



ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ Й ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ВАГІТНИХ

*М.О. Марущенко, В.Ю. Молотковець, Ю.Л. Марущенко, Р.Р. Новіков
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

Резюме

У статті проаналізовано сучасні погляди на особливості діагностики та хірургічного лікування пухлин головного мозку у вагітних. Зокрема, увага зосереджена на аналізі 38 випадків пролактином гіпофіза у вагітних жінок, які спостерігалися в умовах нейрохірургічного відділення. У 28 (73,6%) вагітних виявлено мікропролактиному, в 10 (26,3%) — макропролактиному. У 29 (76,3%) жінок діагноз «пролактинома» був встановлений під час вагітності. Катамнез був простежений від 7 місяців до 2 років ($M \pm 1,2$ року). Прооперовано 12 жінок, переважно з макропролактиномою. Приймання агоністів допаміну вагітними з пролактиномою гіпофіза при високому рівні пролактину та виражених клінічних проявах пухлини сприяє нормальному розвитку плода, не підвищуючи при цьому ризик формування вад розвитку й не ускладнюючи перебіг вагітності, хоча ці результати потребують подальшого вивчення. У випадках апоплексії аденоми гіпофіза та прогресуючого погіршення зору показаним є хірургічне видалення аденоми гіпофіза до розродження.

Враховуючи актуальність проблеми пухлин головного мозку у вагітних, необхідним є мультидисциплінарний підхід до ведення цієї категорії хворих із залученням акушера-гінеколога, нейрохірурга, анестезіолога для оптимального ведення вагітності й розродження з урахуванням високого ризику ускладнень як для матері, так і для плода.

Ключові слова

Вагітні, пухлини головного мозку, пролактиноми, хірургічне лікування.

Пухлини головного мозку є однією з основних причин смерті, що пов'язана з онкозахворюваннями, серед жінок 20-39 років. У вагітних, за даними літератури, пухлини головного мозку спостерігаються рідше, ніж новоутворення молочної залози, шийки матки, і становлять 3,6 випадку на 1 млн живонароджених немовлят [4, 8].

Автори відзначають, що зростання частоти пухлин головного мозку у вагітних може бути пов'язано зі збільшенням середнього віку матерів, що спостерігається в більшості європейських країн і США. Найчастішими гістологічними типами захворювання є гліома головного мозку (34%), пухлина гіпофіза (27%) та менінгіома (14%). На думку багатьох авторів, вагітність не є вірогідним чин-

ником ризику розвитку новоутворень ЦНС, і частота пухлин головного мозку у вагітних та невагітних суттєво не відрізняється, однак гормональні зміни, що пов'язані з вагітністю, можуть зумовити прогресування симптомів захворювання, наприклад посилення набряку головного мозку або збільшення розмірів пухлини за рахунок порушення активації рецепторів до стероїдів [4, 8, 12].

Як і у випадках пухлин інших локалізацій, лікування пухлин головного мозку в період вагітності залежить від локалізації пухлини, її гістобіологічних властивостей і ступеня малигнізації, а також комплексу акушерських чинників матері й плода. Урахування усіх цих чинників є особливо важливим у випадках злоякісних новоутворень головного мозку вагітної, оскільки лікування таких пухлин передбачає проведення променевої терапії, яка протипоказана під час вагітності, особливо на ранніх її термінах [10].

За даними літератури, хірургічне втручання та його анестезіологічне забезпечення під час вагітності й без застосування додаткових ад'ювантних методів (хіміо- та променевої терапії) пов'язане з високим ризиком передчасних пологів та іншими ускладненнями. Однак інші автори стверджують, що лікування пухлин головного мозку у вагітних не впливає вірогідно на рівень материнської та дитячої смертності, однак підвищує ризик ускладнень перебігу вагітності та зумовлює необхідність проведення в більшості випадків розродження шляхом кесарева розтину [4, 11].

Найбільш частими симптомами пухлин головного мозку у вагітних є судоми (24% у випадках злоякісних пухлин і 9,4% у випадках доброякісних) та гідроцефалія (7,7% при злоякісних та 4,6% при доброякісних пухлинах). Безпосередніми причинами ургентної госпіталізації вагітних із пухлинами головного мозку до нейрохірургічних відділень із подальшим оперативним втручанням чи веденням в умовах відділення інтенсивної терапії можуть бути такі ускладнення пухлин головного мозку, як дислокаційний синдром чи виражений набряк мозку, внутрішньочерепні геморагії та порушення свідомості. Нейрохірургічного втручання до розродження потребують у середньому до 50% вагітних із злоякісними пухлинами головного мозку.

