

Винахід відноситься до медицини, зокрема нейрохірургії, і може бути використаний в нейроонкології, як спосіб гормонального лікування хворих з менінгіомами головного мозку (МГМ).

В лікуванні хворих МГМ в останні роки намітилися значні успіхи, що являються результатом кращої діагностики, а також більш ширшого використання комплексних методів лікування [1, 2]. Однак залишається велика кількість хворих, в яких використання стандартних методів лікування виявляються мало ефективними [1-3]. Відсутність ефекту від стандартного лікування обумовлена слабою чутливістю пухлини і організму в цілому, до вибраного виду гормональної терапії [4].

Тепер становиться все більш ясною роль ендокринно-метаболических змін в етіології, патогенезі і клінічному перебігу МГМ [3-5]. Отримано ряд факторів, що підтверджують уяву про неоднорідність патогенезу гормонозалежних пухлин, в тому числі і МГМ [1, 5].

При плануванні лікування МГМ приймається до уваги - локалізація, характер і напрямок росту МГМ, рідше вік хворого і чутливість самої МГМ до гормонотерапії, що проводять шляхом визначення рівня рецепторів стероїдних гормонів (РСГ) в тканині пухлини [5].

Так, існує спосіб комплексної оцінки чутливості МГМ до ендокринної терапії, що включає визначення рівня рецепторів естрогенів і прогестерону в тканині МГМ, проліферативної активності МГМ по Ki-67, після чого вираховують індекс гормональної чутливості (ІГЧ) МГМ (патент України №55952А), однак він теж не досконалий, оскільки в ньому враховуються лише біологічні властивості МГМ, а біологічні особливості організму хворих на МГМ не враховані - тобто не враховані клініко-патогенетичні варіанти і форми МГМ. Відомо, що не всі хворі однаково реагують на проведення гормонотерапії, навіть при наявності однакового рівня РСГ в тканині МГМ і ІГЧ МГМ.

Тому, як показує наш досвід, проводячи гормонотерапію МГМ слід враховувати і ще й клініко-патогенетичний варіант (гормонозалежний чи гормонорезистентний) і форму МГМ, оскільки вони в значній мірі відрізняються між собою по клінічному перебігу і прогнозу.

Задачею винаходу є створення способу гормонального лікування різних клініко-патогенетичних варіантів і форм менінгіом головного мозку який враховував би біологічні властивості пухлини і організму хворого одночасно.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі гормонального лікування менінгіом головного мозку, який включає оцінку чутливості менінгіом головного мозку до ендокринної терапії, після хірургічного видалення МГМ і імуногістохімічного її дослідження, додатково визначають клініко-патогенетичний варіант і форму МГМ шляхом аналізу функціональних, спадково-конституціональних, ендокринно-обмінних ознак і лабораторних даних радіоімунологічного аналізу гормонів крові: ТТГ, Т3, Т4, естрадіолу, прогестерону, пролактину, тестостерону, кортизолу для комплексного підходу в лікуванні хворих з урахуванням як біологічних властивостей пухлини, так і індивідуальних особливостей організму хворого МГМ одночасно.

Нами встановлено, що в межах нозологічної одиниці «МГМ» існує 2 різних патогенетичних варіанта: перший (I) - можна позначити як «гормонозалежний», а другий (II) - як «гормонорезистентний» (автономний). Уточнення патогенетичних особливостей МГМ нашло практичне використання не тільки при формуванні груп ризику і профілактики рецидивів. На основі патогенетичних підходів змінилось лікування цього захворювання, яке зараз у більшості хворих не обмежується місцево-регіонарним - хірургічним і променевим впливом, а доповнюється направленою гормонотерапією.

Варіабельність клінічного перебігу МГМ, гормональних порушень в хворих до операції і особливо в післяопераційному періоді, які бувають то дуже повільними і відносно благополучними, то бурними зі стрімким розвитком продовженого росту і рецидивів МГМ, особливо при множинних, неоперабельних і частковооперабельних, вказують, що наряду з багаточисельністю морфологічних типів і клінічних форм пухлин, існує ще й різноманітність патогенетичних механізмів виникнення і перебігу МГМ [1].

