

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»**

На правах рукописи
УДК 611.814.32-006:616-072.1-089.

**Акмырадов
Селиммырат Торемырадович**

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ СОМАТОТРОПНЫХ
АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

Автореферат диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.18 – нейрохирургия

Минск, 2022

Работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Научный руководитель: **Шанько Юрий Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Официальные оппоненты: **Колядич Жанна Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией онкопатологии центральной нервной системы с группой онкопатологии головы и шеи государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Боровский Александр Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных и нейрохирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита диссертации состоится «02» декабря 2022 г. в 14⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь по адресу: 220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24, тел. +37517 2671695, e-mail: ninh@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Автореферат разослан « 19 » октября 2022 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций

доктор медицинских наук, профессор



Е.А. Короткевич

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза (питуитарные аденомы) – это доброкачественные медленно прогрессирующие опухоли передней доли гипофиза, которые по данным CBTRUS (Central brain tumor registry of the United States) составляют 17,1% и занимают третье место среди всех первичных новообразований ЦНС. Их распространенность составляет до 2,5 случая на 100 тысяч населения в год при отсутствии гендерных различий по частоте [Кадашев Б.А., 2007; Калинин П.Л. и др., 2020; Ostrom Q.T. et al., 2021; Buurman H. et al., 2006; Melmed S. et al., 2018; Colao A. et al., 2019; Lavrentaki A. et al., 2017].

Среди аденом гипофиза около 70% относятся к категории гормонально-секретирующих, около 30% – это гормонально неактивные аденомы. Гормонально активные аденомы гипофиза сопровождаются клиническими проявлениями, вызванными гормональной гиперпродукцией. Из этого числа ПРЛ-секретирующие опухоли (пролактиномы) составляют 40-60%, СТГ-секретирующие (соматотропиномы) – 15-25%, АКТГ-секретирующие (кортикотропиномы) – около 5%, гонадотропиномы и тиреотропиномы – менее 1% [Кадашев Б.А., 2007; Калинин П.Л. и др., 2020; Vance M.L., 1987; McDowell, V.D. et al., 2011; Muh C.R. et al., 2015].

Особую категорию из числа гормонально активных аденом гипофиза составляют соматотропиномы, или аденомы гипофиза, продуцирующие гормон роста. Эти новообразования обуславливают развитие акромегалии и гигантизма, а также глубоких метаболических нарушений [Белая Ж.Е. и др., 2020; Калинин П.Л. и др., 2020; Melmed S. et al., 2009; Mehta G.U. et al., 2017; Georgia N. et al., 2016]. Считается, что их системное воздействие увеличивает коэффициент смертности до 1,32 по сравнению с общей популяцией [Dekkers O.M. et al., 2008]. Высокий уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) при акромегалии также связан с повышенным риском развития некоторых видов рака [Abreu A. et al., 2016; Namurcu Z. et al., 2011].

Основным методом лечения соматотропных аденом гипофиза является хирургический, который обеспечивает клинико-метаболическую ремиссию до 72% пациентов [Melmed S. et al., 2009; Melmed S. et al., 2005]. В последние десятилетия в хирургии аденом гипофиза предпочтение отдается трансфеноидальному эндоскопическому методу [Калинин П.Л. и др., 2020; Черebilло В.Ю. и др., 2020; Cappabianca P. et al., 2004; Kassam A. et al., 2011; Muh C.R. et al., 2015; Melmed S. et al., 2009; Mehta G.U. et al., 2017]. Результаты хирургического лечения коррелируют с размерами новообразования: 87% успешных вмешательств при микроаденомах (до 10 мм в наибольшем измерении) и 66% при макроаденомах [Starke R.M. et al., 2013; Voznyak O. et al., 2021]. Основным фактором, определяющим возможность радикального удаления опухоли, является ее инвазия в кавернозный синус [Moon J.H. et al., 2016; Kim E.H. et al., 2015; Voznyak O. et al., 2021].

Медикаментозная и лучевая терапия применяется в тех случаях, когда хирургическое лечение не может быть проведено, или когда удаление опухоли не обеспечивает клинико-метаболическую ремиссию. Медикаментозная и лучевая терапия обеспечивают стабилизацию показателей содержания

гормонов в крови в 42-60% наблюдений, хотя считается, что мало кто из пациентов излечивается таким способом [Mehta G.U. et al., 2017; Starke R.M. et al., 2013; Moon J.H. et al., 2016; Muh C.R. et al., 2015]. Положительный эффект от лучевой терапии может наступить через 2-3 года, оценивается в срок до 5 лет. У 85% пациентов эффект от лучевой терапии сопровождается гипопитуитаризмом, развивающимся в отдаленном периоде, в сроках наблюдения 5-10 лет [Белая Ж.Е. и др., 2020; Lorenzo-Solar M. et al., 2005; van der Lely A.J. et al., 2012; Muh C.R. et al., 2015].

На сегодняшний день ряд вопросов, касающихся ранней диагностики, предоперационной подготовки и хирургического лечения соматотропином остается нерешенным. Учитывая, что заболевание наблюдается преимущественно у лиц молодого и фертильного возраста, и проявляется наличием гормональных нарушений, приводящих к бесплодию, ранняя диагностика и адекватное хирургическое лечение соматотропных аденом гипофиза является актуальной медико-социальной проблемой, решение которой входит в Государственную программу «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021 – 2025 годы, утвержденную постановлением Совета Министров от 19 января 2021 г. № 28.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует пункту 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии производства» Указа Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г. «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021 - 2025 годы».

Диссертационное исследование выполнялось в рамках следующих научных программ:

1) Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Хирургические заболевания» по теме «Разработать и внедрить метод лечения доброкачественных новообразований мозговых оболочек и черепных нервов основания черепа с использованием транскраниальной эндоскопической хирургии» (срок выполнения 2017–2018 гг., номер государственной регистрации 20170452 от 10.04.2017 г.);

2) Научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Хирургические заболевания» по теме «Разработать метод персонифицированного транскраниального эндоскопического лечения заболеваний основания черепа с использованием модифицированных малоинвазивных хирургических доступов» (срок выполнения 2019–2021 гг., номер государственной регистрации 20191398 от 19.06.2019 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Повышение эффективности хирургического

лечения пациентов с соматотропными аденомами гипофиза путем модификации предоперационной подготовки и совершенствования методов эндоскопического удаления опухоли.

Задачи исследования:

1. Разработать алгоритм предоперационной подготовки пациентов с соматотропными аденомами гипофиза, который обеспечит дооперационную гормонально-метаболическую стабилизацию и снижение количества послеоперационных осложнений.

2. Усовершенствовать технологию удаления инвазивных соматотропином путем модернизации латерально расширенных трансфеноидальных эндоскопических доступов и путем разработки транскраниальных эндоскопических методов удаления опухоли.

3. Оценить степень радикальности удаления соматотропином и эффективность хирургического лечения пациентов в достижении гормонально-метаболической ремиссии.

4. Проанализировать течение раннего послеоперационного периода и характер ранних послеоперационных осложнений у пациентов с соматотропными аденомами гипофиза.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: 191 пациент с гормонально верифицированными соматотропными аденомами гипофиза, находившиеся на лечении в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии в период с 2013 по 2020 гг.

Предмет исследования: ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с соматотропными аденомами гипофиза (радикальность проведенной операции, частота, структура и выраженность осложнений после оперативного лечения, длительность стационарного этапа лечения), эффективность хирургического лечения в достижении клинικο-метаболической ремиссии. Выбор объекта и предмета исследования обусловлен поставленной целью и задачами данной работы.

Научная новизна

Проведение сравнительного анализа показало, что научно обоснованная предоперационная подготовка пациентов с соматотропными аденомами гипофиза в соответствии с разработанным алгоритмом достоверно снижает выраженность эндокринологической и неврологической симптоматики перед операцией и достоверно повышает результативность хирургических вмешательств.