Що стосується злоякісних пухлин, то, за результатами багатоцентрових досліджень, було встановлено, що злоякісні новоутворен-

ня головного мозку у вагітних вірогідно підвищують ризик материнської смертності як під час розродження, так і до нього. Також зростає ризик ускладнень вагітності та пологів, таких як передчасні пологи, мертвонародженість, а також розродження переважно відбувається шляхом кесарева розтину як у вагітних, що були прооперовані з приводу пухлин головного мозку під час вагітності, так і в тих, хто лише спостерігався консервативно [8, 10, 12].

На противагу злоякісним, наявність доброякісних пухлин головного мозку у вагітних не підвищує рівень материнської смертності, однак частіше, ніж у загальній популяції вагітних, спостерігається (як і при злоякісних пухлинах) виражений синдром блювання вагітних, що має бути підставою для детального дообстеження. Зростає ризик передчасних пологів, розродження також відбувається переважно шляхом кесарева розтину [4, 12].

Не до кінця вивченими залишаються питання особливостей ведення вагітних із пухлинами головного мозку гліального походження, які були діагностовані до й під час вагітності. Так, автори стверджують, що вагітність пришвидшує ріст гліом, які почали формуватися до вагітності, у 87% випадків, вогнищева неврологічна симптоматика посилюється в 38% випадків [12]. У жінок, в яких гліома почала формуватися в період вагітності, простежується така тенденція: пухлини в середньому у 29% випадків діагностуються в другому триместрі вагітності, в 54% — у третьому. Судомний синдром є основним клінічним проявом захворювання в 68% випадків. Темп росту пухлин вірогідно не збільшується під час вагітності, однак у випадках злоякісного процесу, змін у рівні імунологічних маркерів пухлин головного мозку (наприклад, негативна імуноекспресія альфа-інтерферону, позитивна імуноекспресія р53 тощо) можна спостерігати прогресування процесу [8]. Результати більшості дослідження свідчать про відсутність вірогідного ризику вад розвитку плода в матерів із пухлинами головного мозку, хоча ризик передчасних пологів і мертвонароджень зростає.

Окрему категорію новоутворень головного мозку у вагітних становлять пухлини гіпофіза. Найчастіше у вагітних, як і в популяції жінок у цілому, спостерігається пролактинома до 40%. Відомо, що гіпофіз збільшується за рахунок гіпертрофії та гіперплазії пролактин-продукуючих клітин, унаслідок естрогенної сти-



муляції до 120-136% від свого початкового розміру. Встановлення діагнозу «мікропролактинома» під час вагітності, враховуючи фізіологічні зміни та небажаність проведення рентгенологічних методів дослідження, є складним завданням. Ризик трансформації мікропролактиноми (<10 мм у діаметрі) в макропролактиному (>10 мм у діаметрі) під час вагітності становить від 5,5 до 12,5% і до кінця не встановлений [9, 12-14].

Дані літератури стосовно відміни чи продовження приймання агоністів допаміну (бромкрептину) у вагітних із пролактиномами суттєво відрізняються. Однак більшість дослідників вважає необхідним продовження приймання бромкрептину при настанні вагітності щонайменше впродовж 4 місяців. Перебіг гіперпролактинемії та зорових розладів може суттєво відрізнятися в діапазоні від швидкого прогресування до спонтанного регресу після пологів [6, 7, 12-14]. Неоднозначність даних різних авторів та мультидисциплінарність проблеми пухлин головного мозку, зокрема, тактика ведення вагітних із пролактиномами гіпофіза зумовили проведення цього дослідження.

Матеріали та методи

Нами проаналізовано 38 випадків пролактином гіпофіза у вагітних жінок, які спостерігалися у відділенні трансфеноїдальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у 2013-2015 роках. Середній вік вагітних становив $31 \pm 2,3$ року (від 21 до 43 років). Клініко-діагностичний комплекс включав: клініко-неврологічне, офтальмологічне, отоневрологічне та клініко-ендокринне обстеження, загальноклінічні, біохімічні та серологічні лабораторні дослідження. МРТ головного мозку проводилася на томографі Intera 1,5T1 (Philips, Нідерланди) з індукцією магнітного поля 1,5 T та Concerto (Siemens, Німеччина) — 0,2 T1. Стандартний протокол дослідження включав оцінку стану головного мозку, а також дослідження гіпофіза зі зрізами T1W1 та T2W2; КТ головного мозку в 1 випадку. У 28 (73,6%) вагітних пролактинома була оцінена як мікропролактинома (<10 мм у діаметрі), у 10 (26,3%) — як макропролактинома (>10 мм у діаметрі). У 29 (76,3%) жінок діагноз «пролактинома» був встановлений до вагітності (у 26 із мікропролактиномою та в 3 із макропролактиномою), у 9 — на 4-6-му місяцях вагітності.