Суттєвий недостаток хірургічного методу і променевої терапії - суцільно локальний вплив на пухлину. Через це в останні роки прогрес в лікуванні хворих на МГМ зв'язують з більш ширшим використанням комплексного лікування, що включає наряду з місцево-регіонарним і системні дії, такі, як гормонотерапія.

Питання гормонотерапії МГМ не менш складні. Стає все більш очевидним, що при визначенні показів до гормонотерапії і вибору її виду одностороння орієнтація лише на властивості пухлини (ступінь диференціації, рівень РСГ) або макроорганізму (вік, стать, стан МФ) не завжди достатньо ефективні. Необхідний комплексний підхід з урахуванням як гістобіологічних властивостей самої МГМ, так і індивідуальних особливостей організму хворого МГМ [1, 4, 5].

Крім того, маємо можливість оцінити в комплексі хворого і його пухлину.

До теперішнього часу, не враховувались функціональні, спадково-конституціональні, ендокринно-обмінні ознаки в поєднанні з лабораторними даними (РІА рівня гормонів крові: ТТГ, Т3, Т4, естрадіолу, прогестерону, пролактину, тестостерону, кортизолу) і гістобіологічними властивостями самої пухлини.

Винахід дає можливість підійти до лікування цих хворих найбільш комплексно і раціонально, з урахуванням патогенетичних факторів появи, підтримки росту і рецидивів МГМ з урахуванням прогнозу, перебігу захворювання і лікування.

Проведене нами вивчення функціональних, спадково-конституціональних і ендокринно-обмінних ознак в 128 хворих на МГМ вказало на існування 2 клініко-патогенетичних варіантів: в 84 хворих - I-го гормонозалежного і в 44 хворих - II-го гормонорезистентного (автономного). Причому 1-й гормонозалежний варіант вказав на існування 4 клініко-патогенетичних форм гормонозалежних МГМ (відрізняються по клінічному перебігу, прогнозу і реакції на гормонотерапію): тіреοїдна, яєчникова (оваріальна), надниркова і інволютивна.

I. Тіреοїдна форма

Для цієї форми характерний молодий вік хворих МГМ (до 33-35 років), часті (більше половини хворих) захворювання ЩЗ гіпотіреοїдного характеру, пізня (після 14-16 років) поява менструальної функції (МФ) і пізні (після 30 років) перші роди, а також наявність частої дисгормональної патології молочних залоз.

Лабораторні дані: перевага зниження функції ЩЗ при дослідженні рівня Т3, Т4.

Перебіг захворювання, в хворих цієї групи, відносно благополучний, а додаткова замісна гормонотерапія (L-тіроксин), чи антигормональна (мерказоліл) значно покращує віддалені результати лікування. Гормональна протипухлинна терапія (антигормони: тамоксифен і/або міфепристон + кортикостероїди) в цієї групи хворих малоефективна.

Приклад 1.

Хвора К., 31 року. Історія хвороби №5237 (1998р.). Клінічний діагноз: краніоорбітальна мінгіома праворуч з екстракраніальним ростом. Хворіє протягом 6 років. 4 роки назад появився правосторонній екзофтальм і діагностовано гіпотіреоз. Симптоми: зябкість, вялість, сонливість, зниження пам'яті, запори, сухість шкіри. Звертає на себе увагу повільний темп мови, рухів, набряк підшкірної клітковини лица, кінцівок, яка має своєрідний характер, - при здавленні пальцем в ділянці передньої поверхні гомілки ямки не залишається. Шкіра суха бліда з жовтуватим відтінком. Охриплість голосу. Ломкість і випадіння волосся. Температура тіла знижена. Має місце брадикардія, глухість тонів серця, гіпохромна залізодефіцитна анемія. Знижені рівні - тіроксину, трийодтіронину, тіреотропного гормону (кортизол - 102нмоль/л; ТТГ - 0,5мМЕ/л, FT3 - 1,0нмоль, FT4 - 10,4пмоль). Лікування: замісна терапія тіреоїдними гормонами (L-тіроксин, тіреоїдин); вітаміни А, С, групи В; лікування анемії (гемостимулін, препарати заліза).

