

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.433-006-06:616.211-003.282-089
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-14-18

А. В. Полежаев^{1, 2}, В. Ю. Черebilло^{1, 2}, Д. В. Свистов¹, У. А. Цой²,
Д. В. Войцеховский¹

ТРАНССФЕНОИДАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАКТИНОМ

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оптимизировать методику трансназальной эндоскопической пластики ликворных фистул у больных с пролактиномами, у которых на фоне терапии агонистами дофамина возникла назальная ликворея. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Трансназальным эндоскопическим доступом оперированы 7 пациентов с пролактиномами. Проведено 9 операций, в том числе 2 – в связи с рецидивом ликвореи. В 2 случаях для пластики использовался Тахокомб и биоклей. В 7 – дополнительно к этому применялся фрагмент жировой ткани. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 5 пациентов ликворея была надежно купирована. У 2 пациентов, пластика которым выполнялась Тахокомбом и клеем, ликворея возобновилась. Им потребовались повторные операции с применением аутожировой ткани. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для точной локализации ликворной фистулы необходимо проведение компьютерно-томографической цистернографии. В качестве пластического материала целесообразно использовать Тахокомб и аутожировой фрагмент, фиксированный клеем. После операции рекомендуется отмена Каберголина на срок до 1 месяца.

Ключевые слова: пролактинома, агонисты дофамина, осложнение, назальная ликворея, транссфеноидальная хирургия, пластика ликворной фистулы

A. V. Polezhaev^{1, 2}, V. Yu. Cherebillo^{1, 2}, D. V. Svistov¹, U. A. Tsoy¹, D. V. Voitsekhovskiy¹

Transsphenoidal surgery of nasal liquorrhea as a complication after treatment of prolactinomas with drugs

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia;

² Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

The **OBJECTIVE** of the research is to optimize the method of transnasal endoscopic plasty of liquor fistulas in patients with prolactinomas, who got nasal liquorrhea against the background of treatment with dopamine agonists. **MATERIAL AND METHODS.** Transnasal endoscopic approach was performed in 7 cases with prolactinomas. There were 9 operations including 2 interventions caused by liquorrhea relapse. Plasty with Tachocomb and biological adhesives were used in 2 cases. The other 7 cases demanded additional use of an adipose tissue fragment. **RESULTS.** Complete arrest of liquorrhea was achieved in 5 cases. It resumed in 2 patients who had undergone plasty with Tachocomb and biological adhesives. They needed into the reoperations with use of autoadipose tissue. **CONCLUSION.** Using of CT-cisternography is necessary for revealing exact localization of liquor fistula. It is expedient to apply Tachocomb and a fragment of autoadipose tissue fixed with biological adhesives. Discontinuation of treatment with Cabergoline for a month is recommended after the operation.

Keywords: prolactinoma, dopamine agonists, complications, nasal liquorrhea, transsphenoidal surgery, plasty of liquor fistula

Введение. Пролактиномы, самые распространенные аденомы гипофиза, составляют около 60 % всех гормонально-активных опухолей и до 40 % от всех аденом гипофиза [1, 2]. Наиболее часто они встречаются у людей трудоспособного возраста (20–40 лет), преимущественно у женщин. За последние два десятилетия в связи с появлением новых лекарственных средств и накоплением клинического опыта были достигнуты значительные успехи в консервативном лечении. При использовании агонистов дофамина пролонгированного действия (Каберголин, Достинекс) в большинстве случаев возможно достичь нормализации уровня пролактина и умень-

шения размеров опухоли. Как правило, пациенты хорошо переносят длительный прием таких препаратов, количество побочных эффектов сводится к минимуму [3]. Поэтому на сегодняшний день консервативная терапия является методом выбора при лечении большинства пролактином и проводится, как правило, эндокринологами.

