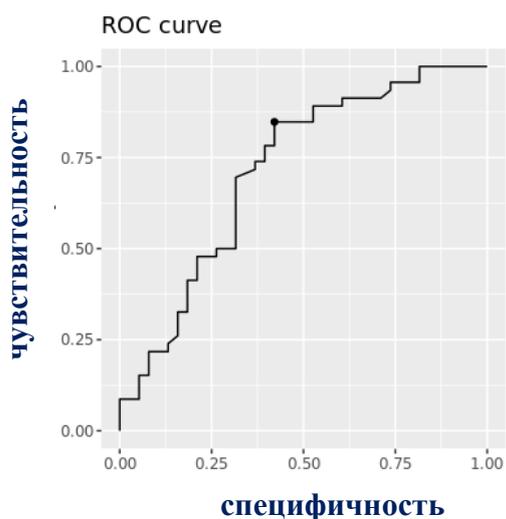


Рисунок 4 – ROC-анализ - прогноз ремиссии акромегалии от уровня СТГ до операции

По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования ремиссии является уровень СТГ до операции 25,7. При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 84,8 %, специфичность - 57,9 %, точность - 72,6%.

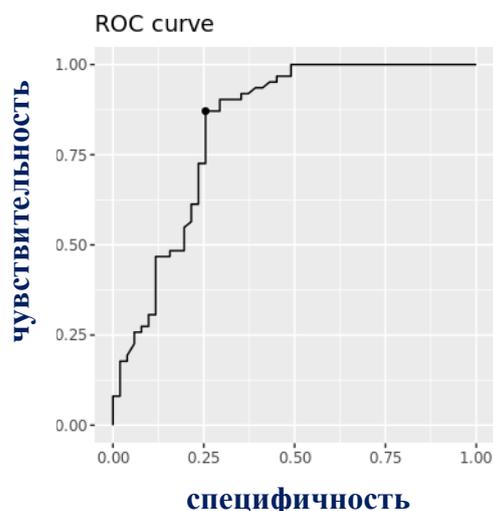


Рисунок 5 – ROC-анализ - прогноз ремиссии акромегалии от уровня СТГ после операции.

По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования ремиссии является уровень СТГ после операции 2,06. При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 87,1 %, специфичность - 74,5 %, точность - 81,4%.

СТГ имеет короткий период полувыведения и резко снижается в крови после удаления или уменьшения опухоли, что делает его измерение сразу после операции суррогатным показателем радикальности. В нашей работе уровень СТГ в крови менее 2,06 нг/мл в первые сутки после операции был предиктором ремиссии акромегалии. По данным разных исследований пороговые значения уровня СТГ в крови 0,9–5,0 нг/мл являются прогностическими факторами длительной ремиссии с показателями чувствительности 65–97% и специфичностью 77–93% (Дедов И.И. 2013, Freda PU. 2005, Jane JA. 2011, Karaca Z. 2011, Staronni D. 2016).

Учитывая, что ИФР-1 имеет более длительный период полужизни и после радикальной операции период его нормализации может достигать 3 мес, в раннем послеоперационном периоде он не рассматривается, как прогностический маркер долгосрочной ремиссии акромегалии. В нашей работе отмечалось статистически достоверное снижение ИФР-1 индекса у пациентов с долгосрочной ремиссией. Так, ИФР-1 индекс в группе пациентов с ремиссией составил 1,13 [0.78, 1.45], с отсутствием ремиссии - 1,72 [1.28, 2.36] ($p=0,001$). Нормализация индекса ИФР-1 отмечена у 11 (78,6%) пациентов в группе с ремиссией против 3 (21,4%) случаев в группе без ремиссии ($p=0,011$). Был проведен ROC-анализ - прогноз ремиссии от ИФР-1 индекса после операции (рисунок 6).