II. Яєчниково (оваріальна) форма.

Спостерігається переважно в жінок 36-50 років (середній вік 44 роки) з різною патологією репродуктивної системи, зв'язаною з підвищеною (частіше) естрогенізацією і хронічними гепатопатіями. В цих хворих відмічається раннє (до 12 років) начало МФ, нерегулярність МФ, генітальні кровотечі, порушення статевих життя і дітородної функції (пізні перші чи останні роди, безпліддя), рак чи мастопатії молочних залоз в анамнезі.

Лабораторні дані: підвищення рівня естрогенів над рівнем прогестерону, чи наоборот, підвищення рівня пролактину.

Ця форма МГМ характеризується агресивним перебігом, швидким темпом росту, раннім продовженням ростом і частими рецидивами. Проведення гормонотерапії значно покращує результати хірургічного лікування в післяопераційному періоді. Ефективність гормонотерапії (антиестрогени+кортикостероїди) збільшує 5-10 річне виживання хворих на 15-20%.

Приклад 2.

Хвора Г., 49 років. Історія хвороби №3412 (2000р.). Клінічний діагноз: двохстороння фальксменінгіома передньо-середньої третини фальксу більше зліва з проростанням верхнього сагітального синуса. Хворіє протягом 5 років хронічним гепатитом, в анамнезі - кіста правого яєчника, часті метрорагії, мастопатія лівої молочної залози. Симптоми: хронічного гепатиту - збільшення печінки, періодичні тупі болі і почуття тяжкості в області печінки, диспептичні явища і симптоми гіперфемінізації, що проявляються підсиленням жіночих вторинних статевих симптомів в результаті надлишку естрогенів (переважання тазового пояса над плечовим, розташування жирового шару переважно в нижній половині тіла, великі молочні залози з надлишковим розвитком залоз, надмірні менструації. Підвищені рівні - естрогенів, прогестерону, пролактину (ФСГ - 14МЕ/л, ЛГ - 61,7МЕ/л, естрадіол - 0,8нмоль/л, прогестерон - 6,4нмоль/л). Лікування: тамоксифен по 10мг 2 рази на день з 1 по 11 день МЦ; міфепристон (Ru-486) по 0,02 через 1-2 дня №3 (всього 0,06 в місяць) з 12 по 21 день МЦ; парлодел - з 1,25 до 5,0мг в залежності від рівня пролактину.

III. Надниркова форма.

Середній вік хворих - 54-56 років. Характерні клінічні і біохімічні прояви гіперкортицизму, обмінно-ендокринні порушення більш виражені, чим при других клініко-патогенетичних формах МГМ. В більшості хворих відмічається гіпертонічна хвороба, повнота, атеросклероз, цукровий діабет, пізнє (після 48-50 років) настання менопаузи, міома матки, злоякісні пухлини жіночих статевих органів.

Лабораторні дані: признаки гіперкортицизму, підвищення рівня кортизолу крові, артеріального тиску, холестерину і гіперглікемія.

Прогноз захворювання при цій формі МГМ неблагополучний, хоча і краще, ніж при яєчниковій. Гормональне протипухлинне лікування (антигормони: тамоксифен і/або міфепристон + кортикостероїди) ефективно - 5-10 річне безрецидивне виживання хворих підвищується на 25-35%.

Приклад 3.

Хвора О., 49 років. Історія хвороби №4950 (1998р.). Клінічний діагноз: менінгіома крил основної кістки зліва, тотальний варіант. Хворіє гіпертонічною хворобою, ожирінням нейроендокринного походження. Симптоми: надлишкове відкладення жиру в області лица, шиї, тулуба, лиці, смуги «розтяжіння» на шкірі живота, стегна, гіперпигментація шкіри в місцях тертя, на шкірі лица і спини гіпертрихоз, гірсутизм, часто фурункульоз, симптоми гіперглікемії і артеріальної гіпертонії. Підвищені рівні - АКТГ, кортизолу, глюкози крові (кортизол - 1936нмоль/л, ТТГ - 2мМЕ/л, Т3 - 2,2нмоль, Т4 - 156,5нмоль). Лікування: препарати для пригнічення апетиту (дезопімон, фепранон), при супутньому цукровому діабеті - адебіт (по 100-150мг/добу) протягом 30-40 днів, регулятори нейромедіаторного обміну (хлоракон, дифенін) найбільш показані при явищах гіперкортицизму. Обов'язковим компонентом лікувальних схем являються: а) корекція супутніх обмінних порушень (лікування гіпотіреозу, ліпотропні, гіполіпопротеїнемічні і гіпохолестеринемічні препарати); б) покращення функції печінки і підшлункової залози (ліпостабіл); лікування гірсутизму - антиандрогени (ципротерона ацетат) і метронідазол (кліон, тріхопол).