Научно и клинически обоснованное усовершенствование технологии удаления инвазивных соматотропных аденом гипофиза путем модернизации латерально расширенных трансфеноидальных эндоскопических доступов и путем разработки транскраниальных эндоскопических методов удаления опухоли повышает радикальность удаления опухолей и снижает уровень гормональной дисфункции. Практическая значимость и научная новизна

подтверждены двумя инструкциями по применению («Метод лечения доброкачественных новообразований мозговых оболочек и черепных нервов основания черепа с использованием транскраниальной эндоскопической хирургии» №174-1218 от 14.12.2018 и «Метод персонифицированного транскраниального эндоскопического лечения заболеваний основания черепа с использованием модифицированных малоинвазивных хирургических доступов» № 162-1121 от 08.12.2021).

Разработана модифицированная тактика хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза, как метод терапии первого уровня, применение которой позволило достоверно повысить частоту достижения клиничко-метаболической ремиссии и улучшить результаты комбинированного и комплексного лечения соматотропных аденом гипофиза после их хирургического удаления.

Разработана и научно обоснована технология хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза, применение которой обеспечило достоверное снижение частоты развития ранних послеоперационных осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Предоперационная подготовка пациентов с соматотропными аденомами гипофиза и высокой степенью активности акромегалии в соответствии с разработанным алгоритмом, включающим гормональную коррекцию с использованием лекарственного средства сандостатин ЛАР, коррекцию гипотиреоза, несахарного диабета и гипокортизолизма, достоверно снижает у пациентов перед операцией выраженность эндокринологической симптоматики (сахарный диабет и НТГ, гиперпролактинемия, нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, нарушения либидо и потенции у мужчин, пангипопитуитаризм, гипокортизолизм, несахарный диабет и др.) с 74,8% до 55,3% ($p=0,0397$) и неврологической симптоматики (головная боль, туннельные синдромы периферических нервов, снижение остроты зрения, сужение полей зрения, глазодвигательные нарушения и др.) с 80,9% до 60,5% ($p=0,0370$), что стабилизирует клиническое течение заболевания и способствует улучшению результатов хирургического лечения.

2. Модернизация латерально расширенных трансфеноидальных эндоскопических доступов и разработка транскраниальных эндоскопических методов удаления аденом гипофиза достоверно повышают радикальность хирургии соматотропином. При этом достижение клиничко-метаболической ремиссии увеличилось, в целом, с 46,1% до 82,9% ($p=0,0132$), в том числе при неинвазивных формах опухоли с 56,2% до 84,3% ($p=0,0288$), при инвазивных формах – с 28,6% до 80,0% ($p=0,0164$).

3. Хирургическое лечение соматотропных аденом гипофиза с использованием модернизированных технологий латерально расширенных трансфеноидальных эндоскопических доступов, метода пластики дна турецкого седла и разработанных транскраниальных эндоскопических

методов удаления опухоли обеспечивает достоверное ($p=0,0296$) снижение частоты развития ранних послеоперационных осложнений (пангипопитуитаризма – с 13,0% до 1,3% [$p=0,0047$], гипокортизолизма – с 18,2% до 5,3% [$p=0,0019$], синдрома полидипсии-полиурии и ВЭН – с 14,8% до 1,3% [$p=0,0021$], несахарного диабета – с 9,6% до 0 [$p=0,0047$], послеоперационной ликвореи – с 16,5% до 1,3% [$p=0,0009$], послеоперационного носового кровотечения – с 18,3% до 2,6% [$p=0,0019$], послеоперационного менингита – с 10,4% до 0 [$p=0,0029$]), достоверно сокращает число повторных хирургических вмешательств по поводу ранних послеоперационных осложнений с 25,2% до 3,9% [$p=0,0004$] и сокращают длительность послеоперационного лечения с 13 койко-дней до 6 койко-дней [$p=0,0296$].

4. Использование разработанного алгоритма предоперационной подготовки и усовершенствованных технологий хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза в качестве метода терапии первого уровня достоверно увеличивают эффективность комбинированного (хирургическое лечение и САС) и комплексного (хирургическое лечение, САС, лучевая терапия) лечения соматотропином в достижении клинко-метаболической ремиссии при неполном удалении опухоли с 71,3% до 90,8% ($p=0,0361$).

Личный вклад соискателя ученой степени

Все разделы диссертации выполнены автором самостоятельно на базе нейрохирургического отдела и нейрохирургических отделений №1 и №2 РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Диссертант принимал личное участие в разработке методов обследования и лечения пациентов, принимал личное участие во всех проведенных хирургических вмешательствах в качестве врача-нейрохирурга или ассистента, осуществлял курацию пациентов после оперативного лечения и последующее динамическое наблюдение. На основе полученного первичного материала соискателем создана база данных всех пациентов, включенных в исследование, выполнена статистическая обработка научного материала, сформулированы основные научные результаты диссертации и рекомендации по их практическому использованию, подготовлены к печати публикации и все разделы диссертации и автореферата.

Акмырадов С.Т. совместно с научным руководителем д.м.н., проф. Шанько Ю.Г., научными сотрудниками и врачами-нейрохирургами РНПЦ неврологии и нейрохирургии, сотрудниками БелМАПО подготовил к публикации 4 статьи из перечня ВАК, 22 тезиса научных съездов и конференций (личный вклад – 75%). Так же ими разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь две инструкции на метод (личный вклад соискателя – 30%).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследований были доложены и обсуждены на XV республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения неврологических

заболеваний» (13 мая 2016 г., г.Несвиж, Беларусь); Областная конференция с международным участием «Тренды в современной неврологии и нейрохирургии» (1 марта 2017 г., г.Несвиж, Беларусь); XVI республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов «Достижения клинической неврологии и нейрохирургии» (12 мая 2017 г., г.Ивацевичи, Беларусь); VI з'їзде нейрохірургів України (14-16 червня 2017 р., м.Харків, Україна); I Съезде Евразийского сообщества детских нейрохирургов (29 ноября-1 декабря 2017 г., г.Минск, Беларусь); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Марковские чтения» (2 марта 2018 г., п/о Ратомка, Минский район, Беларусь); XVII Всероссийской конференция нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения (23-25 апреля 2018 г., Санкт-Петербург, Россия); 4 International Congress on Minimally Invasive Neurosurgery (April 19-21, 2018. Moscow, Russia); XVII Республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов «Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии» (25 мая 2018 г., г.Гомель, Беларусь); VIII Всероссийском съезде нейрохирургов (18–22.09.2018, Санкт-Петербург, Россия); Annual Conference of the Ukrainian Association of Neurosurgeons “The Ways to Improve the Functional Results of Treatment in Neurosurgery” (March 13-15, 2019, Polyanitsa village, Bukovel, Ukraine); XVIII республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов «Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии» (17 мая 2019 г., г.Гродно, Беларусь); Международная выставка и научная конференция «Здоровье-2019» (20-22 июля 2019 г., г.Ашгабат, Туркменистан); Науково-практичної конференції нейрохірургів України з міжнародною участю «Високі технології у підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих» (23-25 жовтня 2019 р., м. Київ, Україна); XIX Республиканской научно-практической конференции с международным участием молодых специалистов «Современные достижения неврологии и нейрохирургии» (формат online) (30 октября 2020 г. г.Минск, Беларусь); XIX-XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (31 марта – 2 апреля 2021, Санкт-Петербург, Россия); IX Всероссийском съезде нейрохирургов (15-18 июня 2021 г., г.Москва, Россия); XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (26-28 апреля 2022 г., Санкт-Петербург, Россия); XXI Республиканской научно-практической конференции для молодых специалистов «Современные достижения неврологии и нейрохирургии» (20 мая 2022 г., г.Витебск, Беларусь).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе статей в изданиях, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, – 4, материалов съездов и конференций – 22, инструкций на метод, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь

– 2. Объем опубликованных материалов составил 4,4 авторского листа, в том числе в изданиях, входящих в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, – 3,9 авторского листа. Получено 5 актов о внедрении.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста и включает титульный лист, оглавление, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, основную часть, состоящую из аналитического обзора литературы и 4 глав собственных исследований, заключение и библиографический список литературы, насчитывающий 215 литературных источников (русскоязычных 38, англоязычных 177) и 28 публикаций соискателя, а также 8 приложений. Работа содержит 11 таблиц и 31 рисунок. Текст диссертации без рисунков и таблиц составляет 87 стр. Логика построения диссертационной работы обусловлена темой и методологией исследования.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

В исследование включены 191 пациент в возрасте от 18 до 76 лет с верифицированным диагнозом СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза (соматотропиномы), которым первично было проведено хирургическое лечение в нейрохирургических отделениях ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь в период с 2013 по 2020 гг. Верификация диагноза осуществлялась клиническими методами (эндокринологическими и неврологическими), методами МРТ головного мозга и гистологическими методами. Для статистического анализа у пациентов учитывались до- и послеоперационные изменения эндокринологического и неврологического статуса, степень радикальности удаления новообразования, послеоперационные осложнения и исходы хирургического лечения.

В 2014 г. Международный консенсус определил уровнем контроля акромегалии надир (наименьший показатель) уровня гормона роста (СТГ) $<1,0$ мкг/л после проведения орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ). В 2018 г. в международных рекомендациях по лечению акромегалии критерии биохимической ремиссии были ужесточены и определены показателем надира уровня СТГ после проведения ОГТТ $<0,4$ мкг/л [Melmed S. et al., 2014; Melmed S. et al., 2018; Colao A. et al., 2019; Fleseriu M. et al., 2020; Giustina A. et al. 2020].

В связи с этим все обследованные были распределены на 2 группы. Первую группу (группа 1) (115 человек, 60,2%) составили пациенты, оперированные в период с 2013 по 2017 гг. Вторую группу (группа 2) (76 человек, 39,8%) составили пациенты, оперированные в период с 2018 по 2020 гг. Между собой группы достоверно не различались по возрасту ($p=0,3327$) и полу ($p=0,4582$) пациентов. Распределение пациентов по степени

инвазивности соматотропином представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по степени инвазивности соматотропином

Группы/Кносп	Всего		Группа 1 (n=115)		Группа 2 (n=76)		Критерии достоверности	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	p
Неинвазивные (Кносп 0, Кносп I, Кносп II)	124	64,9	73	63,5	51	67,1	0,06	p=0,8130
Инвазивные (Кносп IIIА, Кносп IIIВ, Кносп IV)	67	35,1	42	36,5	25	32,9	0,13	p=0,7208

Группы также достоверно не различались между собой по числу неинвазивных (p=0,8130) и инвазивных (p=0,7208) соматотропином, т.е. по степени инвазивности опухолей.

Контрольное обследование пациентов в послеоперационном периоде включало оценку динамики изменений неврологического и эндокринологического статуса, МРТ головного мозга, которые проводились через 3-6 мес после хирургического вмешательства. Дальнейшее наблюдение включало ежегодный неврологический и эндокринологический осмотры с оценкой данных лабораторных исследований и МРТ головного мозга.

Все полученные научные данные обработаны методами математической статистики. При выполнении описательной статистики осуществлялось вычисление медиан и межквартильных интервалов. Проведена проверка на нормальность (критерий Колмогорова-Смирнова). Выявлено непараметрическое распределение данных. Для дальнейших расчетов применялись методы непараметрической статистики (непараметрический критерий Манна-Уитни). Для дискретных показателей были вычислены процентные соотношения по группам, составлены таблицы сопряженности признаков (2x2). Различия между группами определяли по критерию Пирсона (χ^2 – хи квадрат). Для подсчета значений при числе признака в группах 5 и менее использовали критерий Фишера. Для статистической обработки данных использовали процессор электронных таблиц Microsoft Excel (Microsoft®, США) и программы для статистической обработки данных STATISTICA 12 for Windows (Stat Soft® США).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиника и предоперационная диагностика соматотропных аденом гипофиза. Клиническая картина соматотропином складывалась из признаков акромегалии, которые имели место у всех обследованных, других эндокринных нарушений и неврологической симптоматики.

Диагноз СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза был верифицирован данными лабораторных исследований уровня ИФР-1 и СТГ после ОГТТ. Значения этих показателей были повышены и достоверно не различались между группами: СТГ Mann-Whitney U Test p=0,494; ИФР-1 Mann-Whitney U Test p=0,379.

Основным методом диагностики соматотропином, обеспечившим планирование хирургического вмешательства, являлась МРТ с внутривенным усилением на аппаратах с высокой мощностью магнитного поля (1,0-3,0 Тл).

Предоперационная подготовка пациентов с соматотропными аденомами гипофиза. У пациентов группы 1 предоперационная подготовка включала только эндокринологическое обследование для последующей сравнительной оценки динамики уровня гормонов гипофиза в крови после удаления опухоли, а также медикаментозную коррекцию сердечно-сосудистых нарушений и уровня глюкозы в крови для обеспечения наркоза.

Для пациентов группы 2 был разработан алгоритм предоперационной гормональной коррекции, выполнение которого начиналось на амбулаторном этапе (рисунок 1) (утвержден на заседании ученого Совета РНПЦ неврологии и нейрохирургии от 17.01.2018, протокол №1).

