

Раннее послеоперационное определение уровня гормона роста для прогнозирования результатов хирургического лечения при акромегалии

А.И. Циберкин, У.А. Цой, В.Ю. Черebilло, А.В. Полежаев, Н.В. Курицына, А.А. Пальцев, А.В. Алхазивили, Е.Н. Гринева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Изучение возможности использования базального уровня гормона роста (ГР) через 24 ч после операции для прогнозирования результатов хирургического лечения акромегалии.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включили 45 пациентов с впервые выявленной акромегалией. Степень параселлярного роста аденомы гипофиза оценивали на предоперационной магнитно-резонансной томографии хиазмально-селлярной области с использованием классификации Knosp. Все больные перенесли трансфеноидальную аденомэктомию, выполненную одним нейрохирургом. Через 24 ч после операции определяли базальный уровень ГР. Оценку эффективности хирургического лечения акромегалии проводили через 12 мес.

Результаты. Через 12 мес после трансфеноидальной аденомэктомии ремиссия акромегалии достигнута у 19 (42%) из 45 пациентов. Прогностическая значимость таких параметров, как размер аденомы и характер параселлярного роста, оказалась невысокой: наличие микроаденомы гипофиза показало низкую чувствительность (31,6%), а Knosp Grade 0–2 – низкую специфичность (38,5%) в отношении развития ремиссии акромегалии. Значение базального уровня ГР через 24 ч после операции <1,30 нг/мл оказалось оптимальной точкой разделения в отношении прогноза ремиссии акромегалии с чувствительностью 96,2% (95% доверительный интервал 81,1–99,8%) и специфичностью 84,2% (95% доверительный интервал 62,4–94,4%).

Заключение. В исследовании продемонстрирована возможность использования определения ГР через 24 ч после операции как предиктора ремиссии акромегалии. Уровень ГР <1,30 нг/мл через 24 ч после операции имеет большую прогностическую значимость по сравнению с наличием микроаденомы гипофиза и Knosp Grade 0–2 в отношении прогнозирования ремиссии акромегалии. Для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие исследования с большим числом наблюдений.

Ключевые слова: гормон роста, акромегалия, инсулиноподобный фактор роста-1, ремиссия акромегалии.

Для цитирования: Циберкин А.И., Цой У.А., Черebilло В.Ю. и др. Раннее послеоперационное определение уровня гормона роста для прогнозирования результатов хирургического лечения при акромегалии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (10): 48–53. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000490

Early postoperative measurement of growth hormone level for prognosis of surgical outcomes in acromegaly

A.I. Tsiberkin, U.A. Tsoy, V.Yu. Cherebillo, A.V. Polezhaev, N.V. Kuritsyna, A.A. Paltsev, A.V. Alkhazishvili, E.N. Grineva

Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Aim. To investigate the value of 24 hours post-surgery measurement of growth hormone (GH) level for prognosis of surgical outcomes in acromegaly.

Materials and methods. A prospective cohort study included 45 patients with newly diagnosed acromegaly. The degree of parasellar extension was measured on the preoperative sellar magnetic resonance imaging according to the Knosp's classification. All patients underwent a transsphenoid adenectomy performed by one neurosurgeon. Basal GH level was measured at 24 hours after surgery. The efficacy of transsphenoidal adenectomy evaluated at 12 months after surgery.

Results. Acromegaly remission was achieved in 19 (42%) of 45 patients at 12 months after surgery. Pituitary microadenomas and the absence of paracellular invasion, corresponding to Knosp Grade 0–2, had low prognostic value for long-term remission due to low sensitivity (31.6%) and low specificity (38.5%), respectively. The highest prognostic value for acromegaly remission was showed for 24 hours post-surgery GH level with cut-off <1.30 ng/ml with sensitivity of 96.2% (95% confidence interval 81.1–99.8%) and specificity of 84.2% (95% confidence interval 62.4–94.4%).

Conclusion. The study demonstrated the possibility of using GH level at 24 after surgery as a predictor for acromegaly remission. GH level <1.30 ng/ml at 24 hours after surgery showed better predictive value for long-term remission compared with the presence of microadenomas and Knosp Grade 0–2. The absence of decrease of GH level on the first day after surgery may serve as a reason for more close monitoring of patients in the postoperative period. Further studies in a larger number of observers are required to confirm our findings.

Keywords: growth hormone, acromegaly, remission of acromegaly, insulin-like growth factor-1.