IV. Інволютивна форма.

Спостерігається в хворих в глибокій (більше 10 років) менопаузі (середній вік 65 років). Рівень екскреції майже всіх гормонів у них нижче, чим при других клініко-патогенетичних формах. В цих хворих відмічається поєднання ранньої появи і пізнього завершення МФ, пізні перші чи останні (після 38-40 років) роди, гормональні порушення в репродуктивному віці, злоякісні пухлини жіночих статевих органів в сімейному анамнезі.

Лабораторні дані: зниження рівня естрогенів, прогестерону і тестостерону. Перебіг захворювання повільний, а прогноз відносно благополучний. Проведення гормонотерапії, в основному - гормонозамісної терапії (ГЗТ) покращує 5 річне виживання на 20-35%.

Приклад 4.

Хвора Є., 77 років. Історія хвороби №3601 (2003р.). Клінічний діагноз: конвексимальна менингіома правої тім'яної ділянки з проростанням кісток склепіння черепа. Хворіє протягом 2 років, в анамнезі - операція з приводу пухлини товстого кишківника. Симптоми: постійна м'язова слабкість, прогресивне зниження маси тіла, повне зникнення підшкірної жирової клітковини, атрофія м'язів, адинамія, апатія, зниження апетиту, гіперпігментація шкіри лица, шиї, тильної поверхні рук, зниження, іноді нормальний АТ, признаки порушення білкового (знижений синтез білка), вуглеводного (низький рівень цукру натщесерце) і водно-сільового обміну.

Знижені рівні - АКТГ, кортизолу, ТТГ, СТГ, тіроксину, трийодтіронину, статевих гормонів, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія (кортизол - 127нмоль/л; ТТГ - 0,59мМЕ/л, Т3 - 1,15нмоль, Т4 - 148,9пмоль). Лікування: проводиться замісна терапія кортикостероїдами (кортизон, дексаметазон), тиреоїдними гормонами (тіреоїдін), половими гормонами (при необхідності - гінодіан-депо), вітаміни С, В1, В6, В12, препарати заліза, дієта з повноцінними білками, вітамінами, мінеральними солями. Прогноз благополучний при адекватній замісній терапії.

Приблизно в 15-20% хворих виникають труднощі в визначенні клініко-патогенетичних форм МГМ (некласифікована форма) із-за відсутності чітких характерних признаков чи наоборот, наявність признаков, характерних декільком формам. В таких випадках при плануванні гормонотерапії слід орієнтуватися на вік хворих і стан МФ з урахуванням гістобіологічних властивостей МГМ.

В таблиці 1, приведені основні признаки клініко-патогенетичних форм гормонозалежних МГМ. Ці форми в значній мірі відрізняються по клінічному перебігу і прогнозу. Найбільш агресивний клінічний перебіг спостерігається при яєчниковій (оваріальній) формі: характерний швидкий ріст МГМ і частими рецидивами, особливо при високих рівнях прогестерону, естрадіолу, чи пролактину (табл.2) в хворих яєчникомовою формою МГМ обумовлює низьке 5-10 річне виживання (59,1%). Показники 5-10 річного виживання при наднирковій формі склали 66,9%, тобто на 7,8% більше, чим при яєчниковій. Найбільш сприятливий клінічний перебіг спостерігається при тиреоїдній і інволютивній формах МГМ, для яких характерний повільний і експансивний ріст МГМ при рідкій інвазії в прилягаючі тканини. При цих формах показники 5-10 річного виживання найбільш високі (86,0 і 79,9% відповідно).

