

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.71-007.152 : 616.8-089

Х.А. Мустафин¹, Д.К. Тельтаев¹, Н.А. Рыскельдиев¹, А.Ж. Доскалиев¹, Б.Б. Жетписбаев¹, Н.А. Нуракай¹, Д.С. Баймуханов¹, Ж.Н. Амирбек¹, Н.И. Турсынов²

¹ АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

² Медицинский университет Караганды, г. Караганда, Казахстан

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ТРАНСНАЗАЛЬНОГО УДАЛЕНИЯ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Одной из сложных форм гормонально-активных аденом гипофиза (АГ) является соматотропинома, а гиперсекреция соматотропного гормона (СТГ) приводит к развитию такого заболевания, как акромегалия. Своевременная диагностика АГ в Республике Казахстан на сегодняшний день не представляет сложностей, потому что в клиниках страны есть все необходимые методы диагностики этого заболевания. Хирургическое вмешательство акромегалии является основным средством лечения соматотропином, а наиболее оптимальным и эффективным методом его лечения является трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли. Доказано, что после оперативного лечения происходит быстрое снижение уровня СТГ, декомпрессия нервных структур (хиазма), улучшается эффективность медикаментозной терапии аналогами соматостатина. В характере роста данной формы АГ существуют свои особенности: примерно 25% соматотропином по мере своего роста не выходят за пределы турецкого седла, что приводит к техническим трудностям при его удалении. Даже в специализированных клиниках, где работают опытные нейрохирурги доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50%. Лечение акромегалии – это сложная и трудоёмкая работа и требует от хирурга высокой квалификации, большого опыта, а также наличия современного оборудования. Хирургический метод лечения акромегалии является очень сложным, но эффективным методом, требующим особого подхода, большого опыта и знаний особенностей анатомии хиазмально-селлярной области.

Важным критерием оценки уровня диагностики и лечения больных с акромегалией наряду с продолжительностью жизни является также определение качества жизни пациентов, следовательно, необходимо шире использовать такие шкалы, как Karnofsky, AcroQoL и др. в лечебном процессе.

Ключевые слова: аденома гипофиза (АГ), акромегалия, трансназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление.

Введение

Аденома гипофиза (далее - АГ) является одной из наиболее актуальных проблем в современной нейрохирургии. Это обусловлено особенностью клинических проявлений, патогенеза, высоким процентом осложнений и инвалидизации, высокой летальностью, поздней диагностикой. Данная опухоль поражает людей молодого трудоспособного населения, поэтому АГ является большой социально-экономической проблемой.

АГ – это доброкачественное новообразование, возникающее из клеток передней доли гипофиза и составляющее 10-15% от общего числа внутричерепных новообразований. Гипофиз - придаток головного мозга, который является одним из главных органов эндокринной системы и отвечает за выработку гормонов, которые, в свою очередь, регулируют рост, репродуктивную сферу и обмен веществ. По разным данным от 25 до 55% АГ обладают инвазивным характером роста, т.е. спо-



способностью прорасти в окружающие структуры (пазуха основной кости, внутренние сонные артерии, кавернозный синус и др.) [1, 2]. Сложность определения частоты и распространенности опухолей связана с тем, что многие формы АГ протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно. Исследования аутопсии предполагают, что опухоли гипофиза встречаются приблизительно 1-35% от общего количества опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [3-5].

Классификация аденом гипофиза по гормональной активности:

- гормонально-неактивные аденомы гипофиза,
- гормонально-активные аденомы гипофиза,
- пролактин (ПРЛ)-секретирующие,
- соматотропный гормон (СТГ)-секретирующие,
- аденокортикотропный гормон (АКТГ)-секретирующие,
- тиреотропный гормон (ТТГ)-секретирующие,
- смешанные формы.

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), АГ классифицируются на основании двух основных гистопатологических признаков: содержания гормонов в опухолевых клетках, оцененных иммуногистохимическим методом и ультраструктурных особенностях опухолевых клеток.

В новой классификации ВОЗ 2017 года АГ разделены по специфическим гистологическим и иммуногистохимическим признакам. Данная классификация очень практична, потому что предоставляет исчерпывающую информацию для постановки диагноза и имеет дополнительную прогностическую ценность для диагностики и лечения [6, 7].

В этой классификации в зависимости от клинического агрессивного течения некоторые формы АГ выделены как «АГ высокого риска», к ним относятся редкозлокачественная соматотропинома, лактотропная аденома у мужчин (пролактинома), аденома клетки Крукса, кортикотропинома и недавно введенная плюригормональная Pit-1-положительная аденома (ранее известная как аденома гипофиза III типа) [8].

По данным литературы, почти 80% функционирующих опухолей гипофиза и около 40-50% всех АГ составляют – Пролактин (ПРЛ)-секретирующие аденомы, или пролактиномы [9, 10]. Около 20% аденом гипофиза клинически и иммуногистохимически представлены соматотропиномами. Эти СТГ-секретирующие АГ характеризуются наличием признаков акромегалии или гигантизма,

высоким уровнем сывороточного гормона роста (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который вырабатывается гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов. В периферических тканях именно ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты СТГ [11]. В большинстве случаев пациенты с соматотропиномами долгое время не замечают происходящих изменений в своем облике, укрупнения конечностей, а неврологически протекают бессимптомно, соответственно, большинство из них обращаются к нейрохирургу с АГ больших размеров с супраселлярным и латероселлярным ростом [12]. Существует ряд препаратов для медикаментозной терапии акромегалии: применяются синтетические аналоги соматостатина длительного действия, главным образом это Ланреотид (Соматулин). Но важно помнить о том, что медикаментозная терапия не является основным методом лечения, хоть и обладает высокой эффективностью. Назначение аналогов соматостатина позволяет нам уменьшить частоту или полностью исключить случаи рецидивов опухоли [11, 13]. У половины пациентов с СТГ продуцирующими АГ, кроме признаков акромегалии, имеются также симптомы гиперпролактинемии [13].

Хирургический метод лечения является основным методом лечения акромегалии. Если нет противопоказаний к операции (тяжелое соматическое состояние больного, сопутствующие заболевания, возраст) лучшим методом начальной терапии акромегалии является эндоскопическое трансназальное удаление опухоли: операция может обеспечить более быстрое снижение уровня СТГ, декомпрессию нервных структур (хиазма). Кроме того, удаление опухоли может повысить эффективность медикаментозной терапии аналогами соматостатина [14].