For citation: Tsiberkin A.I., Tsoy U.A., Cherebillo V. Yu., et al. Early postoperative measurement of growth hormone level for prognosis of surgical outcomes in acromegaly. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (10): 48–53. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000490

ГР – гормон роста
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная тест

ТСА – трансфеноидальная аденомэктомию
ХСО – хиазмально-селлярная область
Me – медиана

Введение

Методом выбора при лечении пациентов с акромегалией является трансфеноидальная аденомэктомия (ТСА), при неэффективности которой может быть использована медикаментозная и лучевая терапия [1]. Сохранение персистенции акромегалии в послеоперационном периоде ассоциировано со снижением качества и продолжительности жизни пациентов из-за большого количества системных проявлений заболевания [2]. Биохимическая активность акромегалии сохраняется у 1/3 пациентов, несмотря на представление о тотальном характере операции [3]. Важным является выделение периоперационных предикторов, позволяющих прогнозировать результаты хирургического лечения акромегалии на ранних сроках, что в перспективе может привести к более своевременному выполнению последующих медицинских вмешательств. Традиционными факторами риска персистенции акромегалии после ТСА считаются молодой возраст пациентов, мужской пол, исходный базальный уровень гормона роста (ГР) >40 нг/мл, наличие макроаденомы гипофиза и ее инвазия в кавернозный синус, однако отсутствуют убедительные данные об их высокой прогностической значимости [4, 5]. Современные клинические рекомендации предусматривают проведение лабораторного обследования через 12 нед после операции для оценки ее эффективности [2, 6]. Вместе с тем в литературе обсуждается вопрос информативности определения уровня ГР в раннем послеоперационном периоде с целью прогнозирования исходов хирургического лечения акромегалии [2, 6, 7]. В ряде исследований показано, что низкий уровень ГР в ранние сроки после операции может использоваться как предиктор ремиссии акромегалии, однако оптимальное время забора крови и пороговое значение показателя на настоящий момент окончательно не определены [8–12].

Цель исследования – оценить информативность уровня ГР через 24 ч после операции для прогнозирования результатов хирургического лечения акромегалии в сравнении с характеристиками аденомы гипофиза по данным предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) хиазмально-селлярной области (ХСО).

Материалы и методы

В когортное проспективное наблюдательное исследование включали пациентов с верифицированным диагнозом акромегалии, направленных на нейрохирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2016 по 2018 г.

Сведения об авторах:

Цой Ульяна Александровна – к.м.н., зав. НИЛ нейроэндокринологии. ORCID: 0000-0003-4013-4831

Чербилло Владислав Юрьевич – д.м.н., проф., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии №6. ORCID: 0000-0001-6803-9954

Полежаев Андрей Владимирович – к.м.н., науч. сотр. НИЛ нейроэндокринологии. ORCID: 0000-0001-9450-1516

Курицына Наталья Валерьевна – врач-эндокринолог ЛПК-1. ORCID: 0000-0003-1337-1719

Пальцев Артем Александрович – к.м.н., зав. отд-нием нейрохирургии №6. ORCID: 0000-0002-9966-2965

Алхазнивили Александр Владимирович – аспирант каф. лучевой диагностики и медицинской визуализации, врач-рентгенолог детского ЛПК. ORCID: 0000-0002-7250-6786

Гринева Елена Николаевна – д.м.н., проф., дир. Института эндокринологии. ORCID: 0000-0003-0042-7680

Критерии включения: верифицированный диагноз акромегалии, возраст старше 18 лет и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: наличие операции или лучевой терапии ХСО в анамнезе и текущее лечение аналогами соматостатина или агонистами дофамина.

Диагноз акромегалии устанавливался на основании характерной клинической карты, значения инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), превышающего референсный диапазон для данного пола и возраста, отсутствия снижения ГР в оральном глюкозо-толерантном тесте – ОГТТ (прием 75 г глюкозы с забором крови на 0, 30, 60, 90, 120 мин) <1,0 нг/мл и наличия аденомы гипофиза по данным МРТ ХСО.