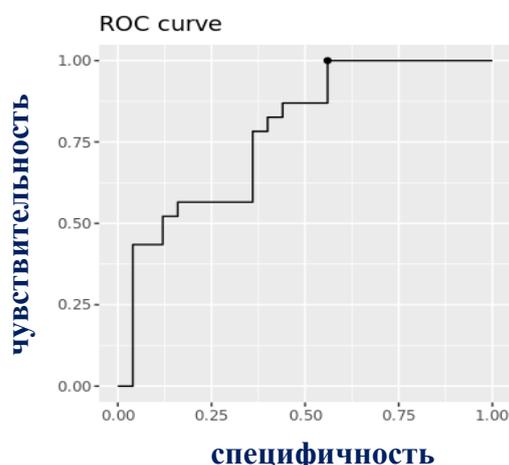


Рисунок 6 – ROC-анализ - прогноз ремиссии от ИФР-1 индекса после операции.

По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования ремиссии является уровень ИФР-1 индекса после операции 1,9. При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 100%, специфичность - 44%, точность - 70,8%.

Далее был проведен многомерный анализ факторов, влияющих на результат хирургического метода лечения СТГ-секретирующих аденом гипофиза с помощью модели бинарной логистической регрессии. В качестве бинарного исхода в модели рассматривали наступление ремиссии (снижение индекса ИФР-1 менее 1,0 не ранее, чем через 3 мес после лечения).

При построении модели бинарной логистической регрессии значимыми факторами для прогноза ремиссии являются: отсутствие остатка опухоли по данным МРТ, размер опухоли (микроаденома или макроаденома небольших и средних размеров), низкий уровень СТГ в раннем послеоперационном периоде. Наличие остатка опухоли, большие и гигантские размеры опухоли, высокий СТГ после операции снижают шансы на долгосрочную ремиссию.

Сравнительные результаты хирургического лечения акромегалии у мужчин и женщин

Мы провели сравнительный анализ результатов хирургического лечения у мужчин и женщин. В группе оперированных пациентов женщины были старше, так средний возраст мужчин был 39 лет [34.75, 48.25], а средний возраст женщин составил 49 лет [38.00, 58.00] ($p < 0.001$). Уровень СТГ до операции у мужчин был выше 19,15 [7.91, 42.35] нг/мл, тогда как у женщин - 11,50 [6.46, 24.05] нг/мл ($p = 0,029$). Уровень ИФР-1 индекса до операции у мужчин также был выше и составил 2,39 [1.90, 2.90], у женщин - 2,10 [1.60, 2.62] ($p = 0,019$).

Женщины получали терапию АСС до операции в 18 (12,6%), мужчины лишь в 3 (3,6%) случаев ($p = 0,031$). Размеры и локализация опухолей у мужчин и женщин были схожими. Так, большие и гигантские аденомы выявлены у 27 (18,9%) женщин и 16 (19,0%) мужчин. Экстраселлярный рост опухоли выявлен у 82 (57,3%) женщин и 46 (54,8%) мужчин. Более высокая послеоперационная ремиссия была достигнута у женщин, в сравнении с мужчинами, соответственно 45 (58,4%) и 20 (48,8%) случаев, однако статистически не достоверно ($p = 0,418$).

Осложнения хирургического лечения

После операции у 11 (4,8%) пациентов (11 женщин и одного мужчины) выявлена гипонатриемия (111-133 ммоль/л); у 5 из них с выраженными клиническими симптомами в виде тошноты, рвоты, головной боли потребовалась повторная госпитализация.

Послеоперационный несахарный диабет был выявлен у 38 (16,7%) пациентов, в большинстве случаев – транзиторный, который регрессировал в течение 6 мес после операции. Статистически достоверными факторами развития несахарного диабета был более молодой возраст пациентов ($p=0,043$) и наличие инфраселлярного роста опухоли ($p=0,006$). Гипонатриемия у пациентов с несахарным диабетом выявлена в 7 (18,4%) случаях, тогда как в группе с отсутствием несахарного диабета только в 4 (2,1%) случаях ($p<0,001$). Вероятно, это связано с нарушением секреции антидиуретического гормона при интраоперационном повреждении стебля или задней доли гипофиза.

В 3 (1,3%) случаях отмечено развитие послеоперационной ликвореи, что потребовало проведения повторной операции – эндоскопической эндоназальной пластики основания черепа. Наши результаты совпадают с данными литературы, так по данным мета-анализа частота ликвореи составила 1,2 % (Starmoni D.2016). В 2 (0,9%) случаях отмечено развитие менингита, что потребовало проведение антибиотикотерапии и более длительного пребывания в стационаре.