Однако в редких случаях лечение агонистами дофамина не приводит к желаемому результату. Это может быть следствием непереносимости препарата, отсутствия чувствительности опухоли к нему, кровоизлияния в опухоль и быстрого прогрессирования зрительных расстройств. Кроме того, у пациентов

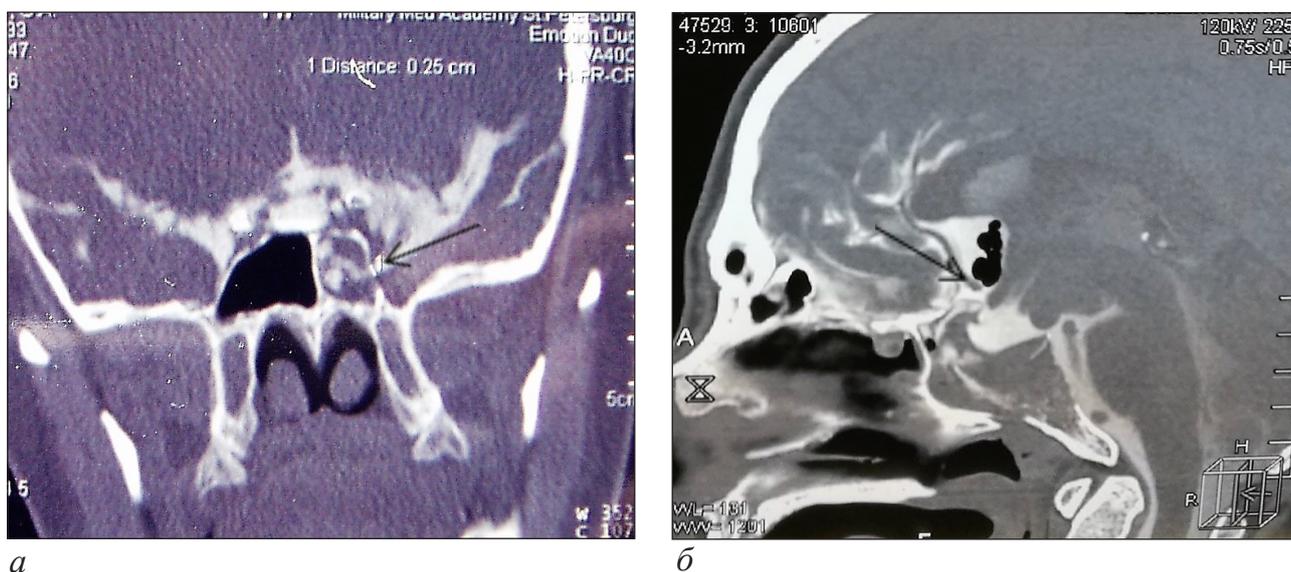


Рис. 1. КТ-цистернография: а – коронарная проекция, дефект боковой стенки клиновидной пазухи (стрелка); б – сагиттальная проекция, дефект в области верхней стенки клиновидной пазухи (стрелка)

с крупными опухолями на фоне приема Каберголина может появляться назальная ликворея, существенно повышающая риск развития внутричерепных инфекционно-воспалительных осложнений. Развитие ликвореи обусловлено тем, что при уменьшении размеров новообразования обнажаются участки костной деструкции турецкого седла и передней черепной ямки. В случае вовлечения в процесс диафрагмы седла и твердой мозговой оболочки возникает сообщение между полостью черепа и околоносовыми пазухами, что приводит к истечению ликвора [4, 5]. Учитывая исходный рост аденом из турецкого седла, в большинстве случаев появляется сообщение именно с клиновидной пазухой. Реже фистула может выявляться в области ситовидной пластинки с сообщением с клетками решетчатой кости [6]. В подобных случаях возникают показания к нейрохирургическому вмешательству, целью которого является герметизация ликворного свища и удаление доступных опухолевых масс [7–9].

Цель исследования – оптимизировать методику трансназальной эндоскопической пластики ликворных фистул и схему консервативного лечения пациентов с пролактиномами, у которых на фоне терапии агонистами дофамина возникла назальная ликворея.

