

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

На правах рукопису

ГУК МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.432-006.55-07-08

ДІАГНОСТИКА ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ
ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

14.01.05 — нейрохірургія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Зозуля Юрій Панасович
доктор медичних наук, професор,
академік НАН та НАМН України

Київ — 2016

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	17
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА	62
3.1. Клініко-неврологічна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза	62
3.1.1. Варіанти розвитку клінічної картини гормонально-неактивних аденом гіпофіза	62
3.1.2. Клініко-неврологічна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза	65
3.1.3. Особливості ранньої діагностики малосимптомних неактивних аденом гіпофіза	80
3.2. Клініко-лабораторна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза. Гіпопітуїтаризм при гормонально-неактивних аденомах гіпофіза	84
3.3. Інструментальна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза	87
3.3.1. Рентгенографія черепу, спіральна комп'ютерна томографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія при гормонально-неактивних аденом гіпофіза	88
3.3.2. Магнітно-резонансна томографія при гормонально-неактивних аденом гіпофіза	94
3.3.3. Додаткові інструментальні методи дослідження	105
3.4. Диференційна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза з іншими патологічними процесами хіазмально-селлярної ділянки	112

РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА	121
4.1. Загальна характеристика оперативних втручань	121
4.2. Покази та протипокази до оперативних втручань при гормонально неактивних аденомах гіпофіза	122
4.3. Вибір доступу для видалення гормонально-неактивних аденом гіпофіза	124
4.4. Передопераційне планування варіантів оперативних втручань з приводу гормонально неактивних аденом гіпофіза	130
4.5. Підготовка хворих до операцій та анестезіологічне забезпечення оперативних втручань	133
4.6. Методика та техніка проведення оперативних втручань	135
4.6.1. Транссфеноїдальні операції з приводу гормонально неактивних аденом гіпофіза. Ендоскопія та мікрохірургія	135
4.6.2. Розширені ендоскопічні трансназальні втручання при гормонально неактивних аденом гіпофіза	143
4.6.3. Методики зовнішнього люмбального дренивання. Пластика ліквореї та реконструкція операційних дефектів основи черепа при трансназальних операціях	147
4.6.4. Транскраніальні операції з приводу гормонально неактивних аденом гіпофіза	156
4.7. Комплексна оцінка радикальності видалення гормонально-неактивних аденом гіпофіза	160
4.8. Результати хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза	166
4.8.1. Найближчі результати	166
4.8.2. Ускладнення хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза	170
4.8.3. Віддалені результати хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза	185

РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА	189
ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА	
5.1. Обговорення результатів морфологічних досліджень	189
5.1.1. Макро- та мікроскопічна характеристика гормонально-неактивних аденом гіпофіза	189
5.1.2. Топографо-анатомічна характеристика гормонально-неактивних аденом гіпофіза	194
5.1.3. Патоморфологічні особливості ускладнень хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза	204
5.2. Імуногістохімічний профіль гормонально-неактивних аденом гіпофіза	207
5.3. Ультраструктурна характеристика гормонально-неактивних аденом гіпофіза	212
5.4. Комплексна оцінка морфологічних досліджень гормонально-неактивних аденом гіпофіза	214
РОЗДІЛ 6. ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ	217
ХВОРИХ НА ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНІ АДЕНОМИ	
ГІПОФІЗА	
6.1. Принципи мультидисциплінарного підходу до лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза	217
6.2. Ад'ювантні методи лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза	225
6.2.1. Радіотерапія та радіохірургія	225
6.2.2. Особливості гіперпролактинемії у хворих при гормонально-неактивних аденом гіпофіза. Можливості терапії агоністами допаміну	233
6.3. Особливості комплексної терапії ендокринних порушень у пацієнтів, оперованих з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза	234
6.4. Оцінка результатів комплексного лікування пацієнтів з	239

гормонально-неактивними аденомами гіпофіза	
ЗАКЛЮЧЕННЯ	242
ВИСНОВКИ	266
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	270
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	274
ДОДАТОК А	308
ДОДАТОК Б	323
ДОДАТОК В	324

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	— аденома гіпофіза
АКТГ	— адренокортикотропний гормон
АТ	— артеріальний тиск
ВООЗ	— Всесвітня організація охорони здоров'я
ВСА	— внутрішня сонна артерія
ВЧТ	— внутрішньочерепний тиск
ГА	— гіпофізарна апоплексія
ГНАГ	— гормонально-неактивна аденома гіпофіза
ІГХ	— імуногістохімія
іМРТ	— інтраопераційна магнітно-резонансна томографія
КП	— клиновидна пазуха
КС	— кавернозний синус, печериста пазуха
КТ	— комп'ютерна томографія
ЛГ	— лютеїнізуючий гормон
ЛШО	— лікворошунтуюча операція
МСКТ	— мультиспіральна комп'ютерна томографія
МР-ангіографія	— магнітно-резонансна ангіографія
МРТ	— магнітно-резонансна томографія
ПНП	— приносові пазухи
ОФЕКТ	— однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
ПВХ	— поперековий відділ хребта
ПМА	— передня мозкова артерія
ПРЛ	— пролактин
ПСА	— передня сполучна артерія
САГ	— селективна ангіографія
СЕА	— Carcinoembriotic Antigen – Карциноембріотичний Антиген
СКТ	— спіральна комп'ютерна томографія
СТГ	— соматотропний гормон

ТМО	—	тверда мозкова оболонка
ТС	—	турецьке сідло
ТТГ	—	тиреотропний гормон
УЗДГ	—	ультразвукова діагностика
ФСГ	—	фолікулостимулюючий гормон
ЧМН	—	черепно-мозкові нерви
FT4	—	вільний тироксин сироватки крові
цАМФ	—	Циклічний аденозинмонофосфат

ВСТУП

Актуальність теми. Новоутворення, що мають джерелом свого походження клітини аденогіпофіза, складають 20–25% всіх позамозкових внутрішньочерепних пухлин та, відповідно, — 10–13% всіх первинно виявлених пухлин центральної нервової системи [209]. Переважна більшість з них (99%) — аденоми гіпофіза (АГ), менше 1% складають карциноми гіпофіза та інші новоутворення.

Кількість гормонально-неактивних аденом гіпофіза (ГНАГ) за різними даними варіює від 35 до 45% АГ [33, 154, 195, 260]. В літературі для них рівнозначно існують такі терміни як «неактивні», «нефункціонуючі» та «несекретуючі» АГ [5, 27]. Серед багатьох визначень цього поняття найбільш оптимальним нам здається тлумачення Р. Фальбуша із співавторами (1999), яке визначає їх як «такі, що не викликають специфічних клінічних синдромів надлишку гормонів гіпофіза» [220].

Ще до середини 80-х років минулого сторіччя гормонально-неактивні пухлини гіпофіза було прийнято розглядати як досить однорідну клінічну і патогістологічну групу — так звані «хромофобні аденоми гіпофіза» [43, 101].

Сучасний світовий досвід вивчення проблеми ГНАГ вказує на необхідність дослідження цієї групи пухлин із формуванням нових класифікаційних підходів [181, 299]. Вже доведено, що більшість ГНАГ потенційно спроможні виробляти статеві гормони, тиреотропний гормон та інші біологічно-активні речовини і тільки до 20% з них є дійсно гормонально неактивними [107, 163].

Комплексно розглядаючи проблему ГНАГ, слід відзначити провідну роль нейрохірургічного етапу лікування, оскільки саме з успішним радикальним хірургічним втручанням пов'язують найсприятливіший прогноз для пацієнтів із пухлинами такого типу [18, 180]. Успіхи мікрохірургії взагалі та трансфеноїдальної нейрохірургії зокрема в останній третині ХХ ст.

дозволили суттєво покращити ефективність лікування пухлин гіпофіза та зменшити кількість рецидивів захворювання [214].

Проблема рецидивування ГНАГ при малоефективності ад'ювантного консервативного лікування була визначальною не тільки в технічному прагненні до збільшення радикальності їх лікування, але і вивченні особливостей їх гістобіології [61, 166].

Процес створення новітніх технологій хірургічного лікування сприяв появі й розвитку ендоскопічної трансназальної хірургії [129, 266], що в значній мірі вирішило питання розширення можливостей трансфеноїдальних втручань, зниження ризиків та підвищення радикальності операцій при пухлинах гіпофіза.

Нажаль, і досі не існує одностайної думки щодо класифікаційних підходів до ГНАГ, можливостей та показів до хірургічного лікування їх безсимптомних випадків. Немає єдиного погляду на патогенез рецидивів захворювання, чіткого визначення необхідної радикальності операцій, показів до застосування ад'ювантних методів лікування при ГНАГ. Необхідність до- та післяопераційної корекції гормонального статусу вимагають удосконалення схем комплексного лікування ГНАГ. Розробка та впровадження сучасних мультидисциплінарних принципів лікування ГНАГ з урахуванням стрімкого технічного розвитку нейрохірургії, можливостей медикаментозної та радіотерапії АГ обґрунтували актуальність дослідження на основі аналізу найбільшого в Україні матеріалу Інституту нейрохірургії, визначили його мету і завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане в рамках планових комплексних наукових робіт ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Визначити особливості діагностики і комбінованого лікування хворих на гормонозалежні та гормоноактивні пухлини головного мозку» за № держреєстрації 0104U000412; «Розробити методи комплексної діагностики і комбінованого лікування аденом гіпофіза, що секретують

адренокортикотропний гормон» за № державної реєстрації 0107U001198; «Розробити методи комплексної діагностики і комбінованого лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон» за № державної реєстрації 0110U002188.

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих з гормонально-неактивними аденомами гіпофіза на основі поглиблення уявлень про окремі ланки патогенезу захворювання, удосконалення діагностики, розробки та впровадження принципів комплексного лікування хворих з даною патологією.

Задачі дослідження:

1. Уточнити особливості та стадії клінічного перебігу гормонально-неактивних аденом гіпофіза.
2. Проаналізувати клініко-структурно-функціональні особливості «випадково виявлених пухлин» в структурі гормонально-неактивних аденом гіпофіза.
3. Удосконалити діагностику гормонально-неактивних аденомах гіпофіза з урахуванням ендокринологічних особливостей захворювання.
4. Систематизувати клініко-хірургічні варіанти гормонально-неактивних аденом гіпофіза залежно від можливостей радикального хірургічного лікування.
5. Дослідити морфологічні особливості гормонально-неактивних аденом гіпофіза.
6. На основі аналізу найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування розробити оптимальну тактику первинних хірургічних втручань при гормонально-неактивних аденомах гіпофіза.
7. Уточнити особливості та проаналізувати результати хірургічного лікування продовженого росту та рецидивів гормонально-неактивних аденом гіпофіза.

8. Вивчити особливості застосування та порівняти результати ендоскопічних та мікрохірургічних втручань при гормонально-неактивних аденомах гіпофіза.

9. Розробити принципи комплексного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза на основі проведених досліджень із застосуванням ад'ювантного радіологічного і медикаментозного лікування, комплексної замісної гормонотерапії.

Об'єкт дослідження — гормонально-неактивні аденоми гіпофіза.

Предмет дослідження — клініка, діагностика та комплексне лікування хворих з гормонально-неактивними аденомами гіпофіза.

Методи дослідження: загально-клінічні, клініко-неврологічні та катамнестичний — для оцінки особливостей клінічних проявів ГНАГ в динаміці; нейровізуалізуючі: мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку для визначення особливостей топографо-анатомічних особливостей ГНАГ та варіативної анатомічної будови основи черепа; радіоізотопні: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) для проведення диференційної діагностики із вторинним пухлинним ураженнями; ендокринологічне та лабораторне обстеження пацієнтів — для визначення особливостей гормональних порушень; морфологічні, в тому числі, імуногістохімічні методи для визначення характеристик гістологічної будови ГНАГ; динамічний аналіз результатів застосованих хірургічних методик, статистичні методи аналізу — для оцінки статистичної значущості отриманих результатів.

Під час виконання дисертаційного дослідження дотримані принципи біоетики.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на великому клінічному матеріалі (562 спостережень) доведено переважання ГНАГ в структурі всіх пухлин гіпофіза, встановлено переважання осіб жіночої статі серед хворих на ГНАГ.

Поглиблено наукове уявлення про окремі ланки патогенезу ГНАГ, що полягає у визначенні характеристик інвазивного поширення та вивченні співвідношень тканини аденоми із залишками «нормальної» залози. Доведено роль «псевдокапсули» в патогенезі рецидивування ГНАГ і утворенні екстраселярних вузлів пухлини. На основі клініко-морфологічного співставлення, поглиблених нейрпатоморфологічних та імуногістохімічних досліджень продемонстровано варіативність цих новоутворень.

Уточнено суть поняття «інциденталома» та запропоновано міждисциплінарні принципи постановки цього діагнозу щодо випадково виявлених ГНАГ. Науково обґрунтовано доцільність застосування хірургічного лікування ГНАГ на досимптомному та малосимптомному етапах захворювання.

Вперше запропоновано шляхи підвищення радикальності хірургічного лікування з урахуванням особливостей будови псевдокапсули ГНАГ. Доведено необхідність максимального первинного радикального екстракапсулярного видалення ГНАГ. Розроблено та впроваджено новий патогенетично обґрунтований клініко-хірургічний підхід до класифікації варіантів ГНАГ відносно можливості успішного застосування при них радикального хірургічного лікування. На основі проведених досліджень варіантів інвазивного росту ГНАГ вперше в Україні розроблено принципи хірургічного лікування рецидивів захворювання.

Проаналізовано чинники, що визначають ризики основних хірургічних ускладнень та післяопераційної летальності при лікуванні ГНАГ, уточнено їх прогностичну цінність. Вперше в Україні проведено порівняльний аналіз результатів ендоскопічної та мікрохірургічної методик трансфеноїдального видалення ГНАГ.

Патогенетично обґрунтовано та визначено стратегію і методологію комплексного лікування ГНАГ, яка враховує сучасні досягнення ад'ювантної променевої і медикаментозної терапії АГ та об'єктивізує їх можливості. Доведено, що своєчасне виявлення гормональних порушень при ГНАГ до і

після хірургічного лікування та призначення адекватної комплексної замісної гормонотерапії забезпечує високу якість життя оперованих хворих із ГНАГ, а загроза розвитку гіпопітуїтаризму не являється протипоказом до радикального хірургічного лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Розробка та впровадження комплексного лікування ГНАГ з визначенням оптимальних схем замісної гормонотерапії та ад'ювантного лікування на основі аналізу статистично значущих даних. Створення принципів мультидисциплінарного підходу до комплексного лікування ГНАГ в конкретних умовах системи охорони здоров'я України.

Запропоновані високоефективні варіанти поєднання ендоскопічних і мікрохірургічних методик при трансназальних та транскраніальних втручаннях з приводу АГ показують перспективи розвитку нейрохірургії цих пухлин. Удосконалено етапи виконання трансназальних втручань. Впроваджено застосування активного люмбального дренивання при видаленні велетенських ГНАГ через ніс.

Знижено ризики ускладнень шляхом застосування власної удосконаленої методики пластики дефектів основи черепа аутологічним фібрином, що дозволило зменшити частоту післяопераційної назальної ліквореї, запальних ускладнень та пов'язаних із ними повторних операцій при трансназальній хірургії ГНАГ. Застосування аутологічного фібринового клею дозволило збільшити можливості традиційного багатошарового закриття операційних дефектів, використовувати аутологічний фібрин як всередині, так і ззовні назосептальних клаптів слизової оболонки, що має суттєве практичне значення для подальшого розвитку ендоскопічної трансназальної нейрохірургії.

Вперше розроблено, адаптовано і та впроваджено тактику лікування випадково виявлених ГНАГ (так званих «інциденталом»).

Визначено шляхи підвищення радикальності хірургічного лікування ГНАГ шляхом зваженого застосування розширених трансфеноїдальних

ендоскопічних доступів, що зумовлює зниження рівня геморагічних ускладнень та зменшення кількості рецидивів захворювання.

Впроваджено оптимальний комплекс морфологічних досліджень при ГНАГ.

Запропоновано новий спосіб хірургічного лікування АГ, який дозволяє раціонально поєднувати переваги ендоскопічної та мікрохірургічної методик. Він полягає у диференційованому застосуванні ендоскопічної асистенції на певних етапах трансфеноїдального мікрохірургічного втручання (патент України на корисну модель №87831 від 25.02.14 р.).

Запропоновано новий спосіб хірургічного лікування супраселярних пухлин, який базується на використанні можливостей ендоскопії в транскраніальній хірургії в поєднанні із мікрохірургічною технікою. Це дозволяє мінімізувати краніотомію і травматичність хірургічного втручання видалення супраселярної пухлини при підвищенні його ефективності (патент України на корисну модель №106697 від 10.05.16 р.).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну роботу відділень позамозкових пухлин ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», центру загальної нейрохірургії та нейросудинної патології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». Окремі положення дисертаційної роботи використано при створенні та оформленні локальних клінічних протоколів ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» допомоги хворим на АГ (2016).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. З науковим консультантом академіком НАН і НАМН України професором Зозулею Ю.П. сформульовано мету і завдання дослідження. Особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, систематизацію матеріалу та результатів дослідження. Самостійно проведені клінічні дослідження й аналіз результатів проведених

хірургічних втручань. Дисертант особисто виконав статистичну обробку результатів, написав всі розділи дисертації, зробив оформлення ілюстративного матеріалу, сформулював висновки. Більшість пацієнтів прооперовані дисертантом в якості основного хірурга.

Матеріали, висновки та положення кандидатської дисертації автора не використовувалися в його докторській дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідалися на: IV з'їзді нейрохірургів України (Дніпропетровськ, 2008); 6th Black Sea Neurosurgical Congress, Harbiye Cultural Center (Istambul, Turkey, 2009); конференції нейрохірургів України (Крим, 2011); ENEA 2nd Workshop Aggressive Pituitary Tumor (Munich, Germany, 2011); 14th European Congress of Neurosurgery (Rome, Italy, 2011); науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини» (Ужгород, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування гліом головного мозку» (Львів, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Філатовські читання — 2015» (Одеса, 2015); конференції «Нові тенденції в нейрохірургії» (Київ, 2015).

Апробація дисертації відбулася на спільному засіданні Вченої ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», кафедр нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 15 квітня 2016 р., протокол №9.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових друкованих роботи, з яких 21 стаття (3 — одноосібних), з них 18 статей у фахових періодичних виданнях рекомендованих МОН України, у тому числі 13 — у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 3 — у періодичних виданнях іноземних держав, 2 патенти України на корисну модель, 11 тез доповідей на конгресах, з'їздах, конференціях.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота викладена на 328 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 97 рисунками, містить 23 таблиці. Список використаних літературних джерел містить 312 посилань, з них 55 — кирилицею, 257 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Загальні дані

Пухлини гіпофіза — це новоутвореннями з різною симптоматикою клінічних проявів, що залежать від їх гормональної, проліферативної активності, а також розмірів, напрямків та темпів росту, взаємин із анатомічними структурами головного мозку. Пухлини гіпофіза — переважно доброякісні новоутворення, які зазвичай утворюються в турецькому сідлі (ТС), але іноді вони можуть бути ектопічними. Переважна більшість з них — це аденоми гіпофіза (АГ), які за даними різних авторів, складають 11,6–20,4% внутрішньочерепних новоутворень [18, 20, 26, 27, 61, 68, 181]. В той же час, можливості мікрочірургії та ендоскопії збільшують кількість хворих, що піддаються ефективному нейрохірургічному лікуванню з приводу різних типів пухлин гіпофіза. У світлі наведених причин, в деяких сучасних дослідженнях повідомляють навіть, що АГ складають до 25% хірургічно видалених внутрішньочерепних новоутворень [17, 73, 111, 155, 163]. Більшість же самих АГ, (55%) є клінічно гормонально-неактивними [166, 171]. Тобто вони не проявляють ознак гіперсекреції гіпофізарних гормонів (Р. Фальбуш та М. Бухфельдер із співавторами, 1999 р.), незважаючи певну імунореактивність до останніх, яка може бути виявлена при дослідженні тканини пухлини та приховану потенційну здатність до гормонпродукції [74, 145, 163, 190, 195, 220, 265, 229]. Такого визначення в подальшому дотримувались і ми використовуючи термін «ГНАГ».

Як відомо, аденогіпофіз складається з декількох типів клітин, які секретують різні гормони. Гормональна активність пухлини є, зазвичай, віддзеркаленням її клітинної диференціації. Дійсно, раніше було прийнято вважати, що одна клітина може продукувати лише один гормон [189, 254, 284], а саме пухлина є результатом мутації та подальшого поділу одного аденоцита — так звана теорія «моноклональності» пухлин гіпофіза [106,

107]. Концепція пюрігормональності, натомість, була спірною, проте відкриття факторів, що регулюють клітинну диференціацію аденогіпофіза, призвело до нового підходу в класифікації типів аденоцитів і більш досконалого розуміння механізмів, що детермінують гормональну продукцію в пухлинах гіпофіза [159, 160, 202, 267].

Часто в літературі згадується, що АГ можуть мати маленькі розміри з повільною швидкістю росту. Відомо, що продукція пухлиною надлишкової кількості гормонів може викликати важкі клінічні синдроми, такі як акромегалія, хвороба Кушинга, гіперпролактинемію, що призводять без лікування до інвалідизації, незважаючи на відсутність значного пухлинного росту. Втім, на сучасному рівні медицини гормонально-активні АГ діагностуються на ранніх етапах, що значно покращує загальні результати їх лікування. У випадках відсутності гормональної активності такі пухлини зазвичай не діагностуються і виявляються випадково при візуалізації головного мозку або при посмертному дослідженні (так звані «інціденталомі») [100, 213, 227, 245]. Їх прояви достатньо неспецифічні і, зазвичай, не корелюють з розмірами пухлини, наприклад, — головний біль [4, 6, 240]. Проблема ж ГНАГ вирішена недостатньо не відображена в протоколах або консенсусних схемах лікування [46, 211, 219].

Натомість, деякі АГ, а особливо макропролактиноми та певні варіанти ГНАГ, є швидко зростаючими, що призводить до прогресування симптомів об'ємного ураження хіазмально-селлярної області та інших структур ГМ. Вони можуть викликати гіпопітуїтаризм, порушення полів зору, поширюватися локально вниз в сфеноїдальний синус, латерально — в кавернозні синуси і вгору — в паренхіму мозку [8, 16, 32–34, 45, 115]. Такі більш агресивні пухлини можуть бути як гормонально-активними, секретуючими в надмірній кількості різні гормони, так і клінічно гормонально-неактивними [229, 233, 237]. Дуже рідко АГ мають злоякісний характер з метастазуванням в інші органи — в центральну нервову систему, лімфатичні вузли, печінку, що власне і дозволяє діагностувати карциному

гіпофіза, а також поширюватися в життєво важливі структури головного мозку, що може призводити до смерті хворого [60, 62, 169, 238].

Зважаючи, на значні успіхи консервативної терапії в лікуванні гормон активних АГ, особливо пролактином та акромегалії, в літературі останнього десятиріччя, окремі автори демонструють, що в практиці нейрохірурга будуть переважати ГНАГ, що включають випадки продовженого росту та рецидиви [241–243, 256].

Епідеміологія

Точна захворюваність пухлинами гіпофіза достеменно не встановлена. Приблизна частота в загальній популяції сягає 20% (!) [66]. Поширеність АГ, за даними різних авторів, складає 10–20% (з врахуванням мікроаденом) від всіх внутрішньочерепних новоутворень [19, 24, 28].

Епідеміологічні дані, отримані в середині ХХ ст., встановили наступну поширеність захворювання: 1.85 випадків на 100 тисяч населення в рік з географічними і расовими відмінностями [263]. Зрозуміло, що наведена частота може бути значно вище в даний час, оскільки діагностика з кожним роком стає більш досконалою. Вважають, що ГНАГ і пролактиноми є найбільш поширеними типами первинно-виявлених пухлин гіпофіза (по 35%), СТГ- або АКТГ-секретуючі пухлини становлять по 10–15%, а ТТГ-секретуючі пухлини зустрічаються рідко [1, 5, 107, 260]. Із застосуванням сучасних високоточних комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографій (МРТ) інциденталомі (випадково виявлені аденоми) діаметром більше трьох міліметрів виявляються майже у 20% здорових людей. Гістологічні дослідження аутопсійного матеріалу показують розповсюдженість таких пухлин у 22,5–27% в загальній людській популяції. Виявлення пухлин гіпофіза росте з віком — більше 30% людей 50–60 річного віку мають клінічно не функціонуючі або недіагностовані пухлини. Тільки 3,5–8,5% пухлин діагностуються у віці до 20 років [27, 28, 102]. Більшість цих пухлин — недіагностовані пролактиноми або ГНАГ. Цікавим є факт однакового в цих випадках розподілу за статтю, а за даними аутопсії — збільшення поширеності

в залежності від віку. Відповідно, більш ніж 30% людей 50–60-річного віку мають клінічно німі або недиагностовані АГ [149, 183]. В одному з досліджень, проведеному А. Klibanski із співавторами [190], при порівнянні двох груп хворих з пухлинами гіпофіза (до 65 років і старше 65 років), встановлено, що хворі більш старшого віку в більшості випадків (71,4%) мають ГНАГ з зоровими порушеннями (81%), тоді як в групі до 65 років ГНАГ відзначені тільки у 43/104 (36,5%), а зорові порушення — у 41,3% хворих.

К. Тарар із співавторами [284, 285] при зіставленні результатів морфологічного вивчення пухлин від 15 хворих старше 80-річного віку, відібраних з хірургічної серії 1925 пухлин, у 14 випадках виявили великих розмірів ГНАГ (гонадотрофні, нуль-клітинні та онкоцитоми), які супроводжувалися порушенням зорових функцій і тільки в одному випадку СТГ-секретуючу пухлину. Тоді як при аутопсійному дослідженні 692 гіпофізів від людей старше 80 років пухлини гіпофіза були виявлені у 79 (11,4%) суб'єктів, середній розмір пухлин склав 2,2 мм і вони були представлені найбільш часто АКТГ- і ПРЛ-секретуючими, а потім нуль-клітинними пухлинами. Таким чином, клінічні та дані дослідження аутопсійного матеріалу не збігаються.

Більшість останніх даних, спираючись на сучасні методи гормонального аналізу та візуалізації головного мозку, підтверджують високу розповсюдженість ГНАГ [27, 269, 299]. Нещодавно S. Melmed та інш. доповіли про таку високу їх частоту як 3,3–4,2 випадків на 100 тисяч населення в рік [165, 209].

Відповідних розрахунків частоти АГ загалом та ГНАГ в Україні не існує, оскільки немає реєстру хворих на цю патологію. Використовуючи критерії розрахунку, що застосовувались у Білорусі та країнах Східної Європи, повідомлялось, що можливим є орієнтація на показник 2,5–3 нових випадків на млн. населення на рік [15, 26, 28].

Етіологія та патогенез

Очевидність впливу порушених гіпоталамічних контролюючих механізмів, з одного боку, і первинних дефектів в клітинах гіпофіза, з іншого, на

виникнення пухлин гіпофіза обумовили формування “гіпоталамічної” теорії, протипоставленої раніше відомій “гіпофізарній”. Узгодження обох теорій, на даний час, привело до розуміння онкогенезу пухлин гіпофіза, як двохстадійного процесу, що складається з ініціації і промоції [290, 294, 297, 304].

До останнього часу було прийнято вважати, що в більшості (якщо не у всіх) випадків пухлини гіпофіза є моноклональними, тобто вони ростуть з єдиної клітини. Ця теорія передбачає, що ріст “дефектного” клону повинен бути запущений активацією реплікаційних клітинних механізмів ініціальною мутацією самою по собі, або впливом зовнішніх пускових факторів, якими є різноманітні гіпоталамічні стимулятори, внутрішньогіпофізарні фактори росту, недостатність факторів, що мають інгібуючий вплив [198, 202, 309].

Протягом тривалого часу роль гіперпродукції релізинг-гормонів в підтримці розвитку АГ вважалася гіпотетичною. Однак, останнім часом описані випадки, коли ектопічні пухлини, що продукують релізинг-фактор гормону росту приводили до виникнення аденом гіпофіза, які секретували соматотропін. В якій мірі хронічна гіперстимуляція може викликати клітинні мутації, або, хоча б діяти як механізм, що сприяє виникненню спонтанних мутацій, на даний час остаточно не з’ясовано [120, 159, 206, 238, 308].

Інша група пускових агентів представлена відомими та невідомими факторами росту, що включають в себе цитокіни (зокрема, інтерлейкин-6), які, як було показано, гіперпродукуються пухлинами гіпофіза і діють як самопідтримуючі внутрішньопухлинні промотори. І дійсно, доведено, що активність протеїнкінази С значно вища в гіпофізах уражених пухлиною, ніж в нормальних. Останнім часом показано, що кальцитонін може викликати виникнення АГ у щурів [159, 160, 233].

Недостатність інгібуючих факторів також може впливати на прогресування пухлин. Загальновідомо про швидкий ріст АКТГ-секретуючих аденом після адреналектомії з приводу хвороби Кушинга (синдром Нельсона). Низький рівень дофаміну вважається патогенним фактором, що сприяє виникненню пролактином. Однак, з іншого боку, деаферентація

гіпоталамічного контролю приводить, як правило, до гіперпролактинемії, а не до формування АГ. Більш того, у хворих з пролактиномами центральний дофамінергічний фон підвищений, а дофамін не досягає лактотрофів через порушення мікроциркуляції в гіпоталамічно-стеблових ділянках [40, 165, 190, 212, 239].