Катамнез був простежений від 7 місяців до 2 років ($M \pm 1,2$ року).

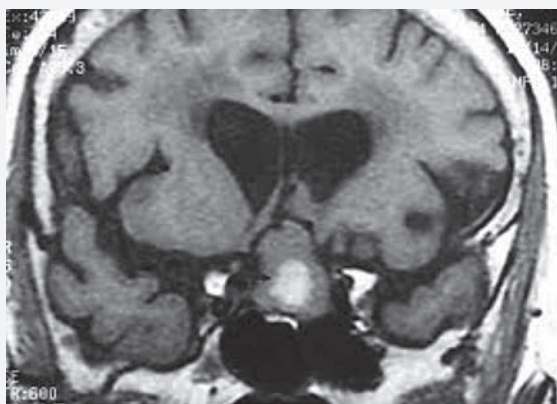
Результати та їх обговорення

За результатами клініко-лабораторного обстеження, симптомами макропролактиноми були: виражений головний біль гіпертензивного характеру — в 9%, головний біль і зорові розлади (зниження гостроти зору, бітемпоральна геміанопсія) — у 25%, лише зорові розлади — в 7%, розвиток діабету — в 1%. Мікропролактиноми проявлялись помірним головним болем у 56%, а помірними емоційними та астено-вегетативними розладами — в 62%, зниження гостроти зору відзначалося лише в 1 випадку.

У 2 вагітних розвинулась аплоплексія адені гіпофіза, що потребувало ургентного оперативного втручання. Симптомами апоплексії були: раптовий інтенсивний головний біль, нудота та випадіння бічних полів зору. Зауважимо й те, що фізіологічне збільшення гіпофіза в порожнині турецького сідла може створювати умови для апоплексії гіпофіза, а за умов наявності пролактиноми на момент вагітності ризик апоплексії зростає [5, 7, 9]. Цікавим щодо аналізу апоплектичного типу перебігу пролактином гіпофіза під час вагітності є такий клінічний випадок: хвора Р-ко, 33 років, була обстежена на 39-му тижні вагітності зі скаргами на напад раптового, надзвичайно інтенсивного двостороннього головного болю, нудоту, «затуманеність» зору, запаморочення впродовж доби перед зверненням. Акушерський анамнез: вагітностей — 4, фізіологічні пологи на 38-39-му тижнях вагітності — 2, медичних абортів — 2. При аналізі медичної документації було виявлено, що під час попередніх вагітностей відзначався стан артеріальної гіпертензії та прееклампсії. Однак у період між вагітностями артеріальна гіпертензія не виявлялась. Перебіг цієї вагітності був без ускладнень до наступних симптомів, що описуються. За результатами клініко-лабораторного обстеження не було виявлено черепно-мозкової травми, артеріальної гіпертензії, ризику розвитку еклампсії, ускладнень з боку плода. Хвора була госпіталізована до відділення патології вагітних та перебувала під наглядом нейрохірурга. Упродовж наступних двох днів головний біль був наявним, з'явилися менінгеальні знаки, крові в лікворі при виконанні люмбальної пункції не виявлено.

Рисунок

МРТ головного мозку T1W1 хворої Р-ко. Зона геморагічної трансформації в ділянці гіпофіза. Наслідки підгострої апоплексії гіпофіза



Була проведена комп'ютерна томографія головного мозку, на якій виявлено фізіологічне збільшення гіпофіза з незначною гіперденсивністю сигналу. Прогресуюче наростання вищезазначеної симптоматики зумовило проведення дообстеження з МРТ головного мозку на 7-й день після появи головного болю, де й було виявлено ознаки геморагічної трансформації гіпофіза, підгостра пітуїтарна апоплексія (рис.). Призначене медикаментозне лікування.

Розродження шляхом кесарева розтину було проведено наступного дня після встановлення діагнозу, дитина здорова. У післяпологовому періоді у хворої відзначався регрес клінічних симптомів. На контрольних МРТ через два місяці після пологів виявлено зменшення розмірів гіпофіза, постгеморагічна кіста — 6 мм, рівень гормонів гіпофіза — в межах норми. Перебіг спонтанної вагітності через рік був без особливостей, розродження — на 39-му тижні вагітності, дитина здорова.