Необходимо иметь ввиду, что 25% соматотропином не выходят за пределы турецкого седла, что обусловлено особенностями самой опухоли, но не связано с поздней диагностикой заболевания. Даже в специализированных клиниках, где работают опытные нейрохирурги, доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50% [15-17].

Консервативная терапия (аналоги соматостатина, агонисты дофамина, агонисты рецепторов гормона роста) используется также в том случае, если опухоль радикально не была удалена. Лу-

чивая терапия назначается при неэффективности консервативного лечения, а также в том случае, если опухоль не была удалена полностью [15-21].



Рисунок 1 – Алгоритм лечения пациентов с АГ [21]

Медикаментозная терапия

В качестве медикаментозной терапии в настоящее время используются два класса препаратов — аналоги соматостатина и агонисты дофамина. В течение 6 месяцев и более аналоги соматостатина длительного действия нормализуют СТГ и ИФР-1 у 60-70% больных. Эффективность действия препарата увеличивается по мере увеличения срока применения. Консервативная терапия чаще применяется как дополнение к хирургическому и/или

лучевому лечению и проводится в течение длительного времени, иногда пожизненно [22, 23].

Препараты первого поколения – аналоги соматостатина длительного действия (Лантреотид, Октреотид)

По мнению Yasemin Tutuncu и коллег Октреотид и Лантреотид имеют одинаковую эффективность с точки зрения биохимического воздействия (снижение уровня ИФР-1 и СТГ, см. рисунок 2) и сокращения опухоли при лечении пациентов с акромегалией после транссфеноидальной операции [24].

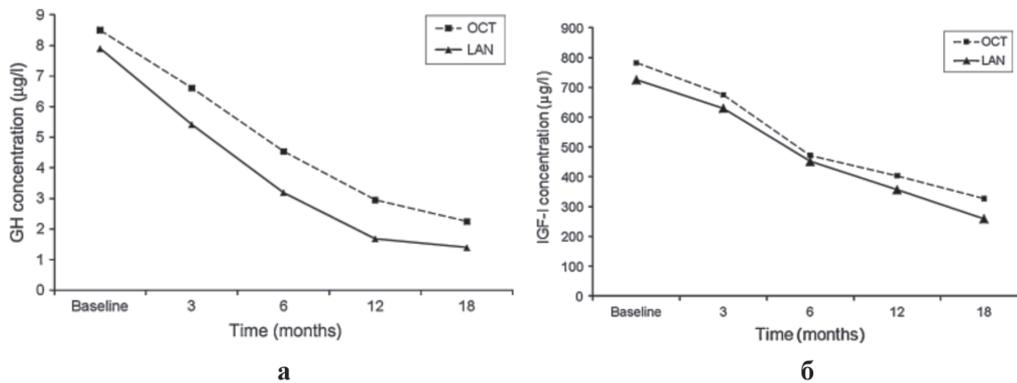


Рисунок 2 – Сравнение эффекта в применении Октреотида и Лантреотида по уровням нормализации СТГ(а) и ИФР-1 (б) соответственно

У пациентов с непереносимостью препарата, а также в случае недостаточной эффектив-

ности одного из аналогов, возможно эффективное и безопасное применение другого препарата

из класса аналогов соматостатина. Помимо отсутствия потери эффективности терапии при смене препарата, в некоторых случаях показано преимущество перевода пациентов с одного аналога соматостатина на другой (с октреотида на лантреотид или наоборот).

При недостаточной эффективности максимальных доз аналогов соматостатина добавление каберголина может способствовать достижению ремиссии акромегалии даже в случае отсутствия гиперпролактинемии. В случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина показано следующее лечение: Пегвизомант, Пасиреотид и/или лучевая терапия [23].

В ходе международного исследования (ACROSTUDY) 2090 пациентов с акромегалией, получавших лечение Пегвизомантом, в период 2004-2016 года в 15 странах, нормализация уровня

ИФР-1 увеличивалась с 53% до 73%. Длительное использование пегвизоманта является эффективным и безопасным, поэтому назначение данного препарата показано при неэффективности применения препаратов соматостатина у пациента с соматотропиномой [25-27].

Препараты 2 ряда - агонисты дофамина (Бромкриптин, Каберголин)

Назначение агонистов дофамина показано при относительно невысокой активности заболевания. Бромкриптин эффективно снижает секрецию СТГ только у 10% пациентов. Каберголин нормализует секрецию СТГ только у 30% [28-30]. Каберголин является селективным агонистом D₂-дофаминовых рецепторов и более эффективным, чем Бромкриптин в отношении возможности достижения ремиссии заболевания [23].