Більшість АГ не мають виразних клінічних і лабораторних ознак продукції гормонів гіпофіза. Велика частота цих АГ, що не проявляють себе клінічно, а також виняткова рідкісність випадків їх малігнізації, вказують на існування комплексного механізму контролю за агресивним пухлинним потенціалом АГ. Саме злам цього механізму регуляції може запускати ріст пухлини. Ряд авторів до чинників, що сприяють виникненню АГ у людей, відносять похилий вік, вплив іонізуючого опромінення, дію хімічних канцерогенів, прийом естрогенів та оральних контрацептивів [147, 159, 261, 262].

Роль іонізуючого опромінення, як індуктора росту аденом залишається невизначеною. Багато довготривалих епідеміологічних досліджень над хворими, що отримували променеви терапію з приводу уражень голови і шиї, а також спостереження за особами, що постраждали під час вибуху атомної бомби в Хіросімі і Нагасакі, показали підвищену захворюваність на доброякісні і злоякісні пухлини, в порівнянні із загальною популяцією. Але ні в одному з цих звітів не приводився аналіз захворюваності на АГ [68].

Секреція одного або більше гормонів спостерігається не тільки в пухлинах гіпофіза, а й в інших пухлинах ендокринних залоз (надниркових, щитовидної і підшлунковій залозах). Секреція двох і більше гормонів виявляється в більш ніж 15% пухлин гіпофіза, які в таких випадках називаються плурігормональними. Морфологічно вони поділяються на дві підгрупи: мономорфні і плуріморфні пухлини. Мономорфні плурігормональні пухлини складаються з однієї популяції клітин, здатної до продукції двох і більше гормонів; плуріморфні — з двох і більше різних клітинних типів, кожен з яких секретує певний гормон. Деякі пухлини можуть складатися з декількох вузлів, що містять як моно, так і

плюріморфні, і проміжні клітини, швидше за все є наслідком трансформації одного клітинного типу в інший. Встановлення молекулярних основ аденогіпофізарної диференціації сприяло проясненню механізмів плюрігормональності пухлин гіпофіза і стало основою їх новітніх класифікацій [57, 66, 170, 193, 211, 263, 299].

Фактори, що керують клітинною диференціацією гіпофіза, грають роль у встановленні як гормональної активності, так і, можливо, цитодиференціації пухлин гіпофіза. Процес аденогіпофізарної клітинної диференціації, що протікає в ембріональний період, високоспецифічний і має певну циклічність [209, 262, 284]. Деякі білки, що регулюють транскрипцію, ідентифіковані в аденогіпофізі є ключовими елементами в дефініції клітинно-специфічних фенотипів і регуляції експресії генів гормонів. Транскрипційні фактори визначають клітинну міграцію і диференціювання, а в подальшому відповідну гормональну продукцію. Таким чином, їх дія спрямована на експресію генів певних гормонів. Численні спостереження свідчать про найбільш ймовірне походження пухлин гіпофіза в результаті внутрішніх гіпофізарних аномалій. Секреція гормонів аденоматозними клітинами в більшості випадків незалежна від фізіологічного гіпоталамічного контролю. Хірургічне видалення чітко визначених мікроаденом зазвичай в короткий термін призводить до повного виліковування. Виникнення змішаних плюрігормональних пухлин, що походять з мультипотентних клітин-попередників, підтримує гіпотезу про походження *de novo* цих пухлин гіпофіза. Крім того, деякі пухлини мають низький потенціал до синтезу рецепторів гіпоталамічних гормонів. Таким чином, гіпофізарні пухлини відбуваються швидше в результаті внутрішнього дефекту клітини гіпофіза, що веде до моноклонального зростання єдиної трансформованої клітини, ніж в результаті спільної гіпоталамічної гіперстимуляції, яка б вела до поліклональної проліферації [1, 70, 159, 160, 183].

Тим не менш, гіпоталамічні гормони і місцеві ростові фактори можуть бути промоторами в активізації зростання вже трансформованих клонів

клітини гіпофіза і грати роль у перетворенні мікроаденом в макроаденоми та інвазивні пухлини [76, 222, 262]. Клінічним підтвердженням ролі гіпоталамічних і периферичних гормонів у контролі росту пухлини гіпофіза є: зменшення розмірів пухлини після призначення дофамінових агоністів при пролактиномах або аналогів соматостатину — при СТГ-секретуючих пухлинах і, навпаки, швидке збільшення розмірів АКТГ-секретуючих пухлин після двосторонньої адреналектомії. Ознаками на користь гіпоталамічної теорії деякі автори відзначають парадоксальні відповіді гіпофізарних гормонів на екзогенну гормональну стимуляцію і продукцію гіпоталамічних гормонів в передній долі гіпофіза, що передбачає роль надлишкової місцевої стимуляції [27, 40].

Протягом останніх років молекулярно-біологічні дослідження ГНАГ дозволили отримати дані, що свідчать про первинний механізм походження пухлин гіпофіза. Зокрема, методом аналізу змін у Х-хромосомі було встановлено, що більшість таких пухлин є моноклональними за своєю природою, що свідчить про наявність генних мутацій у вихідних клітинах [77, 119].

До числа генетичних розладів, як роль при різноманітних доброякісних і злоякісних пухлинах у людини, в тому числі і при пухлинах гіпофіза відносяться: активація клітинних протоонкогенів і втрата генів, що пригнічують ріст пухлини. Соматичні мутації, ідентифіковані в інших злоякісних новоутвореннях різних органів, в пухлинах гіпофіза зазвичай відсутні, незважаючи на те, що вони моноклональні, і молекулярні дефекти, що призводять до гіпофізарного туморогенезу залишаються невідомими [272].

Значний напрямок сучасного вивчення туморогенезу АГ на даний момент складають пошуки онкогенів. Так, при вивченні секреторної активності ГНАГ, в яких мала місце експресія онкогена *gsp*, були встановлені випадки позитивної імуноцитохімічної реакції на лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) або АКТГ. Є підстави

припускати, що активація механізму за участю аденозинмонофосфату (цАМФ) може мати важливе значення для формування ГНАГ [39, 117].

Згідно альтернативної точки зору, мутації в АГ відображають лише вторинні зміни, які розвиваються після початку проліферації клітин-попередників клонування [232].

Знаходили відносно рідкісні мутації гена *ras*, які мають місце переважно в пухлинах з незвично високою агресивністю і, отже, не є постійно діючим патогенетичним фактором [259].

Нові знахідки протеїнкіназ надають великого значення білкам в гіпофізарному туморогенезі, наприклад протеїнкіназі С (РКС) — ферменту родини кальцій- і фосфоліпідзалежних білкових кіназ, який бере участь у кількох регуляторних функціях, що обумовлюють клітинну проліферацію та гормональну секрецію. РКС є важливим ензимом в передачі клітинних сигналів в гіпофізі. Пухлини гіпофіза мають більш високу активність та експресію білка, ніж нормальні клітини гіпофіза як щурів, так і людини. Більш того, в пухлинах гіпофіза вже виявлена мутація V3 області α -ізоформи протеїнкінази С, що поєднується з інвазивним ростом ГНАГ. Частота цієї мутації і її можливість поєднання з іншими генетичними дефектами в трансформованих гіпофізарних клітинах до теперішнього часу не встановлені [5, 119, 233].

Важливу роль має ген, трансформуючий пухлини гіпофіза (РТТГ) [232, 239]. Сімейство людського РТТГ складається, щонайменше, з чотирьох гомологічних генів, з яких РТТГ1 локалізується на хромосомі 5q33. Надлишкова експресія РТТГ є у всіх ракових клітинах, а також у різних солідних пухлинах людини, включаючи гіпофіз. Підвищення експресії РТТГ більш ніж на 50% відзначалося саме в більшості досліджуваних ГНАГ. Найвища експресія РТТГ була виявлена в активних пухлинах гіпофіза з інвазією в клиноподібну кістку. У всіх гіпофізарних пухлинах визначалася конкордантність між ростовими фактором фібробластів (bFGF) і РТТГ експресією. Крім того, передбачається, що РТТГ може бути залучений у внутрішньоклітинну передачу сигналу, стимулюючи як експресію і секрецію

bFGF, так і васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) [409], викликаючи p53-залежний і незалежний апоптоз [1, 117, 192,].

Пухлиносупресорні гени в нормі обмежують клітинну проліферацію, регулюючи клітинний цикл і підтримуючи стабільність генома, таким чином запобігаючи маніфестації пухлинного росту. Ініціація росту пухлинної клітини починається після того, як обидва рецесивних алелі пухлиносупресорного гену втрачені або змінені. Виявлення мутацій геному людини та механізми їх маніфестації в різних підтипах ГНАГ багато дослідників вважають в майбутньому ключем до вирішення проблеми їх лікування [259, 286].

Класифікаційні підходи

В даний час використовується багато класифікацій АГ. Найбільш повною й зваженою слід вважати останню редакцію класифікації новоутворень аденогіпофіза ВООЗ, запропоновану К. Kovacs зі співавторами в 1996 році. В її основу покладена систематика пухлин за п'ятьма критеріями (рівнями), в ній враховуються елементи, необхідні для встановлення точного діагнозу, планування раціонального лікування і прогнозування поведінки пухлини [193] (додаток В).

Гістологічна класифікація АГ перед введенням імуногістохімії (ІГХ) та електронної мікроскопії не давала інформації про специфічність новоутворення. Пухлини класифікувалися як ацидофільні (еозинофільні), базофільні і хромофобні відповідно до їх фарбуванням. Вважалося, що ацидофільні пухлини проявляють себе акромегалією або гігантизмом, базофільні — з хворобою Іценко-Кушинга, а всі хромофобні пухлини розцінювалися як не функціонуючі (ГНАГ) [11, 101, 185]. Однак, цінність цієї класифікації була піддана сумніву, коли стало очевидно, що хромофобні пухлини можуть супроводжуватися клінічною симптоматикою гормональної гіперсекреції, а ацидофільні і базофільні пухлини виявлялися клінічно гормонально-неактивними.

Розвиток напряму, заснованого на імуногістохімічному встановленні антигенів гормонів в тканини, призвело до удосконалення класифікації АГ.

[19, 20, 66, 70]. Факт розпізнавання гормонів як антигенних субстанцій іншими антитілами сприяв створенню високоспецифічних антитіл до гормонів гіпофіза і відповідно встановленню морфологами більш точного гормонального вмісту в пухлинних клітинах. За даними С.Ю. Касумової та В.Ф. Мелькишева, цей функціональний спосіб найбільшою мірою корелює з клінічними проявами у пацієнтів, хоча сама класифікація через свою складність не застосовується клініцистами [20, 24]. Основні принципи цієї класифікації представлені в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Імуногістохімічна класифікація пухлин гіпофіза

Головний компонент	Реакційна здатність до різних факторів
СТГ-ПРЛ-ТТГ група	Pit-1
СТГ клітинні аденоми	а-субодиниця
СТГ клітинні аденоми с фіброзними тільцями	Пучки кератину
СТГ и ПРЛ клітинні (маммосоматотрофні) аденоми	а-субодиниця, ER
ПРЛ клітинні аденоми	ER
ПРЛ клітинні аденоми с СТГ реактивністю	ER
ТТГ клітинні аденоми ((3-ТТГ и а-субодиниця)	PTEF
СТГ, ПРЛ- и ТТГ-продукуючі аденоми	ER, PTEF
АКТГ група:	-CUTE (NeuroD 1/ beta2)
АКТГ клітинні аденоми	Кератини
Гонадотропинова група	SF-1, ER
ФСГ/ЛГ клітинні аденоми	3-субодиниці и а-субодиниці
Некласифіковані аденоми	-
Незвичайні пюригормональні аденоми	-
Гормонально-негативні аденоми	-

Примітка. ER — рецептор естрогену; TEF — тиреотрофний ембріональний фактор; CUTE — транскрипційнозв'язуючий елемент.

Інші маркери клітинної диференціації, такі як транскрипційні фактори, що регулюють гормональну секрецію, а також експресія кератинів можуть також використовуватися для того, щоб класифікувати і субкласифікувати в перспективі всі ГНАГ імуногістохімічно. Зазвичай, імуногістохімічного дослідження достатньо, щоб класифікувати АГ, а ультраструктурні вивчення необхідні тільки в незвичних ситуаціях [19, 20, 284]. Як правило, гормональна активність є основою для діагнозу і терапії, проте встановлення експресії проліферативних маркерів, ростових факторів і рецепторів або онкогенів, дозволяє прогнозувати біологічну поведінку пухлини (інвазивність, рецидивування або метастазування). Виявлення таких маркерів призведе перегляду класифікації АГ та протоколів їх лікування, які і дотепер перебувають на стадії формування. Щодо ГНАГ спроба проведення узагальнених міждисциплінарних рекомендацій на основі доказової медицини була проведена лише в 2016 р. [111, 112].

Ультраструктурна класифікація, заснована на електронній мікроскопії є частиною класифікації К. Kovacs [193], характеризує цитологічне диференціювання пухлинних клітин в АГ. Використання її в комбінації з імуногістохімічним фарбуванням дозволяє проводити структурно-функціональні кореляції. Електронна мікроскопія сприяє розпізнаванню специфічної субклітинної характеристики соматотрофів, маммосоматотрофів, лактотрофів, тіреотрофів, кортикотрофів та гонадотрофів.

По даним О. Мете і S. Asa [211] встановлено, що гонадотропні гормони, які виявляються за допомогою антисироваток для ФСГ і ЛГ, присутні в багатьох клінічно нефункціонуючих пухлинах. Деякі ГНАГ, мають гонадотропну диференціацію, встановлену електронною мікроскопією. Інші — складаються з низькодиференційованих клітин, що мають схожість з «нуль» клітинами, спочатку розцінені як недиференційовані попередники аденогіпофізарних клітин [260]. J. Jameson із співавторами виявили, що значна кількість нуль-клітинних пухлин і онкоцити експресують субодиниці глікопротеїнових гормонів і транскрипційні фактори, що направляють

диференціювання клітин за гонадотрофною лінією, що вказує на гонадотрофну диференціацію таких ГНАГ [183]. Загалом, багато джерел відзначають, що застосування імуногістологічних методик дослідження показало наявність секреторних гранул в клітинах більшості ГНАГ, а до дійсно несекретуючих пухлин можуть бути віднесені тільки онкоцитоми [189, 209, 229, 233, 239, 309]. Роль електронної мікроскопії в класифікації цих пухлин залишається предметом дискусії, за все же в даний час визнано думку, що проведення цього дорогого й тривалого за часом дослідження представляє академічний інтерес. Так, для незвичайних пльорігормональних пухлин електронна мікроскопія продовжує відігравати важливу роль у встановленні цитодиференціації та проведення структурно-функціональних кореляцій [19, 20, 42, 53, 193].

Інвазивність пухлини, а особливо спектр використання цього терміна, є предметом дискусії. Деякі дослідники припускають, що значна локальна інвазія повинна розглядатися як симптом злоякісного потенціалу, але інфільтративні пухлини гіпофіза, які поширюються в тверду мозкову оболонку (ТМО), кістки основи черепа і КС, морфологічно можуть не відрізнятися від таких, що не мають інфільтративного росту [160, 183, 229, 300, 305]. Крім того, вони не показують здатності до метастазування, тому прийнята загальна класифікація, яка характеризує ці пухлини як доброякісні, але агресивні. Великі інвазивні пухлини гіпофіза можуть руйнувати основну кістку і поширюватися вниз або назад, вражаючи схил [3, 39, 73, 300].

Наявність інвазивності оцінюється за даними візуалізуючих методів або мікроскопії. Інвазивні ураження рідше встановлюються радіологом або нейрохірургом, ніж патологом при вивченні біопсії ТМО при світловій мікроскопії [291]. Ступінь інвазивності корелює з характером поширення, типом пухлини та її розміром. Німі кортікотрофні, пльорігормональні німі і тіреотрофні пухлини, які клінічно відносяться до групи ГНАГ і найбільш часто є інвазивними за повідомленнями D. Theodoros та інших [237, 290]. K. Thapar та співавтори вказують, що макроаденоми в значно більшому

ступені інвазивні, ніж мікроаденоми [285]. Грубо інвазивні пухлини, як правило, розпізнаються нейрохірургами і, зазвичай, немає можливості провести їх тотальне видалення. На сьогоднішній день відсутні загальноновизнані маркери, що прогнозують інвазивну поведінку і попереджують можливість рецидиву для ГНАГ, цитологічні особливості не інформативні, зважаючи на те, що вони не дозволяють розрізняти здатність до рецидиву [81, 92, 154, 227, 241]. Сучасні автори припускають, що такі маркери як Ki-67, p53, синаптофізин, ядерно-клітинний проліферуючий антиген (PCNA) або P105 можуть бути корисні у випадках інвазивних ГНАГ [1, 157, 181, 203, 220, 229, 286].

Таким чином, зміна уявлень про характеристику пухлин гіпофіза обумовлена розвитком методик, що визначають типи клітин і гормональну продукцію в пухлинних клітинах. Крім імуногістохімічних методів, що демонструють гормональну біологію клітин, «in situ» гібридизація стає дуже цінною методикою для оцінки генної експресії. Позитивні гібридизаційні сигнали на додаток до знахідок ІГХ достовірно показують наявність синтезу гормону безпосередньо в клітині, а не поява його з крові або внутрішньоклітинних запасів. Позитивні гібридизаційні сигнали дають інформацію про клітинну активність на рівні генної транскрипції. Вже існують функціональні класифікації АГ, які включають цей принцип [229].

Анатомічні або радіологічні класифікації АГ є найбільш поширеними, мають принципове клінічне та хірургічне значення. Вони ґрунтуються на розмірах пухлини і ступені локальної інвазії. Ці дані є важливими при виборі методу лікування та плануванні обсягу майбутньої операції. Окремої класифікації ГНАГ за подібним принципом в літературі нами знайдено не було.

За кордоном більш широко використовується класифікація, розроблена J. Hardy в 1970-х роках ХХ сторіччя [167]. Вона була заснована на первинній рентгенографії черепа, пневмоенцефалографії та каротидній ангиографії. Вона ж утвердилася і при введенні в практику КТ і МРТ, які є більш точними

візуалізуючими методами. Ця класифікація поділяє пухлини гіпофіза на чотири ступені:

- **ступінь I** або мікроаденоми — внутрішньогіпофізарні новоутворення менше 1 см в діаметрі (вони можуть бути встановлені тільки за допомогою високоточних візуалізуючих методик), при рутинних методах рентгенологічного обстеження кісткової деструкції ТС не виявляється;

- **ступінь II** — пухлини більш ніж 1 см в діаметрі, але все ще залишаються інтраселлярно або мають Супраселлярний ріст без інвазії, — при рентгенографії зазвичай виявляється збільшення розмірів ТС, але кісткова деструкція відсутня;

- **ступінь III** — визначає малі чи великі локально інвазивні пухлини, що супроводжується дифузним збільшенням розмірів ТС, новоутворення можуть мати супраселлярне поширення з кістковою деструкцією ТС;

- **ступінь IV** — великі інвазивні пухлини, що поширюються в екстраселлярні структури, включаючи кістки основи черепа, гіпоталамус і КС. Супраселлярная інвазія ступенів I, II і III може бути невеликою (А), середньої або помірною (В) або значною (С).

Також, важливою є класифікація АГ за G. M. Yassargil, 1996, яка детально відображує напрямки поширення пухлини при значному екстраселлярному поширенні [311] (додаток В).

Висоцитованою в сучасній літературі є класифікація за E. Knosp із співавторами (1993), побудована на оцінці коронарних зрізів МРТ через ТС за якою виділено 4 ступені [235].

Ступінь 0. Нульовий ступінь інвазії характеризується нормальним вмістом порожнини КС з посиленням всіх венозних складових частин. При таких умовах аденома не поширюється в КС. Таким чином, дотична, проведена через медіальні стінки супра- та інтракавернозної частини внутрішньої сонної артерії (ВСА) не перетинається пухлиною.

Ступінь I. При ступені I попередня (перша) лінія перетинається, але поширення не досягає косої лінії, що проходить через середини інтра- та

супракавернозних частин ВСА — інтракаротидна лінія. При ступені I медіальний відділ венозного сплетення КС у більшості випадків не візуалізується.

Ступінь II характеризується поширенням пухлини за інтракаротидну лінію, але не досягаючи дотичної лінії, проведеної через латеральні відділи інтра- та супракавернозної частини ВСА. У випадку, якщо пухлина росте вище інтракавернозної частини ВСА, вище відділу венозного сплетення КС буде менш посиленої або його може не бути. При поширенні пухлини вгору до інтракавернозної частини ВСА верхні відділи венозного сплетення КС будуть посилюватися погано, або взагалі не будуть візуалізуватися. Якщо пухлина росте вниз, нижні відділи венозного сплетення КС будуть менше посилені або взагалі не будуть візуалізуватися.

Ступінь III характеризується поширенням пухлини до дотичної лінії, проведеної через латеральні відділи інтра- та супракавернозної частини ВСА. В залежності від напрямку росту пухлини медіальні, верхні або нижні відділи венозного сплетення КС не будуть посилені. Латеральні відділи також можуть зникати. У більшості випадків випуклість на латеральній стінці КС може спостерігатися поруч з пухлиною. Уточнення від 2011 р. виділяє А-верхній, та В-нижній варіант інвазії пухлини до КС.

Ступінь IV характеризується тотальним ураженням інтракавернозної частини ВСА. Жодні відділи КС не посилюються. У рідких випадках найдальші нижні латеральні частини або нижні частини можуть посилюватися. Зазвичай верхні та латеральні стінки порожнини КС розтягуються і є опуклими по контуру.

Більшість авторів апелюють до згаданої класифікації через її простоту та принципову об'єктивізацію до операції результатів подальшого хірургічного лікування ГНАГ — ніяка операція не може бути радикальною при Кноsp Gr. IV через тотальну інфільтрацію пухлиною КС [52, 54, 118, 131, 136, 137, 143, 207, 255].

Діагностика

У встановленні клінічного діагнозу пухлини гіпофіза провідну роль грає клініко-неврологічне, ендокринологічне та нейрофтальмологічне обстеження [42, 44, 273, 287, 293]. Потім визначають спектр інструментальних досліджень. Ще до недавнього часу рентгенографія ТС і каротидна ангіографія вважалися основними методами обстеження хворих з АГ. Широке застосування КТ і МРТ дозволили лікарям отримувати значно більше інформації про топографічні характеристики пухлини, а також, в більшості випадків, відмовитися від пневмоенцефалографії та ангіографії [6, 22, 26, 44, 298].

При плануванні хірургічного лікування АГ необхідно точно визначення поширення та обрисів пухлини, її взаємовідношень з навколишніми анатомічними структурами, а також з'ясування її певних внутрішніх особливостей (наявність кісти, крововилив в пухлину і т.ін.) [22, 76, 102, 197, 301].

Таку можливість надає сучасне МРТ. Найбільш інформативними в нейрохірургії для виявлення АГ є МРТ в режимі T1, проведені на томографах напруженістю 1,5 Тл. Прицільні дослідження селярної ділянки зі зрізами 2 мм (режим МРТ гіпофіза), контрастні та динамічні МР-дослідження, а також МРТ на томографах напруженістю 3 Тл на даний момент є рутинними для виявлення АГ. При порівнянні 3-Теслових та 1,5-Теслових зображень більшість авторів зазначають достатню інформативність і 1,5 Тл-зображень при візуалізації пухлини та диференціації її від нормальних анатомічних структур [102, 158]. 3 Тл-зображення дають змогу кращої візуалізації дрібних анатомічних структур, наприклад окорухових нервів всередині КС. Останні роки є повідомлення від дослідників із Erlangen, Німеччина про застосування 7 Тл-томографа для дослідження ділянки гіпофіза у людини [231].

Багато повідомлень стосується застосування інтраопераційного МРТ (іМРТ) з високою напруженістю магнітного поля при видаленні АГ. На даний момент використання іМРТ за повідомленнями D. Netuka, E.R. Laws

може бути забезпечено як рутинна методика інтраопераційної візуалізації при видалення АГ, однак потребує значних фінансових затрат та створення окремої МР-операційної зали [180, 190, 220, 302].

До рентгенівських методів дослідження, які і надалі не втратили своєї практичної цінності, в діагностиці АГ відносять рентгенографію ТС, спіральну комп'ютерну томографію (СКТ), МСКТ ГМ, а також МСКТ АГ та МСКТ додаткових пазух носа (ПНП). Остання, за повідомленнями австрійських та турецьких радіологів, внесена до обов'язкового протоколу обстежень при плануванні всіх трансназальних ендоскопічних втручань [72, 99, 114]. СКТ та, особливо, МСКТ мають виключне значення для диференційної діагностики інвазивних ГНАГ із пухлинами основи черепа, схильними до кістково-деструктивного росту. Проведення 3D-реконструкції дозволяє оцінити об'єм ураження основи черепа, площину дефекту, який має бути герметизований після видалення пухлини [22, 279].

Аксіальна комп'ютерна томографія (АКТ) практично не використовується при АГ через широке впровадження та більшу інформативність СКТ та МСКТ, які відтворюють зображення у трьох площинах та виконуються значно швидше. Загалом же КТ несе певну інформацію про внутрішньо пухлинні зміни — кістозного та геморагічного характеру. Однак, денситометричні характеристики ГНАГ на думку більшості авторів не відображають реальну фізичну щільність пухлини та особливості її видалення. Деякі повідомлення в літературі вважають за можливе передбачати характер пухлини по зваженим зображенням МРТ [172, 208, 230].

Магнітно-резонансна ангіографія (МР-ангіографія), МСКТ-ангіографія, як власне, і селективна ангіографія (САГ), мають допоміжний характер при ГНАГ і використовуються для диференціальної діагностики [51, 172, 176]. Оцінити ж зміщення судин головного мозку, а також відносин пухлини із А1, передньою сполучною артерією (ПСА), А2 сегментами передньої мозкової артерії (ПМА) можливо і на стандартних МР-дослідженнях [236, 254, 268, 293].

Хірургічне лікування АГ та ГНАГ

Ера хірургії гіпофіза починає відлік з 1906 року, коли V. Horsley опублікував дані про те, що ще 17 років тому (у 1889) він виконав першу нейрохірургічну операцію з приводу пухлини гіпофіза. [201] Через рік, австрійський хірург Н. Schloffer запропонував боковий назальний підхід. Н. Cushing, якого вважають батьком трансфеноїдальної хірургії в 1909 р. вдосконалив доступ Н. Schloffer і провів перше вдале втручання з приводу АГ у пацієнта з акромегалією, який прожив після операції ще 21 рік [121]. Гарві Кушинг зробив висновки про важливість гіпофіза як залози внутрішньої секреції та оголосив її доступною для хірургії. О. Hirsch (1909 р.) розробив назальний підхід з підслизовою резекцією носової перетинки. А. Kanavel та А. Halstead з 1910 р. використовували трансфеноїдальний підхід з розсіченням верхньої губи і десни [168, 201]. Велика кількість ускладнень (назальна лікворея, менінгоенцефаліт) вже в найближчі роки спонукала нейрохірургів відмовитися від екстракраніальних хірургічних підходів до гіпофіза. На протязі майже чотирьох десятиріч пухлини гіпофіза оперували тільки транскраніальними підходами [48, 69, 73, 80, 113].

Поглиблення знань з мікроанатомії селярної ділянки, успіхи нейроендокринологічних досліджень гіпоталамо-гіпофізарних взаємовідносин, поряд з впровадженням в практику хірургічної оптики і розвитком мікрохірургічного інструментарію, а також поява антибіотиків і застосування кортикостероїдів, створили сприятливі умови для “реабілітації” трансфеноїдального підходу наприкінці 50-х років минулого сторіччя [10, 14, 201]. В 1958 р. G. Guiot в Парижі і в 1965 р. J. Hardy в Монреалі [167] відродили доступ, запропонований А. Halstead, який на даний час став відносно простою і безпечною операцією [3, 9, 21, 43, 146, 166, 226, 256]. В Україні трансназальні втручання почали виконуватись з 1982 року в Інституті Нейрохірургії (Пацко Я.В., Ромоданов С.А., Гук О.М.) [8, 9, 13, 31–35].

Нейрохірургія і далі утримує домінуючу роль в лікуванні пухлин гіпофіза. Використання інтраопераційного рентгеноскопічного контролю за

підходом до ТС, операційного мікроскопа з достатнім освітленням операційного поля, мікрохірургічної техніки, а також застосування антибіотиків привели до поступового зменшення кількості ускладнень після цих операцій [8, 81, 177]. В цілому, післяопераційна летальність при АГ в світі значно знизилась та складає 1–4%. [38, 184] При мікроаденомах та невеликих, до 2,0 см в діаметрі пухлинах, летальність практично відсутня. В той же час за даними А. Goel, J Garibi із співавторами, А. Krisht із співавторами, та інших авторів, при великих інвазивних та велетенських аденомах все ще може сягати 15–20% [138, 161, 163, 195, 203, 266].

Свого часу повернення до трансназальної хірургії вважали революційним в хірургії пухлин основи черепа, яка і зараз не стоїть осторонь науково-технічного прогресу. В клініці з'являється все більше пристроїв, що дозволяють, полегшуючи навантаження на хірурга, підвищувати якість хірургічного лікування хворих [36, 39, 205]. До такого устаткування відносяться ендоскопи для трансфеноїдальної хірургії, мікроскопічна та інша візуалізуюча техніка високої чіткості, нейронавігаційні системи, операційні роботизовані пристрої [41, 128, 289]. Застосування хірургічного ендоскопу, як допоміжного пристрою під час прямого трансфеноїдального видалення АГ, дозволяє підвищити радикальність втручань. На практиці застосовуються ендоскопи з широким кутом огляду і з кутовою оптикою 0, 30, 45, 70 град. Впровадження повністю ендоскопічних втручань революційно змінило трансназальну хірургію, а кількість літературних повідомлень, які стосуються ендоскопічної трансназальної хірургії перевищують кількість публікацій по стандартній трансфеноїдальній мікрохірургії.