У всех пациентов определяли предоперационный базальный уровень ГР и ИФР-1. Уровень ИФР-1 в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом (Osteia IGF-1, IDS Ltd., Boldon, U.K.); единицы измерения – нг/мл; референсный диапазон: 18–20 лет: 141–483, 21–25 лет: 116–358, 26–30 лет: 117–329, 31–35 лет: 115–307, 36–40 лет: 109–284, 41–45 лет: 101–267, 46–50 лет: 94–252, 51–55 лет: 87–238, 56–60 лет: 81–225, 61–65 лет: 75–212, 66–70 лет: 69–200, 71–75 лет: 64–188, 76–80 лет: 59–177, 81–85 лет: 55–166. Для определения концентрации ГР в сыворотке крови использовали электрохемилюминесцентный метод (ECLIA, Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), единицы измерения – нг/мл, диапазон измерений: 0,03–50,00 нг/мл.

Для выявления и описания аденомы гипофиза выполняли МРТ ХСО с контрастированием на томографе Magnetom Trio A Tim 3,0 Тесла (SIEMENS, Германия). В качестве контрастирующего вещества использовали гадобутрол (Гадовист, Bayer Pharma AG, Германия) по 7,5 мл. Микроаденомой считали образование гипофиза с максимальным диаметром <10 мм, макроаденомой – ≥10 мм. Степень инвазии соматотропиномы в параселлярном направлении оценивали на основании классификации Knosp [13]. Согласно данной классификации Grade 0 соответствуют интраселлярно расположенные опухоли без инвазии в полость кавернозного синуса. При Grade 1 опухоли прорастают до интракаротидной линии. При Grade 2 опухоли распространяются до уровня латерального края внутренней сонной артерии. Прорастание опухоли латеральной каротидной линии соответствует Grade 3. При дальнейшем распространении и полном окружении внутренней сонной артерии опухолью состояние расценивали как Grade 4. Под инвазивным характером роста аденомы гипофиза подразумевается Knosp Grade 3–4 [13].

Все пациенты перенесли ТСА, выполненную одним нейрохирургом. Через 24 ч после операции натошак производили забор крови для определения базального уровня ГР. Обследование на предмет эффективности хирургического лечения выполняли через 3 мес, после чего пациентов продолжали наблюдать с последующим контролем лабораторных показателей в динамике не менее 12 мес. Под биохимической ремиссией акромегалии принимали значения ГР и ИФР-1, соответствующие критериям Acromegaly Consensus Group 2010 г.: нормализация уровня ИФР-1 соответственно референсному диапазону для данного пола и возраста, наряду с базальным уровнем ГР <1,0 нг/мл и/или подавлением уровня ГР в ОГТТ с 75 г глюкозы <0,4 нг/мл.

Контактная информация:

Циберкин Александр Иванович – врач-эндокринолог, мл. науч. сотр. НИЛ нейроэндокринологии. Тел.: +7(911)039-83-79; e-mail: tsibern1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6587-4313

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов (n=45)

	Me	25Q–75Q
Возраст, лет	53,0	43,0–58,0
Длительность заболевания, годы	6,0	3,0–8,0
Уровень ГР, нг/мл	12,3	7,1–25,0
ИФР-1 _{пациента} /ИФР-1 _{ULN} , нг/мл	2,6	2,0–3,3
Размер аденомы гипофиза, мм	17,5	13,0–23,0
Микроаденомы, n (%)	8 (18)	
Макроаденомы, n (%)	37 (82)	
Knosp Grade, n (%)		
0	6 (13)	
1	10 (22)	
2	16 (36)	
3	8 (18)	
4	5 (11)	

Примечание. 25Q–75Q – 25 и 75-й перцентили, ULN – верхняя граница референсного диапазона.