Материал и методы. В период с 2005 по 2017 г. в клинике нейрохирургии ВМедА и НМИЦ им. В. А. Алмазова трансназальным доступом были оперированы 7 пациентов с назальной ликвореей, осложнившей консервативное лечение пролактином. Все пациенты, участвовавшие в клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). У них изначально были диагностированы макроаденомы гипофиза с уровнем пролактина от 32 500 до 165 000 мМЕ/л. До начала приема

Каберголина новообразования имели выраженный экстракеллярный рост: в 4 наблюдениях максимальный размер опухоли достигал 5 см, в 2 – 4 см, у 1 пациента – 3 см. Пациенты получали терапию Каберголином под динамическим наблюдением эндокринолога, средняя терапевтическая дозировка препарата при этом составила 1 мг/нед. На этом фоне во всех наблюдениях отмечался положительный эффект в виде существенного уменьшения опухолевой массы, значимого уменьшения уровня пролактина, улучшения зрительных функций.

Тем не менее все больные на различных этапах консервативного лечения отметили появление ликвореи. Временной промежутком от начала лечения агонистами дофамина до появления симптомов назальной ликвореи составил от 3 до 12 недель. Характер ликвореи в большинстве случаев был рецидивирующий. Пациентов сначала беспокоили скудные выделения из носа преимущественно в утреннее время, а через 2–3 недели после появления они становились более выраженными и наблюдались постоянно. Было отмечено, что уменьшение дозировки Каберголина приводило к снижению интенсивности или даже к исчезновению ликвореи. На фоне приема препарата в прежней дозировке ликворея усугублялась.

Алгоритм предоперационного обследования включал в себя:

- 1) исследование гормонального фона (определение в крови пролактина, макропролактина, ТТГ, свободных Т3 и Т4, АКТГ, СТГ, ИФР-1, ЛГ, ФСГ);

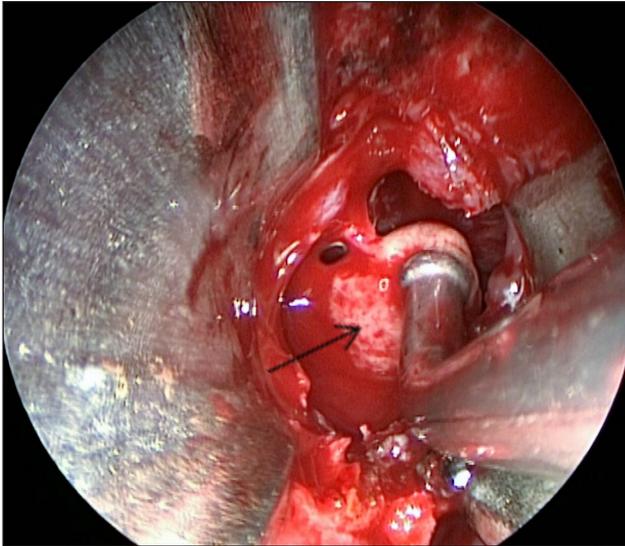
- 2) офтальмологическое исследование с обязательным выполнением периметрии;

- 3) магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и хиазмально-селлярной области с внутривенным введением контрастирующего вещества;

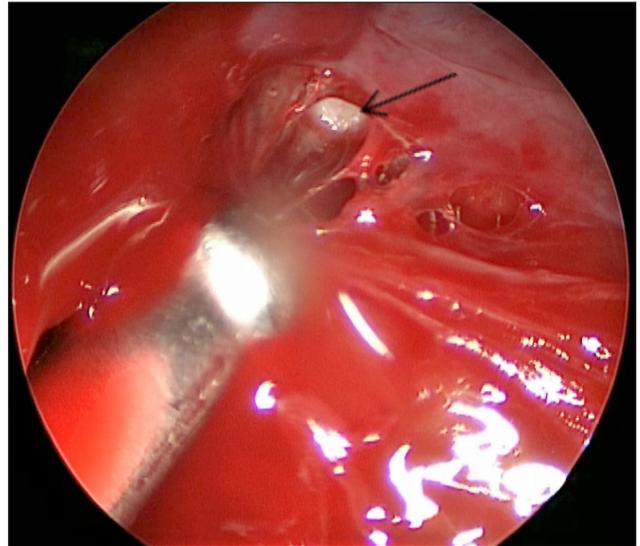
- 4) компьютерно-томографическую (КТ) цистернографию с введением эндолумбально 10–12 мл водорастворимого контрастного вещества (Омнипак, Ультравист).