Якщо згадати класичну публікацію А.Ф. Krist & G.T. Tindall, 1999 р., [195] то ми побачимо певні уявлення про протипокази до ендоназальної хірургії АГ, а саме утворення АГ анте та ретроселярних вузлів (А), перевищення розмірів супраселярної частини пухлини над ендоселярною (В), утворення «поза капсульних інвазивних вузлів пухлини» (С), тощо (рис. 1.1).

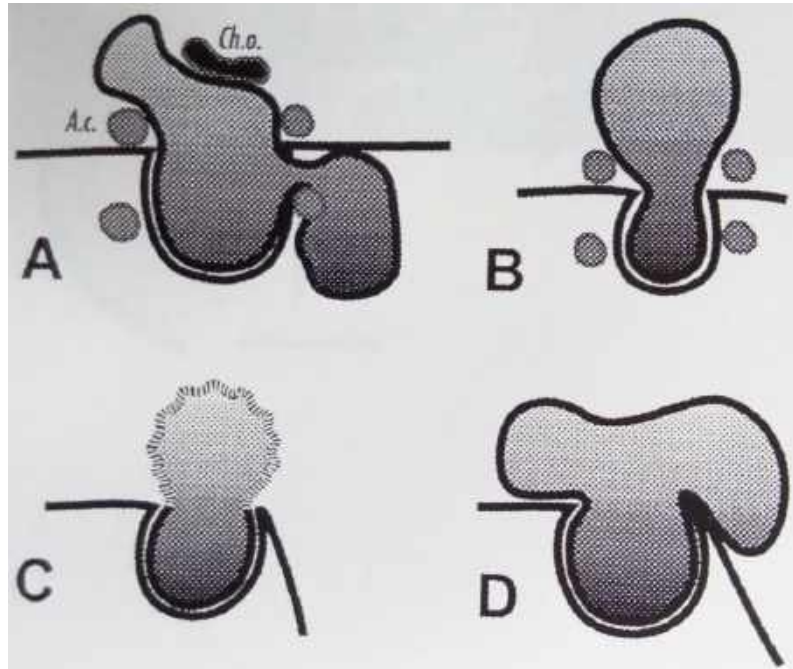


Рис. 1.1. Протипокази до первинного трансфеноїдального втручання з приводу АГ (ілюстрація з книги А.Ф. Krist & G.Т. Tindall. Pituitary Disorders, 1999 [195]).

Схожих позицій дотримувались і вітчизняні автори. Так, за даним Я.В. Пацко одночасне поширення АГ в напрямку III шлуночка та ретроселлярно було абсолютним проти показом до хірургічного втручання в будь-якому об'ємі [33]. Б. Кадашев із співавторами також наполягають на широкому виставленні протипоказів до трансназальних операцій з приводу АГ із міркувань асиметричного екстраселлярного поширення пухлини [16, 29].

Застосування ендоскопічної техніки та ендоскопів різного куту огляду разом із розширеними трансфеноїдальними доступами невелиють ці проти покази та ще більше розширюють можливості трансназальної хірургії АГ. Якщо наприкінці 80-х років минулого сторіччя полеміку між трансфеноїдальною та транскраніальною нейрохірургією АГ було завершено на користь першої, то розвиток ендоскопії в наші часи ще більше закріплює позиції трансназальної хірургії для переважної більшості варіантів АГ [49, 50, 52, 140, 143].

Деякі автори, такі як I. Ciric, M. Amiratti, P. Mortini, W. Couldwell та інші не відмічають суттєвих переваг ендоскопічної методики щодо результатів лікування АГ в більшості стандартних випадків [67, 104, 108]. Натомість, P. Carrabianca, L. Cavallo, J. Gondim та інші наполягають на повній відмові від мікрохірургії та переході на повністю ендоскопічну трансназальну хірургію, наполягаючи на малотравматичності останньої та її зростаючих можливостях і перспективах [83–90, 92–94].

Починаючи з початку 2000-х роботами D. Prevedello, A. Kassam, R. Carrou, G. Frank, J. Fernandes-Miranda та інш., започатковано напрямок розширеної трансфеноїдальної ендоскопічної нейрохірургії пухлин основи черепа [71, 95, 108, 130, 140–143, 145]. Зараз в цьому напрямку розвиваються такі повністю ендоскопічні доступи, як транстуберкулярний, трансптерігоїдальний та інші, які дають змогу для екстра- та інтрадурального доступу до будь-яких відділів АГ, в тому числі до інтракавернозних [23, 52, 64, 65, 97–99].

С. Тео та інші відомі нейрохірурги вже використовують термін «ендоскопічна ера» [184, 228, 282] А в 2010 Р. Carrabianca і D. Solari публікують роботу, в якій обговорюють використання мікроскопу в «ендоскопічну еру» трансфеноїдальної хірургії як лише допоміжного заходу в підготовці нейрохірурга [89]. Накопичений досвід дозволив деяким авторам вже проводити метааналіз результатів ендоскопічної та мікрохірургічної технік видалення АГ [67, 97, 108, 225].

В окремих роботах, ендоскопія розглядається, як шлях підвищення радикальності видалення ГНАГ та розширення спектру доступів до пухлини [52, 139, 230]. Повідомляється про вищу ефективність ендоскопічних втручань через кращу візуалізацію та можливість роботи поза орієнтирами середньої лінії, створюючи нові варіанти трансназальних доступів, та, фактично, — нові доступи [129, 142, 144, 155]. Однак, разом із підвищенням радикальності повідомляють про вищу кількість операційних ускладнень. Йдеться саме про геморагічні ускладнення ендоскопічної хірургії

параселярних АГ [96, 110, 274], а також про вищу кількість інтраопераційної ліквореї [7, 12, 23, 31].

Для розвитку всіх напрямків АГ необхідно застосування широкого спектру високотехнологічних методик та інструментарію. Повідомляють про розробку візуалізаційних операційних систем нового покоління. А. Mamellak із співавторами інформують про застосування екзоскопу високої чіткості для трансфеноїдальної хірургії [56]. Компанією Karl Storz в 2013 році представлена 3D ендоскопічна система адаптована для трансфеноїдальної хірургії, а в 2014 — система ендоскопу Spise, яка дозволяє інтраопераційно диференціювати патологічну тканину від здорової слизової в порожнині носа та ендоскоп Camelion, який може змінювати кути огляду від 0 до 70 без виходу з операційної рани. Такі удосконалені системи ендовідеомоніторингу, на рівні із новим напрямком ендоскопії — 3D ендоскопією вже широко застосовуються в провідних клініках світу при видаленні аденом гіпофіза [148, 177]. Удосконалюються системи флюоресценції для виявлення інтраопераційного виділення СМЖ [12, 41].

Використання сучасної нейронавігаційної техніки багато авторів вважають невід'ємною складовою хірургії АГ. Хоча більшість операцій на АГ базуються на досвіді хірурга і природньому орієнтуванні в анатомічних орієнтирах, на даний момент поява електромагнітних портативних навігаційних систем, які інтегровані з операційним ендоскопічним обладнанням, є достатньо перспективним [52, 275, 277].

Транскраніальна мікрохірургія АГ, хоча і відійшла на другий план за кількістю повідомлень, постійно розвивається та удосконалює техніку базальних доступів, включно із екстрадуральними — V. Dolenc [123], J. Landiero [196], P. Mortini [108], M. J. Harrison та O. Al-Mefty [168]. В основному зараз нейрохірурги застосовують субфронтальний, фронтально-латеральний, птеріональний, фронтально-темпо-орбіто-зигоматичний (ФТОЗ) та інші доступи для АГ, практично забутим є біфронтальний доступ (M. Buchfelder, 2008) [80]. Саме ФТОЗ більшість авторів, такі як В.Черкаєв, Е.

Figueredo, S. Agassi, Z. Zador та інші вважають максимально інвазивним, але необхідним при велетенських АГ [30, 59, 150, 248].

«Keyhole» транскраніальна ендоскопія зусиллями С. Тео [282] та R. Reisch і N. Hopf [187] посіла чільне місце в сучасному хірургічному лікуванні АГ.

A. D`Ambrosio пропонує нові комбіновані доступи, в роботах К. Burian викладено методику 2-х етапних операцій при ГНАГ [81, 122].

Незважаючи на технічні особливості доступу та методики інтраопераційної візуалізації, які можуть застосовуватись при видалення АГ, головним залишається питання тактики самого втручання. А саме планується ендокapsулярне чи так зване «екстраcapsулярне» видалення АГ. Коли мова йде про капсулу АГ за повідомленням E. Oldfield із співавторами та інших [210, 223] мається на увазі перерозтягнутий ішемізований гіпофіз — тобто «псевдоcapsула», описана ще R. Costello в 1936 р. [116]. Видалення АГ з капсулою є радикальним методом лікування ГНАГ. На ньому наполягає ряд авторитетних нейрохірургів, такі як P. Mortini, але таке видалення не завжди є можливим технічно, оскільки площа хірургічної дисекції по поверхні «псевдоcapsули» може бути легко втрачена при інвазивному поширенні пухлини в оточуючі структури. Крім того, екстраcapsулярне видалення несе в собі значно вищі ризики інтраопераційних ускладнень та значно вищий відсоток післяопераційних ендокринологічних порушень [109, 110, 139, 162]. Радикалізація хірургії в напрямку КС призводить до збільшення ризику найбільш загрозливого ускладнення трансфеноїдальної нейрохірургії — пошкодження інтракавернозної частини ВСА [38, 52, 96], зупинка такої кровотечі при трансназальних операціях вимагає значного досвіду хірурга. Немає одностайної думки щодо тактики лікування псевдоаневризм ВСА, які можуть після цього формуватись. Італійські хірурги повідомляли про успішне ендоваскулярне лікування такої патології [247].

E. Kerr, D. Prevedello із співавторами повідомили про специфічні ускладнення ендоскопічної назальної хірургії через надмірну евакуацію ліквору [175].

Щодо ГНАГ є публікації, які доводять кращий ефект ендоскопії щодо відновлення зору або ендокринної функції гіпофіза [67, 125, 287].

Розглядаючи перспективи в хірургії саме ГНАГ, деякі автори відзначають необхідність підвищеного радикалізму в хірургії цих пухлин, оскільки можливість застосування адьювантної терапії при них є мінімальною. Так, китайські хірурги повідомляють про дворазове збільшення летальності у випадках рецидивів після променевої терапії при проведенні повторної хірургії через рубцево-фібротичні зміни навколо пухлини [138]. Повідомляють про необхідність порівняння результатів ендоскопічної хірургії та радіохірургії рецидивів ГНАГ [271].

Важливою проблемою радикальної хірургії ГНАГ є питання профілактики післяопераційних ускладнень [253, 257]. Пластика дефектів діафрагми ТС, арахноїдальної оболонки, твердої оболонки дна ТС, реконструкція ТС мають велике значення для безпеки трансфеноїдальних втручань [44, 47, 49, 186, 217, 295]. Незважаючи на те, що для пластики ТС перевагу завжди віддають аутоотрансплантатам у вигляді жирової тканини та широкої фасції стегна, широко починають застосовувати штучні трансплантати TMO Duraform®Codman та штучні герметизуючі хірургічні системи, наприклад Duraseal®Covidien [126, 162, 217]. Широке застосування має фібриновий клей. Ендоскопічна ендоназальна хірургія підвищила можливості нейрохірургів по закриттю дефектів основи черепа за рахунок формування назосептальних клаптів. Існує декілька методик формування таких слизово-окістових фартуків на судинній ніжці, які можуть вкривати досить значні дефекти, що в декілька разів перевищують площу ТС [105, 135, 246].

Немає одностайної думки щодо доцільності використання люмбальних дренажів при видалення АГ, так і в післяопераційному періоді. Американські

автори повідомляють про неможливість їх встановлення у 10 % пацієнтів [218, 258].

У літературі немає єдиного погляду на застосування з метою профілактики післяопераційних ускладнень тампонади клиноподібної пазухи і порожнини видаленої пухлини після видалення аденом. Зазвичай використовуються шматочки жирової тканини, м'язи або фібриновий клей, які утримують кісткові уламки, укладені для реконструкції передньої стінки пазухи [117, 126]. Окремі хірурги, такі як Н. D. Jho і співавтори, M. Verres і співавтори завжди застосовують цю методику з метою профілактики назальної ліквореї [64, 301]. А інші, наприклад, R. Seiler і співавтори —тільки при верифікованій ліквореї під час операції [264]. Незважаючи на певні переваги методу ендоскопії при видаленні ГНАГ, пошкодження діафрагми ТС і пов'язана з цим назальна лікворея все ще мають місце від 5 до 25% ендоскопічних втручань за даними різних авторів — В.Ю. Черобілло, П.Л. Калініна, Д.В. Фомічова, Ю.А. Щербука, С. Wilson, А. Youseff із співавторами [17, 18, 47, 50, 305, 312].

Променева терапія

Променева терапія традиційно займає значне місце в лікуванні АГ [25, 75, 151, 164]. Вона застосовується як самостійна методика лікування, а також в комплексі з іншими методиками (хірургічним, медикаментозним). Застосування комбінованого лікування (хірургія і опромінення) дозволяє значно знизити частоту рецидивів АГ.

Перший успішний випадок радіотерапевтичного лікування пухлини гіпофіза описаний в літературі ще в 1909 р., в той же рік, коли F. Krause провів першу успішну операцію з приводу АГ [194]. Вже в 1951 L. Leksell повідомляє про застосування і розробку нової методики — радіохірургії для лікування пухлин головного мозку [200]. Поєднання стереотактичних ЯМР-томографа і стереотактичних рентгенівських, електронних та фотонних опромінювачів дозволило створити унікальні, на даний час, апарати, що дозволяють надзвичайно точно сфокусувати пучки опромінення на пухлині,

залишивши неушкодженими навколишні анатомічні структури (зоріві нерви, їх перехрестя, гіпоталамічну ділянку). Поряд із звичайною рентгентерапією і опроміненням пухлини протонним пучком, в останні десятиріччя бурхливо розвивається методика впливу на новоутворення апаратом “Гама-ніж” (Gamma-knife) [37, 63, 156, 157, 204, 234] та стереотаксичним лінійним прискорювачем (Linac) [78, 149, 151].

Однак, значна частина авторів вважають, що радіохірургія може бути застосована, як самостійний спосіб лікування тільки при ендоселярних та параселярних АГ, що не перевищують 2–2,5 см в діаметрі [37, 63, 156, 157, 204, 234]. Як методики ад’ювантної терапії після хірургічного видалення аденом, значення сучасної радіохірургії та променевої терапії важко переоцінити [63, 152, 154, 173, 179].

Щодо ГНАГ, променеву терапію рекомендують проводити у випадках часткового видалення АГ при компенсації стану хворого після оперативного втручання. Оптимальною сумарною вогнищевою дозою є 50 Грей (1,82 Гр за сеанс) [46, 149]. На сьогодні гамма-терапія не рекомендується як самостійний метод лікування у зв’язку з настанням ефекту через тривалий термін — 3–5 років і наявністю ризику викликаних ускладнень. Метод застосовується у виняткових випадках, при відмові хворого від інших методів або як додаткова процедура після хірургічного втручання при неможливості повного видалення пухлини і відсутності ремісії захворювання.

Повідомляється, що після проведення традиційної променевої терапії зростання пухлини припиняється у 70–84% хворих із ГНАГ, тоді як зберегти функцію гіпофіза вдається у набагато меншого їх числа, до 20% [75, 78, 157, 178]. Недолік променевої терапії та радіохірургії полягає у тому, що опромінення гіпофіза, прилеглих до нього зорових нервів та інших структур мозку може призвести до погіршення зору через місяці і, навіть, роки [125, 204, 271, 300].

Сучасне опромінення на лінійному прискорювачі крім розвитку гіпопітуїтаризму, супроводжується відносно невеликою кількістю

ускладнень. Опромінення проводиться у фракціонованих дозах, і є методом вибору при неоперабельних ГНАГ або для лікування резидуальної пухлини або в разі відмови пацієнта від інших методів лікування [207, 234, 250].

Консервативне лікування ГНАГ

Сучасний стан проблеми лікування АГ характеризується значним розширенням методів впливу на ці новоутворення [1, 5, 27, 111, 112, 308]. Крім хірургічного методу, який, безперечно, залишається головним при лікуванні цієї патології, значний прогрес досягнуто, як в медикаментозній терапії АГ, так і в методиках впливу на пухлину опроміненням. Консервативна терапія стосується, насамперед, АГ з різною гормональною активністю на ендокринній стадії захворювання. При пролактин-секретуючих АГ широке застосування мають агоністи дофаміна (бромкриптин, достінекс та інш.). На даний момент лікування ендоселярних та мікроаденом гіпофіза, що секретують ПРЛ, практично повністю охоплене медикаментозною терапією, а перехід до хірургічного лікування таких пухлин відбувається лише за неефективності або непереносності агоністів дофаміна. При СТГ-секретуючих АГ застосовують соматостатин та його аналоги, а також і бромкриптин, особливо при змішаних аденомах (пролакто-соматотропіномах) [5, 199, 269].

Медикаментозна терапія ГНАГ на даний момент не обґрунтована і не має під собою доказової бази. Тим не менш, молекулярно-генетичні та імуно-гістохімічні дослідження, про які було сказано вище, відкривають певні можливості для застосування консервативної терапії, а саме агоністів дофаміну та аналогів соматостатину при відповідному виявленні рецепторів на поверхні клітини. Існує декілька повідомлень про ефективність агоністів дофаміну для контролю над ростом рецидивуючих ГНАГ, в цих повідомленнях не відмічено росту пухлини, хоча повідомлень про зменшення об'ємів пухлини на фоні застосування будь яких схем лікування немає [5, 24, 42, 212, 222].

А. Carminuchi із співавторами (2016) наполягають на необхідності мультидисциплінарного підходу до лікування ГНАГ [224]. С. Sarciss із співавторами в 2015 р. завершили дослідження по соціоекономічній складовій лікування пухлин гіпофіза, де показали беззаперечні переваги спеціалізованих гіпофізарних медичних центрів [231].

Аналітичний підсумок вивчення літературних джерел

Аналіз сучасних літературних джерел показав високу актуальність проблеми ГНАГ в сучасній медицині. Показана висока кількість публікацій, що відображають вивчення етіопатогенезу та морфогенетичних особливостей цих пухлин в структурі АГ. Втім, терміни «інвазивність» та «агресивність» ГНАГ визначені нечітко, необ'єктивізовані їх критерії.

Слід визнати, що на даний момент проблема лікування ГНАГ не є вирішеною. Ефективне лікування ГНАГ, як і АГ в цілому, з досягненням стійкої ремісії, покращенням або повним відновленням зору, нормалізацією рівнів відповідних гормонів сироватки крові потребує об'єднання зусиль нейрохірургів, ендокринологів, нейрорадіологів. Незважаючи на прогрес та переваги трансфеноїдального ендоскопічного методу для видалення ГНАГ, до теперішнього часу залишається невирішеною проблема ефективного усунення інтраопераційної ліквореї та профілактики ускладнень в післяопераційному періоді.

Немає єдиного підходу також і до вироблення стратегії комплексного лікування в цілому, тактики, об'єму застосування нейрохірургічних втручань, рекомендованого радикалізму при видалення ГНАГ. Найбільш дискутабельним залишається питання прогнозування поведінки ГНАГ та виникнення рецидивів захворювання.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дана наукова робота побудована на аналізі 562 спостережень хворих з ГНАГ які були оперовані в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2011 по 2015 рік (додаток А). Слід зазначити, що дані спостереження є вибіркою пацієнтів за ознакою відсутності клінічних проявів надлишкової секреції гормонів гіпофіза, які проходили стаціонарне лікування в інституті, були оперовані та мали гістологічну верифікацію діагнозу «аденома гіпофіза». Вказана вибірка є результатом аналізу клінічного перебігу 1118 випадків всіх АГ, які проходили лікування в інституті в зазначений проміжок часу. 4 спостереження ГНАГ, де були виставлені первинні протипокази до хірургічного лікування в умовах стаціонару в дослідження не включені. 92 неоперовані випадки безсимптомних ГНАГ (так званих «інциденталом», виявлених випадково), що перебували на кінець 2015 під амбулаторним спостереженням в інституті не включені в основну групу дослідження, але їх дані використані для порівняльного аналізу (група порівняння, n=92).

Жінок було 310 (55,2%), чоловіків — 252 (44,8%). Середній вік хворих склав 51,2 роки. Наймолодшою була жінка, якій на момент лікування, було 14 років, найстаршим був чоловік 77 років. Середній вік в обох статевих групах мало відрізнявся, дані про розподіл за статтю хворих та середній вік в підгрупах наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за статтю, середній вік чоловіків та жінок

Стать	Загальна кількість		Середній вік (років)
	абс.	%	
Жінки	310	55,2	51,37
Чоловіки	252	44,8	50,97

Пацієнти були розподілені за віком відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): дитячий (до 18 років) молодий вік (18–44), середній (45–59), похилий (60–74), старечий (старше 75 років). Розподіл по віковим групам у клінічних підгрупах жінок та чоловіків представлено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих жінок та чоловіків за віком
(вікова класифікація ВООЗ, 1963 р.)

Вікові групи ВООЗ	Всього (n=562)		Жінки (n=310)	Чоловіки (n=252)
	абс.	%		
Дитячий, до 18 років	3	5,3	3	0
Молодий, 18–44	142	25,3	73	69
Середній (або зрілий), 45–59	266	47,3	148	118
Похилий вік, 60–74	142	25,3	80	62
Старечий вік, 75–89	9	1,6	6	3

Всім хворим було проведене повне клініко-інструментальне обстеження, яке включало детальне вивчення анамнезу захворювання, неврологічне, нейроофтальмологічне (з комп'ютерною периметрією та фундоскопією, в динаміці), отоневрологічне обстеження. Застосовувались сучасні інструментальні нейровізуалізуючі методи обстеження, загальноклінічні, біохімічні та серологічні лабораторні дослідження (див. нижче).

Слід зазначити, що 420 (74,7%) пацієнтів мали первинний діагноз АГ і госпіталізувались в інститут для проведення хірургічного лікування. 142 (25,3%) випадки були повторними. Це були рецидиви та продовжені рости АГ оперовані в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» або інших нейрохірургічних установах, а також пацієнти, що поступали для проведення другого етапу хірургічного лікування. У 17 (3%) випадків хворі були переведенні з інших лікувальних установ України

різного профілю, зокрема неврологічних та нейрохірургічних стаціонарів, після проведеного первинного обстеження чи консервативного лікування. При вивченні цих та повторних випадків враховувались дані представленої медичної документації (деталізація анамнезу) а також дані раніше проведених лабораторних та інструментальних досліджень. Особлива увага приділялась аналізу анамнестичних даних, динаміці зорових розладів, особливостям неврологічних та ендокринних порушень.

Всім хворим виконувалися загальноклінічні аналізи крові та сечі, розширені біохімічні аналізи крові, приділяючи особливу увагу електролітному складу. Пацієнтам з порушеною толерантністю до глюкози або цукровий діабетом призначалося триразове вимірювання рівня глюкози в крові.

Концентрація гормонів в сироватці крові хворих визначалася методом радіоімуноферментного аналізу — РІФА (установка Гама-800 в лабораторії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАН України»), а також у комерційних лабораторіях м. Києва, які мали відповідну міжнародну сертифікацію для визначення гіпофізарних гормонів — «Діла», «Сінево», «МТМ». Визначалися рівні гіпофізарних гормонів: адренкортикотропного гормону (АКТГ), СТГ, ПРЛ, тиреотропіну (ТТГ). У хворих з клінікою гіпопітуїтаризму в післяопераційному періоді визначили рівні гормонів щитоподібної залози (Т3, Т4, вільний Т4), кортизолу в крові, слині, добовій сечі.

Стандартна рентгенографія черепа (РГЧ) та МРТ ГМ виконана всім хворим. Комп'ютерно-томографічні дослідження проведені на апараті Соматом-Siemens, який установлений в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАН України», а також на спіральних комп'ютерних томографах Somatom фірми Siemens в центрі променевої діагностики АМН України. МСКТ виконана 212 пацієнтам на 64-зрізовому мультиспіральному комп'ютерному томографі “Brilliance CT 64 slices“ (“Philips“, Нідерланди) та “Toshiba Akvilon” в 3-х проекціях та товщиною зрізів 1,25 мм. На вищезгаданих як аксіальних, так і спіральних томографах виконувались

також і уточнюючі контрастні дослідження з внутрішньовенним підсиленням препаратами тріомбрас та ультравіст (115 досліджень), контрольні післяопераційні обстеження (146 випадків). При обстеженнях на спіральних томографах при проведенні диференційної діагностики зі злоякісними пухлинами виконано 3D-комп'ютерну реконструкцію кісток основи черепа в 32 випадках. На зазначених СКТ були проведені 16 МСКТ-АГ з метою диференційної діагностики АГ та при контролі ендovasкулярного лікування ятрогенної аневризми ВСА.

МРТ дослідження виконували на томографі "Intera 1,5 T1" ("Philips", Нідерланди) з індукцією магнітного поля 1,5 Тл у відділі нейрорадіології радіології на радіохірургії та на томографі Concerto (Siemens, Німеччина) з індукцією магнітного поля 0,2 Тл в відділенні нейровізуалізуючих досліджень інституту. Стандартний протокол дослідження ГМ, а також дослідження гіпофіза включали зрізи у T1WI та T2WI. 521 (92,7%) хворому виконано МРТ з внутрішньовенним контрастуванням парамагнетиками (препаратами гадолінію з розрахунку 0,2 мл/1 кг (T1WI + Gd)). 17 випадків складають — МР-динамічні дослідження, під час яких за кожні 20-30 секунд при введенні контрасту отримується від 7 до 10 зображень. Крім того, 10 пацієнтів мали проведено МРТ на томографі 3 Тл.

Крім обов'язкового для постановки діагнозу «АГ» обсягу інструментальних досліджень (а саме МРТ та СКТ), на етапі передопераційного планування 46 (8,2%) пацієнтам було проведено МСКТ навколоносових пазух (ННП) на томографі Philips Brilliance 64. МСКТ ННП виробляли з відстанню між зрізами 2 мм в аксіальній проекції з проведенням багатоплощинної реконструкції області носа і носових пазух по 0,6 см. Це було необхідно для подальшої реконструкції зображень в коронарній і сагітальній проекціях. Для оцінки зображень оптимально використовували кілька режимів: кістковий для кращої візуалізації кісткових структур, і м'якотканинний, де краще визначаються некісткові структури. В 3 випадках

тотального затемнення порожнини носа і ОНП для поліпшення візуалізації кісткових структур необхідно було використовувати контрастні речовини.

Комплексне оцінювання томографічних даних проводили з використанням сучасних ліцензійних або вільного використання медичних комп'ютерних програм для перегляду та архівування: eFilm, K-Pacs, і Onyx.

Віртуальне 3-Д моделювання оперативного втручання ми проводили в умовах некомерційної медичної програми 3-D SLICER шляхом накладання даних 1,5 Тл МРТ та МСКТ.

САГ практично не використовувалась: проведено 4 дослідження з метою диференційної діагностики масивних крововиливів в аденому гіпофіза з артеріальними аневризмами ВСА і в 1 випадку при каротидному ушкодженні та формуванні післяопераційної псевдоаневризми інтракавернозної частини ВСА.

Як додаткові застосовувались методи ультразвукової діагностики, а саме доплерографія судин головного мозку в 42 випадках, у 5 хворих з клінікою післяопераційного вазоспазму та ГПМК. Двом хворим проведено радіоізотопне дослідження з туморотропним Тс-99 (ОФЕКТ) при пухлинах позаселярної локалізації (метастази карциноми гіпофіза)

Дані про інструментальні дослідження, що були виконані хворим приведені в табл. 2.3.

Загальноклінічні обстеження проводились в стандартному обсязі і включали огляд терапевта, проведення ЕКГ, при необхідності — додаткові рентгенологічні та ультразвукові обстеження: оглядова рентгенографія органів грудної порожнини, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, ультразвукове обстеження щитовидної залози.

Люмбальну пункцію проведено в 221 (39,3%) хворому із пластикою ТС з метою контролю внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), а також всім хворим при гіпертермії, наявності менінгеального синдрому та при клінічних чи інструментальних ознаках субарахноїдального крововиливу. 76 (13,5%)

хворих мали тривале люмбальне дренування на 5–7 діб після операції. Ліквор досліджували в клінічній лабораторії рутинною методикою.

Таблиця 2.3

Застосування основних інструментальних методів дослідження у хворих з ГНАГ

Методи дослідження:	Кількість хворих	
	Абс.	(%)
РГЧ та рентгенографія ТС	562	100
МРТ ГМ	562	100
(З них — МРТ гіпофіза)	(153)	(27,2)
МРТ ГМ з контрастом	521	92,7
МРТ гіпофіза з динамічним введенням контрасту	17	3
МРТ гіпофіза на 3 Тл МР-томографі	10	1,8
МР-ангіографія	37	6,7
СКТ та МСКТ ГМ	212	37,7
АКТ та СКТ — контрольні дослідження	146	25,9
МСКТ-ННП	46	8,2
МСКТ — АГ	26	4,6
САГ	5	0,8

Операції.