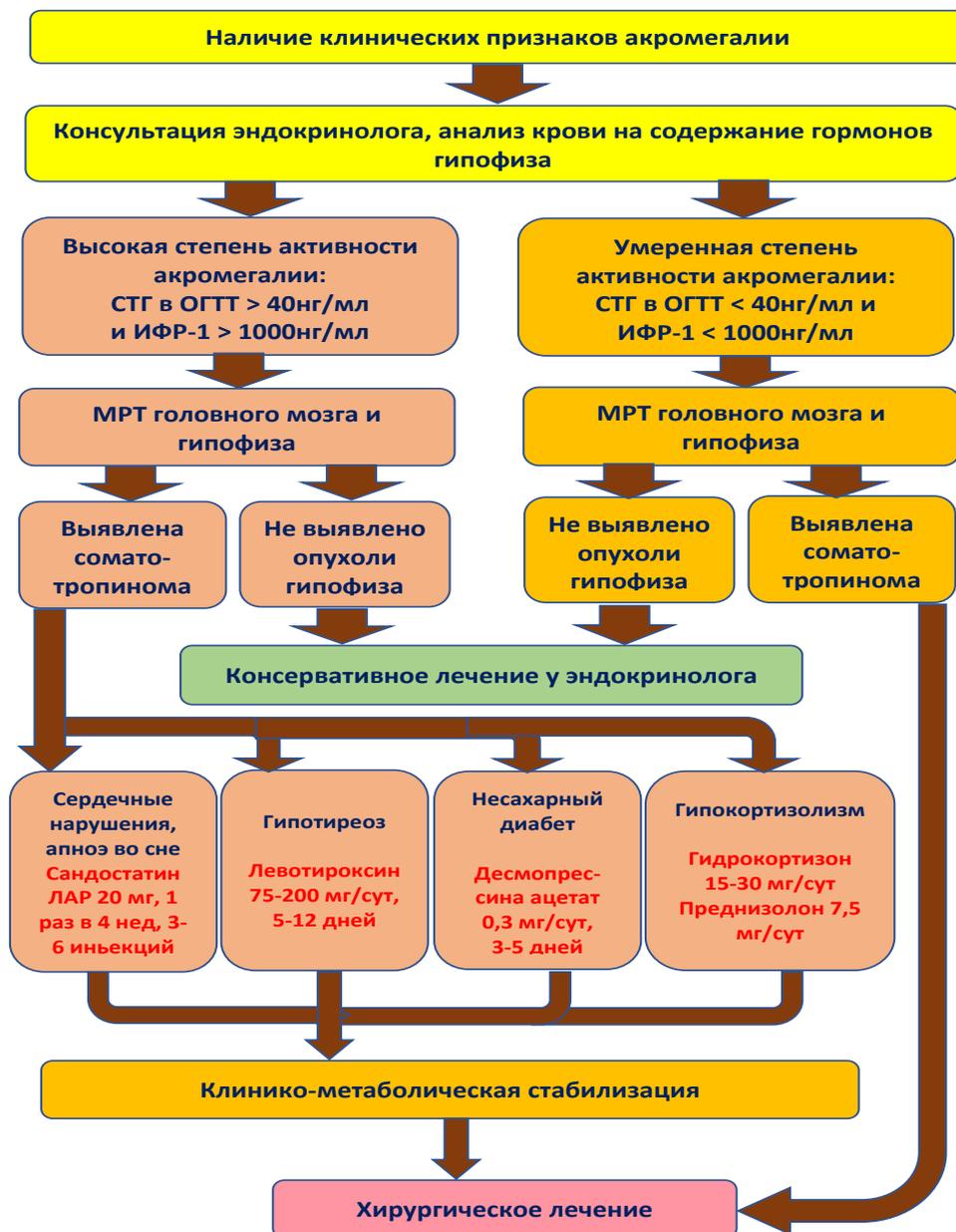


Рисунок 1 – Алгоритм предоперационной подготовки пациентов с соматотропиномами

После выявления опухоли определялась ее гормональная активность. При высокой степени активности акромегалии предоперационная подготовка включала коррекцию акромегалии (сандостатин ЛАР), гипотиреоза (левотироксин), несахарного диабета (десмопрессин) и гипокортизолизма (гидрокортизон или преднизолон). Всего предоперационная терапия была проведена 41 (53,9%) пациенту группы 2. Лечебные мероприятия по предоперационной подготовке пациентов в соответствии с разработанным алгоритмом достоверно снизили перед операцией у пациентов группы 2 частоту эндокринологических нарушений с 74,8% до 44,7% ($p=0,0397$), а частоту неврологических нарушений с 80,9% до 48,6% ($p=0,0370$).

Хирургическое лечение соматотропных аденом гипофиза. Всего оперирован 191 пациент, которым хирургические вмешательства выполнялись с использованием трансназальных трансфеноидальных эндоскопических доступов (ТТЭД), латерально расширенных трансназальных трансфеноидальных эндоскопических доступов (ЛРТТЭД), транскраниальных эндоскопических доступов (ТКЭД) (таблица 2). Все эндоскопические хирургические вмешательства выполнялись эндоскопическим оборудованием Carl Storz (Германия) с системой видеомониторинга и видеозаписи. При эндоскопических трансфеноидальных вмешательствах использовались моностральные доступы.

Таблица 2 – Хирургические вмешательства у пациентов с соматотропинами

Вид вмешательства	Группа 1 (n=115)		Группа 2 (n=76)	
	Неинвазивные	Инвазивные	Неинвазивные	Инвазивные
Всего оперировано	73 (65,5%)	42 (36,5%)	51 (67,1%)	25 (32,9%)
ТТЭД	73 (65,5%)	42 (36,5%)	51 (67,1%)	–
ЛРТТЭД	–	–	–	21 (27,6%)
ТКЭД	–	–	–	4 (5,3%)
Пластика ПВНСЛ	–	–	51 (67,1%)	21 (27,6%)

В группе 1 для удаления соматотропином использовался исключительно ТТЭД, без латерального расширения, во всех 115 (100%) случаях. При этом пластика дефекта турецкого седла перемещенным васкуляризованным назосептальным лоскутом (ПВНСЛ) не применялась.

В группе 2 в хирургии неинвазивных соматотропином во всех 51 (67,1%) случаях использовался ТТЭД, а для пластики дефекта турецкого седла у всех 51 (67,1%) пациентов применяли ПВНСЛ. При инвазивных формах соматотропином в этой группе 21 (27,6%) пациент оперирован с использованием ЛРТТЭД. В 4 (5,3%) наблюдениях при аденомах с формированием экстраселлярных опухолевых узлов и невозможности радикальной хирургии использовали ТКЭД. В 21 (27,6%) наблюдениях инвазивных соматотропином пластика дефекта турецкого седла осуществлялась с использованием ПВНСЛ. Всего в группе 2

послеоперационные дефекты турецкого седла были закрыты с использованием ПВНСЛ у 72 (94,7%) пациента, т.е. во всех случаях трансфеноидальной хирургии.

Анализ результатов хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза. Хирургия соматотропином не сопровождалась летальными исходами. Радикальность удаления оценивали по степени регрессии активности акромегалии (по степени клинико-метаболической ремиссии) [Данилова Л.И. и др., 2018; Калинин П.Л. и др., 2020; Белая Ж.Е. и др., 2020] не ранее, чем через два месяца после операции с учетом данных эндокринологического, неврологического и нейроофтальмологического обследования, данных контрольной МРТ.

В группе 1 пациентов клинико-метаболическая ремиссия после хирургического лечения (в соответствии с установленными в 2014 г. показателями) была достигнута у 62 (53,9%) пациентов, отсутствовала – у 53 (46,1%). Из числа 73 неинвазивных соматотропином ремиссия была достигнута у 50 (68,5%) пациентов, не была – у 23 (31,5%). Из числа 42 инвазивных опухолей ремиссия была достигнута у 12 (28,6%) пациентов, не была – у 30 (71,4%) (таблица 3).

Таблица 3 – Радикальность удаления соматотропином в оценке по показателям клинико-метаболической ремиссии

	Группа 1			Группа 2			Критерии достоверности	
	Не инвазивные (Кносп 0, I, II)	Инвазивные (Кносп IIIA, IIIB, IV)	Всего	Не инвазивные (Кносп 0, I, II)	Инвазивные (Кносп IIIA, IIIB, IV)	Всего	χ^2	p
Всего	73 (63,5%)	42 (36,5%)	115 (100%)	51 (67,1%)	25 (32,9%)	76 (100%)	-	-
Ремиссия	41 (56,2%)	12 (28,6%)	53 (46,1%)	43 (84,3%)	20 (80,0%)	63 (82,9%)	6,14	p=0,0132
Нет ремиссии	32 (43,8%)	30 (71,4%)	62 (53,9%)	8 (15,7%)	5 (20,0%)	13 (17,1%)	12,20	p=0,0005

В группе 2 пациентов клинико-метаболическая ремиссия после хирургического лечения (в соответствии с установленными в 2018 г. более жесткими показателями) была достигнута у 67 (88,2%) пациентов, отсутствовала – у 9 (11,8%). Из числа 51 неинвазивных соматотропином ремиссия была достигнута у 47 (92,2%) пациентов, не была – у 4 (7,8%). Из числа 25 инвазивных опухолей ремиссия была достигнута у 20 (80,0%) пациентов, не была – у 5 (20,0%).

Достоверное (p=0,0132) повышение степени клинико-метаболической ремиссии после хирургического лечения соматотропином (метод лечения первого выбора) у пациентов группы 2 до 82,9% в сравнении с группой 1 – 46,1%, указывает на повышение степени радикальности удаления новообразований у пациентов группы 2.