Таблиця 1

Признаки, характерні для клініко-патогенетичних форм МГМ

Форма гормонозалежних МГМ			
Тиреоїдна	Яєчникова	Надниркова	Інволютивна
1. Захворювання ЩЗ гіпо- або утіреоїдного характеру. 2. Пізня (>16 років) поява МФ. 3. Відсутність або пізні (>30 років) перші роди. 4. Лабораторні дані: помірне зниження функції ЩЗ при дослідженні основного обміну.	1. Рання (до 12 років) поява МФ. 2. Порушення МФ. 3. Запальні або гіперпластичні процеси яєчників. 4. Пухлини молочних залоз. 5. Лабораторні дані: а) гіперестрогенія; б) гіперпролактинемія.	1. Гіпертонічна хвороба. 2. Ожиріння. 3. Атеросклероз. 4. Сахарини діабет. 5. Пізня (>50 років) менопауза. 6. Міома матки. 7. Лабораторні дані: а) гіперкотицизм; б) гіперхолестеринемія.	1. Пізня (> 10 років) менопауза. 2. Поєднання ранньої появи і пізнього завершення МФ. 3. Пізні перші або останні (>40 років) роди. 4. Злоякісні пухлини других органів. 5. Лабораторні дані: а) гіпоестрогенія; б) гіпопрогестеронемія; в) гіпокортицизм.

Таблиця 2

Частота післяопераційного продовженого росту пухлини в хворих різних клініко-патогенетичних форм МГМ (7-річне спостереження)

Клініко-патогенетична форма МГМ	Всі хворі	З них з продовженим ростом	
		абс.ч.	%
Всі форми в тому числі:	84	30	35,71
1. Тиреоїдна.	8	1	12,50
2. Яєчникова.	38	16	42,10
3. Надниркова.	28	10	35,71
4. Інволютивна.	10	2	20,00

Не менший інтерес являє собою вивчення характеру реакції різних клініко-патогенетичних форм МГМ на гормонотерапію. В сучасному арсеналі лікування МГМ ведучим залишається - хірургічний метод. Частота появи місцевих рецидивів в хворих яєчникомової і наднирковій форм має кореляцію з об'ємом хірургічного втручання. Так, в хворих яєчникомової форми місцеві рецидиви при 7-річному спостереженні після тотального видалення виявляються - в 29,5%, після субтотального в 43,0%, а після часткового 64,1% випадках. В хворих же інволютивної форми МГМ місцеві рецидиви МГМ встановлені в тіж терміни зустрічаються в 22,3, 19,1 і 36,2% випадків відповідно.

Оцінка результатів різних видів гормонотерапії в хворих МГМ підтверджує справедливість його поділу на клініко-патогенетичні варіанти і форми. При цьому, там де характер гормональних впливів по своїй патогенетичній направленості найбільш наближається до існуючих гормонально-метаболічних змін, то ефективність лікування вища. Так, в хворих з прогностичне найбільш сприятливою яєчником формою МГМ, з признаками відносної гіперпролактинемії, гіперестрогенії і гіперпрогестеронемії проведена антигормональна терапія (парлодел, тамоксифен, міфепристон, данавал, даназол), достовірно збільшувала 5-10 річне виживання і знижувала частоту рецидивів на 15-20% (при 7-річному спостереженні). З другої сторони, такий гормональний вплив в хворих з наднирниковою формою МГМ не призводив до явного успіху. Ми вже відмічали, що основні ендокринно-метаболічні зміни в цих хворих пов'язані не з яєчниками, а з підвищеною функцією наднирників. І не випадково, довготривале використання в цих хворих кортикостероїдів, пригнічуючих стероїдну функцію наднирників, особливо в поєднанні з андрогенами, дозволило значно збільшити 5-10 річне виживання, покращити їх самопочуття і знизити при цьому частоту віддалених рецидивів на 25-35% (з 58,5 до 23,2%). Що стосується інволютивних форм МГМ, то тут додаткове використання естрогенів і/або прогестинів з замісною метою (гінодіан-депо) підвищує 5-10 річне виживання на 20-35% і значно покращував стан хворих.

Прикладом невдалої стандартної гормонотерапії (антигормональна терапія+кортикостероїди) служить використання її в хворих тіреїдної форми МГМ. При цій формі основною патогенетичною ланкою є зміни збоку ЩЗ частіше - в сторону помірного зниження її функції. Певно через це, проведення в хворих тіреїдною формою МГМ мір, направлених на нормалізацію функції ЩЗ, а саме, використання тіреїдну (L-тіроксину), значно покращує стан хворих і підвищує частоту об'єктивних ремісій МГМ на 20-35% і значно покращував стан хворих, оскільки гормони ЩЗ регулюють всі види обміну речовин - білковий, жировий, вуглеводний і водний.