В нашій роботі у 562 хворих проведено 594 оперативних втручання. У 420 (74,7%) хворих виконано первинні операції видалення пухлини, а у 142 (25,3%) — повторні. У 32 (5,7%) хворих крім видалення пухлини проводились інші нейрохірургічні втручання — 6 лікворошунтуючих операцій (ЛШО), 1 ендоскопічна аспірація пухлинної кисти, 25 операцій з приводу ускладнень первинного видалення АГ. Це були операції пластики назальної ліквореї (15), встановлення зовнішніх вентрикулярних дренажів (9), одна ендovasкулярна операція виключення посттравматичної ятрогенної

псевдоаневризми ВСА спіралями. Загалом, схематичний розподіл нейрохірургічних втручань при ГНАГ представлено на рис. 2.1.

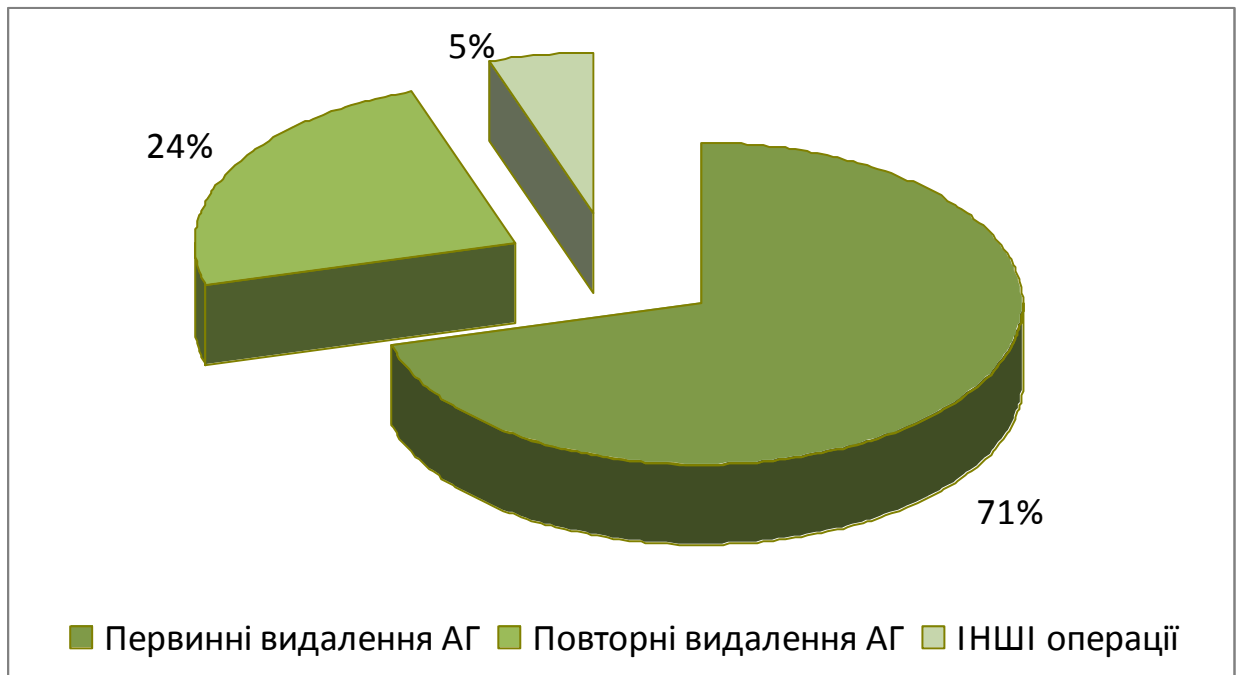


Рис. 2.1. Розподіл 594 нейрохірургічних втручань у 562 хворих з ГНАГ (основна досліджувана група).

За хірургічним доступом у 536 з 562 хворих (95,4% всіх втручань) операції видалення пухлин виконувались трансфеноїдальним доступом. В 350 (65,3%) випадках проводився класичний трансептальний підслизовий мікрохірургічний підхід з використанням розширювача, у 97 (18,1%) хворих проведені повністю ендоскопічні трансназальні втручання, у 89 хворих проводились комбіновані втручання з ендоскопічною асистенцією (16,6% трансфеноїдальних операцій) (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Основні типи ендоназальних операцій видалення ГНАГ залежно від методики.

Ще у 26 (4,6%) хворих видалення ГНАГ виконували різними базальними транскраніальними доступами (одностороннім субфронтальним, фронтолатеральним, птеріональним, фронтотемпороорбітозігоматичним) (рис. 2.3).

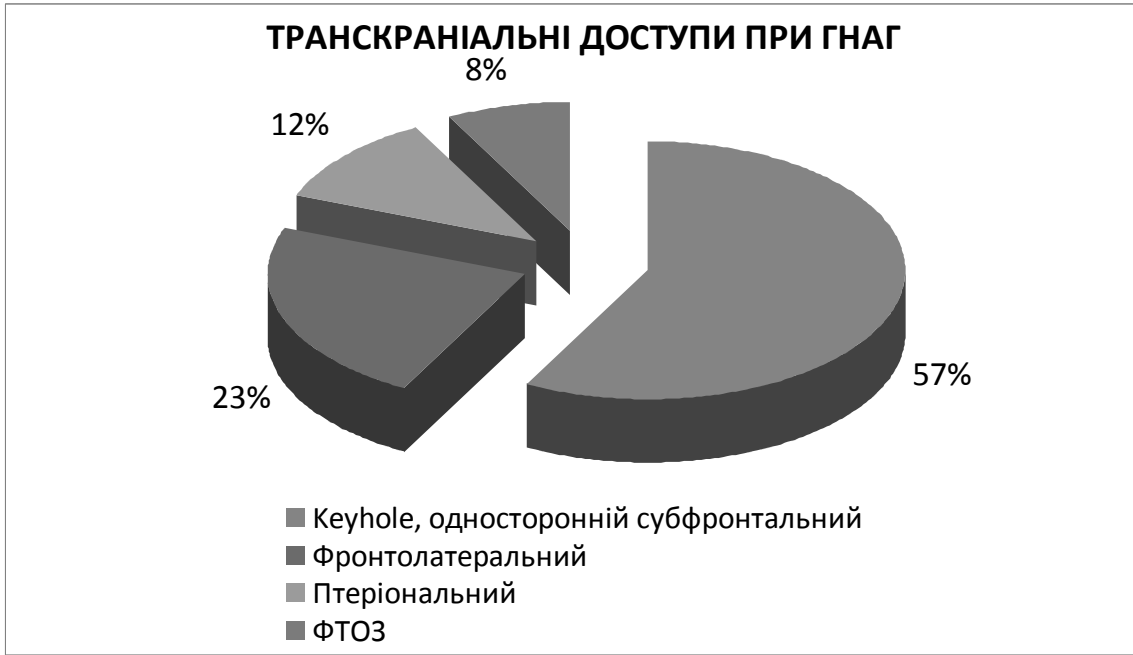


Рис. 2.3. Розподіл основних видів транскраніальних доступів при ГНАГ.

536 трансназальних трансфеноїдальних операцій склали основну групу спостережень (95,4%). Трансназальні операції виконано мікрохірургічно, повністю ендоскопічно, або з ендоскопічною асистенцією. У 26 хворих (4,6%) видалення ГНАГ виконували різними базальними транскраніальними доступами: одностороннім субфронтальним (включно із «кейхол» ендоскопічними втручаннями), фронтолатеральним, птеріональним, фронтотемпоро-орбітозігоматичним. Операції проводили в умовах спеціалізованого оперблоку відділення трансфеноїдальної хірургії інституту в складі: 1) Рентгеноопераційної, оснащеної електронно-оптичним перетворювачем “Philips BV-22” та операційним мікроскопом (“OMPI Vario 700” (Zeiss, Німеччина)) із робочим збільшенням до 25 разів); 2) Ендоскопічної операційної, оснащеної ендоскопічною стійкою на базі HD-ендоскопу “Image-1HD” (Karl Storz, Німеччина).

Ендоскопічну асистенцію на певних етапах втручання застосовували на всіх транскраніальних та на 89 мікрохірургічних трансназальних операціях. Для фіксації оптики застосовували як механічні холдери та і роботизовану пневморуку — “Karl Storz Point Setter”. Екзоскоп високої чіткості “Vitom HD Exoscope” (Karl Storz, Німеччина) застосовували як основний засіб інтаопераційної візуалізації в 12 операціях.

Всі операції проводились із застосуванням сучасного мікрохірургічного та ендоскопічного інструментарію. Для мікрохірургії застосовували “Large Transsphenoidal Set” (Aescular, Німеччина та Ruggles, США). Назальні ретрактори застосовували робочих довжин від 8,5 до 12,5 см різних конфігурацій фірм “Fehling” (Німеччина), “Gesko” (Індія), “Aescular” (Німеччина). Мікроінструментарій транскраніальних операцій підбирався індивідуально, з використанням набору “Fucushima Skull Base Instruments” (Electa, США).

В трансназальній ендоскопії використовували ригідні ендоскопи “Karl Storz” 4 та 2,7 мм в діаметрі з обов’язковим використанням іригаційного каналу або іригаційно-аспіраційної рукоятки по Bettag-Schaffer та системи

“Karl Storz Clearvision”. Ендоскопічний інструментарій використовували з 3 рекомендованих наборів фірми “Karl Storz”: по Gaab, Bettag-Schaffer та Kassam-Snyderman.

Для більшості мікрохірургічних та ендоскопічних втручань застосовували високообертові нейрохірургічні моторні системи з використанням алмазних борів — “Stryker Elite” та “Karl Storz Endonasal Drill”. При 34 втручаннях використовували ультразвуковий аспіратор “Sonoca 300” (Soring, Німеччина) з подовженою робочою насадкою для ендоскопії. Для 16 розширених ендоназальних втручань застосовувалась нейронавігаційна система “Brainlab Kolibri” (США).

Використано весь спектр сучасних гемостатичних матеріалів для нейрохірургії, що містять окислену целюлозу: “Spongostan”, “Spongostan Film”, “Sugicell Classic”, “Surgicell Nu-nit”, матрицю “Sugiflo” (Johnson&Johnson, США), або тромбін: “Tahocomb” (Такеда, Австрія), “Surgiflo-trombin” (Johnson&Johnson, США).

При виконанні пластики дефекту супраселярних цистерн та дна ТС застосовували двохкомпонентну герметизуючу хірургічну систему “Duraseal” (Covidien, Medtronic Minimally Invasive Therapies Group, США). Серед двохкомпонентних фібринових клеїв використовували переважно “Tissukol” (Baxter, США). Аутологічний фібриновий клей виготовляли з крові пацієнта по технології та на установці фірми “Vivostat” (Швеція).

Матеріали і методи патоморфологічних досліджень. У всіх хворих діагноз АГ підтверджений гістологічно. Діагноз АГ був верифікований на операції і за даними гістологічних досліджень тканини видаленої пухлини у всіх хворих. В 1 випадку, коли операція була проведена в об’ємі аспірації пухлинної кисти гістологічне дослідження не проводилось, але у цього пацієнта АГ вже була верифікована раніше.

49 пацієнтам проведені уточнені імуногістохімічні, а 23 — електронно-мікроскопічні дослідження, спрямовані на виявлення ультраструктурних особливостей видалених ГНАГ.

В наших спостереженнях, за останні 5 років, було 14 померлих з ГНАГ. 13 після трансназальних втручань, 1 — після транскраніального. Післяопераційна летальність склала 2,49%.

Аутопсійні дослідження. У випадках смерті хворих — розтин проводився за звичайною методикою з встановленням причини смерті (основного захворювання, його ускладнень та супутньої патології). Враховувались особливості локалізації, топографо-анатомічні варіанти процесу, ураження оточуючих структур головного мозку. Результати патоморфологічних та аутопсійних досліджень вносились до протоколу розтину.

Дані включали аналіз операційного доступу, поширеність пухлини, характер змін і ступеня деструкції та/або дислокації оточуючих анатомічних утворень, ушкодження структур мозку, наявність та виразність церебральних геморагічних, ішемічних вогнищ, ознак набряку і ознак супутньої церебральної та екстрацеребральної патології.

Морфологічні аутопсійні дослідження включали оцінку стану твердої і м'яких мозкових оболонок, стан підболонок просторів, наявність епі-та субдуральних, субарахноїдальних та субпіальних крововиливів та інших патологічних змін (нашарування пухлинної тканини); вивчення характеру і фотореєстрація розмірів і точної їх локалізації.

Після відсічення довгастого мозку на рівні великого потиличного отвору, та черепних нервів, сонних і хребцевих артерій, головний мозок вилучався з порожнини черепа разом з мозочковим наметом і частинами ТМО, які були уражені. Досліджувалися особливості будови та характеру патологічних змін основи черепа, мозкових оболонок та анатомічних утворень основи головного мозку. Вивчався стан базальних, оточуючих цистерн мозку. Досліджували характер і ступень дислокацій. Після цього, з відповідною фотореєстрацією, відділяли стовбур мозку і на серії сагітального, а за необхідності додаткових фронтальних зрізів досліджувалися вогнищеві зміни структур мозку.

Гістологічні дослідження. Достовірний гістологічний діагноз можливий лише за умови комплексної оцінки кількох фрагментів пухлини, зважаючи на гетерогенність пухлинної тканини. Визначення ступеню диференціювання АГ має практичне значення, оскільки це зумовлює вибір лікувальної тактики. Визначення ступеню злоякісності пухлин при гістологічному дослідженні базується на виявленні наступних ознак: ядерної атипії, мітозів, судинної проліферації та вогнищ некрозів, геморагічної імбібіції. Аналіз базувався на виділенні таких структурних особливостей пухлин: особливості будови домінуючого клітинного пулу, клітинний поліморфізм, ядерний поліморфізм, щільність, характерне розташування клітин новоутворення, некрози або зони коліквациї, кількість мітозів (імуногістохімічні показники), апоптотичні клітини (ультраструктурні характеристики), особливості та характер васкуляризації, ступінь деструкції та гіпертрофії стромы пухлини, дизгемічні порушення (апоплексії, крововиливи, тромбози), мікрокісти, вогнища кальцифікації.

Після макро-мікроскопічного дослідження отримані фрагменти тканини пухлини і ППЗ (різні зони віддалення від основної маси пухлини) фіксували в розчинах нейтрального (забуференого) формаліну наростаючої концентрації (4–7–10%) не більше 24 годин і заливалися в парафін (за стандартною методикою). Отримані мікротомні зрізи товщиною 5 мкм, переносились на предметні скельця та забарвлювали гематоксилином-еозином. На основі їх вивчення відбиралися фрагменти для подальшого гістохімічного та імуногістохімічного дослідження. Матеріал вивчали при малому (об'єktiv 10x, окуляр 10) збільшенні мікроскопу (вивчення гістоархітекtonіки тканини) в подальшому під більшим (об'єktiv 20–40x, окуляр 10) а при необхідності з використанням імерсійної системи мікроскопа (об'єktiv 90x, окуляр 10). Морфологічне дослідження гістологічних препаратів за допомогою імуногістохімічних методів приводили з допомогою світлооптичного мікроскопу Leica DM LS (Німеччина). Оцінювали площу клітин та відстаней між клітинами за

допомогою спеціальної програми, оцінюючи 5 полів зору під мікроскопом при збільшенні об'єктиву 20х. Колагенові волокна виявляли забарвленням за Ван-Гізеном [19].

Імуногістохімічні методи. Для виявлення білків маркерів проліферації і типоспецифічних маркерів ендокринної активності ГНАГ застосовувався метод ІГХ.

Імуногістохімічні маркери, задіяні в дослідженні, та їх діагностичне значення представлені в табл 2.4.

Таблиця 2.4

Імунореактивність та маркери, які визначали у інвазивних ГНАГ в нашому дослідженні

Маркер	Показник, що виявляється
1	2
Ki — 67 (SP6)	Показник активного поділу клітин, один із найбільш використовуваних в онкології маркер для морфологічного визначення ступенів злоякісності (інвазивності) пухлин.
Growth Hormone Human/hGHAb — 3 (Clone GH01/#2+GH02/#7)	Соматропний гормон (ген, що кодує цей гормон, знаходиться у 17-й хромосомі).
Prolactin (Clone SPM108)	Пролактин
P 53 (Clone 5)	Білок p53, що кодується геном, розташованим на короткому плечі 17-ї хромосоми. Фактор транскрипції, регулює клітинний цикл і функціонує як суп ресор пухлин.
Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Ab — 1	АКТГ
Synaptophysin (Dako IS776 Monoclonal Mouse Anti-, Clone SY38)	Нейроендокринне диференціювання пухлинних клітин
Cytokeratin AE1/AE3 (DBS Mob 190 — 05 Monoclonal Mouse Antibody tu Human) Cytokeratin AE1/AE3 Clone AE/AE3	Епітеліальне диференціювання пухлинних клітин

Імуногістохімічний аналіз проводили на зрізах з парафінових блоків пухлин, призначених для стандартного морфологічного дослідження.

Після первинних антитіл скельця промивали 2 рази по 5 хвилин у фосфатному буфері. Інкубацію з універсальною тест-системою детекції [Lsabv+kit або Envisionv+kit, все DAKO] проводили при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, і потім зрізи промивали 2 рази по 5 хвилин. Для візуалізації імуногістохімічної реакції використовували Dab+ систему [DAKO]. Реакцію проводили в темряві протягом 5–10 хвилин. Зрізи дофарбовували гематоксиліном Майєра і занурювали в канадський бальзам.

Для всіх маркерів оцінювали локалізацію фарбування в клітині (ядро, цитоплазма, мембрана). Кількість позитивних клітин оцінювали в зонах, що містять їх максимальну кількість.

Методи електронно-мікроскопічного дослідження

Для *електронно-мікроскопічного* дослідження фрагменти пухлинної тканини розміром 1×1 мм³ забиралися одразу після доставки біоптичного матеріалу чи під час аутопсії, фіксувалися в суміші 4% параформальдегіду, 2,5% глютаральдегіду і 4% сахарози на 0,1 молярному фосфатному буфері рН 7,4 з наступною додатковою фіксацією в 1% розчині чотирьохокису осмію.

Для прицільного ультратомування і поглибленої оцінки одержаних даних з епоксидних блоків виготовлялися напівтонкі зрізи товщиною 10 000 А, які забарвлювалися метиленовим синім-піроніном. Фіксовані фрагменти пухлини зневоднювали в наростаючих концентраціях етанолу і оксіпропілену і заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) за стандартними методиками електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи тканини товщиною 600 А° виготовлялися на ультратомах LKB (Швеція) та Reichardt-Jung (Австрія). Для підвищення контрастності препарати фарбувались за Рейнольдсом. Вивчення препаратів здійснювалось в електронному мікроскопі EM-400T фірми PHILIPS (Нідерланди).

Результати втручань оцінювались клініко-неврологічними обстеженнями, зокрема, нейроофтальмологічними в динаміці. Проводились післяопераційні контрольні нейровізуалізуючі дослідження в перші 48 годин після операції та у віддалені (після 6–12 міс.) терміни. Використовували МРТ з контрастом.

Досліджувались рівні ПРЛ, тропних гіпофізарних гормонів, кортизолу та гормонів щитовидної залози сироватки крові через 5 діб після операцій та на контрольних оглядах кожні 6–12 міс. При констатуванні гіпопітуїтаризму проводилась оцінка необхідності замісної гормональної терапії.

Радіологічне лікування після операції отримали 55 (9,8%) пацієнтів. Променева терапія проведена методикою дрібнофракційної гамма-терапії на селярну ділянку дозою 46–54 Грей 42 (7,5%) хворим. Стеротаксична радіотерапія (СРТ) проводилась на лінійному прискорювачі в інституту нейрохірургії в 8 випадках, радіохірургія — в 5 випадках.

Загалом, катамнез наших спостережень склав від 5 міс до 5,4 років, в середньому 2,5 роки.

Контрольну групу склали 92 випадки інциденталом (безсимптомних ГНАГ), які на грудень 2015 р. перебували під спостереженням в Інституті нейрохірургії та не були оперовані.

Статистичні методи

На основі комп'ютерної програми MS Excel 2010 була створена електронна база даних. Увесь накопичений матеріал був стандартизований, занесений у базу даних і підданий статистичній обробці з використанням методів описової і непараметричної статистики. Заповнення бази даних, вивчення основних статистичних параметрів, побудова графіків обчислення достовірності робилося з використанням ліцензійного програмного забезпечення. Обробка даних проведена за допомогою пакету програм STATISTICA 6 ver. 10.0.1011. Аналіз якісних показників — за допомогою методик порівняння відносних частот, довірчих інтервалів (ДІ), оцінка мір статистичних зв'язків між групами — за методиками непараметричної

кореляції. Розрахунок довірчих інтервалів для різниці між двома середніми здійснювали методом рівності дисперсії в двох популяціях, розрахунок ДІ — методом шкали Вільсона без поправки на безперервність. Аналіз кількісних показників виду (нормальності) їх розподілу — критерій Ст'юдента — для незалежних груп. Висновки щодо результатів обробки інформації враховували різницю між групами порівнюваних показників на рівнях статистичної значущості ($p=0,001, \alpha=0,1\%$; $p=0,01, \alpha=1,0\%$). Прогностична оцінка окремих, факторів, які мають негативний вплив на результати лікування ГНАГ проводилась із визначенням (χ^2).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

3.1. Клініко-неврологічна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Запропонований в роботі термін «гормонально-неактивна аденома гіпофіза», має в сучасній літературі багато аналогів (“nonsecreting pituitary adenoma”, “nonfunctioning pituitary adenoma”, “endocrine inactive pituitary adenoma”, “неактивная аденома гипофиза” тощо). Усвідомлюючи термінологічну недосконалість такого підходу, ми вважаємо, що такий обраний критерій як відсутність клінічних ознак надлишку гіпофізарних гормонів допомагає об'єднати морфологічно різні АГ в одну групу. Така група АГ має принципові відмінності в діагностиці та підходах до лікування. Отже, група ГНАГ включає також і велику кількість безсимптомних та малосимптомних АГ, так званих «інциденталом», виявлених на скринінгових обстеженнях випадково.

Проблема лабораторної та інструментальної діагностики ГНАГ на всіх стадіях захворювання, комплексної ранньої діагностики «інциденталом», первинного гіпопітуїтаризму, а також аспекти диференційної діагностики ГНАГ з іншими патологічними процесами селярної ділянки, представлені в даному розділі. Проблема корекції ендокринних порушень ГНАГ у оперованих пацієнтів представлені в розділі 6.

3.1.1. Варіанти розвитку клінічної картини гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Клінічна картина АГ визначається різними факторами. Насамперед гормональною активністю, розмірами і об'ємною дією пухлини. Відповідно

до цього, в літературі існує усталене, але не цілком адекватне щодо ГНАГ уявлення про 4 клінічні стадії перебігу АГ.

Перша — початкова, *ендокринна* або нейроендокринна, яка триває багато років і при якій пухлина всередині незбільшеного ТС виявляє себе тільки синдромами гіперсекреції тих чи інших гіпофізарних гормонів. Як показує наш підхід до виділення клінічної групи ГНАГ, ендокринна стадія, в її класичному розумінні, у них неможлива. В такій же мірі маловірогідною є виявлення цих пухлин на стадії мікроаденом і, тим більше, застосування до них будь яких лікувальних заходів на доклінічному етапі захворювання. З іншого боку, детальне обстеження ранніх етапів захворювання у 562 пацієнтів основної досліджуваної групи, а також ще 92 випадки класичних інциденталом, які були первинно діагностовано в цей самий період (2011–2015 рр.) та не були оперовані з різних причин, показує можливість виявлення ранніх ендокринних проявів захворювання пов'язаних із взаєминами невеликої ГНАГ із тканиною гіпофіза в межах незбільшеного ТС. Ці особливості, розглянуті нижче в підрозділі «Особливості ранньої діагностики малосимптомних неактивних аденом гіпофіза».

Другу стадію клінічного перебігу АГ називають нейрорентгенологічною. Це стадія в якій проявляються зміни розмірів та конфігурації ТС на простих рентгенограмах. Досить довго цей показник вважався найбільш чутливим щодо переходу пухлини в стадію макроаденоми, виходу її за фізіологічні медіани розмірів гіпофізарної ямки та, найбільш головне, відправною точкою щодо старту екстраселярного росту пухлини. В нашій роботі ми не вважали цей критерій головним, оскільки в популяції існує значна варіативність розмірів та конфігурації рентгенанатомії ТС. Таким чином, визнаючи провідну роль МРТ для діагностики та диференційної діагностики ГНАГ, вже в більш ранніх стадіях пухлинного росту в наших спостереженнях ми визначали компресію гіпофіза, зміщення стебла гіпофіза, вихід пухлини в супраселярний простір через розширений отвір діафрагми ТС, а також початкову інвазію в КС при невеликих

пухлинах, які з класичної точки зору перебували на дорентгенологічній стадії. На нашу думку, для ГНАГ перші дві стадії слід вважати однією, — тобто «ранніх проявів захворювання» або «ранньої діагностики ГНАГ» коли ще до появи зорових, неврологічних та виразних гіпопітуїтарних порушень було встановлено діагноз АГ за даними нейровізуалізації (154 (27,4%) хворих).

Для наступної, *нейроофтальмологічної* стадії характерним є об'ємний вплив АГ на зорові нерви та їхній перехрест, що призводить до бітемпоральної геміанопсії. При цьому у пацієнтів паралельно розвивається низхідна первинна атрофія зорових нервів, що клінічно проявляється зниженням гостроти зору. Виділення критерію третьої стадії є дуже важливим і використовувався нами в даній роботі, оскільки поява зорових розладів вважалась нами симптомом, що формує абсолютні покази до хірургічно втручання. Таким чином, в нашій роботі 296 (52,7%) пацієнтів перебували вже на нейроофтальмологічній стадії захворювання на момент встановлення діагнозу, але ще не мали іншої неврологічної симптоматики.

Останню стадію клінічної прогресії АГ прийнято називати *неврологічною*. Тобто, це така стадія, коли пухлина, поширюючись через хіазмальну область або КС, формує об'ємний вплив на гіпоталамічну ділянку, лобні або скроневі долі мозку або компресію стовбуру при поширенні назад з відповідною неврологічною симптоматикою. Сюди ж відносяться пацієнти із оклюзійно-гіпертензійною симптоматикою, викликаною порушенням ліквороциркуляції через об'ємний вплив АГ на III шлуночок або міжшлуночкові отвори, 18 (3,2%) хворих. В наших спостереженнях в усіх пацієнтів, у яких з'являлась будь яка вогнищева неврологічна симптоматика, крім зорових порушень, гіпертензійний синдром, психопатологія розглядалися як пацієнти на неврологічній стадії захворювання (112 (19,9%) пацієнтів). З цих 112 пацієнтів 24 (21,4%) не виявляли скарг на порушення зору. Як буде показано нижче, поява зорової та неврологічної симптоматики не завжди корелювала з розмірами та темпами

росту новоутворення, а тим більше із показниками інвазивності або агресивної поведінки ГНАГ. Розподіл наших спостережень за стадіями клінічного перебігу, коли був первинно встановлений діагноз ГНАГ представлений на рис. 3.1.1.1.



Рис. 3.1.1.1. Розподіл спостережень ГНАГ за стадіями клінічного перебігу на момент госпіталізації.

3.1.2. Клініко-неврологічна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза

При зборі анамнезу та уточненні скарг у пацієнтів з ГНАГ в нашому спостереженні ми виявили, що ранні скарги представлені переважно неспецифічно. До них ми відносили головний біль, слабкість, швидку втому. Далі, виявляли більш специфічні скарги, які при лабораторному підтвердженні, можна було віднести до симптомокомплексу гіпопітуїтаризму. Не випадково, що перші підозри на наявність АГ при ГНАГ виникали вже при значному екстраселярному поширенні пухлини. Якщо хворий звертався з погіршенням зорової функції, головним було проведення нейроофтальмологічного обстеження, що включало вивчення гостроти зору, полів зору (комп'ютерну периметрію) та дослідження очного дна. Нами відмічені випадки, коли в офтальмологічних та неврологічних стаціонарах

без проведення адекватного обстеження, яке б включало проведення МРТ ГМ та консультацію нейрохірурга, хворі тривало лікують «неврит» або атрофію зорових нервів, що пояснювали віковою або супутню патологією.

Особливості загально мозкової симптоматики при ГНАГ. Поява загально мозкової симптоматики була характерна тільки для пухлин, які виходили за межі ТС та справляли об'ємний вплив на оточуючі структури.

Для початку захворювання найбільш притаманним була поступова поява головного болю оболонково-судинного характеру. Він спостерігався у 311 (55,3%) наших хворих. Головний біль вважається одним з основних симптомів внутрішньочерепних новоутворень. Виникнення його в наших спостереження можна пояснити подразненням пухлиною, яка збільшилась в об'ємі, рецепторів, розташованих в діафрагмі ТС, стінках КС, магістральних артеріях та їх гілках в хізмально-селярній ділянці. При різкому збільшенні новоутворення, яке має інвазивний параселярний ріст, формування вказаного симптому може бути зумовлене безпосереднім впливом пухлини на гілки черепно-мозкових нервів, а саме трійчастого нерва.

У 72 (12,8%) з цих хворих головний біль можна було охарактеризувати як «діафрагмальний» тобто такий, що переважає в надбрівних ділянках та у переніссі та носить стійкий характер. У більшості ж хворих головний біль не мав постійного характеру та чіткої локалізації, тому хворі не асоціювали головний біль з початком захворювання. Сильний «діафрагмальний» головний біль, що супроводжувався різню в очах, сльозотечею, світлобоязливістю спостерігався лише в 17 (3%) випадках ГНАГ з ознаками порушення кровообігу в пухлині. Крім цього, у 11 (1,9%) випадках спостерігався односторонній біль з тригемінальним забарвленням, що іррадіював у лобову ділянку та верхню щелепу на тій же стороні, де з'являлись й окоорухові розлади. В 9 (1,6%) з цих випадків відмічалась гіпестезія в ділянці іннервації першої та другої гілок трійчастого нерва. Така неврологічна симптоматика була зумовлена значною інвазією АГ в КС на

боці вищезгаданих уражень, що було виявлено при подальшому обстеженні хворого.