Анализ послеоперационных осложнений в лечении соматотропином. У пациентов группы 1 пангипопитуитаризм осложнил течение раннего послеоперационного периода у 15 (13,0%) чел., гипокортизолизм – у 21 (18,2%), транзиторный синдром полидипсии-полиурии и ВЭН – у 17 (14,8%), несахарный диабет – у 11 (9,6%). У пациентов группы 2 пангипопитуитаризм развился у 1 (1,3%) чел., гипокортизолизм – у 2 (2,6%), транзиторный синдром полидипсии-полиурии и ВЭН – у 1 (1,3%) (таблица 4). Всего у пациентов группы 1 эндокринологические послеоперационные осложнения были в 47 (40,9%) наблюдениях, группы 2 – у 4 (5,3%).

Таблица 4 – Эндокринологические осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов с соматотропинами

Эндокринологические осложнения	Группа 1 (n=115)		Группа 2 (n=76)		Критерий достоверности Фишера
	абс.	%	абс.	%	
Пангипопитуитаризм	15	13,0	1	1,3	p=0,0047
Гипокортизолизм	21	18,2	2	2,6	p=0,0019
Транзиторный синдром полидипсии-полиурии и ВЭН	17	14,8	1	1,3	p=0,0021
Несахарный диабет	11	9,6	0	0	p=0,0047
Всего пациентов с эндокринологическими осложнениями	47	40,9	4	5,3	p=0,0006

Частота развития эндокринологических осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов группы 2 была достоверно ниже, чем у пациентов группы 1 как в целом (p=0,0006), так и по показателям развития пангипопитуитаризма (p=0,0047), гипокортизолизма (p=0,0019), транзиторного синдрома полидипсии-полиурии и ВЭН (p=0,0021), несахарного диабета (p=0,0047).

Частота развития хирургических осложнений раннего послеоперационного периода представлена в таблице 5. В группе 1 послеоперационное носовое кровотечение имело место достоверно чаще (p=0,0019), чем в группе 2, соответственно у 21 (18,3%) и у 2 (2,6%) пациентов. Послеоперационная ликворея также достоверно чаще (p=0,0009) имела место у пациентов группы 1 – 19 (16,5%) чел., чем в группе 2 – 1 (1,3%) чел. послеоперационный бактериальный менингит был достоверно чаще (p=0,0029) диагностирован у пациентов группы 1 – 12 (10,4%) чел. В группе 2 случаев бактериального менингита не было.

При развитии ранних послеоперационных осложнений в хирургии соматотропином некоторым пациентам выполнялись повторные хирургические вмешательства, обусловленные продолжающимся носовым кровотечением или послеоперационной ликвореей (таблица 5). У пациентов группы 1 повторные вмешательства выполнялись достоверно чаще (p=0,0004): в 14 (12,2%) случаях для остановки послеоперационного кровотечения и в 15 (13,0%) для закрытия послеоперационной ликворной фистулы. У пациентов

группы 2 повторно хирургического вмешательства проводились у 2 (2,6%) пациентов при послеоперационном кровотечении и у 1 (1,3%) пациента при послеоперационной ликворее.

Таблица 5 – Хирургические осложнения раннего послеоперационного периода у пациентов с соматотропиномами

Хирургические осложнения	Группа 1 (n=115)		Группа 2 (n=76)		Критерий достоверности Фишера
	абс.	%	абс.	%	
Послеоперационное носовое кровотечение	21	18,3	2	2,6	p=0,0019
Послеоперационная ликворея	19	16,5	1	1,3	p=0,0009
Менингит	12	10,4	0	0	p=0,0029
Повторная операция из-за осложнения	29	25,2	3	3,9	p=0,0004

В группе 1 средняя длительность пребывания пациентов в стационаре после операции составила 13 койко-дней, в группе 2 она была достоверно более короткой – 6 койко-дней (p=0,0296).

Проведена оценка влияния различных лечебных подходов на достижение клинко-метаболической ремиссии у пациентов с соматотропиномами – хирургического, комбинированного (хирургическое лечение и синтетические аналоги соматостатина – САС) и комплексного (хирургическое лечение, САС, лучевая терапия) лечения (таблица 6).

Таблица 6 – Оценка клинко-метаболической ремиссии у пациентов с соматотропиномами

Группы пациентов			Ремиссия после хирургического лечения	Ремиссия после хирургич. лечения + САС	Ремиссия после хирургич. лечения + САС + лучевая терап.	Итого ремиссия
Группа 1	Не инвазивн.	73 (63,5%)	41	16	7	64
	Инвазивные	42 (36,5%)	12	12	5	29
	Всего	115 (100%)	53 (46,1%)	28 (24,3%)	12 (10,5%)	93 (80,9%)
Группа 2	Не инвазивн.	51 (67,1%)	43	4	2	49
	Инвазивные	25 (32,9%)	20	2	0	22
	Всего	76 (100%)	63 (82,9%)	6 (7,9%)	2 (2,6%)	71 (93,4%)
Критерии достоверности	χ^2		6,14	6,11	–	4,28
	p		p=0,0132	p=0,0134	–	p=0,0361
	Фишер		–	–	p=0,0410	–
Итого		191 (100%)	116 (60,7%)	34 (17,8%)	14 (7,3%)	164 (85,9%)

Хирургическое лечение обеспечило наиболее высокие показатели клинко-метаболической ремиссии: 53 (46,1%) пациента группы 1 и 63 (82,9%) – группы 2. При недостижении клинко-метаболической ремиссии после хирургического лечения пациентам проводилась медикаментозная

терапия лекарственным средством сандостатин ЛАР из группы синтетических аналогов соматостатина (САС). По результатам проведенного анализа было установлено, что комбинированное лечение обеспечило стабилизацию уровня гормонов крови дополнительно у 28 (24,3%) пациентов группы 1 и у 6 (7,9%) пациентов группы 2. Пациентам, у которых по результатам комбинированного лечения клиничко-метаболическая ремиссия не была достигнута, проводили лучевую терапию в онкологических учреждениях республики. По результатам проведенного комплексного лечения клиничко-метаболическая ремиссия была достигнута дополнительно у 12 (10,5%) пациентов группы 1 и 2 (2,6%) пациентов группы 2.

Проведение хирургического, комбинированного и комплексного лечения пациентов с соматотропиномами достоверно чаще ($p=0,0361$) обеспечивало достижение клиничко-метаболической ремиссии у пациентов группы 2 – 71 (93,4%) чел, чем у пациента группы 1 – 93 (80,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Мультидисциплинарная предоперационная подготовка пациентов с соматотропными аденомами гипофиза и высокой степенью активности акромегалии в соответствии с разработанным и научно обоснованным алгоритмом должна включать коррекцию акромегалии (сандостатин ЛАР), гипотиреоза (левотироксин), несахарного диабета (десмопрессин) и гипокортизолизма (гидрокортизон или преднизолон). Такой подход достоверно снизил у пациентов с СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза перед операцией частоту эндокринологических нарушений (сахарный диабет и НТГ, гиперпролактинемия, нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, нарушения либидо и потенции у мужчин, пангипопитуитаризм, гипокортизолизм, несахарный диабет и др.) с 74,8% до 44,7% ($p=0,0397$), а частоту неврологических нарушений (головная боль, туннельные синдромы периферических нервов, снижение остроты зрения, сужение полей зрения, глазодвигательные нарушения) с 80,9% до 48,6% ($p=0,0370$), что способствовало улучшению результатов хирургического лечения [1, 3, 4, 11, 14, 16, 18, 19, 25].

2. Трансназальный трансфеноидальный эндоскопический доступ в хирургии соматотропином обеспечил эффективное удаление аденомы гипофиза из полости турецкого седла с минимальным воздействием на прилежащие внутричерепные анатомические образования (зрительные нервы и их перекрест, внутренние сонные артерии и другие сосуды артериального круга мозга, базальные отделы головного мозга и др.). Такой доступ показан при распространении опухоли без инвазии кавернозных синусов или с минимальной инвазией последних.