Лишь в одном случае (0,4%) после удаления гигантской опухоли отмечено ухудшение зрительных функций. Также в одном (0,4%) случае отмечено развитие носового кровотечения, что потребовало ревизии и коагуляции кровоточащего сосуда (ветви а. sphenopalatinae). Летальных исходов не было.

Результаты комбинированного лечения пациентов с акромегалией

Биохимический контроль в виде нормализации ИФР-1 индекса удалось достичь у 19 (63,3%) из 30 пациентов. Из них у 17 (73,9%) из 23 пациентов после проведения РХ и гипофракционного облучения, у 2 (28,6%) из 7 пациентов после проведения СЛТ. Контроль опухолевого роста достигнут во всех случаях, при этом уменьшение отмечено в 11 (37%) случаях, в 19 (63%) - стабилизация размеров опухоли.

АСС после операции получали 19 пациентов; у 6(31,6%) из них терапия была эффективна в виде нормализации ИФР-1 индекса. После ЛЛ большинство - 23 пациента (76,7%) получали терапию АСС, в 12(52,2%) случаев отмечена нормализация ИФР-1 индекса. Ремиссии на фоне отмены терапии АСС удалось достичь у 2-х пациентов после СЛТ, у 3-х после РХ лечения. Сроки наступления гормональной ремиссии после ЛЛ варьировали от 6 до 24 мес (медиана 10,5 мес).

Динамика уровня СТГ и ИФР-1 индекса

После комбинированного лечения у всех пациентов отмечено значимое снижение уровней СТГ и ИФР-1 индекса. До хирургического лечения уровень СТГ составлял 22,65 нг/мл [13.55, 84.90], после операции 7,35 [3.04,19.95] нг/мл, после ЛЛ – 1,69 [0.55, 11.90] нг/мл. До хирургического лечения ИФР-1 индекс составлял 2,58 нг/мл [1.99, 3.25], после операции 2,3 нг/мл [1.6, 2.79], после ЛЛ – 0,84 нг/мл [0.72, 1.53]. На рисунке 7 представлена динамика СТГ и ИФР-1 индекса у пациентов до, после хирургического лечения, а также после проведения ЛЛ.

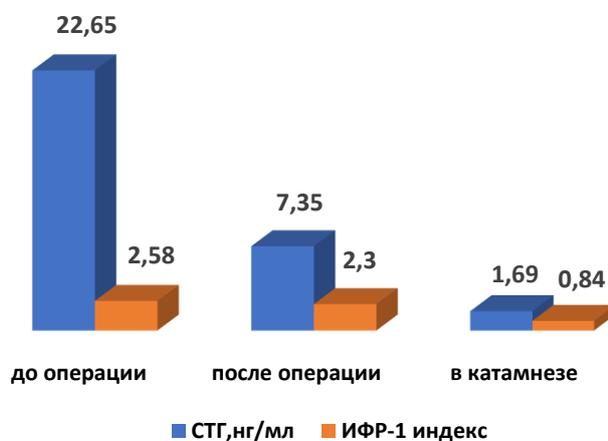


Рисунок 7 – Динамика уровня СТГ (нг/мл) и ИФР-1 индекса до, после хирургического лечения и после комбинированного лечения

Анализ ключевых факторов эффективности лучевой терапии

Нами проведен анализ ключевых факторов эффективности ЛЛ. Результаты статистического анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Анализ ключевых факторов эффективности лучевой терапии