Загалом, діагностична цінність головного болю при ГНАГ є невисокою через неспецифічність, хоча при формуванні показів до оперативного втручання характер цефалічного синдрому є вагомим.

Нудота та блювання спостерігались у 33 (5,8%) хворих, що в комплексі з головним болем, менінгеальним синдромом та подальшими неврологічними розладами має досить високу діагностичну цінність. Поява нудоти із наступним блюванням у 29 з цих хворих (5,1% всіх спостережень ГНАГ) поєднувалось із пригніченням свідомості різного ступеню — від легкого приглушення до сопору, що слугувало підставою до негайного обстеження пацієнта та виявлення у нього АГ. Це були переважно випадки гіпофізарної апоплексії (ГА) або оклюзії, про що йтиметься нижче. Коматозний стан спостерігався у 1 хворого при поступленні, але при деталізації анамнезу виявлено, що погіршення свідомості виникло не відразу від початку захворювання, а після розвинення ліквореї та менінгіту в умовах ЛОР-стаціонару, звідки хворий переводився в інститут.

В цих та у випадках із поширенням пухлини значних розмірів в область третього шлуночка у 11 (1,96%) хворих виявляли **діенцефальний синдром**, що характеризувався гіподинамією, депресією, м'язовою гіпотонією та порушенням терморегуляції. Втім, провести повноцінну диференціацію з проявами тяжкого гіпопітуїтаризму було важко. Серед цих же спостережень спостерігались судоми в 2 випадках.

Менінгеальний синдром у вигляді вираженої ригідності м'язів потилиці та менш виражених симптомів Керніга та Брудзинського, спостерігалися загалом у 9 (1,6%) хворих: у 8 хворих з ГА та 1 хворого з менінгоенцефалітом на фоні ліквореї як первинного прояву захворювання. Всім цим хворим була виконана люмбальна пункція з діагностичною метою після нейровізуалізуючих методів дослідження. Було виявлено забарвлення

ліквору кров'ю, підвищений лікворний тиск у 8 хворих, що було розцінено як САК при порушенні кровообігу в АГ за типом геморагії.

Інколи хворі направляються в інститут після обстеження ЛОР-спеціалістів із скаргами на *дизосмію, утруднення носового дихання або носові кровотечі*. 18 спостережень (4,2% первинно оперованих пацієнтів). Це було однією із скарг при інфраселярному поширенні АГ. У вже оперованих пацієнтів подібні скарги відображають більшою мірою зміни, пов'язані із перенесеним трансфеноїдальним втручанням, особливо — ендоскопічним, із резекцією середньої носової раковини та рубцевими змінами носових ходів (39 випадків). Детальне отоневрологічне обстеження з проведенням риноскопії, а 46 випадках — ендоскопічної риноскопії дозволяло виявити у цих пацієнтів в носових ходах пухлину, що утворює гладкі підслизові вузли, що частіше були пов'язані з пазухою основної кістки, але не змінювали саму слизову (диференціація від злоякісних пухлин основи черепа та порожнини носа). Джерелом кровотечі були переважно судини в основі середньої носової раковини, яка зміщена та деформована АГ. При епістаксисі у оперованих пацієнтів знаходили синехії, деформації носових ходів. Джерелом кровотеч в них були як гілки *a.sphenopalatina* на стороні резекції раковини, так і безпосередньо пухлинна тканина в основній пазусі. Назальна лікворея як первинний прояв захворювання була зафіксована у 3 пацієнтів із інвазивним інфраселярним ростом ГНАГ (0,5% випадків).

При різних варіантах інтракраніального росту ГНАГ, навіть при досягненні значного розміру пухлини, це, інколи, не супроводжувалось впливом на зорову функцію та змінами ТС. Вже при поширенні в гіпоталамічні ділянку, третій шлуночок вперше з'являлися психічні порушення і пацієнти направлялись на проведення нейровізуалізуючого дослідження психоневрологами та психіатрами. *Психічні розлади* були характерні лише для ГНАГ, які поширювались в III шлуночок або грубо компримували його дно та викликали лікворо-динамічні порушення. Загалом

ліквородинамічні порушення мали 49 (8,7%) пацієнтів, а психічні розлади — 17 (3%) хворих. Виявлення психічних порушень не є специфічним для ГНАГ, але слід наголосити, що такі пацієнти після операції видалення пухлини з декомпресією дієнцефальних відділів мають ризики посилення цих порушень з появою збудження та продуктивної психосимтоматики (галюцинацій). Також, ризик розвитку психічних розладів після операції мають і пацієнти всіма велетенським пухлинами або наявністю ознак оклюзійної гідроцефалії. Порушення функції тазових органів спостерігались тільки у пацієнтів з оклюзійною гідроцефалією та розглядались нами в структурі лікворно-гіпертензійного синдрому. Приводимо спостереження для ілюстрації:

Спостереження №391. Хворий Ю-ко, 66 років (історія хвороби №144542). Хворий поступив із скаргами на порушення функції тазових органів, слабкість в ногах, хитання при ходінні протягом останніх 2 тижнів. Зі слів родичів останні 3 тижні поводив себе неадекватно, «не знаходив собі місця», були панічні атаки, пацієнт зачинявся у кімнаті та скаржився на погрозливі для нього антропоморфні видіння, які його переслідують. Намагався втекти з помешкання. Об'єктивно — шкірні покриви бліді, сухі. Артеріальний тиск (АТ) — 110/75 мм рт.ст. Пульс 56 уд./хв. хворий у свідомості, контакту доступний, але в часі дезорієнтований. Вогнищевої та менінгеальної симптоматики не виявлено. Окуліст: Зір збережений, поля в нормі, на очному дні — початкові застійні диски З.Н. обох очей.

Огляд терапевта: Ожиріння II ст., Цукровий діабет II типу. Гіпертонічна хвороба II ст.. ІХС. Стенокардія напруги II ф.кл., Глюкоза натще – 9,2 ммоль/л.

Проведена КТ, а потім і МРТ ГМ (рис. 3.1.2.1).

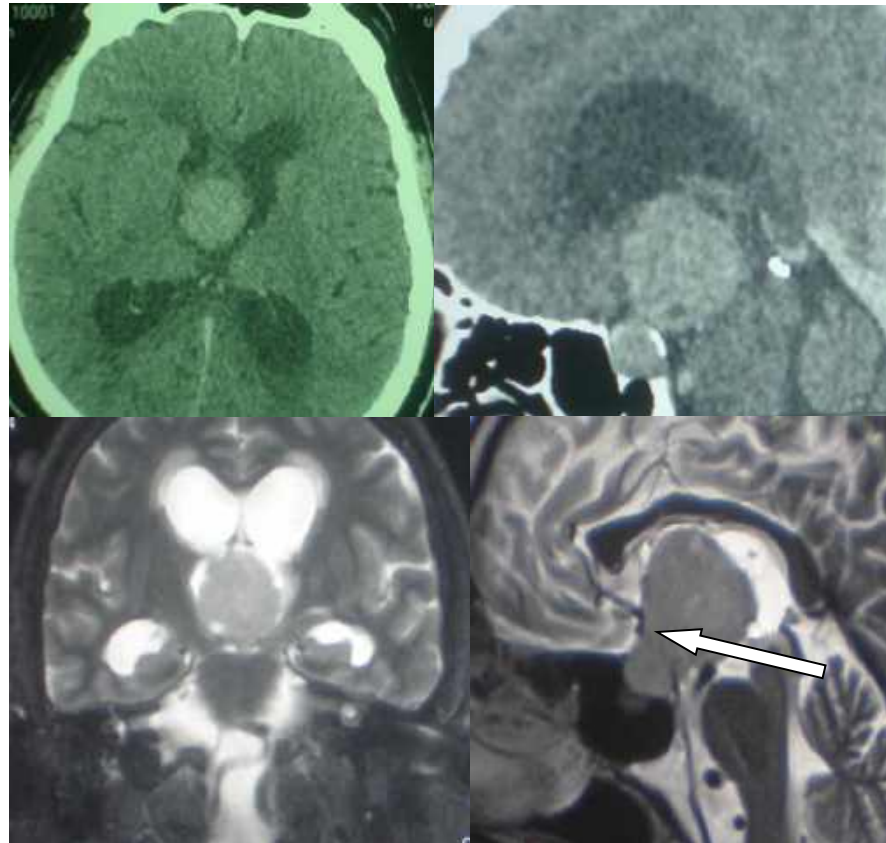


Рис. 3.1.2.1. Спостереження №391. Пацієнт Ю-ко, 66 років, історія хвороби №144542. ГНАГ у пацієнта з поширенням в III шлуночок, оклюзійна гідроцефалія. КТ (верхній ряд) та МРТ (нижній ряд). Стрілка вказує на орієнтовне положення сегменту А1 ПМА та хіазми.

Після всебічного обстеження хворого було прийнято рішення про проведення ЛШО, яка була проведена на наступну добу з одномоментною трансназальною біопсією (Гістологічно: хромофобна АГ). В післяопераційному періоді вказана гіпертензійна симптоматика поступово регресувала. На початок 2016 р. перебуває під спостереженням, збільшення розмірів пухлини не виявлено, клінічно стабільний. Зважаючи на вік пацієнта, наявність соматичної патології у вигляді цукрового діабету та відсутність клінічної прогресії хвороби після ЛШО, питання другого етапу хірургічного лікування відкладене. В даному спостереженні привертає увагу практично незмінене ТС, супраретроселярне поширення пухлини великих розмірів в III шлуночок при відсутності зорових порушень. Можемо стверджувати про «передній» анатомічний варіант перехресту зорових нервів, про що свідчить розміщення сегменту А1 ПМА по даним МРТ.

Це спостереження ілюструє причини пізньої діагностики ГНАГ, а також відсутність виразності перших стадій клінічного перебігу АГ в даному випадку. Захворювання діагностовано через психічні розлади, що виникли одночасно із оклюзійною гідроцефалією, тобто вже на етапі, коли пухлинна прогресія складає загрозу життю пацієнта.

Оцінюючи *вогнищеву симптоматику* при ГНАГ, ми розглядатимемо, насамперед, зорові розлади, виразність яких є провідним показом для хірургії АГ. Зорові розлади були у 384 (68,3%) пацієнтів. Зауважимо, що у 178 (31,7%) хворих не було виражених зорових розладів та порушень полів зору. Це були не тільки спостереження інциденталом, але й 24 випадки ГНАГ із значним супраселярним поширенням пухлини, але в поєднанні з «переднім» анатомічним варіантом перехресту зорових нервів.

Порушення гостроти зору спостерігали у 384 (68,3%) хворих, а порушення полів зору були у 318 з них (56,6% всіх спостережень). У 367 (65,3%) хворих виявляли ознаки низхідної атрофії одного чи двох зорових нервів.

При оцінці виразності зорових порушень ми використовували загальновідому градацію запропоновану Б.А. Кадашевим (див. додаток 2). Оцінка тяжкості порушення зорових функцій визначалася за максимально вираженою ознакою по більш ураженому оку, комплексно оцінювали гостроту зору та порушення полів зору. Зорові розлади вважалися асиметричними, якщо ступінь порушення зору обох очей не можна було віднести до однієї групи.

Таким чином, легкі зорові розлади спостерігалися у 143 (25,4%) хворих, саме скарга на погіршення зору була приводом для проведення МРТ та встановлення діагнозу АГ. Зорові розлади середнього ступеню тяжкості спостерігалися у 178 (31,7%) хворих. Зорові розлади середнього ступеню у них наростали протягом декількох місяців до 3-х років від початку захворювання. Тяжкі зорові розлади спостерігалися у 63 (11,2%) хворих. При чому з них 46 хворих мали продовжений ріст або рецидив ГНАГ, а також в 6

випадках — порушення зору як ускладнення попередніх операцій. Оцінка динаміки зорових розладів була, звичайно, ускладнена в таких випадках. Розподіл зорових розладів в групах ГНАГ представлений в табл. 3.1.2.1.

Таблиця 3.1.2.1

Зорові розлади у хворих з ГНАГ

Ступінь зорових порушень	У підгрупі первинних втручань (n=420)	У підгрупі повторних втручань (n=142)	Загальна кількість хворих із зоровими розладами	
			абс.	%
Відсутні, <i>(на момент госпіталізації)</i>	165	13	178	31,7 \pm 2,1
Легкі	123	20	143	25,4 \pm 1,0
Середні	111	67	178	31,7 \pm 2,1
Тяжкі	21	42	63	11,2 \pm 0,3
<i>З них практично сліпі на обидва ока</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>0,7\pm0,4</i>

Асиметричними зорові розлади можна було визнати у 64 (11,4%) хворих. Це були 25 первинних хворих (5,9%) та 39 — з перенесеними попередніми операціями (27,5%). Тобто асиметричні зорові розлади більш характерні для рецидивування процесу.

Окремо зупинимось на порушеннях полів зору. Порушення полів зору у хворих з ГНАГ загалом не відрізнялись від інших АГ. Вони спостерігалися не в усіх хворих з порушеною гостротою зору і були відмічені у 354 хворих (92,1% хворих із зоровими порушеннями, 62,9% всіх ГНАГ). В цілому, для ГНАГ було характерне симетричне порушення полів зору у вигляді бітемпоральної геміанопсії. Асиметричні порушення полів зору були більш частими у пацієнтів з продовженим ростом ГНАГ і співпадали зі стороною більшого погіршення гостроти зору. У 34 (6%) хворих спостерігались порушення полів зору у вигляді парацентральных та темпоральных скотом. Такі зміни пояснюються, найвірогідніше, переднім положенням хіазми у цих

хворих. Розподіл порушень полів зору за характером та по клінічних підгрупах первинних пацієнтів та продовженого росту ГНАГ представлено в табл. 3.1.2.2.

Таблиця 3.1.2.2

Порушення полів зору у хворих з ГНАГ

Характер порушень полів зору	У підгрупі первинних втручань (n=420)	У підгрупі повторних втручань (n=142)	Загальна кількість спостережень із порушеннями полів зору	
			абс.	%
Відсутні	169	39	208	37,0 \pm 4,1
Темпоральна геміанопсія	38	47	85	15,1 \pm 2,1
Бітемпоральна геміанопсія	187	44	231	41,1 \pm 4,5
Парацентральні та темпоральні скотоми	25	9	34	6,0 \pm 1,1
Сліпота на обидва ока не дозволяє оцінити поля зору	1	3	4	0,7 \pm 0,9

Зміни на очному дні спостерігалися практично у всіх хворих з ГНАГ, які мали зорові розлади. 367 (65,3%) хворих виявляли ознаки низхідної атрофії одного (18 спостережень) чи двох зорових нервів (349 пацієнтів).

У більшості пацієнтів без зорових розладів (n=178) картина очного дна була практично нормальною, але у 23 (12,9%) пацієнтів з цієї групи було поблідіння дисків зорових нервів, а при деталізації анамнезу відмічали суб'єктивне періодичне погіршення гостроти зору.

У 6 хворих з велетенською АГ та оклюзійною гідроцефалією було виявлено застійні диски зорових нервів (з них 2 пацієнта із сліпотою на обидва ока на момент огляду)

Треба відмітити, що у 11 (1,9%) хворих з вираженими зоровими розладами не було змін на очному дні. Це були хворі з ГА, які не мали зорових розладів до початку захворювання та були обстежені протягом

перших 7 діб від початку хвороби. Тобто, для формування змін на очному дні, які б фіксувалися за допомогою фундоскопії, необхідний певний час.

Ми вважаємо, що детальне нейроофтальмологічне обстеження (рис. 3.1.2.2) є вкрай важливим та інформативним для всіх хворих з АГ, в тому числі, і ГНАГ. В більшості випадків вже на доінструментальному етапі дозволяє запідозрити внутрішньочерепний об'ємний процес та спрямувати подальше надання медичної допомоги хворому відповідним чином.

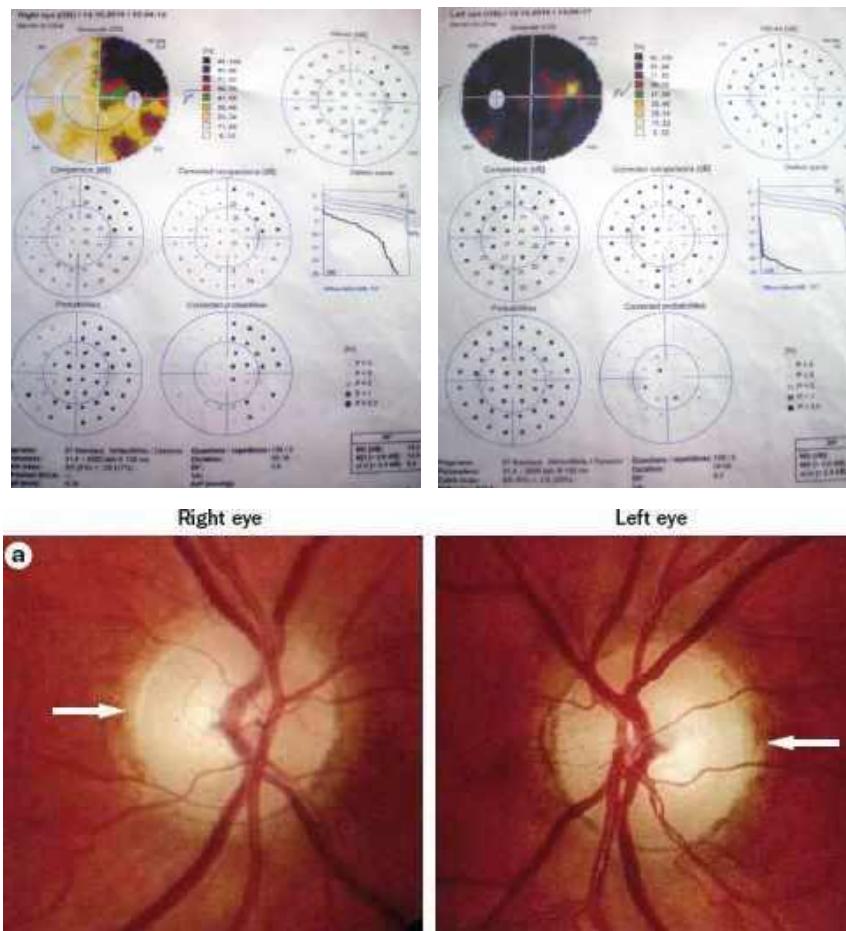


Рис. 3.1.2.2. Спостереження №77. Пацієнт Б-єв, 53 роки, історія хвороби №120039. Протокол сучасного нейроофтальмологічного дослідження. Комп'ютерна периметрія. Фундоскопія. ГНАГ у пацієнта з зоровими порушеннями.

Окорухові розлади були відмічені у 54 (9,4%) пацієнтів, у 36 первинних ГНАГ, у 17 вже оперованих випадках. Переважали односторонні окорухові розлади, які були пов'язані із значним масивним поширенням пухлини в КС

або компресією ніжки мозку ретроселярно (38 випадків). Вони наростали повільно та були представлені парезом відвідного нерву або часковою офтальмоплегією. Випадки односторонньої тотальної офтальмоплегії спостерігались при спонтанних некрозах та крововиливах в ГНАГ (8 випадків). Ще 8 пацієнтів мали окорухові розлади, пов'язані із первинним втручанням з приводу ГНАГ: 5 пацієнтів мали недостатність відвідного нерву, 1 — часткову офтальмоплегію, в 2 випадках спостерігався «парез сліпого ока».

Рухові розлади у вигляді паралічів та парезів, пірамідної недостатності зустрічались нечасто (13 випадків (2,3%)), і були пов'язані в-основному з компресією провідних шляхів на рівні ніжок мозку при інвазивному ретроселярному поширенні пухлини (7 випадків). Такі зміни розвивались поступово, на відміну гострих судинних порушень, які спостерігались в 4 випадках ГА. В 2 випадках крововилив в ГНАГ супроводжувався формуванням півкульного інсульту, в 3 — виявляли порушення характерні для вазоспазму. Також, у двох хворих був геміпарез після попередньої транскраніальної операції з приводу АГ, що розцінювалось нами як ускладнення первинної хірургії.

В якості ілюстрації наводимо таке спостереження:

Спостереження №68. Хворий В-ий, чоловік, 62 роки (історія хвороби №115883). Початок захворювання гострий. На фоні підвищеного АТ вдома короткочасно втратив свідомість, потім відчув сильний головний біль, погіршення зору на обидва ока, звуження скроневих половин полів зору, оніміння правих кінцівок, мовні порушення. КСП був доставлений до неврологічного стаціонару, де був встановлений діагноз ішемічного інсульту в басейні лівої ВСА. Після проведеного лікування стан хворого дещо покращився, регресував геміпарез праворуч та елементи моторної афазії. Однак, зір не покращав. На проведеній МРТ з контрастом на 14-у добу захворювання виявлено ендосупраселярне новоутворення (рис. 3.1.2.3).

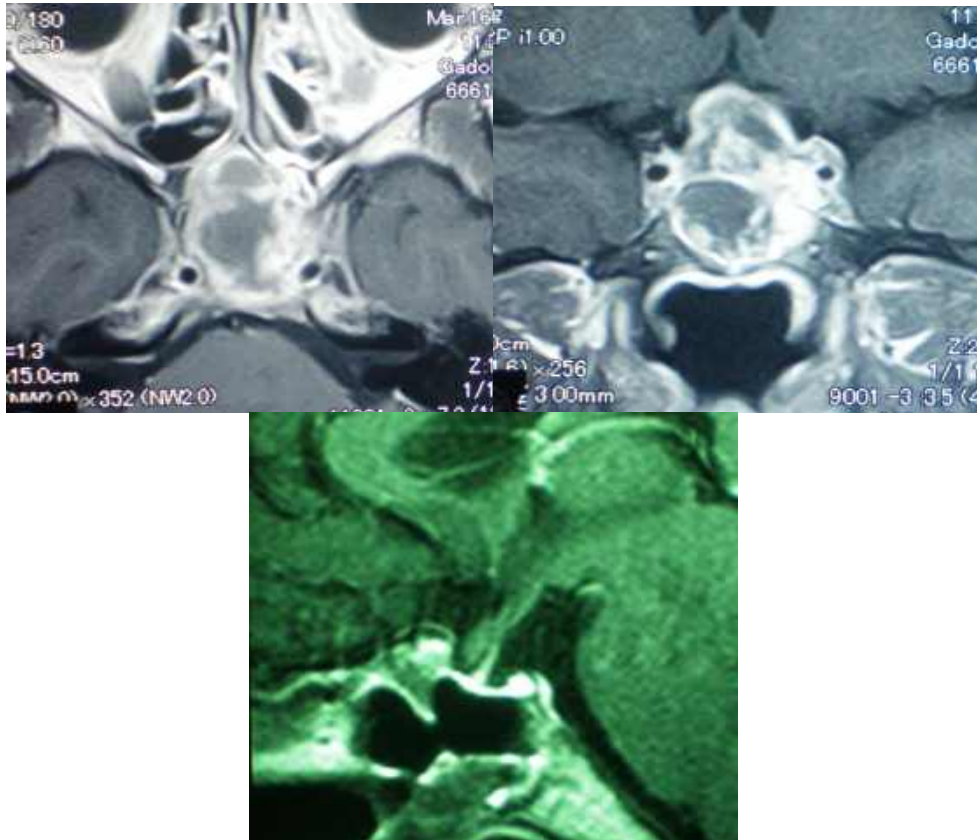


Рис. 3.1.2.3. Спостереження №68. Хворий В-ий, 62 роки, історія хвороби №115883. МРТ з контрастуванням до та після (2-а доба) тотального видалення ГНАГ трансфеноїдальним доступом.

Після цього хворий був направлений до Інституту. Об'єктивно: свідомість порушена до легкого приглушення. Виявлені ригідність м'язів потилиці, клінічні ознаки гіпопітуїтаризму у вигляді блідості шкірних покривів, сухості шкіри, артеріальної гіпотонії (90/60 мм.рт.ст.). Менінгеальний с-м (помірна ригідність потиличних м'язів). Visus OD=0,1, OS=0,08, бітемпоральна геміанопсія. На очному дні — первинна атрофія зорових нервів. Рентгенографія черепа: значне збільшення розмірів турецького сідла за первинним типом. АКТ: ендосупраселлярна гетероденсивна пухлина з більш гіперденсивною ділянкою в її верхньому полюсі. На проведеній доплерографії судин головного мозку виявлено вазоспазм I-II ст.. ПМА та СМА ліворуч. При люмбальній пункції ліквор ксантохромний, витікає під високим тиском.

Операція проводилась на наступну добу після надходження до стаціонару: при доступі вже в клиновидній пазусі виявлено напружену гладку капсулу пухлини. При її розкритті в рану під тиском виділялися залозисті шматки пухлини та гемолізована кров. Видалення кюретками та аспіратором, після чого у супраселярних ділянках знайдена площина дисекції між потовженою капсулою пухлини та супраселярними цистернами. Після чого виконано низведення залишків пухлини та тотальне видалення капсули. На вході до ТС виконано реконструкцію фрагментом штучної ТМО 20x17 мм. Післяопераційний період пройшов без ускладнень. Призначена комплексна замісна гормонотерапія препаратами гідрокортизону та тироксину. Адіупресин призначався на перші 3 доби післяопераційного періоду у зв'язку із транзиторною поліурією. Повністю регресувала загально мозкова та вогнищева симптоматика, відновився зір до 0,5-0,6 на ліве око, праве око – 0,3 розширилося поле зору ліворуч. Гістологічно (№234/2011) АГ перехідного типу з ділянками некробіозу та різновікових геморагій.

Постановка діагнозу ГНАГ в даному спостереженні була ускладненою переважанням у клініці картини гострого порушення мозкового кровообігу в басейні лівої ВСА, яке розвинулось одночасно із порушенням кровообігу в АГ. Геморагічні зміни ліквору вказували на наявність субарахноїдального крововиливу. Явища вазоспазму пояснюють можливий механізм розвитку неврологічної симптоматики. Випадок потребував проведення диференційної діагностики з судинною патологією за допомогою комплексної оцінки клініко-інструментальних даних. Пацієнт був прооперований на 3-му тижні захворювання трансфеноїдальним доступом після крововиливу в ендосупраселярну ГНАГ, що позначилось на результатах лікування у вигляді неповного відновлення полів зору.

Як вже зазначалось, поступовий розвиток пірамідної недостатності був характерний для ГНАГ при компресії ніжки мозку, що в певних ситуаціях може також бути першим проявом захворювання (рис. 3.1.2.4).

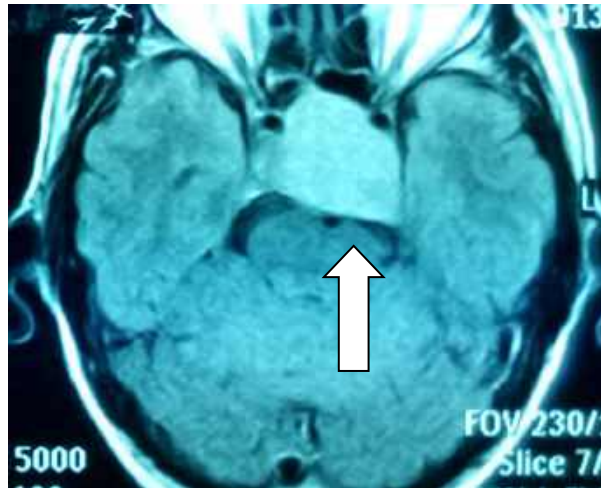


Рис. 3.1.2.4. Компресія лівої ніжки мозку у пацієнта 62 років з ГНАГ. Клінічно — скарги на слабкість правих кінцівок. (МРТ, нативні T2 зображення, спостереження №123).

Таким чином, був складений специфічний клінічний діагностичний комплекс, подібний до якого використовується в більшості клінік. Це послідовне клініко-неврологічне, офтальмологічне, отоневрологічне та клініко-ендокринологічне обстеження хворого, після якого переходили до інструментального та лабораторного обстеження (про що йтиметься нижче), яке вже враховувало індивідуальні клінічні особливості. А подальша комплексна оцінка клінічних та інструментальних даних дозволяла вірно встановити діагноз саме ГНАГ та визначити стратегію лікування. Тобто, сформувані покази до хірургії як основного методу лікування цих пухлин та окреслити для пацієнта послідовність застосування тих чи інших лікувальних заходів в рамках комплексного підходу до даної патології.

Як вже зазначалося, діагноз ГНАГ базується на характерній клініко-неврологічній картині, інструментальному підтвердженні пухлини гіпофіза та лабораторному підтвердженні порушень в діяльності гіпофіза. Однак, приблизно в половині наших спостережень первинним було саме інструментальне виявлення пухлини гіпофіза по МРТ, яке проводилось по неспецифічним скаргам. Тільки після цього на основі аналізу скарг, анамнезу, особливостей нейроофтальмологічного то отоневрологічного

досліджень ми знаходили підтвердження ГНАГ. Загалом, основні клініко-неврологічні прояви захворювання представлені в табл. 3.1.2.3.