I-й гормонозалежний патогенетичний варіант спостерігався в 60-70% хворих і характеризувався поєднанням симптомів гіпоталамо-гіпофізарної і яєчником гіперфункції, обумовлюючи гіперпролактинемію, гіперестрогенію, гіперпрогестеронемію, порушення жирового і вуглеводного обміну. А 30-40% хворих не мали вказаних ендокринно-метаболічних порушень, їх можна віднести до II-го патогенетичного (гормонорезистентного - автономного) варіанту, якому властиві: коротка тривалість симптомів до встановлення діагнозу - МГМ, відсутність порушень менструальної і генеративної функції у жінок, признаків гіперестрогенії, гіперпрогестеронемії, гіперпролактинемії і порушень обміну жирів і вуглеводів.

В табл.3 представлені 15 признаков, що характеризують особливості організму і морфологічні особливості МГМ відповідно до двох патогенетичних варіантів МГМ.

Таблиця 3

Признаки двох патогенетичних варіантів МГМ

Признаки	Патогенетичні варіанти	
	I	II
1. Менструальна функція	Порушена	Не порушена
2. Генеративна функція	Порушена	Не порушена
3. Вік настання менопаузи	Часто після 50 років	Часто до 50 років
4. Гіперпрогестеронемія	Часто присутня	Відсутня
5. Гіперестрогенія	Часто присутня	Відсутня
6. Гіперпролактинемія	Часто присутня	Відсутня
7. Стан яєчників	Гіперплазія, пухлини	Фіброз
8. Стан міометрія	Міома, ендометріоз	Без особливостей
9. Ожиріння	Є	Нема
10. Гіперліпідемія	Є	Нема
11. Цукровий діабет	Є	Нема
12. Гіпертонічна хвороба	Є і/або часто поєднана з ожирінням або цукровим діабетом	Відсутня і/або не поєднують з ожирінням або цукровим діабетом
13. Стан молочних залоз	Мастопатія, пухлина	Без особливостей
14. РП+і/або РЕ+	Присутні	Відсутні
15. Рівень Ki-67	Низький	Високий

Для того, щоб віднести конкретного хворого до 1-го патогенетичного варіанту МГМ необхідно поєднання двох умов: наявність в хворого половини признаков цього варіанту, а також наявність гормонально-метаболічних порушень. Вік хворих і гістологія пухлини не враховуються при визначенні патогенетичного варіанту МГМ.

В табл. 4 приведені дані, які показують, як патогенетичний варіант захворювання впливає на біологічні особливості МГМ. З урахуванням цих умов 128 оперованих хворих, були класифіковані відповідно патогенетичним варіантам захворювання.

Таблиця 4

Вплив патогенетичного варіанту МГМ на властивості пухлини

Характеристика пухлини	Патогенетичний варіант	
	I	II
1. Тривалість симптомів	Частіше тривала	Частіше коротка
2. Ступінь дифференціації	Високо- або помірно диф.	Частіше низькодиф.
3. Глибина інвазії пухлини	Відсутня або поверхнева	Домінує глибока

4. Схильність до метастазування	Невисока	Висока
5. Чутливість до антипрогестинів	Висока або середня	Низька
6. Чутливість до антиестрогенів	Висока або середня	Низька
7. Первинно множинні пухлини	Матки, яєчників, молочних залоз, передміхурової залози	Не властиві
8. Прогноз	Благополучний	Сумнівний
9. Рівень Ki-67	Низький	Високий
10. ІГЧМГМ	Середній або високий	Низький

Патогенетичний варіант зумовив розподілення пухлин по її диференціації слідуючим чином: із 84 (100%) хворих 1-м патогенетичним варіантом в 65 (77,38%) хворих визначені типові, в 14 (16,66%) атипові МГМ і тільки в 5 (5,96%) - анапластичні МГМ. Із 44 (100%) хворих, віднесених до II-го варіанту, тільки в 10 (22,72%) були типові, в 14 (31,82%) атипові МГМ, а в 20 (45,46%) пухлини були анапластичними (табл.5).