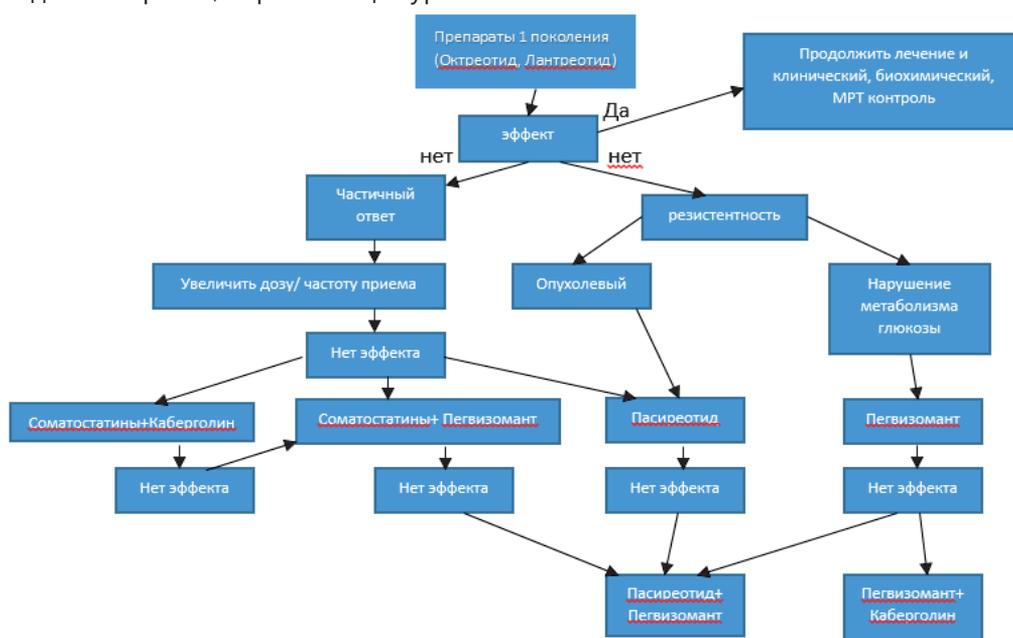


Рисунок 3 – Алгоритм подбора медикаментозной терапии при акромегалии. Препаратами выбора являются соматостатины 1-поколения (Лантреотид, Октреотид), при отсутствии эффекта меняется доза/кратность применения либо добавляются агонисты дофамина (Бромкриптин, Каберголин) как например в случае смешанной формы АГ, или применяются препараты 2-поколения (Пасиреотид). Если у пациента также имеется лабораторно подтвержденное нарушение метаболизма глюкозы применяется Пегвизомант. Процесс подбора медикаментозной терапии строго контролируется эндокринологом с учетом данных анализов на гормоны (ИФР-1, СТГ, пролактин при необходимости, глюкоза) и данных МР-визуализации [31]

Описание клинического случая

Пациентка 55 лет, поступила в стационар с жалобами на головные боли, общую слабость и недомогание, увеличение размеров носа, губ, нижней челюсти, пальцев рук и кисти, стопы и пальцев ног, боли в крупных суставах и в мышцах (рис. 4). Из анамнеза стало известно, что вышепере-