Таблиця 3.1.2.3

**Частота основних клінічних проявів та їх розподіл по групах
первинних та повторних випадків ГНАГ**

<i>Клінічні прояви захворювання:</i>	У підгрупі первинних втручань (n=420)		У підгрупі повторних втручань (n=142)		Всього (n=562)	Частота симптому у % (M ± m)
	абс.	%	абс.	%		
1. Неврологічні прояви						
Стійкий головний біль	233	55,5	78	54,9	311	55,3±2,1
Головний біль з ознаками «діафрагмального»	54	12,8	18	12,7	72	12,8±1,4
Зорові розлади	255	60,7	129	90,8	384	68,3±2,0
Окорухові розлади	36	8,6	17	11,9	54	9,4±1,2
Ознаки внутрішньочерепної гіпертензії або ліквородинамічних порушень	38	9	11	7,7	49	8,7±1,2
Епісиндром	3	0,7	1	0,7	4	0,7±0,4
Менінгеальний с-м	7	1,6	2	1,4	9	1,6±0,5
Порушення свідомості	21	5,0	12	5,6	29	5,1±1,0
Тригемінальні болі	6	1,4	5	3,5	11	2,0±0,6
Порушення чутливості на обличчі	5	1,1	4	2,8	9	1,6±0,5
Гіпертермія та інші діенцефальні розлади	8	1,9	3	2,1	11	2,0±0,6
Порушення рухової функції (параліч, парез, пірамідна недостатність)	9	2,1	4	2,8	13	2,3±0,6
Психічні розлади	12	2,8	5	3,5	17	3,0±0,6
2. Ендокринні прояви						
Ранні ознаки недостатності функції гіпофіза	167	39,8	—	—	—	—
Первинний гіпопітуїтаризм	97	23,1	—	—	—	—
Вторинний гіпопітуїтаризм (поява або значне поглиблення недостатності передньої долі гіпофіза після операції)	—	—	75	52,8	—	—
Нецукровий діабет	6	1,4	3	2,1	9	1,6±0,5
3. Інше						
Порушення носового дихання, аносмія, носові кровотечі	14	3,3	25	17,6	39	6,9±1,1
Спонтанна назальна лікворея	2	0,4	1	0,7	3	0,5±0,3

3.1.3. Особливості ранньої діагностики малосимптомних неактивних аденом гіпофіза

Наразі, в світі значно переглянуто погляди на дійсне поширення безсимптомних ГНАГ в людській популяції. Досить широке застосування все ще має термін «інциденталома», що фактично відображає інструментальну знахідку у вигляді АГ, незалежно від її розмірів, але при відсутності специфічних симптомів захворювання. На даному етапі вивчення ГНАГ існувала потреба у ретельному аналізі безсимптомних та малосимптомних пухлин, які були діагностовані випадково. Протягом 2011–2015 рр. на догоспітальному етапі по даним інструментальних методів дослідження було виявлено 236 пацієнтів з АГ, які не мали специфічних клінічних проявів захворювання (зорових, ендокринних та неврологічних розладів) та проходили МРТ головного мозку з інших причин (ЧМТ, ГПМК, головний біль, скринінгове обстеження, тощо). Жінок було 139 (58,9%), чоловіків — 97 (41,1%). Середній вік хворих склав 43,2 роки. 154 (65,2%) хворих були прооперовані та увійшли до основної досліджуваної групи даного дослідження. Операції у них проводились по загальноонкологічним показам: наявність екстраселярного інвазивного росту пухлини або пухлинна прогресія, підтверджена обстеженнями в динаміці. Спостереження ГНАГ у віковій групі старше 65 років розглядались нами як хірургічні тільки при значних розмірах пухлини із загрозою оклюзії (лише 2 спостереження), про що йтиметься у розділі 4 («Покази та протипокази до оперативних втручань»).

63 хворих (26,7% всіх «інциденталом») на кінець 2015 р. перебувають під спостереженням і не мають ознак прогресування захворювання чи росту пухлини протягом 6–36 міс. 3 (1,3%) хворих відмовились від операції або тактики спостереження та пройшли радіохірургічне лікування з власної ініціативи. Катамнез 26 (11%) хворих невідомий. Всі вони (92 неоперовані випадки) не включені в основну групу дослідження, але їх дані використані для порівняльного аналізу якості життя оперованих хворих.

На етапі первинного звернення у всіх хворих проведено детальне вивчення анамнезу та попередньої медичної документації, проведено клініко-неврологічне, офтальмологічне та отоневрологічне обстеження, лабораторні дослідження рівнів тропних гормонів гіпофіза, кортизолу та гормонів щитоподібної залози. Проведені додаткові інструментальні методи дослідження (МРТ з контрастом при недостатній якості первинних обстежень, МСКТ, рентгенографія черепу). У всіх оперованих хворих пухлини були гістологічно верифіковані як АГ (основна група дослідження). У частини хворих із гіперпролактинемією проведено визначення фракції макропролактину та імуногістохімічне дослідження тканини пухлини. Неоперовані пацієнти, у яких діагноз АГ викликав сумніви та вимагав подальшої диференціації з іншими процесами селярної ділянки в дане дослідження не включені.

Фактично, ми починали детальне вивчення скарг, анамнезу, лабораторних гормональних досліджень, вже маючи підтверджений інструментально діагноз «аденоми гіпофіза». Розглядаючи сукупність клініко-неврологічних та ендокринних проявів захворювання в усіх спостереженнях, нами були відмічені найбільш часті з них на момент звернення до інституту нейрохірургії. Вони викладені в табл. 3.1.3.1, з розподілом по групам чоловіків та жінок.

Частота основних ранніх клінічних проявів малосимптомних неактивних АГ — так званих «інциденталом»

Симптоми	Жінки n=139		Чоловіки, n=97		Всього n=236	Частота симптому %
	абс.	%	абс.	%		
Головний біль, що виникає періодично і має ознаки «діафрагмального»	18	12,9	15	15,5	33	13,9
Порушення сну, зниження розумової активності	8	5,7	6	6,1	14	5,9
Статева дисфункція (пригнічення лібідо, еректильна дисфункція у чоловіків)	27	19,4	38	39,2	65	27,5
Порушення менструального циклу у жінок	25	17,9	—	—	25	17,9
Інші ознаки гормональної недостатності (слабкість, блідість та сухість шкіри, лабільність АТ, гіпотонія, закрепи, тощо)	16	11,5	14	14,4	30	12,7
Гірша гострота зору в ранковий період – «зоровий дискомфорт»	6	4,3	8	8,2	14	5,9
Гіперпролактинемія, до 100 нг/мл	17	12,2	9	9,2	26	11

При аналізі нашого матеріалу до гіпопітуїтарних розладів ми відносили клінічні ознаки пригнічення секреції гормонів передньої частки гіпофіза, а саме АКТГ, СТГ, тиреотропіну, статевих гормонів, ПРЛ. У всіх наших хворих гіпопітуїтаризм підтверджували лабораторно, визначаючи за допомогою радіоімунного аналізу базальні рівні вищезгаданих гормонів в сироватці крові, причому у певної частини хворих проведено лабораторне підтвердження наростання гіпопітуїтаризму в динаміці на доопераційному етапі. Вважається, що недостатність передньої долі гіпофіза проявляється тоді, коли залишається менше 20–25% її функціонуючих елементів. Клінічна картина повного гіпопітуїтаризму проявляється при залишку тільки 5% та менше функціональних клітин гіпофіза. Недостатність гормонів задньої

частки гіпофіза ми розглядали окремо, для лабораторного підтвердження використовували непрямі показники: рівні основних іонів сироватки крові та питому щільність сечі.

Представлені симптоми, скарги та лабораторні відхилення, звичайно, не є специфічними, але патогенетично можуть бути пов'язані з пухлиною гіпофіза. Хоча, зважаючи на високі адаптаційні можливості гіпофіза, про появу ознак пригнічення нормальної гіпофізарної функції можна говорити лише при перебільшенні пухлиною фізіологічних меж нормального гіпофіза, та, відповідно, по даним МРТ при виході за межі ТС. Тому, ми умовно розподілили наші спостереження на дві групи. До першої ми віднесли спостереження мікро та ендоселярних АГ, до другої віднесли випадки із різним ступенем екстраселярного поширення пухлини. Розподіл спостережень також виявився необхідним і по віковим групам, при чому спостереження дитячих ГНАГ за період дослідження виявлено не було (табл. 3.1.3.2).

Таблиця 3.1.3.2

Розподіл спостережень інциденталом за розміром та поширенням по віковим групам

Група/вікова група		20–45 р.	45–65 р.	>65 р.
I (n=168)	мікроаденоми	68	28	2
	ендоселяні	31	24	15
II (n=68)	ендопараселярні (в т.ч. IVст. за Кносп)	7 (3)	4 (2)	2 (1)
	ендоінфрапараселярні	6	6	2
	ендосупраселярні	19	12	2
	ендосупрантеселярні	1	1	—
	ендосупраретроселярні	2	3	1
	i (в т.ч. велетенські)	(1)	(—)	(1)

Таким чином, як вже зазначалось, ГНАГ на доневрологічному і доофтальмологічному етапі виходять за рамки класичного уявлення про діагностику АГ, оскільки не мають зорових порушень та ендокринної складової, зумовленої гіперсекрецією гормонів. Вони можуть минати певні стадії перебігу захворювання, що приводить до запізнення в діагностиці. Найбільш пізно діагностуються АГ з ретроселярним ретрохіазмальним поширенням при варіанті переднього положення перехресту зорових нервів у пацієнта. Значна частина ГНАГ є саме «інциденталомами» та не виявляє значної пухлинної прогресії, тому тактика спостереження є виправданою на етапі мікро- та ендоселлярних новоутворень, тому нами запропонований спрощений алгоритм вибору лікувальної тактики при інциденталоммах (рис. 6.1.1, розділ 6).

Ранніми клінічними проявами ГНАГ можуть бути розлади статевої сфери та субкомпенсовані ознаки гіпопітуїтаризму. Помірна гіперпролактинемія, що не досягає рівнів 100 нг/мл також може бути виявлена при ГНАГ, особливо при значному супра- і ретроселярному поширенні пухлини, про що буде відмічено та проаналізовано в окремому підрозділі роботи.

3.2. Клініко-лабораторна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза. Гіпопітуїтаризм при гормонально-неактивних аденомах гіпофіза

Як було вже зазначено в попередньому підрозділі, при виявленні певних клінічних ознак порушення діяльності гіпофіза, особливе значення мають гормональні дослідження. Вони обов'язково включають в себе оцінку гіпофізарної функції по базальним концентраціям гіпофізарних гормонів у сироватці крові, а також їх реакцію на інгібуючи або стимулюючі дії. Лабораторний комплекс оцінки функції гіпофіза обов'язково включав в себе визначення ПРЛ, СТГ, ІФР-1, АКТГ, ТТГ, FT4, кортизолу.

ФСГ та ЛГ, а також тестостерон у чоловіків та естрадіол у жінок визначали лише у осіб молодого та середнього віку. Характерною ознакою ранніх порушень діяльності аденогіпофіза у наших хворих було зниження рівня статевих гормонів, ЛГ та ФСГ.

Стандартним слід вважати визначення концентрації вільного кортизолу в добовій сечі та проведення фармакодинамічного тесту з інсуліном для виявлення вторинної наднирникової та соматотропної недостатності. Втім, на нашу думку більш простим є визначення базального рівню кортизолу сироватки крові, якщо пацієнт знаходиться в стаціонарі, а найбільш точним — визначення концентрації кортизолу в слині. Цей аналіз використовувався нами тільки у 20 пацієнтів протягом останнього року даного дослідження. Незважаючи на сучасні досягнення гормональної діагностики за допомогою ІФА визначення первинного гіпопітуїтаризму будується на оцінці клінічної картини захворювання, а дані лабораторних досліджень лише коригують дозу первинної замісної терапії.

Первинним гіпопітуїтаризмом в наших спостереженнях ми вважали клінічний стан недостатності гормонів аденогіпофіза, при якому було знайдене лабораторне підтвердження зниження трьох або більше гормонів передньої долі гіпофіза, не включаючи ПРЛ. Клінічні прояви гіпопітуїтаризму були розглянуті вище (див. табл. 3.1.3.1), слід тільки відмітити що їх виразність була вищою у пацієнтів, де були зафіксовані лабораторно-ендокринні його підтвердження.

Таким чином, ранні ознаки недостатності гіпофіза (швидка втомлюваність, зниження лібідо, дисменорея) спостерігались у 167 хворих (39,8% первинних випадків). Натомість, ознаки ВИРАЗНОГО первинного гіпопітуїтаризму, слабкість, блідість та сухість шкіри, безпліддя, аменорея, лабільність АТ зі схильністю до гіпотонії, закрепи) були виявленні у 97 пацієнтів із первинними ГНАГ (23,1%).

Пацієнти, що мали клініко-лабораторний комплекс гіпопітуїтаризму після операцій з приводу ГНАГ були віднесені нами до групи вторинного

гіпопітуїтаризму, тобто такого, що має зв'язок із втручанням на гіпофізі, навіть якщо певні його ознаки фіксувались і до первинного втручання — 75 випадків (52,8% спостережень продовженого росту ГНАГ).

Головним лабораторним критерієм констатації первинного або вторинного гіпопітуїтаризму було знаходження рівня кортизолу зранку нижче 150 нмоль/л у пацієнтів без корегуючої гормонотерапії. Всі випадки з кортизолом нижче 100 нмоль/л потребували негайного призначення гормонотерапії препаратами гідрокортизону.

На відміну від класичного гіпотиреозу, недостатність гормонів щитовидної залози при гіпопітуїтаризмі не супроводжується підвищенням ТТГ, а в своїй основі має значне його зниження, у всіх менше 0,2 ММЕ/л. Рівні FT4 нижче 10 пмоль/л вже вкладають в комплекс гіпопітуїтаризму, а при показниках нижче 5 пмоль/л потребують обов'язкової доопераційної корекції.

У всіх наших пацієнтів із пухлинами, що виходили за межі ТС та пригнічували вироблення статевих гормонів відмічалось зниження ІФР-1 до нижньої межі показників відповідних вікових груп. Коливання СТГ є дуже індивідуальними і тому ми не можемо вважати обов'язковим визначення СТГ у первинних пацієнтів. Однак, глибокий вторинний гіпопітуїтаризм може потребувати комплексної корекції з використанням препаратів СТГ, відштовхуючись від його рівня у конкретного пацієнта.

Більшість ГНАГ в нашому спостереженні є макроаденомами, які справляють значний вплив на стебло гіпофіза. Нами відмічено, що при ГНАГ розвивається може виявлятися гіперпролактинемія, яка ніколи не перевищувала рівня 100 нг/мл. Гіперпролактинемія 30–100 нг/мл була виявлена в 69 випадках ГНАГ (12,3%), при значному супраселярному поширенні пухлини і об'ємному впливі на дно III шлуночка. При цьому, поява або посилення клініко-лабораторних ознак пригнічення функції передньої частки гіпофіза розглядалась нами як показ до хірургічного лікування, а зазначена гіперпролактинемія — ні. Всі випадки

диференціювались з пролактиномами. По даних 22 ПХ досліджень на імунореактивність до ПРЛ ГНАГ з доопераційним підвищенням рівня ПРЛ виявлено, що 4 з них (18,2%) містять певну кількість пролактин-позитивних клітин. Тобто, серед ГНАГ, які мали пограничну гіперпролактинемію 15–20% можна знайти підтвердження прихованої здатності до пролактин-секреції і сподіватися на можливий ефект терапії агоністами дофаміну. Лабораторна діагностика ГНАГ і диференціація їх від гонадотропіном може бути досить складною і на даному етапі розвитку медицини практично не проводиться клініко-лабораторно, оскільки включає в себе тести із релізінг-гормонами. В нашому дослідженні вони не проводились.

Загальні та біохімічні аналізи не мали суттєвих відмінностей при ГНАГ. Пацієнти з некомпенсованим первинним гіпопітуїтаризмом завжди мали знижений рівень загального білку крові та тромбоцитопенію в третині спостережень.

Антидиуретичний гормон вимірювати було недоцільно, оскільки причина нецукрового діабету у пацієнтів, оперованих з приводу ГНАГ була зрозумілою. Корекція НД проводилась за показниками добового діурезу та питомої щільності сечі. Дозу адіупресину вважали адекватною при питомій щільності ранкової сечі 1010–1018.

Компенсація гіпопітуїтарних порушень мала значення для підготовки пацієнта з ГНАГ до оперативного втручання (розділ 4). Крім того, оцінювати рівень кортизолу на фоні прийому стероїдних гормонів ми вважаємо неінформативним, тому схема замісної терапії має бути зформовано до операції з приводу ГНАГ.

3.3. Інструментальна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Слід визнати, що в наш час існують всі необхідні можливості для своєчасного інструментального виявлення ГНАГ на ранніх стадіях

захворювання. Більшість із високоточних обстежень можуть бути проведені амбулаторно.

3.3.1. Рентгенографія черепу, спіральна комп'ютерна томографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія при гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Серед рентгенівських методів інструментальної діагностики для ГНАГ мали важливість рентгенографія ТС, СКТ, МСКТ ГМ та МСКТ ННП, про що йтиметься нижче.

При підозрі або, що зустрічалося частіше, вже підтвердженому діагнозі АГ, проведення краніографії ТС в боковій проекції ми все одно вважали обов'язковим. По краніографії ступінь змін кісткових структур селярної ділянки залежить від стадії процесу. По рентгенографії, ми виявляли:

1. збільшення розмірів ТС, — 511 (90,9%) спостережень (рис. 3.3.1.1);
2. двоконтурність ТС — 353 (62,8%) спостереження;
3. витончення, деструкція та відхилення дозадуги спинки ТС — 231 (41,1%) пацієнт;
4. деструкція передніх похилених паростків 112 (19,9%) спостережень;
5. деструкція дна ТС та верхньої третини схилу 78 (13,8%) випадків.



Рис. 3.3.1.1. Рентгенографія рівномірно збільшеного ТС при ГНАГ середніх розмірів. Спинка сідла та передні похилені паростки збережені.

При виявленні кістково-деструктивних змін, всім проводили МСКТ, що уточнити їх характер та поширення процесу (див. нижче).

Структурні зміни відбуваються в області ТС, яке витончується, та прогинається в порожнину основної пазухи. Крім того ми бачимо тінь пухлини. Наявність патологічних включень-кальцинатів в пухлині є вкрай рідкою для АГ та потребує проведення диференціації з іншими пухлинами селярної ділянки, а саме краніофарінгеомами, а також велетенськими аневризмами із звапненнями.

Рентгенограма черепа також допомагає нам в плануванні хірургічного доступу. Ми оцінювали тип пневматизації пазухи основної кістки. Ми виділяли три основних типи: преселярний, селярний та конхальний, або про це не можна було скласти думку через деструкцію кісток основи черепа та деструктивне заповнення пазухи пухлиною (рис. 3.3.1.2).

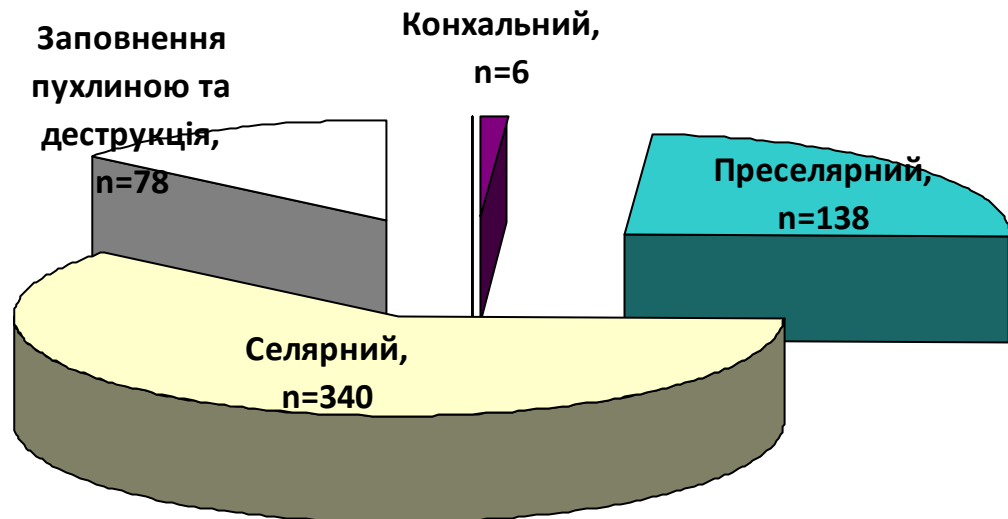


Рис. 3.3.1.2. Варіанти пневматизації пазухи основної кістки при ГНАГ.

Наявність конхального типу свідчила про недосформованість повітряної порожнини основної пазухи, що характерно для осіб дитячого віку, а у дорослих зустрічалась лише в 5 випадках наших спостережень. Передопераційна оцінка вказаних варіантів має принципове значення для подальшого вибору методу трансназального втручання — ендоскопічного чи мікрохірургічного, з встановленням ретрактора, а також визначає необхідність застосування нейронавігації та інтраопераційної флюороскопії. Ендоскопічна техніка потребує створення повітряної порожнини на доступі перед ТС не менше 10–15 см³.



Рис. 3.3.1.3. Рентгенографія незбільшеного ТС при мікроаденомі, ГНАГ. Спинка сидла, задні та передні похилені паростки збережені. «Конхальний тип» пневматизації основної пазухи.

Втім, для хірургії пухлини селярної локалізації важливо оцінити всі варіанти назально-сфеноїдальної анатомії, що можливо лише на подальших обстеженнях (МРТ, МСКТ), де можливі коронарні та аксіальні проекції.

Рентгенографічно можна досить інформативно визначити конфігурацію ТС за такими параметрами: «збільшене» — «незбільшене», «платне» — «глибоке», «зруйноване», тощо. При подальшому комплексному аналізі даних рентгенографії та МРТ були виявлені 32 випадки «платного» ТС при АГ, які по МРТ мали значне екстраселярне поширення. Така ситуація

часто була характерна для осіб старшої вікової групи (середній вік цих хворих склав 56,5 років) в порівнянні із середнім віком основної групи (50,1 років). Втім, у цих пацієнтів виявлялись і інші зміни ТС, а саме остеопороз спинки ТС, відхилення її залишків назад та деструкція передніх похилених паростків.

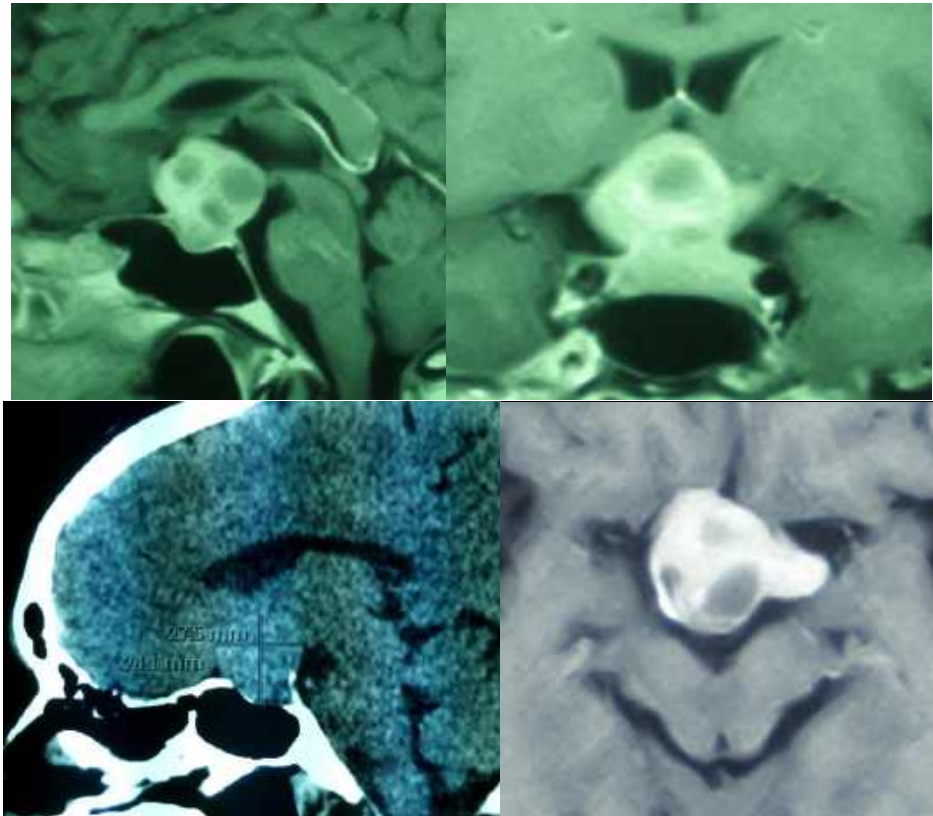


Рис. 3.3.1.4. МРТ та МСКТ у пацієнтки 65 років, спостереження №11 при незміненому, «плоскому» ТС. Супраселярна частина ГНАГ значно перевищує ендоселярну.

При наявності гострого запального процесу в ННП, що має клінічні прояви, а саме гаймориту та фронтиту, рентгенографія черепу більш точно оцінює фазу запального процесу, ніж МРТ і дає змогу відкласти операцію, особливо у випадках без зорових порушень. Також в цих випадках ми проводили МСКТ ННП, як і при плануванні ендоскопічних трансназальних, втручань про що буде сказано нижче (рис 3.3.1.5).

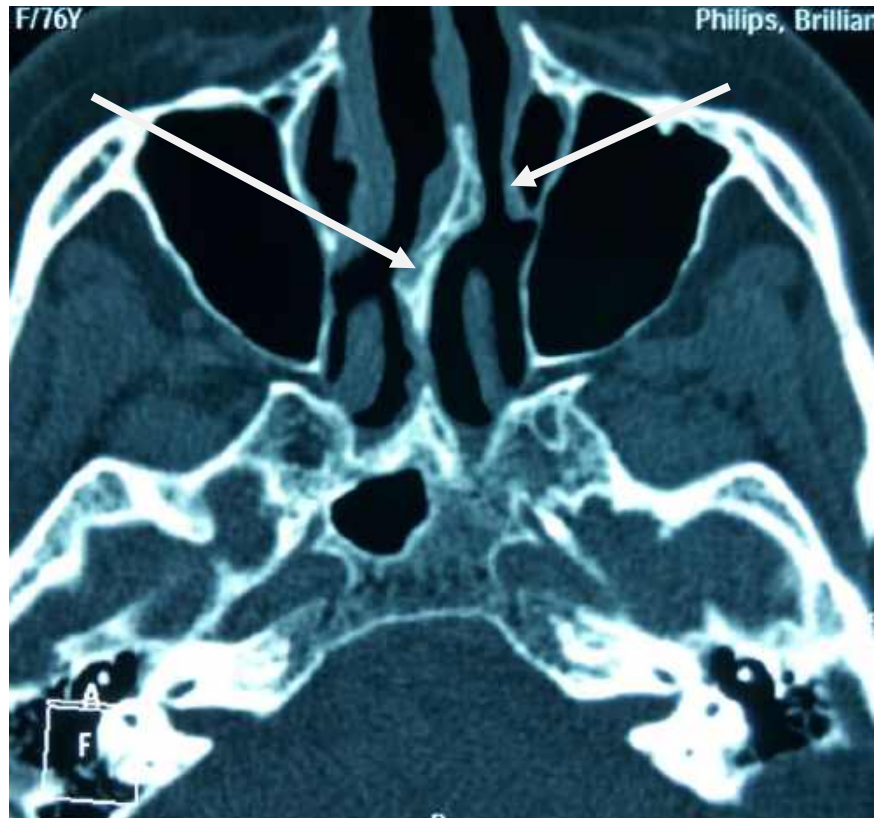


Рис. 3.3.1.5. МСКТ навколо носових пазух при ГНАГ у пацієнтки 76 років. Спостереження №321. Викривлення носової перетинки з окостенінням, що вимагає модифікації ендоскопічного доступу з проведенням підслизової септопластики.

Для транскраніальних операцій, що планувались при ГНАГ, рентгенографічно можливо було досить точно оцінити розміри лобної пазухи та врахувати це при операції. В наших спостереженнях значна виразність лобної пазухи вже не була протипоказом до проведення субфронтального, фронто-латерального або фронто-темпоро-орбіто-зігоматичного доступів, проте враховувалось для технічного планування пластики вищезгаданої пазухи.

Слід зазначити, що при проведенні МСКТ, проведення рентгенографії ТС не є обов'язковим, оскільки сагітальні зрізи в режимі «кісткового вікна» надають повну інформацію про пневматизацію основної пазухи, розміри та конфігурацію ТС (рис 3.3.1.6).

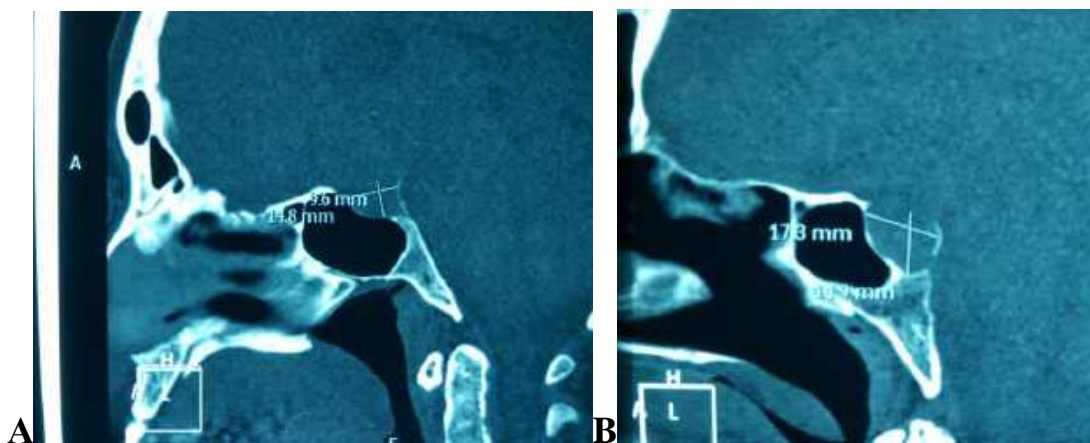


Рис. 3.3.1.6. МСКТ в кістковому режимі при ГНАГ при «посередньому» ТС із нахилою вперед спинкою (А — спостереження №321) та поглибленому і збільшеному ТС, спинка відхилена назад (В — спостереження №503).