Параметр	Фактор	Нет ремиссии	Ремиссия	p
Количество наблюдений		11 (36.7%)	19 (63.3%)	
Пол	Жен	10 (90.9%)	14 (73.7%)	0.372
	Муж	1 (9.1%)	5 (26.3%)	
Возраст *		60.00 [42.50, 63.50]	47.00 [36.50, 56.50]	0.149
Количество операций	1	8 (72.7%)	13 (68.4%)	1.000
	≥2	3 (27.3%)	6 (31.6%)	
Латероселлярный рост	да	10 (90.9%)	13 (68.4%)	0.215
	нет	1 (9.1%)	6 (31.6%)	
СТГ до операции *		71.85[23.05, 130.50]	17.75[10.90, 53.55]	0.283
ИФР-1 индекс до операции *		2.09 [1.78, 2.33]	3.01 [2.51, 3.37]	0.106
СТГ после операции *		17.95 [5.54, 24.50]	6.09 [2.25, 16.95]	0.190
ИФР-1 индекс после операции*		2.58 [2.35, 3.44]	1.92 [1.56, 2.59]	0.058
Эффективность АСС до ЛЛ	нет	9 (100%)	4 (40%)	0.011**
	есть	0	6 (60%)	
Сахарный диабет	да	6 (54.5%)	1 (5.3%)	0.004**
	нет	5 (45.5%)	18 (94.7%)	
Время от операции до ЛЛ, мес. *		12.00 [10.00, 40.50]	20.00[15.50, 33.00]	0.620
Катамнез после ЛЛ, мес. *		15.00 [8.00, 24.00]	24.00[17.00, 45.00]	0.155
Вид лучевого лечения	РХ	6 (26%)	17 (74%)	0.029**
	СЛТ	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Аппараты для проведения ЛЛ	кибернож	3 (17.6%)	14 (82.3%)	0.013**
	новалис	8 (61.5%)	5 (38.5%)	
Мах доза ЛЛ (грей) *		28.0 [25.50, 54.00]	31.0 [27.25, 32.75]	0.438
Динамика размеров опухоли	нет	6 (54.5%)	13 (68.4%)	0.447
	уменьш.	5 (45.5%)	6 (31.6%)	
Уровень СТГ после ЛЛ *		14.65 [4.69, 18.02]	0.55 [0.40, 1.00]	<0.001**
ИФР-1 индекс после ЛЛ **		1.67 [1.41, 2.54]	0.74 [0.55, 0.81]	<0.001**
Эффективность АСС после ЛЛ	нет	8 (100%)	3 (20%)	<0.001**
	есть	0 (0)	12 (80%)	

* median [IQR] - медиана и интерквартильный интервал

** p<0.05

Достоверными факторами достижения ремиссии являлись: использование РХ и гипофракционного облучения, проведение ЛЛ на аппарате Кибернож, эффективность терапии АСС (как в послеоперационном периоде, так после проведения ЛЛ), отсутствие у пациентов сахарного диабета.

Так, ремиссии удалось достичь в 17 (74%) из 23 случаев после проведения РХ и гипофракционного облучения и лишь в 5 (28,6%) из 7 случаев после проведения СЛТ ($p=0,029$). При проведении ЛЛ на роботизированной радиохирургической системе Кибернож ремиссия достигнута в 14 (82,3%) из 17 случаев, тогда как на линейном ускорителе Новалис лишь в 5 (38,5%) из 13 случаев. Вероятно, это связано с высокой частотой ремиссии, достигнутой при проведении РХ и гипофракционного облучения, которое проводилось во всех случаях на аппарате Кибернож и лишь в 6 случаях на аппарате Новалис. Это объясняется возможностью при РХ и гипофракционном облучении подведения высокой дозы к опухоли и резкого ее спадения за пределами мишени, благодаря чему можно добиться высокой эффективности лучевого воздействия, не превышая толерантности критических структур (зрительных нервов, хиазмы, III желудочка, ствола головного мозга).

У пациентов с чувствительностью к терапии АСС гормональной ремиссии удалось достичь во всех случаях, тогда как у пациентов, не получающих АСС, или резистентных к этой терапии, лишь в 3 (27%) из 11 случаев.

Мы не получили достоверных различий в зависимости от пола, возраста пациентов, количества предшествующих операций, наличия латероселлярного роста опухоли гипофиза, уровня СТГ и индекса ИФР-1 до и после операции, максимальной дозы ЛЛ, а также длительности наблюдения после ЛЛ. Риск лучевых методов лечения был низкий, однако в 4 (13%) случаев отмечено появление гипопитуитаризма, в 1 (3,3%) случае - локальный постлучевой некроз височной доли.