численные жалобы беспокоят пациентку в течение 5 лет. В сентябре 2019 года заметила плотное образование в области левой нижней челюсти, поэтому пациентка обратилась к стоматологу, но никаких назначений на обследование и лечение не получила. Спустя 1 месяц пациентка обратилась к челюстно-лицевому хирургу, который



при осмотре полости рта пациентки обнаружил фиброзное образование в области дна ротовой полости и назначил КТ головы и костей лицевого скелета. На КТ головы обнаружены признаки аденомы гипофиза, поэтому пациентка была направлена на приём к эндокринологу. Имеют место высокие цифры СТГ и ИФР-1 в крови пациентки,

а на МРТ головного мозга - признаки эндоселлярной аденомы гипофиза (рис. 5).

На основании жалоб, результатов анализа крови на гормоны гипофиза и данных МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием был выставлен клинический диагноз: Аденома гипофиза. Соматотропинома. Акромегалия.



Рисунок 4 – Внешний вид пациентки (пастозность и увеличения размеров кистей. Увеличение размера стопы до заболевания и на момент поступления в стационар)

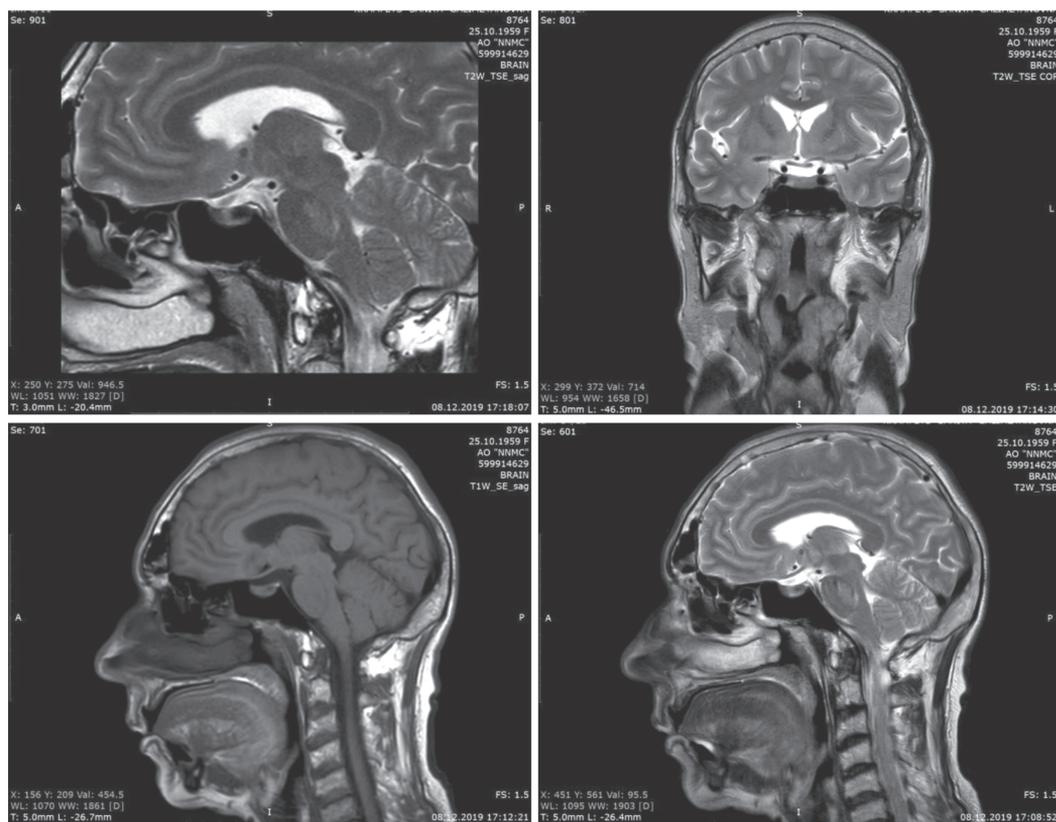
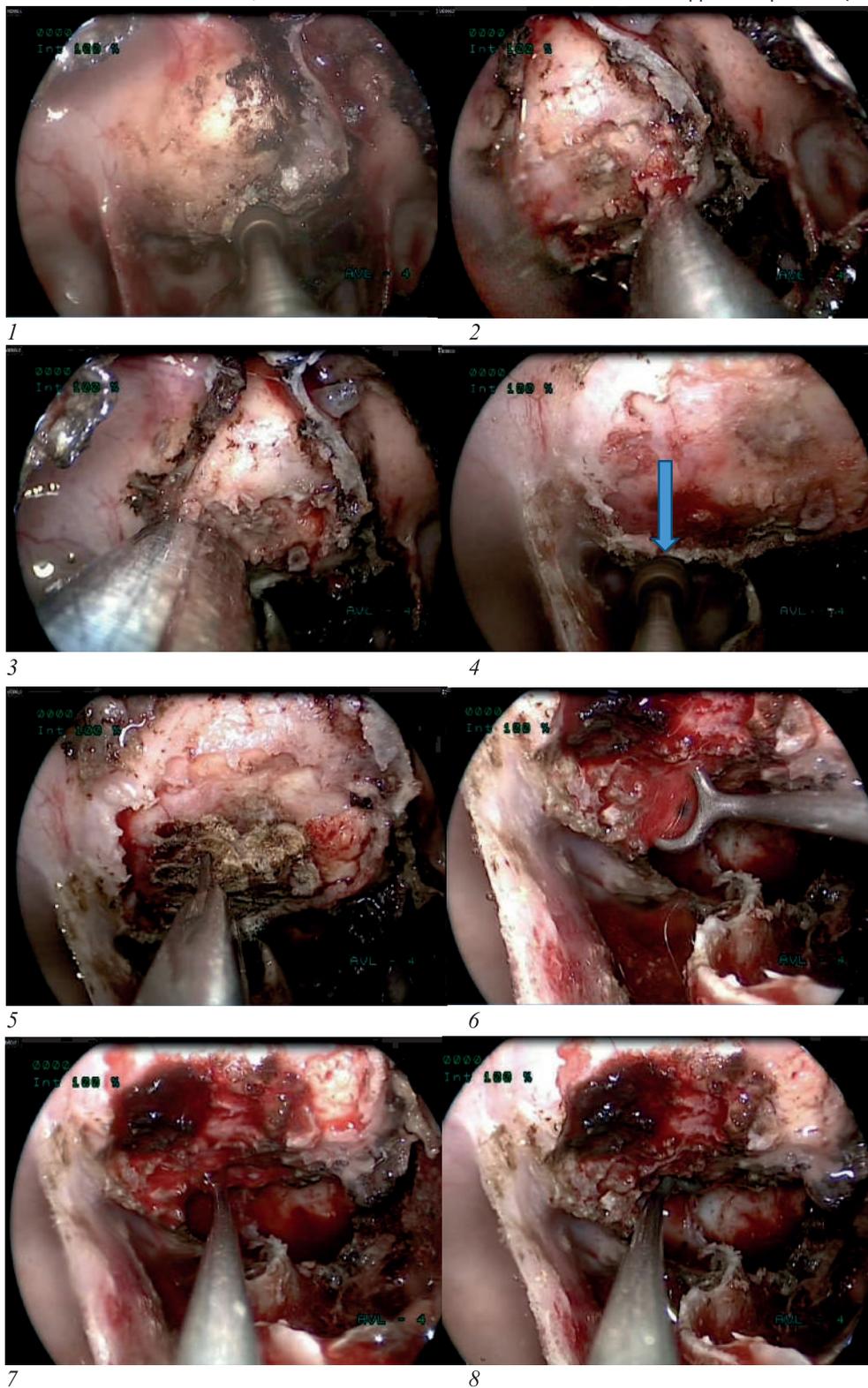