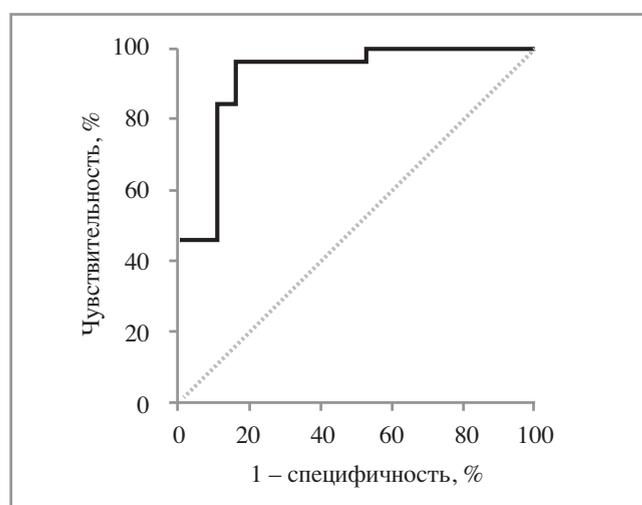


Рис. 1. ROC-кривая для прогноза ремиссии акромегалии на основании уровня ГР через 24 ч после операции.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) и SPSS 17.0 (IBM, Armonkny, NY, USA). Непрерывные данные представляли в виде медианы (*Me*) и квартилей при отсутствии нормального распределения. Достоверность различий оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса в случае биномиальных данных, критерия Манна–Уитни для непрерывных данных. Потенциальные предикторы оценивали при помощи логистической регрессии, ROC-анализа, в качестве зависимой переменной выступала ремиссия акромегалии после хирургического лечения (рис. 1). Статистически значимыми считали различия, выявленные при значениях $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В исследование включили 45 пациентов (35 женщин и 10 мужчин) с верифицированным диагнозом акромегалии. *Me* возраста составила 53,0 года (42,0; 58,0), а период времени

от возникновения симптомов до установления диагноза – 6,0 лет (3,0; 8,0). Предоперационный уровень ИФР-1 превышал верхнюю границу гендерно-возрастного референсного значения в 2,6 раза (2,0; 3,3). *Me* базального уровня ГР до операции – 12,3 нг/мл (7,1; 25,0). У 8 (17,8%) пациентов выявлена микроаденома гипофиза, у 37 (82,2%) – макроаденома. При анализе параселлярного роста с использованием классификации Knosp Grade 0 соответствовали 6 (13,3%) пациентов, Grade 1 – 10 (22,2%), Grade 2 – 16 (35,6%), Grade 3 – 8 (17,8%) и Grade 4 – 5 (11,1%). Таким образом, у 13 (29%) пациентов рост аденомы носил инвазивный характер, соответствующий Grade 3–4 по классификации Knosp. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Через 12 мес после операции критериям ремиссии акромегалии 2010 г. соответствовали 19 (42,2%) из 45 пациентов. У 6 (75,0%) из 8 пациентов с микроаденомами хирургическое лечение оказалось успешным. Среди пациентов с макроаденомами гипофиза ТСА привела к биохимической ремиссии у 13 (35,1%) из 37 пациентов.

Для дальнейшего анализа пациенты разделены на две группы: с ремиссией акромегалии и персистенцией заболевания. Сравнительная характеристика обеих групп пациентов представлена в табл. 2. Пациенты с ремиссией акромегалии имели меньший размер аденомы гипофиза (*Me*: 15,0 мм vs 18,0 мм, $p=0,025$) по сравнению с группой персистенции акромегалии. Тем не менее значимость наличия микроаденомы гипофиза для прогнозирования последующей ремиссии акромегалии оказалась низкой: чувствительность 31,6%, специфичность 75,2%. Пациенты с ремиссией акромегалии значимо старше (*Me*: 56,0 года vs 48,5 года, $p=0,010$). Достоверных различий в гендерном соотношении между группами ремиссии и персистенции акромегалии после операции не получено: мужчины в группе ремиссии 4/10 (40%) vs персистенции 15/35 (42%), $p=0,812$. Исходные базальные уровни ГР и ИФР-1 также достоверно не отличались у пациентов с ремиссией и персистенцией акромегалии (см. табл. 2).

При оценке результатов хирургического лечения у пациентов с акромегалией в зависимости от степени параселлярного роста опухоли продемонстрирована более высокая частота ремиссии среди пациентов с низкой градацией по Knosp. Достигли ремиссии 16 (50,0%) из 32 пациентов с Grade 0–2, тогда как при Grade 3–4 ремиссия имела место

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с ремиссией и персистенцией акромегалии

	Ремиссия (n=19)	Персистенция (n=26)	p-value
Возраст, лет	56,0 (39,0; 64,0)	48,5 (31,0; 56,0)	0,010
Длительность заболевания, годы	6,0 (4,0; 9,0)	5,0 (3,0; 7,0)	0,115
Уровень ГР, нг/мл	8,6 (4,4; 23,7)	13,4 (7,6; 38,9)	0,192
ИФР-1 _{пациента} /ИФР-1 _{ULN} , нг/мл	2,8 (2,0; 3,9)	2,7 (2,0; 3,2)	0,819
Размер аденомы гипофиза, мм	15,0 (4,4; 23,7)	18,0 (16,0; 25,0)	0,025
Макроаденомы гипофиза, n (%)	13 (68)	24 (92)	0,038
Knosp Grade 3–4, n (%)	3 (15)	10 (38)	0,075

Примечание. Достоверность различий оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса в случае бинарных данных, критерия Манна–Уитни для непрерывных данных. Статистически значимыми считали различия, выявленные при значении $p < 0,05$.