Модернизированный латерально расширенный трансназальный трансфеноидальный эндоскопический доступ в хирургии соматотропином обеспечил эффективное удаление аденомы гипофиза не только из полости турецкого седла, но также из кавернозных синусов. Такой доступ показан для

удаления инвазивных форм соматотропином с распространением, прежде всего, в кавернозные синусы.

Разработанные транскраниальные эндоскопические доступы (супраорбитальные) показаны в тех случаях, когда соматотропиномы, обрастающие внутренние сонные артерии в кавернозном синусе, формируют дополнительные экстракеллярные узлы и не подлежат радикальному удалению. Циторедуктивное вмешательство, проводимое по такой методике, характеризуется низкой травматичностью и хорошим косметическим эффектом.

Модернизация латерально расширенного трансназального трансфеноидального эндоскопического доступа и разработка транскраниальных эндоскопических методов достоверно повысили радикальность хирургии соматотропином. При этом достижение клинικο-метаболической ремиссии увеличилось, в целом, с 46,1% до 82,9% ($p=0,0132$), в том числе при неинвазивных формах опухоли (Кносп 0, I, II) с 56,2% до 84,3% ($p=0,0288$), при инвазивных формах (Кносп IIIA, IIIB, IV) – с 28,6% до 80,0% ($p=0,0164$) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23, 27, 28].

3. Использование алгоритма предоперационной подготовки пациентов с соматотропиномами, модернизированного латерально расширенного трансназального трансфеноидального эндоскопического доступа и разработанных транскраниальных эндоскопических (супраорбитальных) доступов обеспечили достоверное снижение числа ранних послеоперационных осложнений.

Число ранних послеоперационных эндокринологических осложнений достоверно уменьшилось с 40,9% до 5,3% ($p=0,0006$), в том числе пангипопитуитаризма с 13,0% до 1,3% ($p=0,0047$), гипокортизолизма с 18,2% до 2,6% ($p=0,0019$), транзитного синдрома полидипсии-полиурии и ВЭН с 14,8% до 1,3% ($p=0,0021$), несахарного диабета с 9,6% до 0 ($p=0,0047$). Более легким стало и их течение: если ранее у одного пациента могло отмечаться несколько эндокринологических расстройств одновременно, например, пангипопитуитаризм и полидипсия-полиурия, или гипокортизолизм и несахарный диабет, то после внедрения разработанных технологий – не более одного осложнения.

Число ранних послеоперационных хирургических осложнений также достоверно уменьшилось: послеоперационных носовых кровотечений – с 18,3% до 2,6% ($p=0,0019$); послеоперационных ликворей – с 16,5% до 1,3% ($p=0,0009$); послеоперационных бактериальных менингитов – с 10,4% до 0 ($p=0,0029$). Это обеспечило достоверное уменьшение числа повторных хирургических вмешательств, выполнявшихся по поводу хирургических осложнений, с 25,2% до 3,9% ($p=0,0004$).

Практическое использование разработанного алгоритма предоперационной подготовки пациентов с соматотропиномами и модернизированных технологий эндоскопического хирургического лечения достоверно сократили длительность послеоперационного лечения с 13 койко-дней до 6 койко-дней ($p=0,0296$) [3, 4, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 20, 25].

4. Научно обоснованная технология лечения соматотропных аденом гипофиза, включающая предоперационную подготовку пациентов в соответствии с разработанным алгоритмом, и методики эндоскопической хирургии обеспечили статистически достоверное повышение результативности комбинированного (хирургическое лечение и САС) и комплексного (хирургическое лечение, САС, лучевая терапия) лечения пациентов в достижении клинико-метаболической ремиссии с 80,9% до 93,4% ($p=0,0361$) [1, 2, 4, 22, 24, 26].

Практические рекомендации

1. В лечение соматотропином должен соблюдаться мультидисциплинарный подход. После выявления опухоли врачами-эндокринологами должна определяться ее гормональная активность на основании анализа крови на содержание ИФР-1 и СТГ в ОГТТ. При высокой степени активности акромегалии (ИФР-1 > 1000 нг/мл и СТГ в ОГТТ > 40 нг/мл) предоперационная подготовка должна включать коррекцию акромегалии (сандостатин ЛАР), гипотиреоза (левотироксин), несахарного диабета (десмопрессин) и гипокортизолизма (гидрокортизон или преднизолон). Такой подход к подготовке пациентов с СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза обеспечит у пациентов перед операцией снижение частоты эндокринологических и неврологических нарушений.

2. Хирургическое лечение является методом первого выбора для пациентов с соматотропинами. При выявлении эндоселлярных не инфильтративных опухолей (Кносп 0, I, II) их целесообразно удалять с использованием стандартного трансназального трансфеноидального эндоскопического доступа. При выявлении инфильтративных форм соматотропином (Кносп IIIA, IIIB, IV) их целесообразно удалять с использованием расширенного трансназального трансфеноидального эндоскопического доступа. При соматотропинах, обрастающих внутренние сонные артерии в кавернозном синусе, формирующих дополнительные экстраселлярные узлы и не подлежащих радикальному удалению целесообразно использовать разработанные транскраниальные эндоскопические доступы (супраорбитальные). Циторедуктивное вмешательство, проводимое по такой методике, характеризуется низкой травматичностью и хорошим косметическим эффектом.

3. В трансназальной трансфеноидальной эндоскопической хирургии соматотропином закрытие дефекта турецкого седла целесообразно проводить с использованием перемещенных васкуляризованных назосептальных лоскутов носовой перегородки по Nadad-Bassagasteguy в комбинации с пластикой свободными аутожировыми или мышечно-фасциальными лоскутами. Это обеспечит профилактику развития послеоперационной назальной ликвореи и послеоперационного бактериального менингита, снизит риск повторного хирургического вмешательства по поводу хирургических осложнений и приведет к сокращению длительности послеоперационного лечения.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках научных трудов

1. Эволюция подходов к лечению акромегалии / В.А. Журавлев, С. Т. Акмырадов, Ю.Г. Шанько, Д.В. Радюк, Л.И. Данилова, А.Л. Танин, В.А. Смянович // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Вып. 23. – Минск : Профессиональные издания, 2020. – С. 212–223.
2. Случай акромегалии у одного из монозиготных близнецов / В. А. Журавлев, А. М. Чайковская, С. Т. Акмырадов // Рецепт. – 2021. – Ч. 2.– Т. 24, № 2. – С. 151–158.
3. Соматотропинпродуцирующие аденомы гипофиза: современные методы диагностики и лечения. Обзор литературы / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 211–224.
4. Результаты лечения соматотропных аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Вып. 24. – Минск : Профессиональные издания, 2021. – С. 252–261.

Материалы конференций

5. Эндоскопическая транскраниальная хирургия опухолей основания черепа / Ю. Г. Шанько, А. И. Чухонский, В. А. Смянович, Э. Н. Василевич, В. А. Журавлев, С. К. Станкевич, А. И. Ахремчук, А. Л. Танин, С. Т. Акмырадов // Материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Минск, 15–17 июня 2016 г. / Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 548.
6. Малоинвазивные доступы для транскраниальной полностью эндоскопической хирургии основания черепа / Ю. Г. Шанько, С. К. Станкевич, А. Ф. Смянович, В. А. Смянович, В. А. Журавлев, А. Л. Танин, А. И. Чухонский, Э. Н. Василевич, А. В. Родич, А. М. Рубахов, С. Т. Акмырадов, В. В. Новицкая // Поленовские чтения : XVII Всерос. конф. нейрохирургов с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23-25 апреля 2018 г. : сб. матер. / Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2018. – Т. 10. – С. 268.
7. Анализ результатов хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, А. Л. Танин, С. К. Станкевич, В. А. Смянович, А. И. Чухонский // Поленовские чтения : сб. материалов XVIII Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 15-18 апреля 2019 г. / Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2019. – Т. 10. – С. 122.
8. Эндоскопическая хирургия гормональноактивных макроаденом гипофиза / В. А. Журавлев, С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Смянович // Високі технології у підвищенні якості життя нейрохірургічних хворих : науково-практ. конф. нейрохірургів України з міжнародною участю, Київ, 23-25 жовтня 2019 : тез. доповідей. – Київ, 2019. – С. 80.