Інша пацієнтка з апоплексією гіпофіза була успішно прооперована на 38-му тижні вагітності до розродження з чітко верифікованим діагнозом апоплексії в день надходження за даними МРТ. Оперативне втручання проводилося з використанням трансфеноїдального доступу при видаленні пухлини. Розродження шляхом кесарева розтину сталося на 39-му тижні вагітності, дитина здорова. Через місяць після пологів у пацієнтки відзначено регрес симптомів і нормалізацію рівня гормонів гіпофіза.

Із 38 вагітних із пролактиномами гіпофіза в 7 (18,4%) було проведено трансфеноїдальне видалення під час вагітності, в 5 (13,1%) —

упродовж 1-2 місяців після розродження. Усі операції були виконані у відділенні трансфеноїдальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», де розроблено та впроваджено в роботу нейрохірургічних відділень України новий спосіб хірургічного лікування аденом гіпофіза, що полягає у диференційованому застосуванні ендоскопічної асистенції на певних етапах мікрохірургічного втручання (патент України на корисну модель № 87831 від 25.02.14) [1, 5]. У проаналізованих нами випадках у пацієнток використовували сучасні гемостатичні матеріали (Surgicell Nu-nit, Surgicell Classic та ін.) та удосконалена методика пластики дефектів основи черепа автологічним фібрином, що дозволило зменшити частоту післяопераційної назальної ліквореї, запальних ускладнень і пов'язаних із ними повторних операцій [1-3, 5, 15].

При аналізі катамнестичних даних у жодному випадку не було виявлено вад розвитку плода, передчасні пологи на 35-37-му тижнях вагітності були в 5 (13,1%) випадках, розродження шляхом кесарева розтину було проведено у 22 (57,8%) пацієнток (у 9 із 10 вагітних із макропролактиномами та у 2 (5,2%) із мікропролактиномами з метою запобігання посиленню зорових розладів) і в 11 (28,9%) з акушерським ризиком з боку матері та/чи плода. У післяпологовому періоді у 12 пацієнток було виявлено підвищений рівень пролактину та МРТ-ознаки аденоми гіпофіза, що потребувало продовження або відновлення приймання агоністів допаміну, у 26 спостерігалась нормалізація рівня гормонів.

Рецидив пухлини, який потребував повторного оперативного втручання, виявлений через 1,5 року після пологів в 1 пацієнтки з макропролактиномою.

Висновки

Таким чином, враховуючи актуальність проблеми пухлин головного мозку у вагітних, необхідним є мультидисциплінарний підхід до ведення цієї категорії хворих із залученням до активної співпраці акушера-гінеколога, нейрохірурга, анестезіолога для оптимального ведення вагітності й розродження з урахуванням високого ризику ускладнень як для матері, так і для плода. У вагітних із пролактиномою гіпофіза необхідно проводити оцінку рівня гормонів гіпофіза та офтальмологічний огляд



кожні 2 тижні. Приймання агоністів допаміну у вагітних із пролактиномами гіпофіза сприяє нормальному розвитку плода, не підвищуючи при цьому ризик формування вад розвитку і не ускладнюючи перебіг вагітності, хоча це положення потребує уточнення. У випадках апоплексії аденоми гіпофіза та прогресуючого погіршення зору показано хірургічне видалення

аденоми гіпофіза. Використання ендоскопічної асистенції на етапах трансфеноїдального мікрохірургічного видалення аденоми гіпофіза сприяє регресу неврологічної симптоматики й дозволяє мінімізувати ризики ускладнень перебігу вагітності як для матері, так і для плода.

Надійшла до редакції 17.03.2017 р.