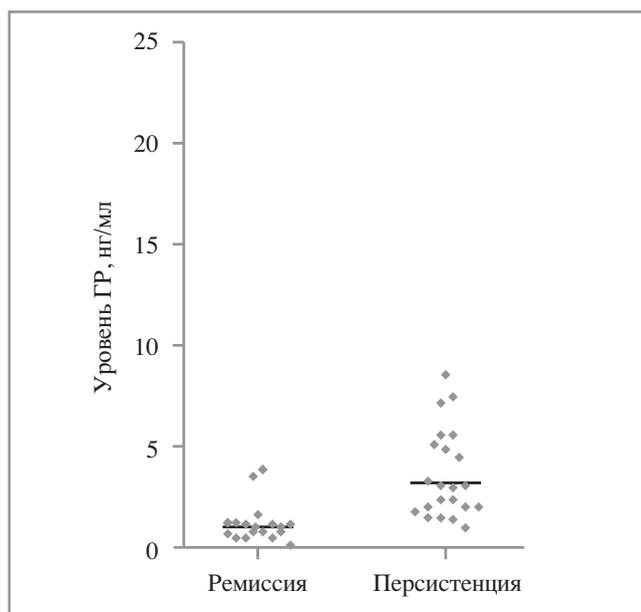


Рис. 2. Уровень ГР через 24 ч после операции в группах ремиссии и персистенции акромегалии.

только у 3 (23,0%) из 13. Таким образом, отсутствие инвазивного роста в параселлярном направлении (Grade 0–2) позволяло предположить развитие ремиссии акромегалии после ТСА. Однако при высокой чувствительности этого параметра – 84,2% – его специфичность оказалась низкой – 38,5%.

У всех пациентов зафиксировано снижение уровня ГР через 24 ч после операции по сравнению с исходным уровнем. Показатель ГР достоверно ниже у пациентов, которые достигли ремиссии акромегалии: $1,4 \pm 0,5$ нг/мл vs $4,4 \pm 1,7$ нг/мл, $p = 0,02$ (рис. 2).

Для оценки прогностического значения уровня ГР в раннем послеоперационном периоде и определения оптимального порогового значения использован ROC-анализ. В модели, которая построена на основании базального уровня гормона через 24 ч после операции, площадь под ROC-кривой составила $0,921 \pm 0,043$, 95% доверительный интервал 0,836–0,958, $p = 0,0001$. Проанализированы различные значения уровня ГР как прогностического фактора ремиссии акромегалии. Наилучшим результатам соответствовал уровень ГР $< 1,30$ нг/мл с чувствительностью 96,2% (95% доверительный интервал 81,1–99,8%) и специфичностью 84,2% (95% доверительный интервал 62,4–94,4%).

Обсуждение

С учетом высокой частоты персистенции акромегалии после хирургического лечения выявление предикторов исходов операции лечения является актуальным вопросом [4, 6, 14]. В настоящей работе мы оценили прогностическую значимость определения ГР через 24 ч после операции в отношении исходов хирургического лечения акромегалии и сравнили с характеристиками аденомы гипофиза на предоперационной МРТ. Среди наших пациентов ремиссия акромегалии достигнута у 19 (42%) из 45 пациентов через 1 год после выполнения ТСА. Оперативное вмешательство оказалось более успешным у пациентов с микроаденомами гипофиза (75%) по сравнению с группой макроаденом гипофиза (42%). По данным большинства исследователей, ремиссии акромегалии после хирургического лечения достигают 80–90% среди пациентов с микроаденомами гипофиза и 40–60% при наличии макроаденом [2, 3, 6]. Вариабельность частоты ремиссии между исследованиями может быть объяснена различиями в используемых критериях биохимической ремиссии акромегалии и выборках пациентов [3, 14, 15]. Согласно результатам крупного метаанализа средняя частота ремиссии акромегалии после хирургического лечения составляла 54,8%; показатель достиг 77,9% у пациентов с микроаденомами и 52,7% при макроаденомах гипофиза [3].