В 6 случаях при КТ-цистернографии была выявлена ликворная фистула в клиновидной пазухе (рис. 1, а), и лишь в 1 – в области ситовидной пластинки и задних клеток решетчатой кости (рис. 1, б).

Всего проведено 9 хирургических вмешательств, так как 2 из 7 больных перенесли повторные операции в связи с реци-

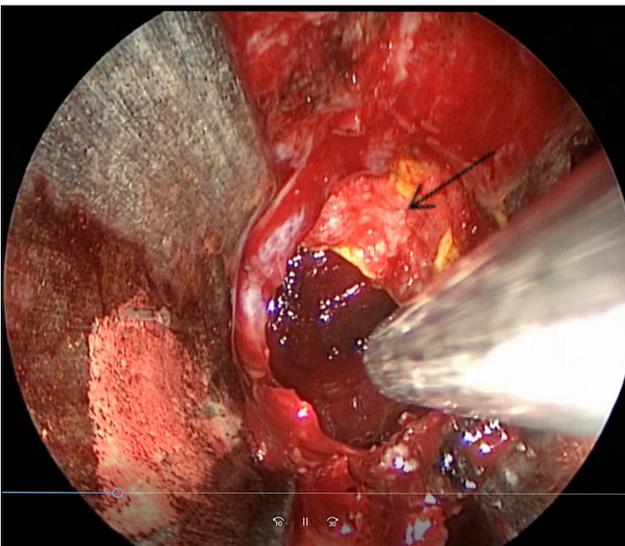


а

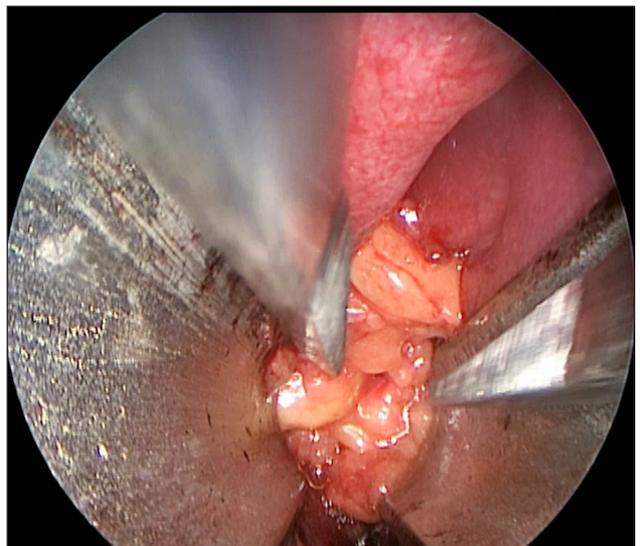


б

Рис. 2. Удаление пролактиномы: а – удаление опухоли из клиновидной пазухи; б – визуализация ликворной фистулы (стрелка) в области дна турецкого седла



а



б

Рис. 3. Пластика дна турецкого седла: а – Тахокомб (стрелка); б – жировым лоскутом

дивом ликвореи. Операции проходили под общей многокомпонентной анестезией с интубацией трахеи. Во всех случаях операции выполнялись с использованием эндоскопического видеомониторинга (жесткие эндоскопы фирмы *Karl Storz* диаметром 4 мм с углом направления наблюдения 0, 30, 45°). У 6 пациентов с верифицированной фистулой в клиновидной пазухе использовался эндоскопический эндоназальный транс-сфеноидальный доступ, у 1 больного с дефектом в ситовидной пластинке был применен эндоскопический трансэтмоидальный подход.