Незважаючи на високу інформативність МРТ та використання її, як методу вибору в інструментальній діагностиці ГНАГ, ми вважаємо що всі випадків ГНАГ, що мають екстраселярне поширення мають бути дообстежені з СКТ або МСКТ (рис. 3.3.1.7).

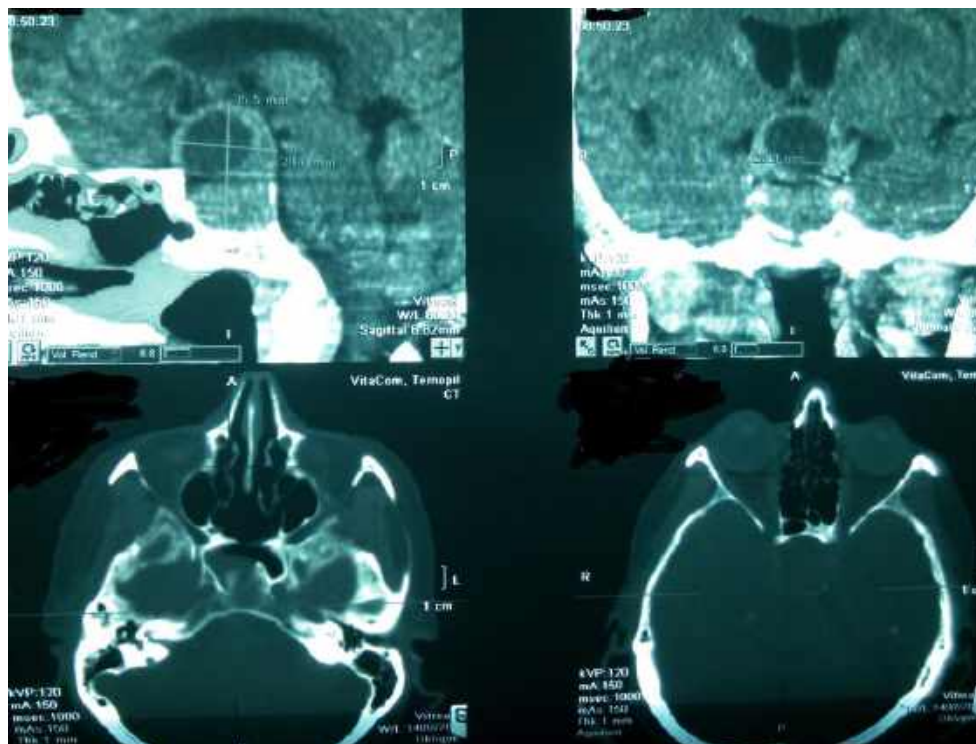


Рис. 3.3.1.7. СКТ при ендосупраселярній кистозно-солідній ГНАГ у пацієнтки Х-ка, 25 років, історія хвороби №132516, спостереження №236. М'якотканинний та «кістковий» режими.

Сучасні рентгенівські томографи виконують зрізи невеликої товщини з мінімальним кроком та здатні виконувати фронтальну та коронарну реконструкцію зображень, які за своєю якістю близькі до МРТ. До того ж, не слід забувати про визначення порушень кровообігу в АГ, коли чутливість КТ є значно вищою в гострій фазі, а також інформативність КТ при виявленні кальцинатів та кист в пухлині

3.3.2. Магнітно-резонансна томографія при гормонально-неактивних аденомах гіпофіза

Оптимальною для діагностики АГ є проведення МРТ. Як відомо, для діагностики АГ, використовують МРТ на сучасних магнітно-резонансних томографах напруженістю магнітного поля від 0,1 до 3 Тл. В нашому дослідженні всі хворі обстежені на МРТ, на томографах з напруженістю електромагнітного поля від 0,2 до 3 Тл. М найбільш інформативним є проведення МРТ в режимі T1 з товщиною зрізів 2–3 мм. На МРТ практично не видно кісткових структур, окрім губчатої кістки, що дає яскравий сигнал в T1Wi — схил черепа. В 57% випадків застосовували внутрішньовенне підсилення з препаратами гадолініуму, рис. 3.3.2.1.

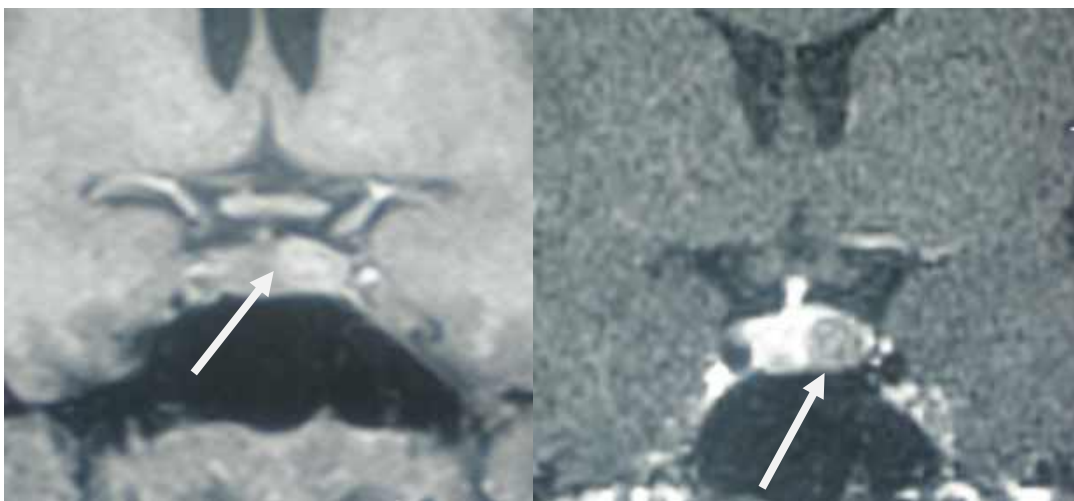


Рис. 3.3.2.1. T1 МРТ: мікроаденома гіпофіза без і з внутрішньовенним контрастуванням.

Слід пам'ятати, що інтенсивність сигналу тканини нормального аденогіпофіза, зорових нервів, хіазми, стебла ідентична сигналу мозкової речовини. Також ми враховували, що обстеження, які мають на меті візуалізацію мікроаденом гіпофіза, проводяться з програмою МРТ гіпофіза: в нормальному гіпофізі або при мікроаденомі на сагітальних зрізах зберігається диференціація на адено- та нейрогіпофіз. Аденогіпофіз в T1 має ізоінтенсивний до мозкової речовини сигнал. Тоді як задня доля має більш інтенсивний сигнал, я це є нормальною МРТ характеристикою гіпофіза. Також в наших дослідженнях осіб дитячого віку (до 18 років) та у пацієнтів віком до 25 років цілком нормальним є візуалізація проміжної долі гіпофіза (рис. 3.3.2.2). Диференціація проміжної долі з патологічними процесами гіпофіза також може бути ускладнена, оскільки проміжна доля є гіпоінтенсивною по T1 та подібно до мікроаденоми гіпофіза не накопичує контраст.

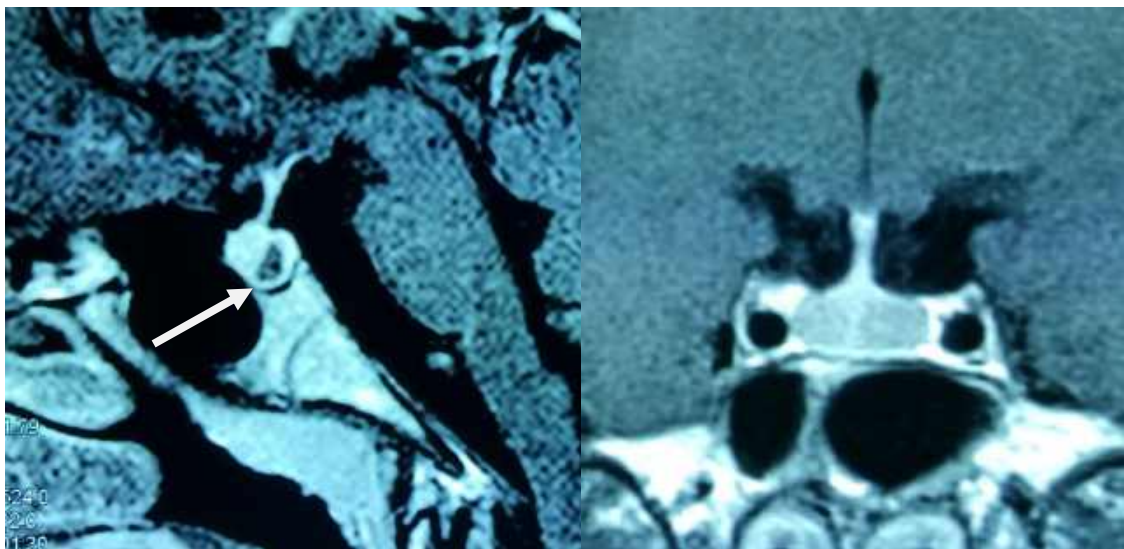


Рис. 3.3.2.2. МРТ гіпофіза у здорового волонтера, 18 років: візуалізація проміжної долі на аксіальних зрізах, стебло по середній лінії та дві симетричні половини аденогіпофіза на коронарному зрізі — нормальна МР-анатомія.

На сагітальних зрізах в режимі T1 можна виявити незвичайне положення задньої долі гіпофіза щодо основної маси залози — так звана ектопія задньої долі. Такий стан є дуже рідкісним, а от зміщення залишків гіпофіза, задньої долі та стебла по верхньо-задній або бічній поверхні пухлини є досить типовим та часто візуалізується при обстеженнях на томографах 1,5 Тл. (рис. 3.3.2.3). В будь-якому випадку, диференційована візуалізація частин гіпофіза спостерігалась в наших дослідженнях при контрастних обстеженнях на томографах напруженістю поля від 1 Тл та проведених із програмним забезпеченням режиму «МРТ гіпофіза».

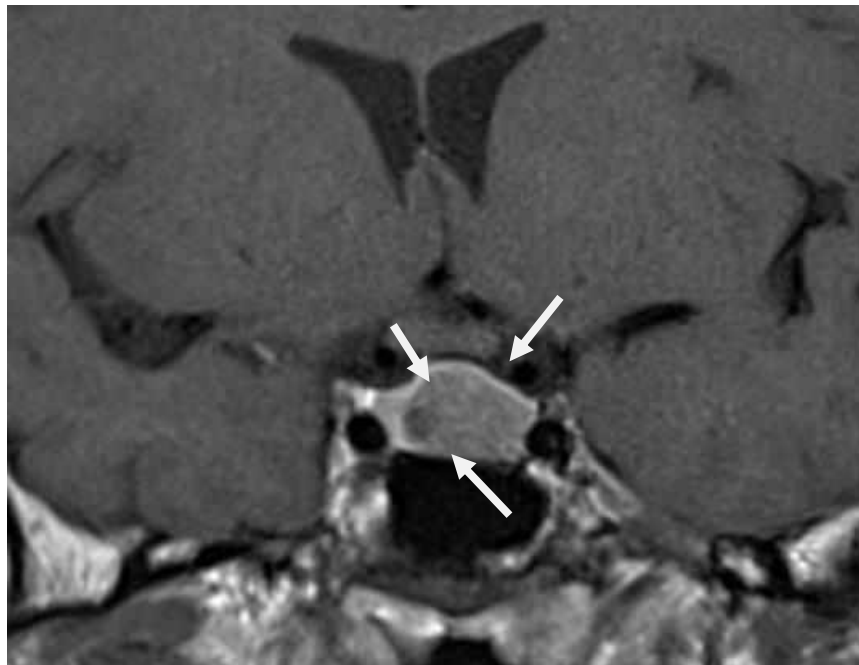


Рис. 3.3.2.3. МРТ у пацієнта Л-ко, 44 роки (історія хвороби №154589) з ендосупраселлярною ГНАГ: візуалізація копремованого гіпофіза, що більш інтенсивно за пухлину накопичує контраст біля лівого КС та тонким шаром на верхньому полюсі пухлини, T2 на коронарному зрізі, спостереження №488.

На фронтальних (коронарних) зрізах МРТ важливо оцінювати параселлярні простори, супраклиноїдний та кавернозний сегменти ВСА, а також співвідношення верхнього полюсу пухлини з оптохізмальним комплексом та, що найбільш важливо, комплексом ПМА-ПСА. Охоплення ПСА та сегменту А1-А2 ПМА пухлиною або виявлення А2 в товщі пухлини

може бути відносним протипоказом для планування ендоназального втручання при рецидиві АГ.

Слід зауважити, що тільки 10 пацієнтів мали обстеження на МРТ 3 Тл. Ми погоджуємось із твердженнями М. Бухфельдера (2009) та О. Шарипова (2015) про значну відмінність та переваги 3 Тл-томографії у візуалізації певних анатомічних структур, а саме вмісту КС. Втім, щодо оцінки розмірів пухлини, її однорідності та взаємин із оточуючими структурами мозку, суттєвих переваг нами виявлено не було (рис. 3.3.2.4).

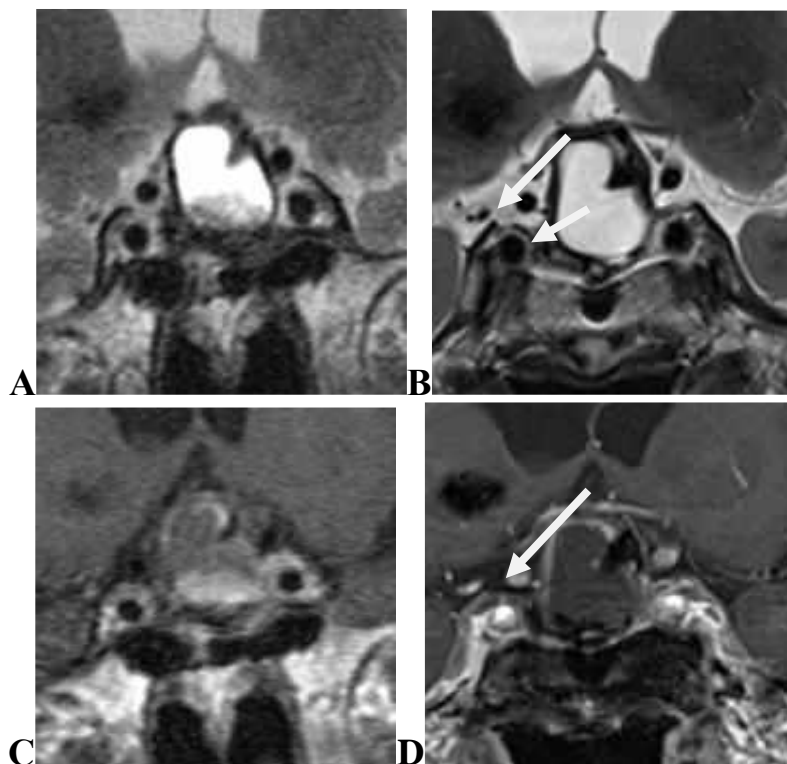


Рис. 3.3.2.4. МРТ гіпофіза у пацієнта К-ва, 48 років, історія хвороби № 150575, спостереження №446 із кистозною ГНАГ: візуалізація на МРТ 1,5 Тл (А, С) та 3 Тл (В, D). Структури КС диференціюються на 3 Тл дослідження.

ГНАГ не виявляли в наших спостереженнях певних МР особливостей в порівнянні з гормонально активними АГ. В хірургічному плануванні важливим було уявлення про структурні особливості пухлини, її щільність, наявність фіброзних компонентів. В більшості випадків саме МРТ дає можливість визначити об'єм та характер кистозного компоненту в кистозно-

солідній ГНАГ, виявити вогнища крововиливів та некрозів при ГА. Особливого значення МРТ має при виявленні невеликих АГ. Для більш чіткої візуалізації мікро- та ендоселярних АГ, ми проводили МРТ з контрастуванням. При цьому в усіх випадках ми бачили тканину аденогіпофіза на фоні якої мікропухлина виглядає, як «дефект накопичення». При ендоселярних АГ тканина гіпофіза разом із стеблом виглядає зміщеною в один із боків і також є гіперінтенсивною щодо пухлини за рахунок відмінності васкуляризації в тканині пухлини і збереженому аденогіпофізі. Такі відмінності зберігаються на етапі мікроендо- та невеликих (до 2,5 см у вертикальному розмірі) супраселярних ГНАГ. При більших пухлинах, а особливо великих та велетенських, відбувається зміна васкуляризації пухлини, що призводить до більш частоті контрастованої гіперінтенсивності по МРТ, а залишки пухлини, внаслідок ішемізації та компресії, вже не контрастуються. На основі наших спостережень, дані МРТ про візуалізацію залишків гіпофіза не корелюють із функціональним станом останнього, хоча ознаки пригнічення функції гіпофіза притаманні для більшості пухлин, що виходять за межі ТС. Високі інформативні можливості МРТ з внутрішньовенним підсиленням ми вважаємо за доцільне використовувати при всіх варіантах ГНАГ, для уточнення взаємин пухлини з оточуючими структурами, КС, гіпофізом та його стеблом, а також при проведенні післяопераційного контролю АГ, які мали розповсюдження (інвазію) до КС. Дискутабельним залишається питання негайного післяопераційного контролю видалення ГНАГ. Вважалося що МРТ не є достатньо інформативним для післяопераційного контролю при АГ, оскільки золотим стандартом нейрохірургії АГ ще тридцять років тому було тільки ендокапсулярне видалення пухлини, і порожнина такого видалення завжди заповнювалась кров'ю або гемостатиками, що затруднювало оцінку об'єму видалення. На даний момент ми сповідуємо максимально радикальне хірургічне ставлення до ГНАГ в межах анатомо-фізіологічної допустимості. Тобто при адекватній оцінці радикальності втручання і видаленні капсули

АГ, післяопераційне МРТ має таку ж інформативність як і при видаленні інших пухлин ГМ.

На основі МРТ побудована найбільш поширена щодо прогнозування результатів хірургії класифікація за Е. Кноспом із співавторами (1993 р., уточнення 2011 р.). Вона передбачає 5 ступенів інвазії АГ до КС, від 0 до 4 ст. Ми також дотримувались цієї градації як в комплексній оцінці нейровізуалізації ГНАГ, так і при формуванні клініко-хірургічного розподілу ГНАГ. Нижче приведені схеми ступенів інвазії за Кносп з ілюстрацією відповідними коронарними зрізами МРТ спостережень ГНАГ нашого дослідження:

Ступінь 0. Нульовий ступінь інвазії характеризується нормальним вмістом порожнини КС з посиленням всіх венозних складових частин. При таких умовах аденома не поширюється в КС. Таким чином, дотична, проведена через медіальні стінки супра- та інтракавернозної частини ВСА не перетинається пухлиною.

Різні відділи, які є верхніми, нижніми, латеральними та медіальними по відношенню до інтракавернозної частини ВСА можна розрізнити з правого боку. Часто черепно-мозкові нерви можна побачити в латеральній стінці порожнини КС (рис. 3.3.2.5).

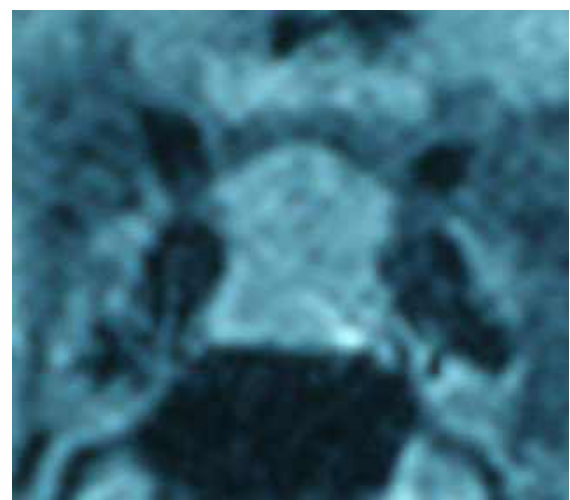
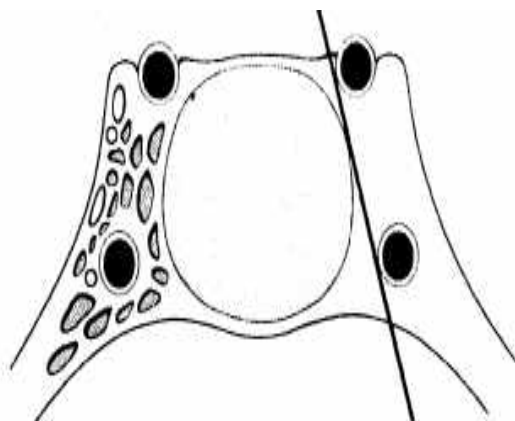


Рис. 3.3.2.5. Нормальний стан порожнини КС. Аденома не проходить через дотичну, проведenu через медіальні стінки супра- та інтракавернозної частини ВСА.

Ступінь I. При ступені I попередня (перша) лінія перетинається, але поширення не досягає косої лінії, що проходить через середини інтра- та супракавернозних частин ВСА — інтракаротидна лінія (рис. 3.3.2.6). При ступені I медіальний відділ венозного сплетення КС у більшості випадків не візуалізується.

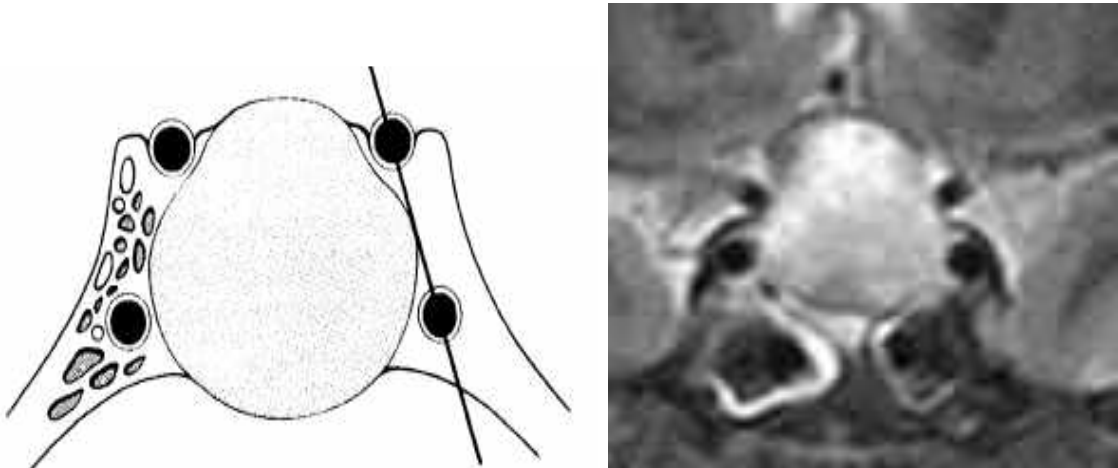


Рис. 3.3.2.6. Ступінь I характеризується поширенням пухлини, при якому вона не досягає лінії, що перетинає середини ВСА, так званої інтракаротидної лінії.

Ступінь II характеризується поширенням пухлини за інтракаротидну лінію, але не досягаючи дотичної лінії, проведеної через латеральні відділи інтра- та супракавернозної частини ВСА. У випадку, якщо пухлина росте вище інтракавернозної частини ВСА, вище відділу венозного сплетення КС буде менш посиленої або його може не бути. При поширенні пухлини вгору до інтракавернозної частини ВСА верхні відділи венозного сплетення КС будуть посилюватися погано, або взагалі не будуть візуалізуватися. Якщо пухлина росте вниз, нижні відділи венозного сплетення КС будуть менше посилені або взагалі не будуть візуалізуватися (рис. 3.3.2.7).

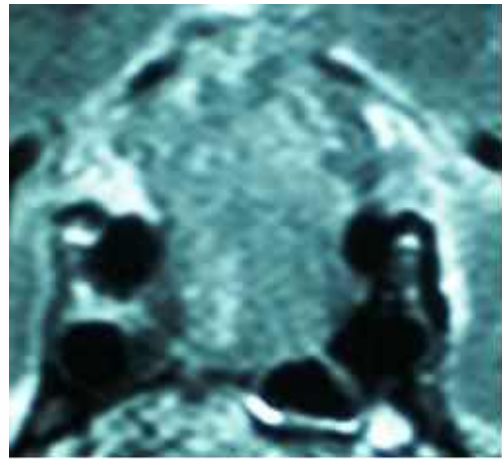
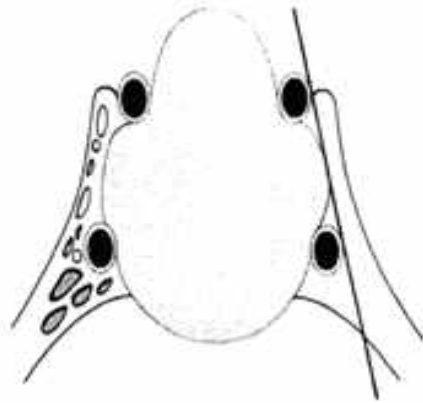


Рис. 3.3.2.7. При II ступені інвазії пухлина поширюється за інтракаротидну лінію, але не перетинає лінію, дотичну до латеральних частин інтра- та супракавернозних частин ВСА.

Ступінь III характеризується поширенням пухлини до дотичної лінії, проведеної через латеральні відділи інтра- та супракавернозної частини ВСА. В залежності від напрямку росту пухлини медіальні, верхні або нижні відділи венозного сплетення КС не будуть посилені. Латеральні відділи також можуть зникати. У більшості випадків випуклість на латеральній стінці КС може спостерігатися поруч з пухлиною (рис. 3.3.2.8).

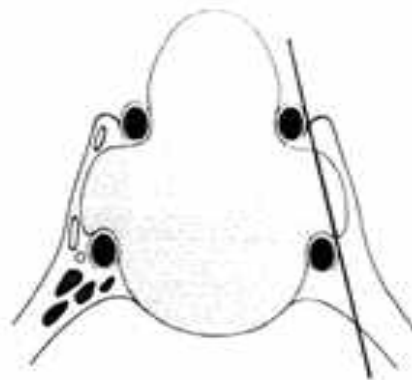
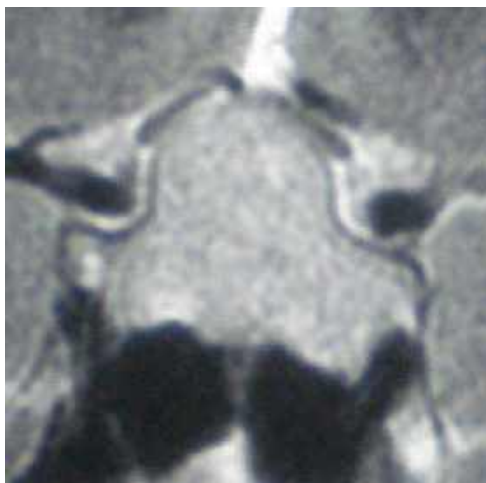


Рис. 3.3.2.8. Схема+коронарний зріз МРТ при ГНАГ. При III ступені інвазії за Кносп пухлина перетинає лінію, дотичну до латеральних частин інтра- та супракавернозних частин ВСА.

Ступінь IV характеризується тотальним ураженням інтракавернозної частини ВСА. Жодні відділи КС не посилюються. У рідких випадках найдальші нижні латеральні частини або нижні частини можуть посилюватися. Зазвичай верхні та латеральні стінки порожнини КС розтягуються і є опуклими по контуру (рис. 3.3.2.9).

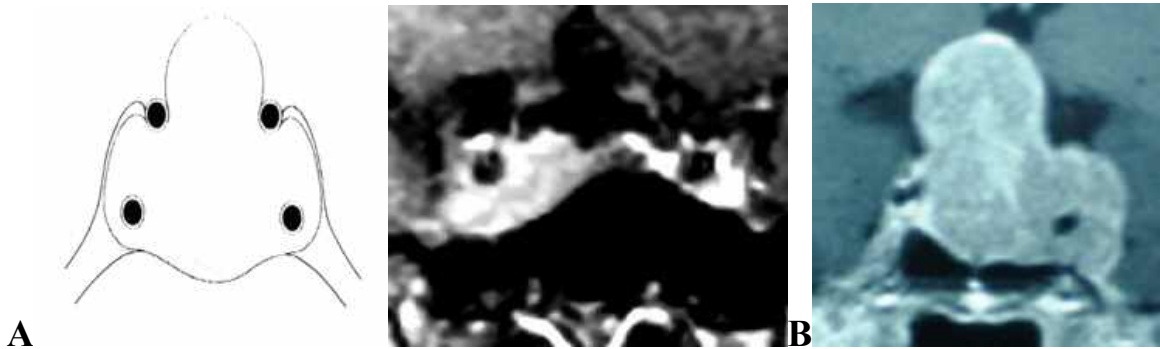


Рис. 3.3.2.9. Ступінь IV інвазії АГ до КС за Кносп характеризується тотальним ураженням (обростанням) інтракавернозної частини ВСА. (Схема + МРТ з 4 ст. інвазією до КС ліворуч, незважаючи на невеликі розміри пухлини-верхній ряд або А-при велетенських розмірах ГНАГ).

Розподіл спостережень ГНАГ за Кносп у первинних пацієнтів та при випадках продовженого росту ГНАГ представлені на рис. 3.3.2.10.