Рисунок 5 – МРТ головного мозга до операции (T2 и T1 режимы)

Проведено оперативное лечение с использованием эндоскопического трансназального трансфеноидального доступа: в ходе операции возникли технические трудности, обусловленные небольшим размером опухоли (см. рис. 5), которые сильно затруднили безопасное удаление аденомы и высокий



риск повреждения нормальной ткани гипофиза. Был выбран доступ к аденоме в нижней части гипофиза в непосредственной близости к скату: из-за сложной траектории подхода к аденоме гипофиза данный способ технически более сложный, но самый оптимальный и безопасный для пациента (см. рис. 6).



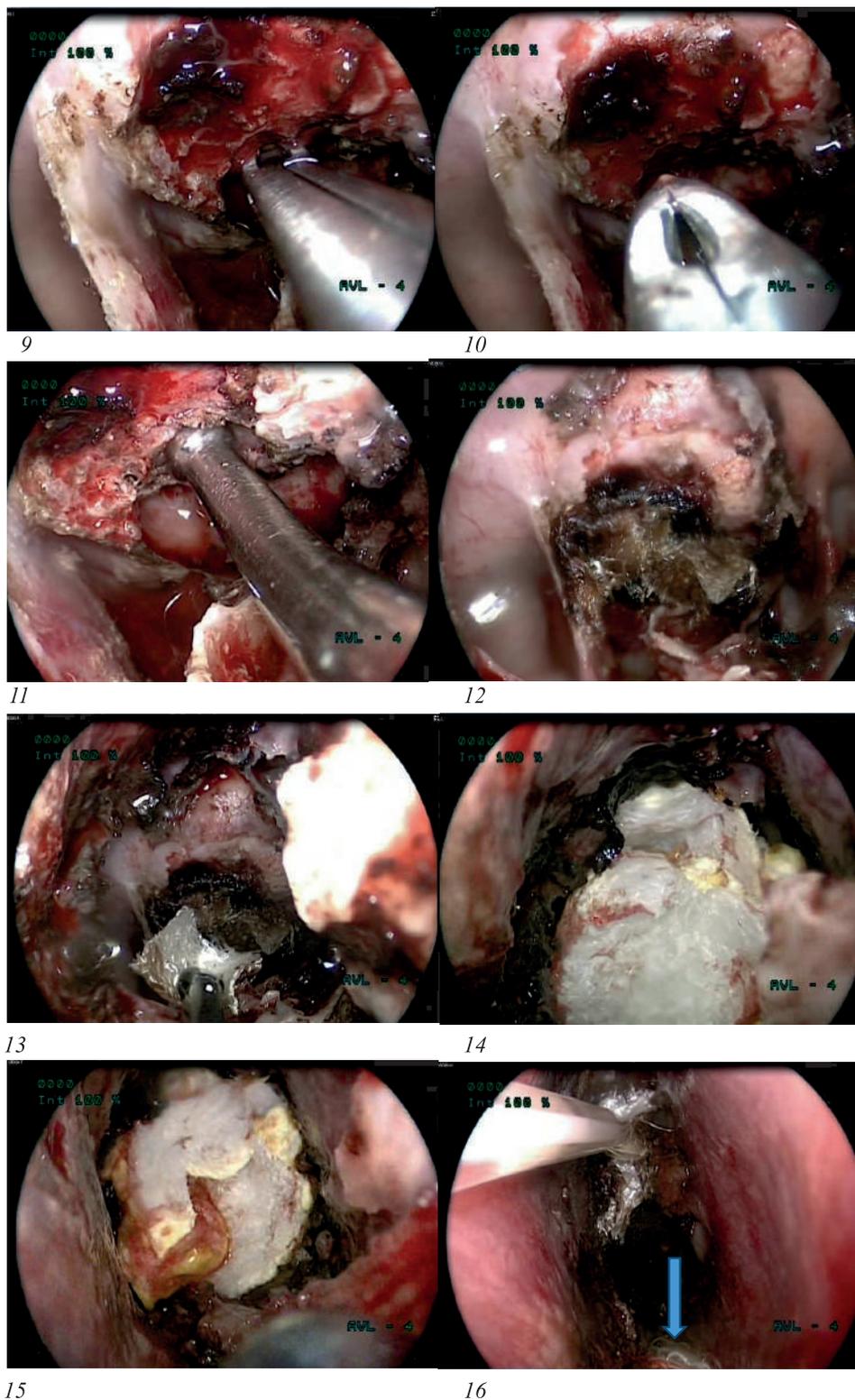


Рисунок 6 – Этапы операции

1-трепанация дна турецкого седла; 2,3-расширение краев трепанационного отверстия вправо и влево кусачками Керисона; 4-удаление задних отделов дна турецкого седла в месте, близости к скату (указано стрелкой); 5-рассечение ТМО; 6,7,8- удаление опухоли кюреткой. 9,10-взятие фрагментов микрощипцами на гистологическое исследование;11-аспирирование опухоли; 12,13,14-гемостаз и герметизация дефекта ТМО; 15,16-создание искусственной подпорки с помощью биологического клея (вертикальной стрелкой указана турунда, которая установлена для предупреждения затекания клея в носоглотку. После введения клея турунду необходимо сразу извлечь, провести ревизию носоглотки, очистив её от различных масс, фрагментов крови, костной ткани и.т.д.)

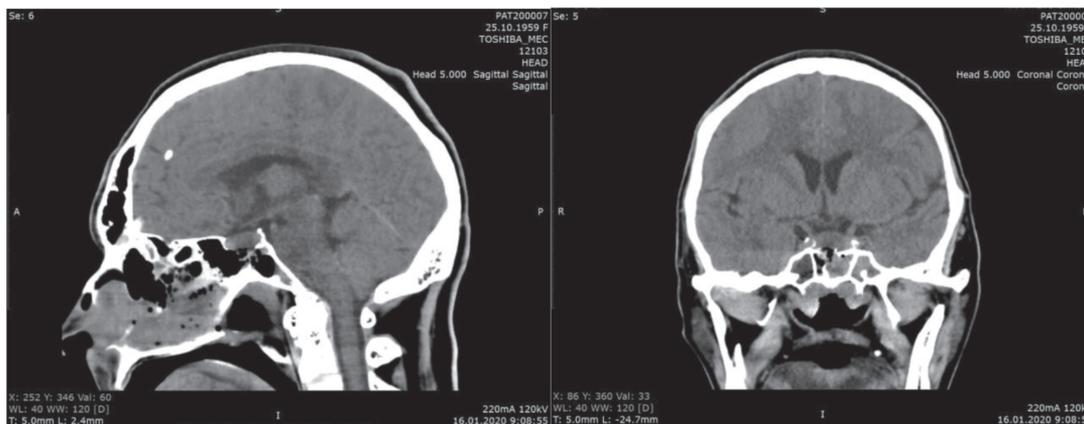


Рисунок 7 – КТ на 2-й день после операции

Ниже представлен (рис. 8) микропрепарат опухоли, морфологически характерный для акромегалии.

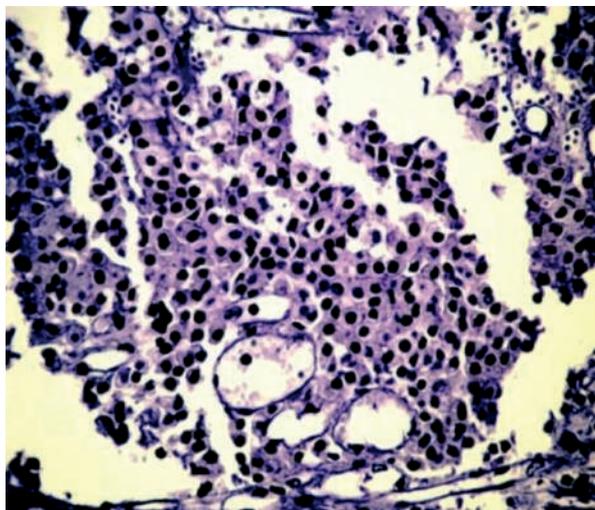


Рисунок 8 – Микропрепарат опухоли, морфологически характерный для акромегалии

В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином мелкие фрагменты опухолевой ткани, представленные разрастаниями довольно крупных клеток, име-

ющих «плазмоцитоидный» вид, цитоплазма которых широкая, с эозинофильной зернистостью. Ядра в этих клетках - монотипные, гиперхромные.

Патологистологическое заключение: Мелкие фрагменты типичной (эозинофильной) аденомы гипофиза.

В послеоперационном периоде самочувствие пациентки в значительной степени улучшилось: купировались боли в суставах, общая слабость и недомогание. На 7-й день после операции пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии. Было рекомендовано пациентке продолжить лечение у эндокринолога с помощью лечения препаратом Сандостатин ЛАР 20мг в\м каждые 28 дней.

Спустя 3 месяца после операции пациентка обратилась на очередную консультацию. На осмотре уменьшения размера носа, губ, нижней челюсти, пальцев рук и кисти, стопы и пальцев не обнаружено. Пациентка продолжает жаловаться на головные боли, слабость и недомогание, на боли в крупных суставах и в мышцах нет.