ВЫВОДЫ

1. Трансфеноидальное эндоскопическое удаление аденом гипофиза у пациентов с акромегалией в раннем послеоперационном периоде привело к значимому снижению уровней СТГ с 12,45 [6.88, 29.85] до 1,54 [0.80, 3.38] нг/мл и ИФР-1 индекса с 2,18 [1.69, 2.71] до 1,47 [0.99, 1.90] ($p < 0,001$). Частота ремиссии акромегалии в отдаленном послеоперационном периоде составила 55% случаев. При удалении микроаденом и макроаденом небольших и средних размеров ремиссии удалось достигнуть в 62%, тогда как при удалении опухолей больших и гигантских размеров - в 29% случаев ($p = 0,004$). При эндоселлярной локализации опухоли ремиссия была достигнута в 75%, при аденомах с экстраселлярным ростом - в 41% случаях ($p = 0,001$).

2. Значимыми независимыми предикторами, влияющими на ремиссию акромегалию, являлись: средний и пожилой возраст пациентов, отсутствие зрительных нарушений, низкий уровень СТГ до операции, наличие микроаденомы или макроаденомы гипофиза небольших и средних размеров, отсутствие экстраселлярного роста опухоли, низкий уровень СТГ и ИФР-1 индекс в раннем послеоперационном периоде, отсутствие после операции остаточной ткани опухоли. При пороговом значении в раннем послеоперационном периоде уровня СТГ $\leq 2,06$ нг/мл и ИФР-1 индекса $\leq 1,9$ в прогнозировании ремиссии чувствительность и специфичность составили 87,1% и 74,5%, 100% и 44%, соответственно.

3. Значимыми факторами прогноза ремиссии акромегалии по данным многомерного анализа были наличие микроаденомы или макроаденомы гипофиза небольших и средних размеров, уровень СТГ в раннем послеоперационном периоде, отсутствие остаточной ткани опухоли по данным МРТ через 3-6 мес после операции.

4. Риск хирургического лечения акромегалии был низким: послеоперационный транзиторный несахарный диабет отмечен в 16,7% случаев, гипонатриемия - в 4,8%, ликворея - в 1,3%, менингит - в 0,88% случаях, развитие носового кровотечения в одном (0,4%) и ухудшение зрения в одном (0,4%) случае. Летальных исходов не было.

5. Комбинированное лечение акромегалии (лучевое и медикаментозное аналогами соматостатина) после нерадикальной аденомэктомии эффективно в 63% случаев. Наиболее существенными факторами достижения ремиссии акромегалии после нерадикальной аденомэктомии являлись: применение радиохирургического и гипофракционного облучения, чувствительность к терапии аналогами соматостатина. Риск лучевых методов лечения был низкий, однако в 4 (13%) случаев отмечено появление гипопитуитаризма, в 1 (3,3%) случае - локальный постлучевой некроз височной доли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СТГ-секретирующей аденомой гипофиза показано проведение нейрохирургического лечения, которое приводит к долгосрочной ремиссии в 55% случаев при крайне низком риске осложнений.

2. Целесообразно назначение аналогов соматостатина после нерадикальной аденомэктомии, а также после проведения лучевых методов лечения.

3. При назначении лучевых методов лечения после нерадикальной аденомэктомии целесообразно проведение стереотаксического радиохирургического и гипофракционного облучения.

4. При достижении ремиссии на фоне терапии аналогами соматостатина после лучевого метода лечения, целесообразна пробная отмена этой терапии на 1-2 месяца каждые 6 мес для оценки достижения эффекта лучевого лечения. В случае достижения гормональной ремиссии целесообразно отменить терапию аналогами соматостатина с последующим контролем уровня ИФР-1 в 6-12 мес.