9. Хирургия соматотропин-продуцирующих аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, В. А. Смянович, А. И. Чухонский // Поленовские чтения : сб. материалов XIX Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 11-12 ноября 2020 г. / Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2020. – Т. 12. – С. 330.

10. Результаты хирургического лечения соматотропин-продуцирующих аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, В. А. Смянович, С. К. Станкевич, А. И. Чухонский // Поленовские чтения : сб. материалов XIX-XX Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 31 марта – 2 апр. 2021 г. / Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2021. – Т. 13. – С. 195.

11. Results of Surgical Treatment of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas / S. T. Akmyradov, Y. G. Shanko, V. A. Zhuravlev, V. A. Smeyanovich, S. K. Stankevich, A. I. Chukhonsky // VII Congress of Neurosurgeons of Ukraine with International Participation, Turkey, 11–18 May 2021. – Book of Abstracts. – P. 1.

12. Experience in transcranial endoscopic surgery of skull base tumors in 2013-2021 / Y. G. Shanko, S. K. Stankevich, A. I. Chukhonsky, V. A. Smeyanovich, V. A. Zhuravlev, A. L. Tanin, S. T. Akmyradov, A. M. Rubakhov, E. V. Sych, M. A. Nekhay // VII Congress of Neurosurgeons of Ukraine with International Participation, Turkey, 11–18 May 2021. – Book of Abstracts. – P. 16.

Тезисы докладов

13. Результаты лечения гормональноактивных микроаденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, В. А. Журавлев, Ю. Г. Шанько // Современные аспекты диагностики и лечения неврологических заболеваний : материалы XV Республ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Несвиж, 13 мая 2016 г. / Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – С. 8–9.

14. Хирургическое лечение гормональноактивных аденом гипофиза / В. А. Журавлев, Ю. Г. Шанько, С. Т. Акмырадов, А. И. Чухонский // VI з'їзд нейрохірургів України, Харків, 14-16 червня 2017 року : тези доп. – Київ, 2017. – С. 114.

15. Endoscopic surgery for pituitary adenomas invading the cavernous sinus / V. A. Zhuravlev, Y. G. Shanko, S. T. Akmyradov, V. A. Smeyanovich // 4th International Congress on Minimally Invasive Neurosurgery, Moscow, 19-21 April, 2018 / Programme and Materials. – P. 104.

16. Проблемы хирургического лечения гормонально-активных аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, В. А. Журавлев, Ю. Г. Шанько // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XVII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гомель, 25 мая 2018 г./ Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – С. 10–11.

17. Доступы для транскраниальной полностью эндоскопической хирургии основания черепа / Ю. Г. Шанько, С. К. Станкевич, А. Ф. Смянович, В. А. Смянович, В. А. Журавлев, А. Л. Танин, А. И. Чухонский, Э. Н.

Василевич, А. В. Родич, А. М. Рубахов, С. Т. Акмырадов, В. В. Новицкая // VIII Всерос. съезд нейрохирургов, Санкт-Петербург, 18–22 сент. 2018 г. : сб. тезисов. – С-Пб., 2018. – С. 266.

18. Результаты хирургического лечения СТГ-продуцирующих аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, А. Л. Танин, С. К. Станкевич, В. А. Смянович, А. И. Чухонский // The Ways to Improve the Functional Results of Treatment in Neurosurgery : Annual Conference of the Ukrainian Association of Neurosurgeons, Bukovel, Ukraine, Polyanitsa village, March 13-15, 2019. / Book of Proceeding. – 2019. – С. 27.

19. СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза. Хирургическая тактика и анализ результатов / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, В. А. Смянович, С. К. Станкевич, А. И. Чухонский // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : сб. материалов XVIII-ой Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гродно, 17 мая 2019 г. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – С. 3–4.

20. Хирургия соматотропин-продуцирующих аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, В. А. Смянович // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : XIX Респ. науч.-практич. конф. с междунар. участием молодых специалистов, Минск, 30 октября 2020 г. / Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 10–11.

21. Опыт транскраниальной эндоскопической хирургии опухолей основания черепа 2013-2021 гг. / Ю. Г. Шанько, С. К. Станкевич, А. И. Чухонский, В. А. Смянович, В. А. Журавлев, А. Л. Танин, С. Т. Акмырадов, А. М. Рубахов, Е. В. Сыч, М. А. Нехай // Поленовские чтения : сб. материалов XIX-XX Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 31 марта – 2 апр. 2021 г. / Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2021. – Т. 13. – С. 194–195.

22. Соматотропин-продуцирующие аденомы гипофиза: анализ результатов комплексного лечения / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, В. А. Смянович, С. К. Станкевич, А. И. Чухонский // IX Всерос. съезд нейрохирургов. Москва, 15-18 июня 2021 г. : сб. тез. ; под ред. академика РАН А. А. Потапова и академика РАН В. В. Крылова. – Москва, 2021. – С. 29.

23. Наш опыт транскраниальной эндоскопической хирургии опухолей основания черепа в 2013–2021 годах / Ю. Г. Шанько, С. К. Станкевич, А. И. Чухонский, В. А. Смянович, В. А. Журавлев, А. Л. Танин, С. Т. Акмырадов, А. М. Рубахов, Е. В. Сыч, М. А. Нехай // IX Всерос. съезд нейрохирургов. Москва, 15-18 июня 2021 г. : сб. тез. ; под ред. академика РАН А. А. Потапова и академика РАН В. В. Крылова. – Москва, 2021. – С. 365.

24. Комбинированное и комплексное лечение соматотропином гипофиза. Анализ результатов / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : XX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием молодых специалистов, Минск, 17 сент. 2021 г. : тез. докл. / Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 7–8.

25. Методы профилактики послеоперационных водно-электролитных нарушений в хирургии аденом гипофиза / В. А. Журавлев, Ю. Г. Шанько, С. Т. Акмырадов, В. А. Смеянович, С. К. Станкевич, А. Л. Танин // Поленовские чтения : сб. материалов XXI Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 26–28 апр. 2022 г. / Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2022. – Т. 14. – С. 220–221.

26. Анализ результатов комбинированного и комплексного лечения СТГ-продуцирующих аденом гипофиза / С. Т. Акмырадов, Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, В. А. Смеянович, С. К. Станкевич, А. И. Чухонский // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : XXI Респ. науч.-практ. конф. для молодых специалистов : тез. докл. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 15–16.

Инструкции по применению

27. Метод лечения доброкачественных новообразований мозговых оболочек и черепных нервов основания черепа с использованием транскраниальной эндоскопической хирургии: инструкция по применению № 174-1218: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2018 / РНПЦ неврологии и нейрохирургии; Ю. Г. Шанько, С. К. Станкевич, В. А. Журавлев, В. А. Смеянович, А. М. Рубахов, А. И. Чухонский, С. Т. Акмырадов. – Минск, 2018. – 11 с.

28. Метод персонифицированного транскраниального эндоскопического лечения заболеваний основания черепа с использованием модифицированных малоинвазивных хирургических доступов: инструкция по применению № 162-1221: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.12.2021 / РНПЦ неврологии и нейрохирургии; Ю. Г. Шанько, С. К. Станкевич, В. А. Журавлев, А. М. Рубахов, С. Т. Акмырадов. – Минск, 2021. – 18 с.

РЭЗІЮМЭ

Акмырадаў Селіммырат Тарэмырадавіч

Эндаскапічная хірургія самататропных адэном гіпофізу

Ключавыя словы: самататропная адэнома гіпофізу, перадаперацыйная падрыхтоўка, трансназальная транссфенаідальная эндаскапічная хірургія, транскраніальная эндаскапічная хірургія, клініка-метабалічная рэмісія.