Обсуждаемыми в литературе прогностическими факторами в отношении исходов хирургического лечения при акромегалии являются размер аденомы гипофиза и степень ее параселлярного роста, которые определяют техническую возможность радикального удаления опухоли [4, 5]. В исследовании R. Starke и соавт. наличие микроаденомы гипофиза и Knosp Grade 0–2 оказались значимыми предикторами ремиссии акромегалии: отношение шансов 1,09, $p = 0,001$ и 8,83, $p = 0,001$ соответственно [5]. По нашим данным ремиссия акромегалии также встречалась чаще среди пациентов с микроаденомами гипофиза и низкой степенью параселлярного роста. Тем не менее прогностическая значимость этих параметров оказалась низкой: наличие микроаденомы гипофиза показало низкую чувствительность (31,6%), а отсутствие инвазивного роста аденомы (Knosp Grade 0–2) – низкую специфичность (38,5%) в отношении прогнозирования исходов хирургического лечения акромегалии. Высокий процент ложноположительных результатов в случае микроаденомы и ложноотрицательных результатов при использовании классификации Knosp не позволяет использовать эти показатели как надежные предикторы ремиссии акромегалии. В литературе обсуждается, что использование лабораторных маркеров обладает большей прогностической значимостью по сравнению с инструментальными методами [9, 16].

В нашем исследовании низкий уровень ГР в ранние сроки после хирургического лечения продемонстрировал лучшую прогностическую значимость: показатель $<1,30$ нг/мл через 24 ч после операции ассоциирован с ремиссией акромегалии с чувствительностью 96,2% и специфичностью 84,2%. Возможность использования низкого уровня ГР в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования ремиссии акромегалии подтверждена другими авторами [8–11]. В крупном исследовании с участием 194 пациентов после трансфеноидального удаления соматотропиномы показано, что наилучшим прогнозом обладал показатель ГР $<1,0$ нг/мл, который ассоциирован с ремиссией в 92% случаев при оценке через 3 года после операции [8]. Подобные результаты показаны R. Rotermund и соавт.: все пациенты в их исследовании с уровнем ГР $\leq 1,0$ нг/мл достигли ремиссии [10]. В другом исследовании оптимальный уровень ГР $\leq 3,66$ нг/мл через 24 ч после операции оказался оптимальным пороговым значением для прогнозирования ремиссии акромегалии через 3 мес после хирургического лечения с чувствительностью 93,1% и специфичностью 79,2% [11]. Ряд авторов изучали также прогностическую значимость определения ГР в первые часы после оперативного лечения [8, 9]. P. Dutta и соавт. показали, что наиболее сильным предиктором ремиссии акромегалии является уровень ГР $\leq 1,55$ нг/мл через 6 ч после операции с чувствительностью 81,2% и специфичностью 83,3% [9]. Следует учитывать, что забор крови в первые часы после операции может быть сопряжен с техническими сложностями при внедрении в клиническую практику. Определение ГР через 24 ч после операции представляется более предпочтительным.

Ряд авторов изучали другие лабораторные маркеры радикального удаления соматотропиномы, такие как ИФР-1 и уровень ГР в нагрузочном тесте с глюкозой в ранние сроки после операции [17–20]. ИФР-1 является достаточно инертным показателем, поскольку нормализация его уровня может занимать длительное время [18, 19]. Так, M. Shin и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с уровнем ГР в ОГТТ $<0,4$ нг/мл и отсутствием остаточной ткани соматотропиномы по данным МРТ, которая выполнялась через полгода после операции, повышенный уровень ИФР-1 со-

хранялся до 10 мес [19]. R. Kristof и соавт. показали, что при выполнении ОГТТ на 7-е сутки после операции подавление уровня ГР оказалось ложноположительным в 14,9%, тогда как при контроле через 3 мес тест был ложноположительным лишь в 1,5% по сравнению с долгосрочной ремиссией акромегалии [20]. В связи с этим авторы не рекомендовали выполнять ОГТТ в раннем послеоперационном периоде [20].

В наше исследование мы включили пациентов с впервые выявленной акромегалией без предшествующей терапии, которые прооперированы одним нейрохирургом. Это позволило обеспечить однородность группы. Нами определено не только пороговое значение уровня ГР для прогнозирования ремиссии акромегалии, но и рассчитаны чувствительность и специфичность показателя, что представлено не во всех исследованиях, посвященных данной проблеме [8, 10]. Ограничениями исследования стали небольшое число включенных в исследование пациентов и отсутствие данных по отдаленным исходам хирургического лечения акромегалии более 12 мес. Проспективное наблюдение за данной группой пациентов продолжается.