В ходе оперативных вмешательств во всех случаях сначала выполнялся тщательный эндоскопический осмотр полости клиновидной пазухи с целью идентификации опухоли и ликворного свища. При обнаружении опухолевой ткани, доступной для безопасной резекции, она аккуратно удалялась с использованием традиционного гипофизарного

микроинструментария в пределах интактных анатомических структур (*рис. 2, а*).

Те части пролактиномы, которые инфильтрировали полость кавернозных синусов, имели выраженный экстракеллярный рост и фиброзную строму, не подлежали удалению ввиду высокого риска повреждения внутренних сонных артерий и хиазмы. Далее с помощью эндоскопов с различным углом обзора тщательно осматривалась вся полость пазухи и турецкого седла, идентифицировалась ликворная фистула (*рис. 2, б*) и выполнялась герметизация свищевого хода. Из 9 выполненных операций в 2 случаях в качестве пластического материала использовался только Тахокомб (*рис. 3, а*) совместно с одним из клеев (*Дурасил, Тиссукол, Ивисел*). В 7 вмешательствах дополнительно к этому применялся фрагмент жировой ткани, взятый у пациента с передней брюшной стенки и фиксированный клеем (*рис. 3, б*).



Рис. 4. МРТ пациента с пролактиномой: а – до начала терапии Каберголином; б – через 3 месяца после начала терапии. Смещение левой ВСА в клиновидную пазуху (стрелка)

Результаты. В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов был достигнут положительный эффект в виде купирования ликвореи, а также уменьшения уровня пролактина в крови. Пациенты были выписаны из стационара на 3–15-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии. При контрольной МРТ, проведенной через 2–3 месяца, отмечалось уменьшение размеров опухоли, отсутствие признаков скопления ликвора в околоносовых пазухах.

Однако в связи с сохраняющейся гиперпролактинемией, все пациенты в дальнейшем были вынуждены продолжить принимать Каберголин. На этом фоне у 2 пациентов, пластика которым выполнялась без применения жировой клетчатки, через 2 и 3 месяца после операции вновь рецидивировала ликворея. Она сначала также носила рецидивирующий характер, а затем стала постоянной. Этим пациентам потребовалось стационарное лечение с установкой люмбального дренажа сроком на 5–7 дней. Однако, несмотря на проводимые мероприятия, купировать ликворею не удалось. В обоих случаях потребовалось проведение повторных трансфеноидальных вмешательств, при которых была выполнена пластика с использованием фрагментов жировой ткани. Обоим пациентам в послеоперационном периоде были установлены люмбальные дренажи сроком на 3–5 суток для профилактики рецидива, а также временно на 1 месяц Каберголин был отменен. В дальнейшем у них ликворея не наблюдалась, несмотря на проводимое лечение агонистами дофамина по стандартной схеме.

Обсуждение. Как правило, назальная ликворея появляется при консервативном лечении

крупных и инвазивных пролактином, разрушающих структуры турецкого седла и передней черепной ямки [10]. Такие опухоли обычно прорастают в кавернозные синусы, могут распространяться в сторону площадки клиновидной кости, височных долей и ствола мозга (рис. 4, а).

Консервативное лечение приводит к быстрому уменьшению объема опухолевой ткани, изменению топографии нормальных анатомических структур, вовлеченных в строму опухоли, смещению внутренних сонных артерий (ВСА) и хиазмы зрительных нервов в сторону клиновидной пазухи (рис. 4, б). В такой ситуации радикальное удаление пролактином является технически невыполнимым и достаточно опасным в связи с высоким риском повреждения важных нейроваскулярных структур. Повреждение внутренней сонной артерии во время аденомэктомии может привести к профузному кровотечению и необходимости проведения неотложного внутрисосудистого вмешательства [11].