5. Учитывая возможный отсроченный риск развития гипопитуитаризма после проведения лучевого лечения, целесообразно проведение регулярного гормонального анализа крови 1 раз в 6 мес. При выявлении гипопитуитаризма целесообразно назначение соответствующей гормональной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Астафьева Л.И., Асанте Эммануель, *Ибрагим Самех Рагаб Авад*, Абдали Ашраф, Манджиева И.Н., Шкарубо А.Н., Кутин М.А. Водно-электролитные нарушения после трансфеноидального удаления опухолей гипофиза//**Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2020. -№ 5. С. 17-24 - ISSN:2074-6822 (ВАК)
2. *Ибрагим Самех Рагаб Авад.*, Шкарубо А.Н., Астафьева Л.И., Чмутин Г.Е., Чмутин Е.Г. Ведение пациентов со стойкой и рецидивирующей акромегалией//**Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии** - 2021.- № 4. С. 265-270. (ВАК)
3. *Ибрагим Самех Рагаб Авад*, Шкарубо А.Н., Астафьева Л.И., Широкова Д. Прогнозирование результатов хирургического лечения пациентов с акромегалией//**Вестник последипломного медицинского образования** -2021.- № 2 с.44-46 (ВАК)
4. Шкарубо А.Н., *Ибрагим Самех Рагаб Авад*, Асанте Эммануель, М. А. Кутин. Методы лечения акромегалии (хирургический лучевой и медикаментозный)//**Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2019. -№ 7. С. 51-57 - ISSN: 2074-6822 (ВАК)
5. *Sameh R. A. Ibrahim*, Shkarubo A.N., Astafeva L. I., Kashtanov A. The patients with acromegaly surgical and combined treatment // **Latin American Journal of Pharmacy**. – 2021 ISSN: 0326-2383E-ISSN: 2362-3853(Scopus)
6. *Sameh R.A. Ibrahim*, Gennady Chmutin, Koval K.V., Mekhaeel M.Sh., Al Awaida Wajdy, Al-bawareed O.A. The Result of Surgical and Combined Treatment of Patients with Acromegaly//**Pharmacophore Journal**. – 2020.- № 5. P. 72-76 (WoS)

Ибрагим Самех Рагаб Авад (Египет)**Результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с акромегалией**

Работа посвящена изучению результатов хирургического и комбинированного методов лечения акромегалии. Показано, что трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли гипофиза является эффективным и безопасным методом лечения: приводит к значимому снижению уровней СТГ, ИФР-1 индекса у всех пациентов в раннем периоде и достижению ремиссии в 55% случаев в отдаленном послеоперационном периоде. Выявлено, что значимыми факторами положительного исхода хирургического лечения акромегалии являются средний и пожилой возраст пациентов, низкий уровень СТГ до операции, наличие микроаденомы и макроаденомы небольшого и среднего размера, эндоселлярной локализации опухоли, низкий уровень СТГ и ИФР-1 индекса в раннем послеоперационном периоде. Значимыми факторами достижения ремиссии акромегалии после нерадикальной аденомэктомии являлись применение радиохирургического и гипофракционного облучения, чувствительность к терапии аналогами соматостатина. Выявленные факторы положительного исхода хирургического и лучевого методов лечения акромегалии могут использоваться нейрохирургами, радиологами и эндокринологами для дифференцированного подхода при планировании лечения акромегалии

Ibrahim Sameh Ragab Awad (Egypt)**The results of surgical and combined treatment of patients of acromegaly**

The scientific research work is committed to the study of the various surgical results and combined methods of treatment of acromegaly. Research has proven that the endoscopic transnasal transsphenoidal removal of pituitary tumours is the most effective and safe methods of surgical treatment and this leads to a significant decrease in the levels of growth hormone (GH), IGF-1 index in all patients in the early periods and the achievement of remissions in 55% of cases in the long-term postoperative periods. It has been revealed that the significant factors of a positive outcome of the surgical treatment of acromegaly are averagely during old age of patients, the low GH level before surgical procedure, the presence of microadenomas and macroadenomas of small and medium sized and intrasellar localization of tumours, low GH level and IGF-1 index in the early and postoperative periods. The main significant factors in achieving the remission of acromegaly after non-radical adenectomy are the use of radiosurgical and hypofractional irradiation which is sensitive to therapy with somatostatin analogues. The most recognized factors of positive outcomes of surgical and radiological methods of treatment of acromegaly is strictly applied by neurosurgeons, radiologists and endocrinologists for a differentiated approach in the treatment of acromegaly.