Список використаної літератури

1. Гук М.О. Особливості ранньої діагностики малосимптомних неактивних аденом гіпофіза / М.О. Гук // Ендovasкулярна нейро-рентгенохірургія. — 2015. — № 1. — С. 90-95. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/evnh_2015_1_13
2. Методика эндоскопической эндоназальной трансфеноидальной аденомэктомии / П.Л. Калинин, Д.В. Фомичев, Б.А. Кадашев [и др.] // Вопросы нейрохирургии. Журн. им. Н.Н. Бурденко. — 2007. — № 4. — С. 42-45.
3. Bellut D., Hlavica M., Schmid C., Bernays R.L. Intraoperative magnetic resonance imaging-assisted transsphenoidal pituitary surgery in patients with acromegaly // *Neurosurg Focus*. — 2010. — Vol. 29 (4). — P. E9.
4. Outcomes of hospitalization in pregnant women with CNS neoplasms: a population-based study / A.R. Terry, F.G. Barker, L. Leffert et al. // *Neurooncol*. — 2012. — Vol. 14 (6). — P. 768-776.
5. Acute Hemorrhagic Apoplectic Pituitary Adenoma: Endoscopic Management, Surgical Outcomes, and Complications / Rucai Zhan, Yanxin Zhao, Timothy M. et al. // *J. Craniofac Surg*. — 2015. — Vol. 26 (6). — P. e510-e515.
6. Barahona M.J., Sojo L., Wagner A.M., Bartumeus F., Oliver B., Cano P et al. Determinants of neurosurgical outcome in pituitary tumors // *J. Endocrinol. Invest*. — 2005. — Vol. 28. — P. 787-794.
7. de Heide L.J.M., van Tol K.M., Doorenbos B. Pituitary apoplexy presenting during pregnancy // *The Netherlands J. Med*. — 2004. — Vol. 62. — P. 393-396.
8. Jayasekera B.A., Bacon A.D., Whitfield P.C. Management of glioblastoma multiforme in pregnancy // *J. Neurosurg*. — 2012. — Vol. 116 (6). — P. 1187-1194.
9. Marcello D. Bronstein. Management of pituitary tumors in pregnancy / D.M. Bronstein, B.D. Paraiba, S.R. Jallad // *Nature Reviews Endocrinology*. — 2011. Vol. 7. — P. 301-310.
10. McGrane J., Bedford T., Kelly S. Successful pregnancy and delivery after concomitant temozolomide and radiotherapy treatment of glioblastoma multiforme // *Clin. Oncol. (R. Coll Radiol)*. — 2012. — Vol. 24 (4). — P. 311.
11. Pituitary Adenomas — Clinico-Pathological, Immunohistochemical and Ultrastructural Study. [Internet]. Intech; 2012. [cited 2012 February 10]. Режим доступу: <http://www.intechopen.com/books/pituitary-adenomas> PMID: PMC4568893.
12. Shlomit Yust-Katz. Pregnancy and glial brain tumors / Y.-K. Shlomit, F.J. de Groot, D. Liu // *Neuro Oncol*. — 2014. — Vol. 16 (9). — P. 1289-1294. Published online 2014 Mar 9. doi: 10.1093/neuonc/nou019 PMID: PMC4136891.
13. Berkmann S., Fandino J., Muller B., Remonda L., Landolt H. Intraoperative MRI and endocrinological outcome of transsphenoidal surgery for non-functioning pituitary adenoma // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2012. — Vol. 154. — P. 639-647.
14. Berkmann S., Fandino J., Zosso S., Killer H.E., Remonda L., Landolt H. Intraoperative magnetic resonance imaging and early prognosis for vision after transsphenoidal surgery for sellar lesions // *J. Neurosurg*. — 2011. — Vol. 115. — P. 518-527.
15. Bohinski R.J., Warnick R.E., Gaskill-Shipley M.F., Zuccarello M., van Loveren H.R., Kormos D.W. et al. Intraoperative magnetic resonance imaging to determine the extent of resection of pituitary macroadenomas during transsphenoidal microsurgery // *Neurosurgery*. — 2001. — Vol. 49. — P. 1133-1144.

The features of diagnostics and surgical treatment of brain tumors in pregnant women

M.O. Maruschenko, V.Y. Molotkovets, Yu.L. Maruschenko, R.R. Novikov

Abstract

In the article the features of modern views on the diagnosis and surgical treatment of brain tumors in pregnant women were analyzed. In particular, attention focused on the analysis of 38 cases of pituitary prolactinoma in pregnant women who were observed in terms of the neurosurgical department. In 28 (73.6%) cases were detected microprolactinoma, in 10 (26.3%) macroprolactinoma. In 29 (76.3%) women diagnosis prolactinoma was made during pregnancy. Catamnesis was from 7 months up to 2 years ($M \pm 1.2$ years). 12 women were operated, mostly with macroprolactinoma. Using dopamine agonists by pregnant women with prolactinomas of pituitary gland with high level of prolactin and significant neurological symptoms, promotes normal fetal development, without increasing the risk of malformations and complicating pregnancy. In cases of apoplexy of pituitary adenoma and progressive loss of vision surgical removal of pituitary adenomas were performed.

Taking into account the urgency of the problem of brain tumors in pregnant women we must use multidisciplinary approach to management of such patients with the involving into process of obstetrician-gynecologist, neurosurgeon, anesthesiologist in order to reduce the risk of complications for mother and for fetus.

Keywords: pregnant women, brain tumors, prolactinomas, surgical treatment.