В связи с этим при появлении назальной ликвореи основной целью оперативного вмешательства должно являться не радикальное удаление аденомы, а безопасное уменьшение доступных опухолевых масс (расположенных, как правило, инфра- и эндоселлярно), точная идентификация ликворной фистулы и надежное закрытие выявленного дефекта.

Вопрос о методе пластики является достаточно дискуссионным, а число литературных источников, посвященных этой тематике, крайне мало [12]. Описаны варианты применения различных видов клея, Тахокомба, мукопериостальных лоскутов, костных фрагментов носовой перегородки, жировых и мышечно-фасциальных лоскутов в раз-

личных сочетаниях [13, 14]. Учитывая результаты проведенных нами операций, можно сказать, что применение только клеевых композиций и Тахокомба является недостаточным. Это можно объяснить тем, что данные компоненты достаточно быстро (в течение 3–5 недель) рассасываются и отторгаются. При дальнейшем лечении Каберголином и уменьшении опухолевого узла снова возникают условия для образования свищевых ходов и рецидива назальной ликвореи. В такой ситуации использование для пластики жировой клетчатки, взятой у пациента с передней брюшной стенки, является оптимальным вариантом для герметизации клиновидной пазухи.

Выводы. 1. Для точного определения локализации дефекта основания черепа и ликворной фистулы в предоперационном периоде необходимо проведение КТ-цистернографии.

2. Назальная ликворея, возникшая как осложнение консервативного лечения пролактином, может быть надежно купирована путем эндоскопической трансназальной пластики с применением комбинации Тахокомба и аутожирового фрагмента, фиксированного биоклеем. Использование собственной жировой ткани способствует возникновению рубцовых сращений в полости пазухи, что особенно важно у пациентов, сохраняющих прием Каберголина, при дальнейшем уменьшении опухолевой массы.

3. Целесообразна отмена или уменьшение дозировки Каберголина в послеоперационном периоде на срок до 1 месяца, что должно способствовать быстрому заживлению фистулы в области пластики и снижению угрозы рецидива ликвореи.