Мэта працы: павышэнне эфектыўнасці хірургічнага лячэння пацыентаў з самататропнымі аденомамі гіпофізу шляхам мадыфікацыі перадаперацыйнай падрыхтоўкі і ўдасканалення метадаў эндаскапічнага выдалення пухліны.

Метады даследавання: клінічны, лабараторны, МР-тамаграфічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: распрацаваны і навукова абгрунтаваны алгарытм перадаперацыйнай падрыхтоўкі пацыентаў з самататрапінамі, які ўключае карэкцыю акрамегаліі, гіпатэрыёзу, нецукровага дыябету і гіпакарцізалізма. Мадэрнізаваны латэральна пашыраны трансназальны транссфенаідальны эндаскапічны доступ і распрацаваны транскраніальныя эндаскапічныя доступы (супраарбітальныя) для хірургіі самататрапіном. Укараненне гэтых тэхналогій пэўна павысіла радыкальнасць хірургіі самататрапіном з дасягненнем клініка-метабалічнай рэмісіі з 46,1% да 82,9% ($p = 0,0132$), пэўна знізіла колькасць ранніх пасляоперацыйных эндакрыналагічных ускладненняў з 40,9% да 5,3% ($p = 0,0006$) і ранніх пасляоперацыйных хірургічных ускладненняў: пасляоперацыйных насавых крывацёкаў – з 18,3% да 2,6% ($p = 0,0019$); пасляоперацыйных лікворэй – з 16,5% да 1,3% ($p = 0,0009$); пасляоперацыйных бактэрыяльных мэнінгітаў – з 10,4% да 0 ($p = 0,0029$), забяспечыла дакладнае памяншэнне колькасці паўторных хірургічных умяшанняў, якія выконваліся з нагоды хірургічных ускладненняў, з 25,2% да 3,9% ($p = 0,0004$), пэўна скараціла працягласць пасляоперацыйнага лячэння з 13 койка-дзён да 6 койка-дзён ($p = 0,0296$). Навукова абгрунтаваная тэхналогія лячэння самататропных адэном гіпофізу, якая ўключае перадаперацыйную падрыхтоўку пацыентаў у адпаведнасці з распрацаваным алгарытмам, і метадыкі эндаскапічнай хірургіі забяспечылі статыстычна пэўнае павышэнне рэзультатыўнасці камбінаванага (хірургічнае лячэнне і САС) і комплекснага (хірургічнае лячэнне, САС, прамянёвая тэрапія) лячэння пацыентаў у дасягненні клініка-метабалічнай рэмісіі з 80,9% да 93,4% ($p = 0,0361$)

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі дысертацыйнага даследавання могуць быць прыменены ў нейрахірургічных аддзяленнях устаноў аховы здароўя, могуць быць выкарыстаны ў навучальным працэсе.

Вобласць прымянення: нейрахірургія, эндакрыналогія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Акмырадов Селиммырат Торемырадович

Эндоскопическая хирургия соматотропных аденом гипофиза

Ключевые слова: соматотропная аденома гипофиза, предоперационная подготовка, трансназальная трансфеноидальная эндоскопическая хирургия, транскраниальная эндоскопическая хирургия, клиничко-метаболическая ремиссия.

Цель работы: повышение эффективности хирургического лечения пациентов с соматотропными аденомами гипофиза путем модификации предоперационной подготовки и совершенствования методов эндоскопического удаления опухоли.

Методы исследования: клинический, лабораторный, МР-томографический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: разработан и научно обоснован алгоритм предоперационной подготовки пациентов с соматотропинами, включающий коррекцию акромегалии, гипотиреоза, несахарного диабета и гипокортизолизма. Модернизирован латерально расширенный трансназальный трансфеноидальный эндоскопический доступ и разработаны транскраниальные эндоскопические доступы (супраорбитальные) для хирургии соматотропином. Внедрение этих технологий достоверно повысило радикальность хирургии соматотропином с достижением клиничко-метаболической ремиссии с 46,1% до 82,9% ($p=0,0132$), достоверно снизило число ранних послеоперационных эндокринологических осложнений с 40,9% до 5,3% ($p=0,0006$), и ранних послеоперационных хирургических осложнений: послеоперационных носовых кровотечений – с 18,3% до 2,6% ($p=0,0019$); послеоперационных ликворей – с 16,5% до 1,3% ($p=0,0009$); послеоперационных бактериальных менингитов – с 10,4% до 0 ($p=0,0029$), обеспечило достоверное уменьшение числа повторных хирургических вмешательств, выполнявшихся по поводу хирургических осложнений, с 25,2% до 3,9% ($p=0,0004$), достоверно сократило длительность послеоперационного лечения с 13 койко-дней до 6 койко-дней ($p=0,0296$). Научно обоснованная технология лечения соматотропных аденом гипофиза, включающая предоперационную подготовку пациентов в соответствии с разработанным алгоритмом, и методики эндоскопической хирургии обеспечили статистически достоверное повышение результативности комбинированного (хирургическое лечение и САС) и комплексного (хирургическое лечение, САС, лучевая терапия) лечения пациентов в достижении клиничко-метаболической ремиссии с 80,9% до 93,4% ($p=0,0361$)

Рекомендации по использованию: результаты диссертационного исследования могут быть применены в нейрохирургических отделениях учреждений здравоохранения, могут быть использованы в учебном процессе.

Область применения: нейрохирургия, эндокринология, онкология.

SUMMARY

Akmyradov Selimmyrat Toremyradovich

Endoscopic surgery of somatotrophic pituitary adenomas

Keywords: somatotrophic pituitary adenoma, preoperative preparation, transnasal transsphenoidal endoscopic surgery, transcranial endoscopic surgery, clinical and metabolic remission.

Purpose of the research: to improve the effectiveness of surgical treatment of patients with somatotrophic pituitary adenomas by modifying preoperative preparation and improving methods of endoscopic tumor removal.

Research methods: clinical, laboratory, MR-tomographic, statistical.

The obtained results and their novelty: the algorithm of preoperative preparation of patients with somatotropinomas, including correction of acromegaly, hypothyroidism, diabetes insipidus and hypocortisolism, has been developed and scientifically based. Laterally expanded transnasal transsphenoidal endoscopic approach has been upgraded and transcranial endoscopic approaches (supraorbital) for somatotropinomas surgery have been developed. The implementation of these technologies has significantly increased the radicality of somatotropinomas surgery and achievement of clinical and metabolic remission from 46.1% to 82.9% ($p=0.0132$), has significantly reduced the number of early postoperative endocrinological complications from 40.9% to 5.3% ($p=0.0006$), and early postoperative surgical complications: postoperative nosebleeds – from 18.3% to 2.6% ($p=0.0019$); postoperative CSF leaks – from 16.5% to 1.3% ($p=0.0009$); postoperative bacterial meningitis – from 10.4% to 0 ($p=0.0029$), has provided a significant reduction in the amount of repeated surgical interventions performed for surgical complications, from 25.2% to 3.9% ($p=0.0004$), has significantly reduced the duration of postoperative treatment from 13 bed-days to 6 bed-days ($p=0.0296$). The scientifically based technology of treatment of somatotrophic pituitary adenomas, including preoperative preparation of patients in accordance with the developed algorithm, as well as the methods of endoscopic surgery has provided a statistically significant increase in the effectiveness of combined (surgery and SAS) and complex (surgery, SAS, radiation therapy) treatment of patients in achieving clinical and metabolic remission from 80.9% to 93.4% ($p=0.0361$)

Recommendations for use: the results of the thesis research can be applied in neurosurgical departments of healthcare institutions, can be used in the educational process.

Field of application: neurosurgery, endocrinology, oncology.