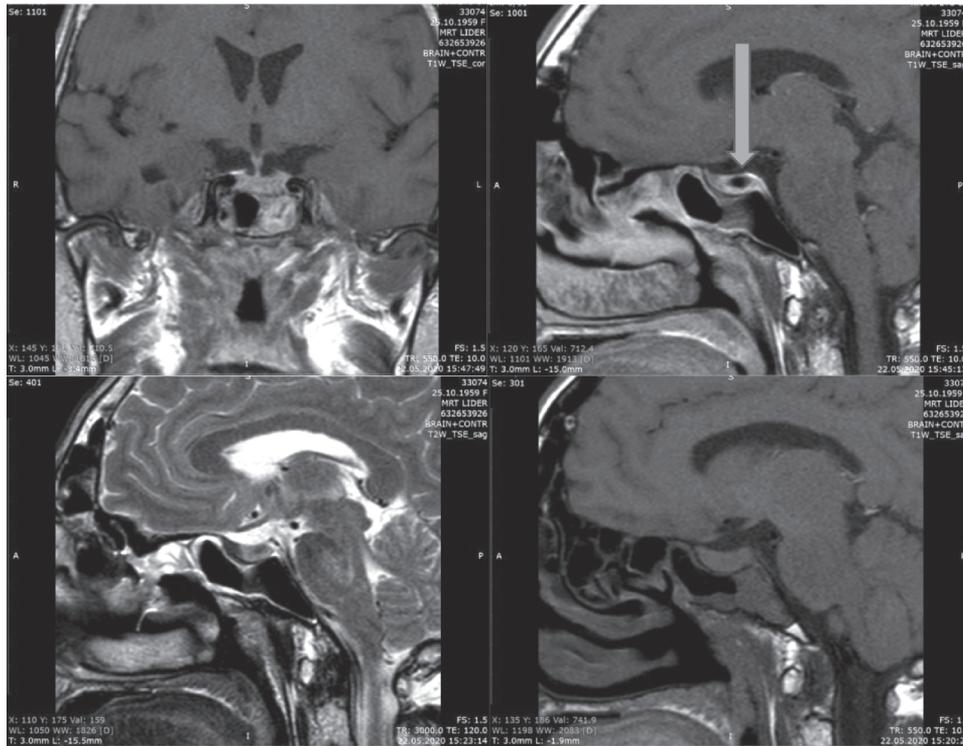


Рисунок 9 - МРТ головного мозга через 3 месяца после операции

Анализы гормонов крови через 3 месяца после операции, на фоне приема Сандостатина ЛАР:

- СТГ-7,95 нг/мл
- Пролактин 0,51 нг/мл
- ИФР-1 602,6 нг/мл

В послеоперационном периоде на фоне приема Сандостатина происходит нормализация уровней ИФР-1 и СТГ в течении первых 6-12 месяцев, поэтому необходимо следить за уровнем гормонов гипофиза, за функциональным статусом больных с АГ. Чтобы правильно оценивать качество жизни пациентов, с их согласия были заполнены шкалы Карновского и опросник (AcroQoL). При этом ан-

кету заполняла сама пациентка, без посторонней помощи и добровольно, но без указания своих данных, то есть в анонимной форме. Мы получили следующие результаты: согласно оценке функционального статуса больных с АГ (соматотропинома) по шкале Карновского у пациентки сохранена нормальная ежедневная активность; медицинская помощь не требуется; способна себя обслужить; не способна поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу. Функциональный статус пациентки по шкале Карновского - 70 баллов [27, 28, 29]. Опросник оценки качества жизни пациентов с акромегалией AcroQoL (См. таблицу 1.).

Таблица 1

Опросник качества жизни пациентов с акромегалией (AcroQoL) [32]

ШКАЛА 1. ФИЗИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ЗДОРОВЬЯ

*	Ответы	Всегда / полностью согласен	большую часть времени / умеренно согласен	Иногда / не согласен или не согласен	редко / умеренно не согласен	Никогда / полностью не согласен
1	Мои ноги слабые*				+	
2	Я впадаю в депрессию *			+		



3	У меня проблемы с выполнением моей обычной деятельности *			+		
4	Болезнь влияет на мою работу на работе или в моих обычных задачах *		+			
5	У меня болят суставы *		+			
6	Я обычно устаю *			+		
7	Я чувствую себя больным *	+				
8	Я чувствую слабость*	+				

Шкала 2. Психологический компонент здоровья / внешний вид

	Ответы	Всегда / полностью согласен	большую часть времени / умеренно согласен	Иногда / не согласен или не согласен	редко / умеренно не согласен	Никогда / полностью не согласен
1	Я чувствую себя ужасно **				+	
2	Я выгляжу ужасно на фотографиях **			+		
3	Я смотрю по-другому в зеркале **		+			
4	Некоторые части моего тела (нос, ноги, руки ...) слишком большие **	+				
5	У меня проблемы с тем, чтобы делать что-то своими руками, например, шить или обрабатывать инструменты				+	
6	Я храплю ночью **			+		
7	Мне трудно формулировать слова из-за размера моего языка **			+		

Шкала 3. Психологический компонент здоровья / Личные отношения

	Ответы	Всегда / полностью согласен	большую часть времени / умеренно согласен	Иногда / не согласен или не согласен	редко / умеренно не согласен	Никогда / полностью не согласен
1	Я очень часто не встречаюсь с друзьями из-за своей внешности ***			+		
2	Я стараюсь избегать общения			+		
3	Я чувствую себя отверженным людьми из-за моей болезни ***			+		
4	Люди смотрят на меня из-за моей внешности ***		+			
5	У меня проблемы с сексуальными отношениями			+		
6	Физические изменения, вызванные моей болезнью, управляют моей жизнью ***			+		
7	У меня небольшой сексуальный аппетит ***	+				

На каждый из 22 пунктов AcroQoL пациент должен отвечать по шкале Лайкерта от 1 до 5, измеряя либо частоту возникновения (всегда, в большинстве случаев, иногда, редко или никогда) или степень согласия с элементами (полностью согласен, умеренно согласен, согласен, не согласен, умеренно не согласен, полностью не согласен). Общий балл получается путем сложения результатов 22 пунктов по следующей формуле:

$$\left(\frac{(X) - 22}{(110 - 22)} \right) \times 100$$

где X - сумма ответов (от 1 до 5 для каждого ответа) (от минимума 22 худший QoL до 110 - лучший QoL).

В нашем клиническом случае общий результат составил 39,77 баллов из 110 баллов. Самым низким показателем оказался психологический компонент здоровья/личные отношения – 18 баллов, далее физический компонент здоровья 19 баллов,

психологический компонент здоровья/внешний вид составил 20 баллов,

Нужно помнить, что расчёт баллов по данному опроснику (AcroQoL) производится каждый год. Результаты опроса сравниваются с прошлогодними результатами и с результатами общей выборки пациентов с акромегалией при их наличии. В результате этого производится оценка эффективности, проводимой терапии с целью улучшения качества жизни пациента [33-35].