Заключение

В исследовании продемонстрирована возможность использования ГР, определенного в раннем послеоперационном периоде для прогноза эффективности оперативного лечения акромегалии. Показатель $<1,3$ нг/мл через 24 ч после операции имеет большую прогностическую значимость по сравнению с наличием микроаденомы гипофиза и отсутствием инвазивного параселлярного роста (Knosp Grade 0–2) в отношении прогнозирования ремиссии акромегалии. Отсутствие достаточного снижения ГР в первые сутки после операции может служить поводом для выделения пациента в группу высокого риска персистенции акромегалии и более тщательного наблюдения в послеоперационном периоде. Полученные данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях с большей продолжительностью и числом наблюдений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2017;110(7):411–20. doi: 10.1093/qjmed/hcw004
- Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(6):4–18 [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA. Federal clinical guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of acromegaly. *Problemy ehndokrinologii*. 2013;59(6):4–18 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20135964–18
- Starnoni D, Daniel RT, Marino L, et al. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(11):2109–21. doi: 10.1007/s00701-016-2903-4
- Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(2):187–93. doi: 10.1530/eje.1.01968
- Starke RM, Raper DM, Payne SC, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3190–8. doi: 10.1210/jc.2013-1036
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–51. doi: 10.1210/jc.2014-2700
- Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Кадашев Б.А. Современная диагностика и послеоперационный мониторинг пациентов с акромегалией в условиях нейрохирургической клиники. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2017;81(1):58–62 [Astafeva LI, Kalinin PL, Kadashev BA. Modern diagnosis and postoperative monitoring of acromegaly patients at a neurosurgical clinic. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2019;83(1):98–104 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro201780758-62
- Kim EH, Oh MC, Lee EJ, Kim SH. Predicting Long-term Remission by Measuring Immediate Postoperative Growth Hormone Levels and Oral Glucose Tolerance Test in Acromegaly. *Neurosurgery*. 2012;70(5):1106–13. doi: 10.1227/neu.0b013e31823f5c16
- Dutta P, Korbonits M, Sachdeva N, et al. Can immediate postoperative random growth hormone levels predict long-term cure in patients with acromegaly? *Neurol India*. 2016;64(2):252–8. doi: 10.4103/0028-3886.177622
- Rotermund R, Burkhardt T, Rohani Z, et al. Value of early postoperative random growth hormone levels and nadir growth hormone levels

- after oral glucose tolerance testing in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2018;41:64-70. doi: 10.1016/j.ghir.2018.03.002
11. Sarkar S, Jacob KS, Pratheesh R, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly: predicting remission with early postoperative growth hormone assays. *Acta Neurochirurgica.* 2014;156(7):1379-87. doi: 10.1007/s00701-014-2098-5
 12. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):181-90. doi: 10.1530/EJE-16-0117
 13. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610-7. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008
 14. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141-8. doi: 10.1210/jc.2009-2670
 15. Циберкин А.И., Цой У.А., Чербилло В.Ю. и др. Оценка результатов трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии с применением различных критериев ремиссии. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2019;83(1):98-104 [Tsiberkin AI, Tsoy UA, Cherebillo VY, et al. Evaluation of transsphenoidal adenomectomy outcomes in acromegaly using different remission criteria. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2019;83(1):98-104 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro20198301198
 16. Babu H, Ortega A, Nuno M, et al. Long-Term Endocrine Outcomes Following Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Acromegaly and Associated Prognostic Factors. *Neurosurgery.* 2017;81(2):357-66. doi: 10.1093/neuros/nyx020
 17. Hazer DB, Işık S, Berker D, et al. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1467-77. doi: 10.3171/2013.8.JNS13224
 18. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, et al. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6480-9. doi: 10.1210/jc.2005-0901
 19. Shin MS, Yu JH, Choi JH, et al. Long-term changes in serum IGF-1 levels after successful surgical treatment of growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Neurosurgery.* 2013;73(3):473-79. doi: 10.1227/01.neu.0000431480.87160.84
 20. Kristof RA, Neuloh G, Redel L, et al. Reliability of the oral glucose tolerance test in the early postoperative assessment of acromegaly remission. *J Neurosurg.* 2002;97(6):1282-6. doi: 10.3171/jns.2002.97.6.1282

Поступила 14.09.2019