Таблиця 5

Вплив патогенетичного варіанту захворювання на ступінь диференціації МГМ

Патогенетичний варіант	Число хворих	Типові МГМ	Атипічні МГМ	Анапластичні МГМ
I	84	65 (77,38%)	14 (16,66%)	39 (20,1%)
II	44	10 (22,72%)	14 (31,82%)	67 (65,7%)
Всього:	128	75 (58,60%)	28 (21,87%)	106 (35,8%)

З урахуванням цих даних можна зробити висновок, що вказані ендокринно-метаболическі порушення визначають не тільки патогенетичний варіант захворювання, але і вірогідно формують найбільш важливу біологічну характеристику МГМ - ступінь її морфологічної диференціації.

Глибина інвазії МГМ в мозкову речовину і кістки черепа залежить від ступеня диференціації МГМ, яка в свою чергу являється показником пухлинної прогресії. Так, з 84 хворих, віднесених до першого патогенетичного варіанту захворювання, експансивний ріст МГМ виявлено в 60 (71,4%), а інвазійний - в 24 (28,6%). Протилежні відношення були виявлені при другому варіанті: з 44 хворих експансивний ріст МГМ відмічений в 15 (34,1%), а в 29 (65,9%) мала місце інвазія ($P < 0,001$).

Зниження диференціації МГМ і збільшення глибини інвазії, властиві II гормонорезистентному патогенетичному (автономному) варіанту, обумовили високу частоту продовженого росту і рецидивів. В 44 (52,4%) хворих, з 84 (100%) віднесених до I патогенетичного варіанту з тотальним видаленням МГМ, рецидиви виявлені в 4 (9,1%), тоді як із 23 (52,3%) хворих з 44 (100%) II патогенетичного варіанту рецидиви виявлені в 12 (27,3%), тобто в три рази частіше ($P = 0,001$).

Таким чином, патогенетичні особливості організму хворих МГМ, «моделюючи» диференціацію МГМ виявляють свій вплив на ріст і рецидивування МГМ і в кінцевому результаті на клінічний перебіг захворювання, результати лікування і прогноз (табл.6).

Таблиця 6

Вплив патогенетичного варіанту захворювання на рівень 5- і 10-річних результатів лікування хворих МГМ

Патогенетичний варіант	5-річні результати		10-річні результати	
	Загальне число хворих	З них живі абс. ч., %	Число прослідкованих хворих	З них живі абс. ч., %
I	84	76 (90,36)	47	36 (76,59)
II	44	30 (68,18)	12	7 (58,33)
Всього:	128	06 (82,81)	59	43 (72,88)

В хворих I патогенетичного варіанту МГМ 5-річні результати лікування, як при тотальному, так і при субтотальному видаленні МГМ, виявились почіт однаково високими (відповідно 89,6% і 81,8%). В хворих II патогенетичного варіанту переваги тотального видалення МГМ перед субтотальним виявились більш значущими. Рівень 5-річного виживання в цих хворих склав, відповідно, 86,6% і 57,9% ($P = 0,05$). Ці дані свідчать про переваги тотального видалення МГМ в хворих II патогенетичного варіанту МГМ.

Прогноз в хворих I гормонозалежного патогенетичного варіанту МГМ, при других рівних умовах, краще, ніж у хворих, віднесених до II варіанту.

Можна зробити висновок, що комплекс ендокринно-метаболических порушень, властивих I патогенетичному варіанту і відіграючи негативну роль в розвитку МГМ, мають позитивне прогностичне значення, формуючи високодиференційовані МГМ. Однак, «ендокринний профіль» хворих I патогенетичного варіанту МГМ зберігається після хірургічного видалення МГМ. Це обумовлює схильність даної групи вилікованих хворих до розвитку нових метакронних гормонозалежних пухлин, спостерігаємих у 17 (20,23%) пацієнтів (множинних МГМ, рак молочної залози, міому матки і др.), а також збільшує смертність від інтеркурентних захворювань, включаючи гіпертонію, цукровий діабет і атеросклероз. В результаті 10-річні результати лікування при I варіанті не стабільні.