Обсуждение

Диагностика акромегалии основана на методах нейровизуализации, а также на выявлении внешних признаков заболевания, определении таких специфически биохимических маркеров, как СТГ, ИФР-1 и орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

Своевременная диагностика АГ в Республике Казахстан на сегодняшний день не представляет никаких сложностей, потому что во всех клиниках страны есть необходимые методы диагно-



стики этого заболевания. Но встречаются случаи поздней диагностика заболевания, одной из причин которых является недостаточная информированность врачей первичного звена о ранних симптомах АГ и акромегалии. Что касается лечения АГ, то очень важно правильно подобрать гормональную терапию в лечении акромегалии, потому что медикаментозная терапия является очень важным звеном в лечении заболевания. При недостаточной эффективности максимальных доз аналогов соматостатина, добавление каберголина может способствовать достижению ремиссии акромегалии. А в случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина необходимо следующее лечение: Пегвисомант, Пасиреотид и/или лучевая терапия. Основным методом лечения акромегалии является хирургический, представляющий собой очень сложную в техническом отношении проблему, которая связана в большинстве случаев с небольшими размерами соматотропином. Решить эту проблему может только высококвалифицированный и опытный хирург, обладающий всеми современными методами лечения, такими как: эндоскопическое оборудование и инструментарий, навигационная система, а также 3D эндоскопия, обеспечивающая безопасность и радикальность удаления опухоли.

Продолжительность жизни пациентов с акромегалией является важным и объективным критерием, характеризующим уровень диагностической, лечебной и организационной помощи больным. Ещё одним показателем уровня диагностической, лечебной и организационной помощи является качество жизни пациентов, потому что известно, что у больных с АГ в ближайшие

и отдаленные сроки после операции качество жизни всегда в той или иной степени ниже, чем у здоровых людей. Мы рекомендуем как можно шире использовать простые и универсальные шкалы Karnofsky, AcroQoL, QoL-AGHDA, CushinQoL и SF-36 для оценки эффективности проводимого лечения врачами всех звеньев.

Вывод: Акромегалия – это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, так как это заболевание полисимптомное, снижающее качество и продолжительность жизни пациентов. Выявить АГ у пациентов в Республике Казахстан на сегодняшний день не сложно, так как все клиники страны оснащены необходимым оборудованием. Но всё же встречаются единичные случаи, когда врачи первичного звена ставят диагноз акромегалия в поздней стадии болезни (через 3-5 лет от начала заболевания).

Лечение акромегалии – это сложная и трудоёмкая работа и требует от хирурга высокой квалификации, большого опыта, а также наличия современного оборудования. Хирургический метод лечения акромегалии является очень сложным, но эффективным методом, требующим особого подхода, большого опыта и знаний особенностей анатомии хиазмально-селлярной области.

Важным критерием оценки уровня диагностики и лечения больных с акромегалией наряду с продолжительностью жизни является также определение качества жизни пациентов, следовательно, необходимо шире использовать такие шкалы, как Karnofsky, AcroQoL и др. в лечебном процессе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asa S.L., Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors // *Annu. Rev. Pathol.* - 2009. - 4. - P. 97–126.
2. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2014. - 117(3). - P. 379–394.
3. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // *Cancer.* - 2004. - 101(3). - P. 613–619.
4. Asa S.L. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2008. - 132(8). - P. 1231–1240.
5. Burrow G.N., Wortzman G., Rewcastle N.B. et al. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series // *N. Engl. J. Med.* - 1981. - 304(3). - P. 156–158.
6. Saeger W., Honegger J. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas // *Endocr Pathol.* - 2016.



7. Inoshita N., Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments // *Brain Tumor Pathology*. - 2018.
8. Beatriz M., Lopes S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary // *Acta Neuropathol.* - 2017. - 134(4). – P. 521-535.
9. Thorner M.O. Hyperprolactinemia // *Comprehensive Clinical Endocrinology*. - 2002. - P. 73–84.
10. Serri O., Chik C.L., Ur E. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia // *CMAJ*. - 2003. – P. 575–581.
11. Thorner M.O., Vance M.L., Laws Jr. E.R. et al. The anterior pituitary // *Textbook of Endocrinology*. - 1998. - P. 249–340.
12. Kreutzer J., Vance M.L., Lopes M.B. et al. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - 86. – P. 4072–4077.
13. Vance M.L., Harris A.G. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the international multicenter acromegaly study group // *Arch. Intern. Med.* - 1991. - 151. – P. 1573–1578.
14. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* -2006. -91. –P. 85–92
15. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Астафьева Л.И. Хирургическое лечение аденом гипофиза // *Клинические рекомендации*. - 2014 г. – стр.12.
16. Б.А. Кадашев. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение // - *Монография*. -2007. - 368 с.
17. Калинин, П.Л. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околооселлярной локализации. // автореф. дис. доктора мед. наук. – М., 2009.
18. Katznelson L., Atkinson J., Cook D., et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. // *Endocrine practice*. - 2011. -Vol 17 (suppl 4).
19. Cappabianca P., Cavallo L.M., Colao A., et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures // *Minim Invasive Neurosurg.* -2002. -45. – P. 193–200.
20. Jho H.D., Carrau R.L. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients // *J Neurosurg.* - 1997. - 87. – P. 44-51.
21. Esposito D., Olsson D.S., Ragnarsson O., Buchfelder M., Skoglund T., Johannsson G. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management // *Pituitary*. - 2019. doi:10.1007/s11102-019-00960-0
22. Maiza J.C., Vezzosi D., Matta M. Long-term (Up to 18 Years) Effects on GH/IGF-1 Hypersecretion and Tumour Size of Primary Somatostatin Analogue (SSTa) Therapy in Patients With GH-secreting Pituitary Adenoma Responsive to SSTa // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2007. - 67(2). – P. 282-9.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Клинические рекомендации*. - 2014. – стр. 22.
24. Tutuncu Y. et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly // *Pituitary*. - 2012. - 15. – P. – 398-404.
25. Turner H.E., Thornton-Jones V.A., Wass J.A. Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. - 2004. - 61. – P. - 224–231.
26. Van der Lely A.J., Hutson R.K., Trainer P.J., et al. Longterm treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist // *Lancet*. - 2001. - 358. – P. 1754–1759.
27. Buchfelder M., van der Lely A-J, Biller B.M.K. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. // *European Journal of Endocrinology*. - 2018. - 179(6). – P. 419–427.
28. Greenberg M.S. *Handbook of Neurosurgery*. 8th edition // New York: Thieme. - 2016. – P. 742.
29. Melmed S., Colao A., Barkan A., et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2009. - 94. – P. 1509–1517.
30. Katznelson L., Atkinson J.L.D., Cook D.M., Ezzat S.Z., Hamrahium A.H., Miller K.K. Medical Guidelines for clinical practice 13 for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 UPDATE // *Endocrine Practice*. - 2011. - 17 (4).
31. Corica G., Ceraudo M. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions //

- Therapeutics and Clinical Risk Management. - 2020. - 16. – P. 379-391.
32. Badia X., Webb S.M. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) // Health and Quality of Life Outcomes. - 2004. - 13.
33. Жолдасбекова А.С., Калматаева Ж.А. Современные подходы к изучению качества жизни в медицине и кардиологии // Вестник КазНМУ. - 2016. 3. – стр. 1-6.
34. Мустафин Х.А., Рыскельдиев Н.А., Тельтаев Д.К., Нұрақай Н.А., Баймуханов Д.С. Новые достижения и перспективы диагностики и лечения аденом гипофиза и история развития хирургии селлярной области. // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2020. - 1(58). – стр. 60-63.
35. Melmed S., Casanueva F.F., Klibanski A., Bronstein M.D., Chanson P., Lamberts S.W., Strasburger C.J., Wass J.A., Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // Pituitary. - 2013. - 16. – P. 294–302.

Х.А. Мустафин¹, Д.К. Тельтаев¹, Н.А. Рыскельдиев¹, А.Ж. Доскалиев¹, Б.Б. Жетписбаев¹, Н.А. Нұрақай¹, Д.С. Баймуханов¹, Ж.Н. Амирбек¹, Н.И. Турсынов²

¹ «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

² Қарағанды медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан

ГИПОФИЗ АДЕНОМАСЫН ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ТРАНСНАЗАЛДЫ ЖОЛМЕН АЛЫП ТАСТАУ АРҚЫЛЫ АКРОМЕГАЛИЯНЫ ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

Гипофиздің аденомасы (АГ) диагнозы көбінесе аурудың басталуының кейінгі кезеңдерінде анықталып, ауруды емдеуді қиындатады.

Хирургиялық араласу - акромегалияны емдейтін негізгі әдіс, ал бастапқы терапияның ең үздік әдісі – СТГ деңгейін тез төмендететін, жүйке құрылымдарының декомпрессиясы (хиазм) және соматостатин аналогтарымен дәрілік терапияның тиімділігін арттыратын трансназальды трансфеноидальды эндоскопиялық жолымен ісікті алып тастау болып табылады. Соматотропиноманың тек 25% түрік ерінің аймағынан тыс шықпайды, бұл операция кезінде белгілі бір техникалық қиындықтар тудыратынын есте сақтау керек. Тәжірибелі нейрохирургтары бар мамандандырылған клиникаларда да бір операциядан кейін акромегалияны биохимиялық бақылауға қол жеткізген пациенттердің үлесі 50%-дан аспайды. Соматостатин аналогтары акромегалияны дәрі-дәрмекпен емдеуде жоғары тиімділік көрсетеді.

Ұсынылған клиникалық сипаттамасында, операциядан 3 айдан кейін 20 мг дозада Сандостатин-LAR (ұзақ әсер ететін соматостатин) препаратымен емделу кезінде пациенттің қанында СТГ қалыпты деңгейінде, ал ИФР-1 жоғары деңгейде болғаны байқалды. Бірақ соматостатин аналогтарының емдік әсері 3-12 ай ішінде пайда болатындығын ескерсек, дәрі-дәрмекпен ем әрі қарай жалғастырылады, бірақ дозаны реттеуге ұсыныс беріледі.

Сондай-ақ, операциядан кейінгі кезеңде науқастың өмір сүру сапасын талдау үшін біз алдымен акромегалиямен ауыратын науқастардың өмір сапасын бағалау үшін Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) сауалнамасын қолдандық.

Негізгі сөздер: гипофиз аденомасы (АГ), акромегалия, трансназальды трансфеноидты эндоскопиялық жолымен ісікті алып тастау.

HA. Mustafin¹, D.K. Teltayev¹, N.A. Ryskeldiyev¹, A.Zh. Doskaliyev¹, B.B. Zhetpisbayev¹, N.A. Nurakay¹, D.S. Baimukhanov¹, Zh.N. Amirbek¹, N.I. Tursynov²

¹ JSC "National Center for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

² Karagandy Medical University, Karagandy, Republic of Kazakhstan

ENDOSCOPIC TRANSNASAL RESECTION OF PITUITARY ADENOMA FOR ACROMEGALY TREATMENT. CASE REPORT

The diagnosis of pituitary adenoma (PA) often made in the later stages of the onset of the disease, which complicates the treatment of the disease.

Surgical intervention is the main treatment for acromegaly, and the best method of initial therapy is transnasal transsphenoidal endoscopic removal of the tumor, as it provides a more rapid decrease in the level of growth hormone (STH), decompression of the nerve structures (chiasm), and improves the effectiveness of drug therapy with somatostatin analogues.

It must be borne in mind that only 25% of somatotropinomas does not extend beyond the sella turcica, which presents certain technical difficulties during the operation. Even in specialized clinics with experienced neurosurgeons, the proportion of patients who achieved biochemical control of acromegaly after a single operation does not exceed 50%. Somatostatin analogs are highly effective in drug treatment of acromegaly.

In the presented clinical case, 3 months after the operation against the background of treatment with Sandostatin-LAR (long-term somatostatin) at a dose of 20 mg, a high level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was observed in the patient's blood at a normal level of STH. But taking into account that the therapeutic effect of the drug treatment with somatostatin analogues occurs within 3-12 months, the drug treatment is continued, but titration of the drug dose is recommended. Also, to analyze the quality of life of the patient in the postoperative period, we first experienced use of the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) to assess the quality of life of patients with acromegaly.

Keywords: pituitary adenoma (PA), acromegaly, transnasal transsphenoidal endoscopic resection.