Конфликт интересов/Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Осложнения лечения макропролактином агонистами дофамина / Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев, М. А. Кутин, П. Л. Калинин // *Вопр. нейрохир.* 2011. № 75 (2). С. 41–50. [Astaf'eva L. I., Kadashev B. A., Kutin M. A., Kalinin P. L. Oslozhneniya lecheniya makroprolaktinom agonistami dofamina // *Voprosy Neurokhirurgii.* 2011. № 75 (2). P. 41–50].
- Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactin mass: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 2004. № 89 (4). P. 1704–1711. URL: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030979> (дата обращения 15.05.2018).
- Tirosh A., Shimon I. Management of macroprolactinomas // *Clin. Diabetes and Endocrinology.* 2015. № 1 (5). URL: <https://doi.org/10.1186/s40842-015-0006-4> (дата обращения 15.05.2018).
- Cappabianca P., Loderi S., Felisati G. et al. Cabergoline-induced CSF rhinorrhea in patients with macroprolactinoma. Report of three cases // *J. Endocrinol. Invest.* 2001. № 24 (3). P. 183–187. URL: <https://doi.org/10.1007/BF03343840> (дата обращения 15.05.2018).
- Honegger J. B., Psaras T., Petrick M. et al. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea in untreated macroprolactinoma – an indication for primary surgical therapy // *Zentralbl. Neurochir.* 2006. № 67 (3). P. 149–154. URL: <https://doi.org/10.1055/s-2006-942145> (дата обращения 15.05.2018).
- Анатомия трансфеноидального трансспертального доступа / А. В. Полежаев, В. Ю. Черемилло, В. Р. Гофман, А. И. Гайворонский // *Сб. лекций по актуальным вопр. нейрохир.* СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. С. 141–164. [Polezhaev A. V., Cherebillo V. Yu., Gofman V. R., Gaivoronskii A. I. Anatomiya transsfenoidal'nogo transseptal'nogo dostupa / *Sbornik lektzii po aktual'nym voprosam neurokhirurgii.* SPb.: ELBI-SPb., 2008. P. 141–164].
- Показания к хирургическому лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза / П. Л. Калинин, Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев, Д. Б. Исмаилов // *Вопр. нейрохир.* 2017. № 81 (5). С. 117–123. [Kalinin P. L., Astaf'eva L. I., Kadashev B. A., Ismailov D. B. Pokazaniya k khirurgicheskomu lecheniyu prolaktin-sekretiruyushchikh adenom gipofiza // *Voprosy Neurokhirurgii.* 2017. № 81 (5). P. 117–123].
- Черемилло В. Ю., Полежаев А. В., Гофман В. Р. Современные аспекты эндоскопической трансфеноидальной хирургии опухолей гипофиза // *Сб. лекций по актуальным вопр. нейрохир.* СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. С. 165–180. [Cherebillo V. Yu., Polezhaev A. V., Gofman V. R. Sovremennyye aspekty endoskopicheskoi transsfenoidal'noi khirurgii opukholei gipofiza / *Sbornik lektzii po aktual'nym voprosam neurokhirurgii.* SPb.: ELBI-SPb., 2008. P. 165–180].
- Smith T. R., Hulou V. V., Huang K. T. et al. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas // *J. Clin. Neurosci.* 2015. № 22 (11). P. 1785–1791. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.06.001> (дата обращения 15.05.2018).
- Netea-Maier R. T., van Lindert E. J., Timmers H. et al. Cerebrospinal fluid leakage as complication of treatment with cabergoline for macroprolactinomas cases // *J. Endocrinol. Invest.* 2006. № 29 (11). P. 1001–1005. URL: <https://doi.org/10.1007/BF03349214> (дата обращения 15.05.2018).
- Лечебная тактика при ятрогенном повреждении магистральных артерий в трансназальной хирургии опухолей гипофиза / А. В. Полежаев, В. Ю. Черемилло, А. В. Савелло, Д. В. Свистов // *Вестн. хир.* 2008. № 167 (6). С. 71–76. [Polezhaev A. V., Cherebillo V. Yu., Savello A. V., Svistov D. V. Lechebnaya taktika pri yatrogenom povrezhdenii magistral'nykh arterii v transnazal'noi khirurgii opukholei gipofiza // *Vestnik khirurgii.* 2008. № 167 (6). P. 71–76].
- Leong K. S., Foy P. M., Swift A. C. et al. CSF rhinorrhoea following treatment with dopamine agonists for massive invasive prolactinomas // *Clin. Endocrinol.* 2000. № 52 (1). P. 43–49. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00901.x> (дата обращения 15.05.2018).
- Lam G., Mehta V., Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature // *Neurosurg. Focus.* 2012. № 32 (6). P. E2. URL: <https://doi.org/10.3171/2012.4.focus1268> (дата обращения 15.05.2018).
- Little A. S. Repair of cerebrospinal fluid fistula from an invasive skull base prolactinoma using a septal mucosal vascularized flap: technical case report // *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.* 2013. № 74, suppl. 1. P. 50–53. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331386> (дата обращения 15.05.2018).

Поступила в редакцию 01.04.2018 г.

Сведения об авторах:

Полежаев Андрей Владимирович* (e-mail: polezhaev@mail.ru), канд. мед. наук, доцент, преподаватель кафедры нейрохирургии; Черемилло Владислав Юрьевич* (e-mail: cherebillo@mail.ru), д-р мед. наук, профессор, врач-нейрохирург клиники нейрохирургии; Свистов Дмитрий Владимирович* (e-mail: dsvsvistov@mail.ru), канд. мед. наук, доцент, начальник кафедры и клиники нейрохирургии; Цой Ульяна Александровна** (e-mail: utsoi@mail.ru), канд. мед. наук, заведующая НИЛ нейроэндокринологии Института эндокринологии; Войцеховский Дмитрий Владимирович* (e-mail: doctor070707@mail.ru), старший ординатор клиники нейрохирургии; * Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; **Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.