При II патогенетичному варіанті 5-річний прогноз - сумнівний (68,18%), в той час як 10-річні результати зберігаються досить стабільними (58,33%) (табл.6).

При II патогенетичному варіанті несприятливі прогностичні фактори обумовлюють розвиток рецидивів у значного числа хворих протягом перших 3 років після завершення лікування, через це 10-річні результати зберігаються стабільними, так як смертність від других видів пухлин і інтеркуррентних захворювань в цій групі пацієнтів невелика.

Патогенетичні особливості МГМ в значній мірі визначають і чутливість пухлин до прогестинотерапії, яка значно вище при першому патогенетичному варіанті (J.V. Bokhman et al., 1981).

Аналіз частоти виявлення ендокринно-обмінних порушень і симптомів гіперестрогенії і гіперпрогестеронемії в хворих МГМ показав, що ця патологія, як і друга гормонозалежна онкопатологія, не представляє собою однорідної групи.

Розподіл на патогенетичні варіанти і форми МГМ дозволяє визначити нові підходи до вибору і оцінки ефективності гормонального лікування хворих МГМ. Так, із загального числа 45 хворих МГМ, із 84 віднесених до I варіанту, чутливими до гормонотерапії виявились 40 (88,88%), тоді як із 20 хворих із 44 хворих II-го патогенетичного варіанту повний лікувальний ефект був отриманий лише в 4 (35,0%), $P < 0,05$.

Приведені дані свідчать про правомірність виділення двох патогенетичних варіантів МГМ.

Ми схильні бачити в цьому глибокий біологічний зміст, оскільки використання гормонотерапії як в якості самостійного методу лікування, так і в комплексній терапії, відповідає уяві про патогенетичне лікування.

Таким чином, в результаті проведених досліджень і співставлень ми представили систему доказів концепції, відповідно якій в межах нозологічної одиниці «МГМ» існує два різних патогенетичних варіанти - гормонозалежний і гормонорезистентний (автономний).

Детальний аналіз поєднання цих ознак дозволив встановити, що I (гормонозалежний) варіант МГМ зустрічається в 60-70% хворих, а II гормонорезистентний (автономний) - в 30-40%. Встановлена достовірна кореляція I патогенетичного варіанту з високою диференціацією пухлини, поверхневою інвазією мозкової речовини, низькими властивостями до продовженого росту і рецидивів, хорошою чутливістю до гормонотерапії. Протилежні співвідношення вказаних ознак присутні II патогенетичному варіанту. Вкінці, вдалось встановити парадоксальний факт, що чим більш виражені характерні для I варіанту ендокринно-обмінні порушення, відіграючи роль факторів ризику розвитку МГМ, тим кращий прогноз уже існуючої пухлини.

В практичних умовах відношення кожного хворого до I або II патогенетичного варіанту допоможе більш уважно оцінити особливості організму і більш раціонально планувати лікування хворих МГМ.

Таким чином, ефективність гормонотерапії МГМ залежить від їх клініко-патогенетичних варіантів і форм. Врахування клініко-патогенетичних варіантів і форм МГМ наряду з оцінкою гістобіологічних властивостей пухлин, дає можливість більш об'єктивно і індивідуалізовано підходити до вибору і плануванню лікування. Хворі, що відносяться до різних клініко-патогенетичних форм, відрізняються між собою по ендокринно-метаболічному статусу, біологічним характеристикам МГМ, наявності в них рецепторів стероїдних гормонів, по реакції на лікування, і, відповідно, по прогнозу захворювання.

Винахід підвищує ефективність лікування, якість і тривалість життя оперованих хворих, знижує рівень інвалідизації і смертності хворих на МГМ.

Список літератури

1. Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н. Внутричерепные менингиомы, СПб. 2001, С.20-22.
2. Black P. Meningiomas // Neurosurgery. - 1993. - Vol.32. - P.643-657.
3. Bondy M, Ligon B.L.: Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. J.Neurooncol. 1996. Sep.; 29(3): 197-205.
4. Gruberg S.M., Weiss M.H., Spitz I.M.: Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. J.Neurosurg., 1991, Jun; 74(6): 861-6.
5. Olson J.J. et al. Hormonal manipulation of meningiomas in vitro// J. Neurosurg. - 1986. - Vol.65. -P.99.