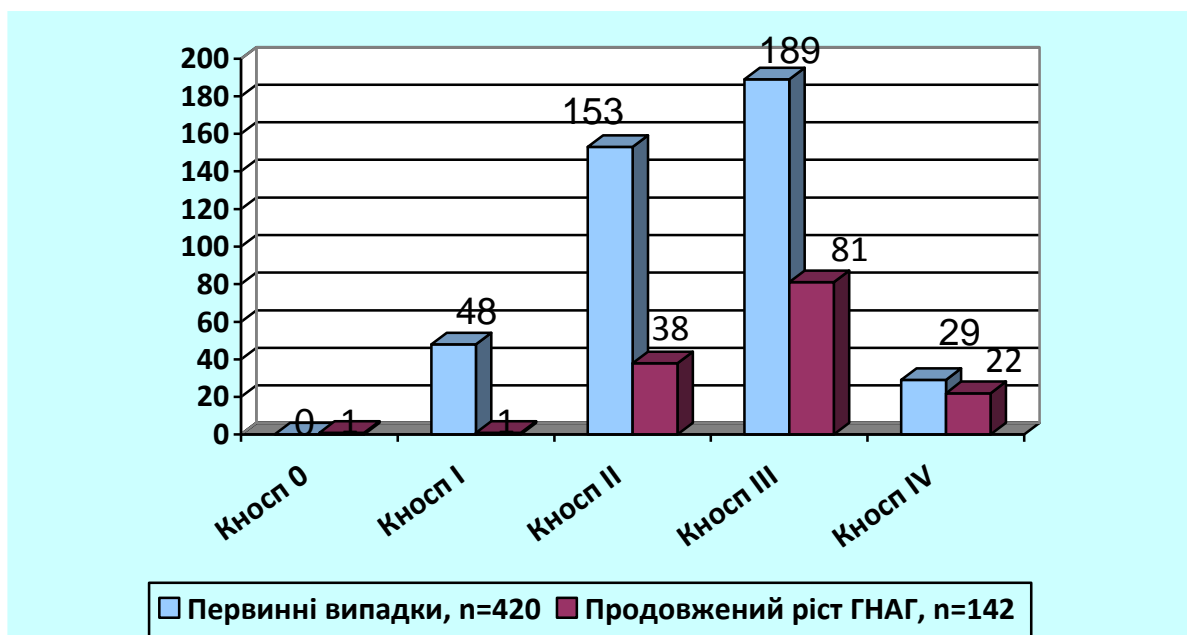


Рис. 3.3.2.10. Розподіл спостережень за ступенем інвазії в КС по Кносп серед первинних випадків та при продовженому рості ГНАГ (класифікація по Е. Кносп із співавторами, 1993 [235]).

Як ви бачите, класифікація за Кноспом вже містить в собі критерій можливості радикального хірургічного лікування. Тобто, вже тільки по даним МРТ можна прогнозувати ступінь радикальності втручання при ГНАГ, особливо зважаючи на ризики хірургії КС та необхідність збереження залишків гіпофіза та високої загальної якості життя пацієнтів.

Оскільки всі наші пацієнти були обстежені на високопольних МРТ із сучасним програмним забезпеченням та в багатьох випадках — із застосуванням внутрішньовенного контрастування, окремо ми дослідили характер МР-сигналу від ГНАГ. Відомо, що АГ поліморфні за цим показником, і на нативних зображеннях можуть мати гіпо-ізо, або, частіше, — гіперінтенсивний по відношенню до мозкової речовини МР-сигнал. При цьому, макроаденоми виявляють однорідну інтенсивність сигналу або дрібнозернисту гетерогенність, чи навіть мати значні вогнища гіпер- або гіпоінтенсивності через наявність крововиливів, некрозів, кист. Нами було помічено, що 67,9% ГНАГ, що мали однорідно ізоінтенсивний мозку сигнал, на нативних T2Wі мали щільну структуру або навіть фіброзний характер на операції. Оскільки такі ситуації виявлені інтраопераційно є протипоказами до радикального видалення АГ із КС при ст. Кносп 3–4, ми вважаємо важливим попередження вірогідності такої ситуації ще на етапі обстеження. Було помічено, що ГНАГ із вищезгаданими характеристиками МР-сигналу є вкрай повільно зростаючими, вони прагнуть до правильної, овоїдної форми і містять чітко окреслену, товсту псевдокапсулу.

Наводимо таке спостереження для ілюстрації:

Спостереження №373. Хвора Д-ва, 59 років (історія хвороби №143373). Хворіла протягом 3 років, відімчавши поступове погіршення зору та звуження поля зору на обидва ока. Стійкий цефалічний синдром. Цукровий діабет II типу протягом 5 років. Окулістами була направлена в обласний центр для проведення нейровізуалізуючих досліджень, після чого була направлена в інститут нейрохірургії. При поступленні до стаціонару: свідомість ясна, клінічні ознаки гіпопітуїтаризму у вигляді блідості шкірних

покривів, сухості шкіри, артеріальної гіпотонії (95/60 мм.рт.мт.). Зір прав. 0,1, лів. — 0,08 бітемпоральна геміанопсія. На очному дні проста атрофія зорових нервів. Рентгенографія черепа: значне збільшення розмірів ТС. На МРТ виявлено ендосупраселярну пухлину розмірами 3,9*3,2*2,8 см, що викликає дефект супраселярних цистерн та компресію хіазми, дна третього шлуночка, ознаки однорідного ізоінтенсивного мозку на T2 МР-сигналу (рис. 3.3.2.11).

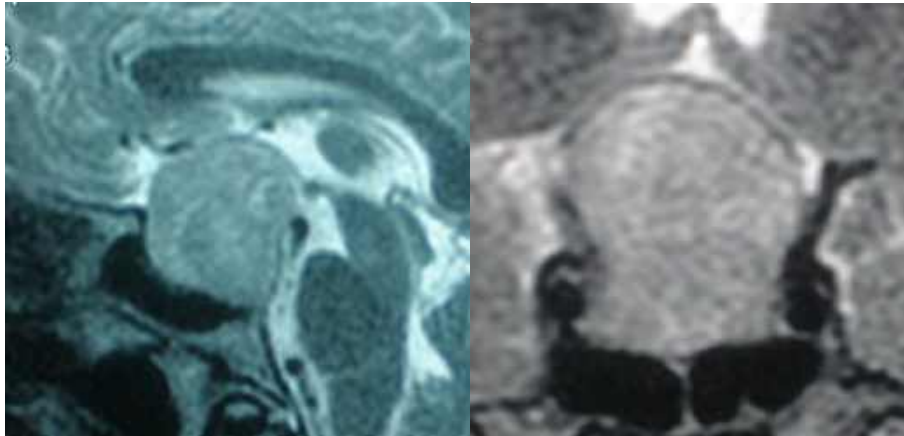


Рис. 3.3.2.11. Спостереження №373. Хвора Д-ва, 59 р. (історія хвороби №143373). МРТ без підсилення, ендосупраселярна інвазивна фіброзна ГНАГ.

Операція проводилась трансфеноїдальним доступом мікрохірургічно: при доступі вже в клиновидній пазусі (КП) виявлено збільшене ТС, після видалення його витончених кісткових рештків та розрізу ТМО виявлено напружену білу гладку капсулу пухлини. При її розкритті видалення кюретками та аспіратором було сильно обмежено через фіброзно-тяжистий характер пухлини. Застосовано ультразвуковий відсмоктувач для створення внутрішньої декомпресії. Після чого проводилось екстракапсулярне видалення по площині диссекції між капсулою пухлини та арахноїдальною оболонкою супраселярних цистерн. Видалення супраселярних ділянок повне, втім диссекція від правого КС неможлива, через те, що щільна фіброзна параселярна частина АГ, містить в собі стебло гіпофіза та пророщує стінку

КС. Тому слід визнати, що видалення субтотальне, саме через щільність пухлини.

Післяопераційний період пройшов без ускладнень. Повністю регресувала загально мозкова симптоматика, відновився зір до 0,5 на ліве око, праве око — 0,6, частково розширилися поля зору. Гістологічне дослідження №918/2015: АГ перехідного типу, ознаки фіброзу строми. ІГХ: Ki-67 1%.

Контрольна МРТ проведена через 2,5 міс після операції (рис.3.3.2.12): залишки пухлини 1,1,*0,6*1,4 см займають ендопараселярне положення ліворуч. Питання другого етапу нейрохірургічної допомоги, зважаючи на вік хворої та наявність кардіальної патології, а також стабільність зорових функцій.

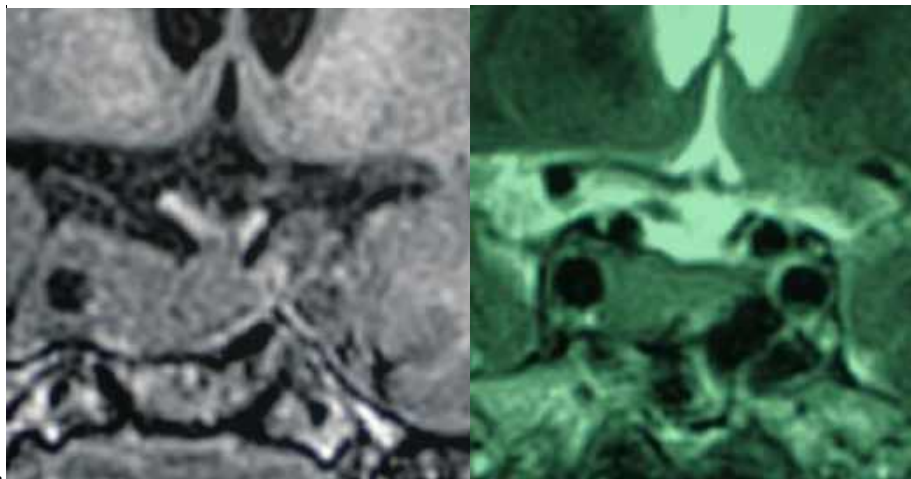


Рис. 3.3.2.12. Спостереження №373. МРТ без підсилення, післяопераційний контроль після субтотального видалення ГНАГ.

3.3.3. Комплексна оцінка даних нейровізуалізації. Застосування додаткових інструментальних методів дослідження

Трьохмірна реконструкція кісткових структур основи черепа є найбільш інформативною при інвазивних ГНАГ із кістково-деструктивним ростом та після виконання оперативних втручань. Також ми використовували 3D реконструкцію у некомерційній медичній програмі 3D Slicer в усіх випадках транскраніальних доступів для чіткого уявлення про відносини

пухлини з перехрестом зорових нервів, судинами вілізієвого кола та конфігурацію кісток основи черепа в селярній ділянці (рис. 3.3.3.1).

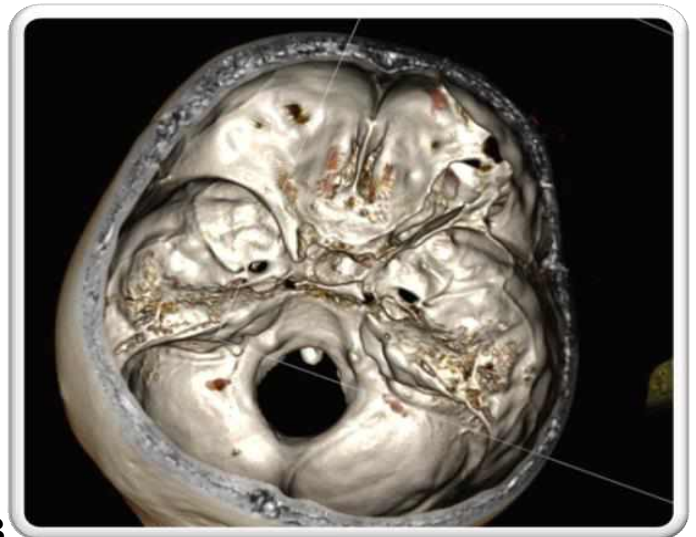
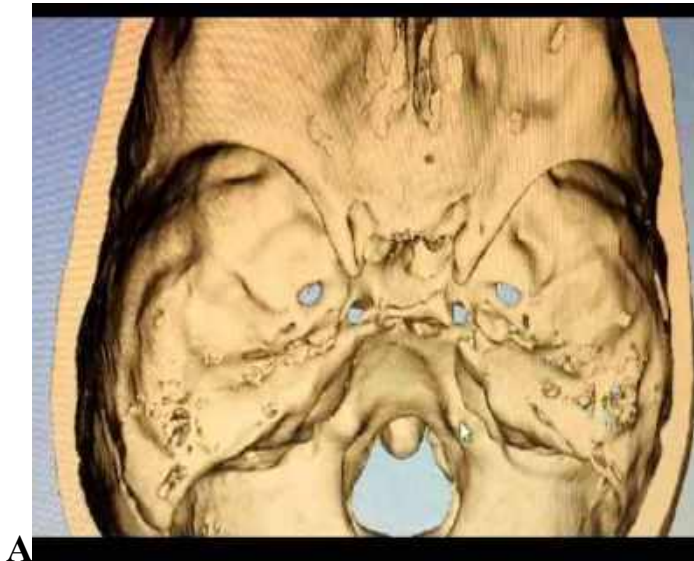


Рис. 3.3.3.1. Спостереження № 338. Пацієнтка С-юк, 50 років (історії хвороби №141130). Трьохвимірна реконструкція кісток основи черепа у пацієнтки, оперованої транскраніальним базальним доступом з кліноїдектомією з приводу ГНАГ. А — реконструкція в 3D Slicer до операції, В — МСКТ-трьохмірна реконструкція після операції.

Використання 3D-реконструкції для моделювання самої пухлини можливе, але виявляється менш ефективним ніж при реконструкції базальних менингеом через низьке накопичення в аденомах рентген-контрастного препарату (рис. 3.3.3.2).

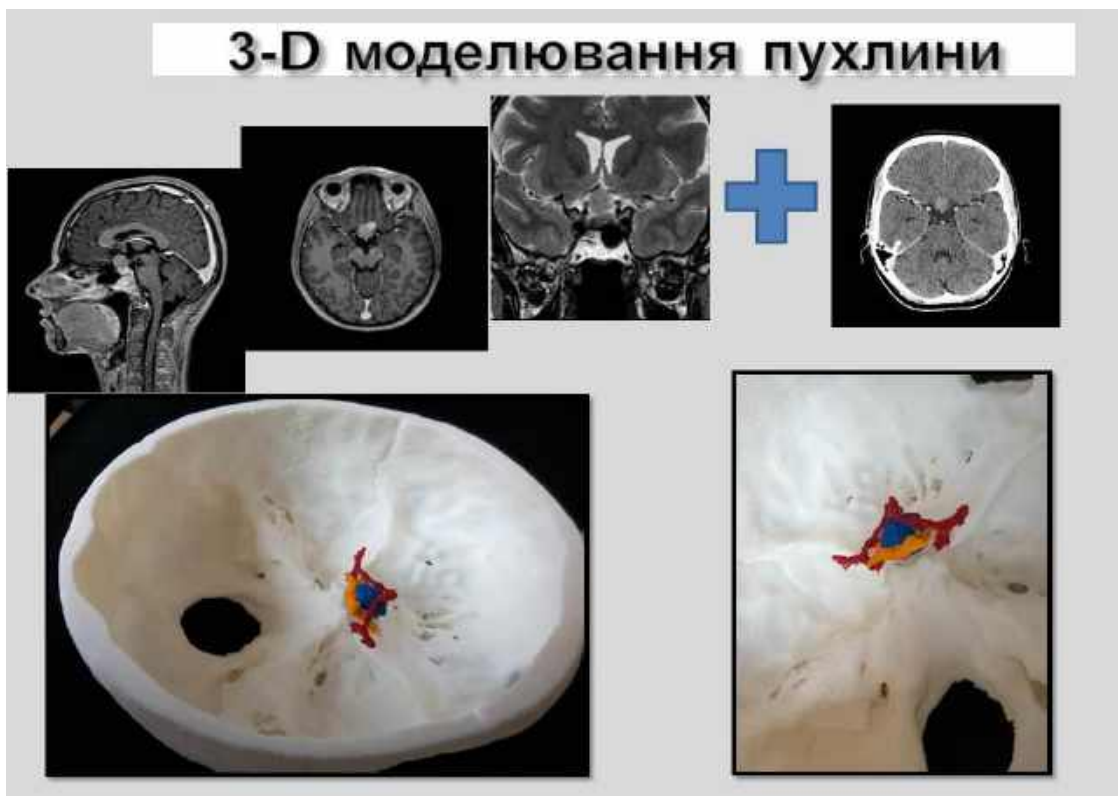


Рис. 3.3.3.2. Етапи створення трьохвимірної моделі-реконструкції пухлини селярної локалізації (схематично).

Слід відмітити, що в переважній більшості випадків (531 (94,5%) хворий) поєднання даних рентгенографії ТС, МРТ та СКТ було цілком достатньо для інструментального підтвердження діагнозу АГ. Поєднання цих трьох методик складало у нас робочий комплекс інструментального обстеження хворих з ГНАГ, який в разі планування ендоскопічного доступу включав МСКТ ННП.

Для визначення типу ГНАГ за напрямком поширення використовували класифікацію за Ясаргілом (G. M. Yassargil, 1996), [311]. Це, на нашу думку оцінювало хірургічні параметри складності випадку (табл. 3.3.3.1), призначались додаткові нейровізуалізуючі методи в складних випадках або проводилась диференційна діагностика.

Розподіл спостережень ГНАГ за ступенем та напрямками поширення в групах первинних пацієнтів та випадків продовженого росту

Тип аденоми гіпофіза	У підгрупі первинних втручань (n=420)		У підгрупі повторних втручань (n=142)		Загальна кількість спостережень (n=562),%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тип I — Ендоселярні та мікроаденоми	101	24,0	8	5,6	109	19,4
Тип II — Ендосупраселярні макроаденоми з поширенням в супраселярні цистерни	170	40,5	66	46,5	236	42,0
Тип III — Великі та інвазивні АГ з різним екстраселярним поширенням	149	35,5	68	47,9	217	38,6
✓ III а — супраселярно-супрахіазмально (виразний супраселярний ріст)	52	12,4	17	12,0	69	12,3
✓ III в — супраселярно-ретроселярно	44	10,5	15	10,6	59	10,5
✓ III с — параселярно-інтракавернозно	25	5,9	21	14,7	46	8,2
✓ III d — панінвазивний ріст в усіх напрямках	28	6,7	15	10,6	43	7,6

Слід зазначити, що майже 40% наших спостережень відносились до III типу за Ясаргілом, тобто були **складними** для хірургічного лікування, а 9% відносились до ступеню Кносп 4, коли радикальне хірургічне лікування плануватись не може. Тобто, незважаючи на значну частину ранньо- та інцидентально діагностованих ГНАГ, їх велика кількість все ще діагностується пізно, коли повна хірургічна курація вже є неможливою.

Звичайно, ми проводили, як метричну, так і волюмометричну оцінку ГНАГ по даним МСКТ та МРТ, але свідомо не використовували класифікації, прив'язані до вимірювання розмірів пухлини. Тим не менш при застосуванні визначення терміну «Велетенська» АГ, ми мали на увазі таку пухлину, яка в максимальному розмірі перевищує 50 мм (по Я.В. Пацко, 1988

[33], K. Takakura & A. Teramoto, 1996 [280]). За таким підходом 103 (18,3%) ГНАГ в нашому спостереженні відносяться до велетенських АГ. Цікаво, що при використанні критерію 40 мм для визначення велетенських АГ (A. Goel, 2003) — 299 (53,2% !!!) наших спостережень називалися б велетенськими.

Денситометричні характеристики ГНАГ по даних КТ були проаналізовані нами в усіх випадках, де проводилось КТ. КТ, як і МРТ, було інформативним щодо кістозних включень в АГ, крововиливах, некрозах в пухлині. Але у випадках гострої ГА даних однієї КТ недостатньо. Щодо КТ-денситометричної оцінки пухлин, які інтраопераційно виявилися фіброзними, особливостей виявлено не було. Тобто, для прогнозування реальної щільності ГНАГ, коли мова йде про солідну макроаденому, комп'ютерна денситометрія неінформативна, але виявлення ізоінтенсивного мозку однорідного МР-сигналу на нативних T2 зважених зображеннях з вірогідністю 68% передбачає фіброзний варіант ГНАГ. Подальше однорідне інтенсивне контрастування на КТ, так і МРТ більшою мірою свідчить про васкуляризацію, ніж про реальну фізичну щільність пухлини. З іншого боку, передбачити фіброзний характер пухлини це ще не означає передопераційну оцінку всіх аспектів інвазивності ГНАГ, а саме утворення капсульно-арахноїдальних зрощень та проникнення пухлинних клітин в оточуючі структури. Цей факт на нашу думку потребує подальшого дослідження та комплексної оцінки даних контрастних КТ та МРТ.

МР-ангіографія проведена в 37 (6,7%) випадках. Ангіорежим в сучасних МР томографах при проведенні досліджень з контрастом дозволяє виявляти не тільки артеріальні, але і венозні судини. Підняття сегменту А1 ПМА на супраселярному відділі пухлини є найбільш характерною зміною, яку ми виявляли по МР-ангіографії. Нами не використовувалась МР-ангіографія як метод визначення АА ГМ, оскільки для підтвердження останньої необхідне проведення більш точних неінвазивних (МСКТ-ангіографія) або інвазивних (САГ) досліджень.

МСКТ-ангіографія використовувалась нами в 26 (4,6%) випадках ГНАГ в усіх випадках диференційної діагностики ГНАГ із АА ГМ, або ж при поєднанні ГНАГ із судинною патологією ГМ. Головною перевагою МСКТ-ангіографії є швидкість виконання в поєднанні із високою інформативністю, що не поступається САГ. В випадках виявлення АА ГМ хворий переводився в судинну клініку інституту для проведення САГ, а також одного з етапів лікування. Наводимо таке спостереження:

Спостереження із групи порівняння (не оперована інциденталома).
 Хворий Л-й В.П. чоловік 65 років (історія хвороби №154789). Початок захворювання гострий 3 міс тому. На фоні підвищеного АТ відчув сильний головний біль втратив свідомість. Виникли оніміння правих кінцівок та мовні порушення. Доставлений до неврологічного стаціонару, де лікувався з приводу ГПМК в басейні лівої ВСА. Після проведеного лікування стан хворого стабілізувався, залишався геміпарез праворуч, елементи моторної афазії. На проведеній МРТ виявлено ендосупраселярне новоутворення — АГ, хворий був направлений до Інституту. Об'єктивно: свідомість не порушена, хворий астенизований, блідий. Елементи моторної афазії, геміпарез праворуч. Менінгеальний с-м. Visus OD=0,4, OS=0,2, поля зору не змінені. На очному дні — ангіопатія сітківки. Кортизол (базальний рівень сироватки крові) — 48 ммоль/л. У зв'язку з інсультоподібним перебігом захворювання та невідповідністю симптоматики виявленому по МРТ об'ємному процесу, негайно проведено амбулаторне до обстеження — МСКТ-АГ. По виявлених результатах (рис 3.3.3.3.) пацієнт був направлений до судинної клініки та прооперований мікрохірургічно з приводу АА. Проведене кліпування 3 АА. На операції також було виявлено АГ, вкриту гладкою щільною капсулою АГ під перехрестом зорових нервів, який виглядав майже інтактно. Зважаючи на вік хворого, тяжкість судинного захворювання та відсутність хіазмального с-му, було вирішено відмовитись від одномоментного видалення ГНАГ, яка по своїй суті була «інциденталомою». Стан хворого покращав, на даний момент під

спостереженням невропатолога, нейрохірурга, ендокринолога. МРТ через 6 міс. Не виявила збільшення розмірів АГ.

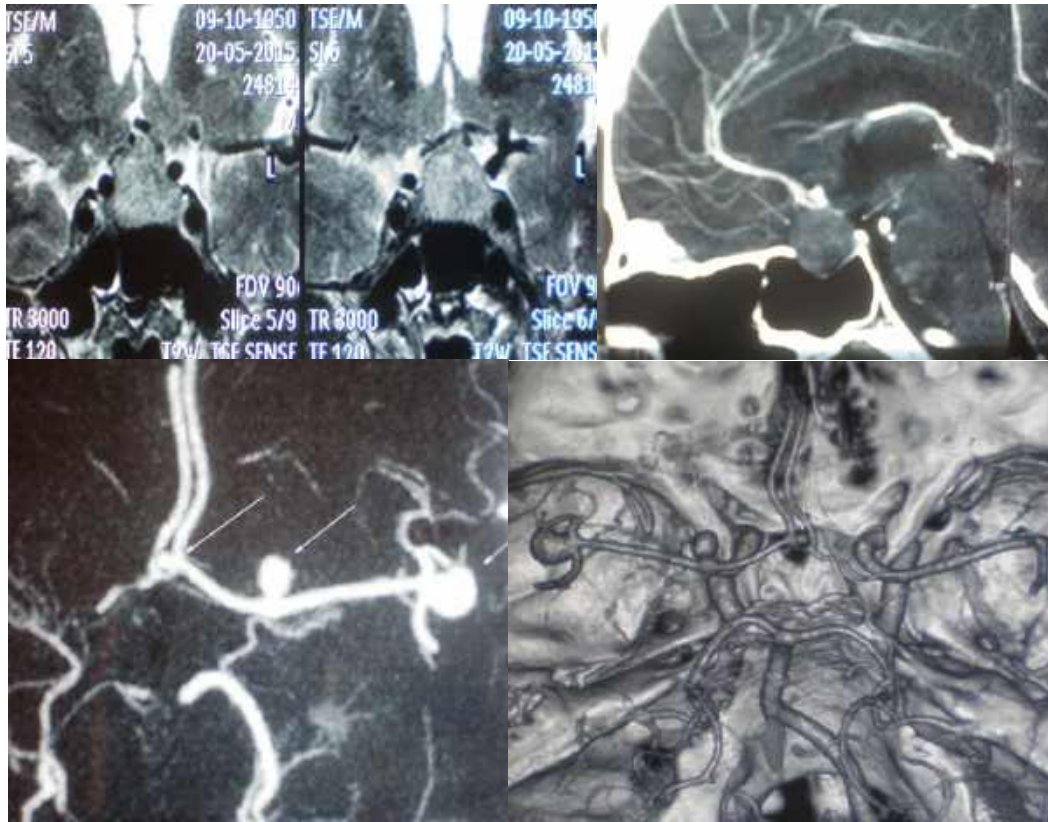


Рис. 3.3.3.3. Хворий Л-й, 65 років (Спостереження із групи порівняння (не оперована інциденталом) історія хвороби №154789). МРТ, МСКТ-АГ, МСКТ-3D реконструкція Ендосупрапараселярний (ліворуч Кносп II-III) об'ємний процес (безсимтомна ГНАГ) та множинні АА ГМ.

Виявлення поєднання ГНАГ із множинними АА в даному спостереженні була відносно простою завдяки МСКТ-АГ, яка була проведена швидко амбулаторно. Випадок потребував проведення інтраопераційного консилиуму спеціалістів, визначення основної, конкуруючої та супутньої патології. В даному спостереженні за допомогою комплексної оцінки клініко-інструментальних даних дозволило виробити правильну тактику лікування.

В наших спостереженнях ми використовували також АКТ, СКТ та МСКТ для післяопераційного контролю та при погіршенні стану пацієнтів,

оцінці внутрішньочерепних крововиливів, ступеню пневмоцефалії. Інші методи нейровізуалізації ми вважаємо додатковими і використовували індивідуалізовано в складних анатомічних випадках та при проведенні диференційної діагностики.

Крім зазначених вище методик, 42 хворим із ГНАГ проводилась *доплерографії*, що дозволяло виявити вазоспазм інтракраніальних судин у 5 пацієнтів. Ці методики були додатковими і не включались нами ні до основного алгоритму дослідження, ні до вирішальних досліджень при диференційній діагностиці. *Ультразвукову діагностику* використовували переважно у оперованих транскраніально хворих в ранньому післяопераційному періоді.

Сцинтиграфія зі радіофармпрепаратом (ОФЕКТ) проводилась вкрай рідко, 3 випадки при агресивних велетенських ГНАГ, які мали поширення до підкіркової ділянки та в одному випадку внутрішньочерепного метастазу ГНАГ в півкулю мозочку (виставлений клініко-морфологічний діагноз карциноми гіпофіза).

3.4. Диференційна діагностика гормонально-неактивних аденом гіпофіза з іншими патологічними процесами хіазмально-селярної ділянки

Як зазначалось, у 531 хворого, (94,5%) комплексної оцінки даних рентгенографії черепу, СКТ та МРТ було цілком достатньо для встановлення діагнозу АГ без необхідності проведення додаткових інструментальних досліджень. Але були хворі з необхідністю проведення диференційної діагностики ГНАГ з іншими патологічними процесами селярної ділянки в 42 випадках (10% первинних спостережень).

Диференціацію проводили в стаціонарі з наступною патологією (далі вказується кількість виявлених «неаденомних» випадків):

1. Артеріальні аневризми (11 випадків): супракліноїдні, каротидно-офтальмічні, інтракавернозного сегменту ВСА, біфуркації основної артерії;

2. Інші доброякісні пухлини селярної локалізації — менінгіоми пагорбка та діафрагми ТС (10 випадків), краніофарінгіоми ендосупраселярної локалізації (8 випадків);
3. Кисти карману Ратке (4 випадки) або інші кистозні процеси селярної локалізації (арахноїдальна киста, 1 випадок);
4. Епідермоїдні пухлини з поширенням в ділянку сідла та основної пазухи (3 випадки);
5. Пухлини основи черепа, що займають верхню третину схилу мозку — хордоми та хондросаркоми (4 випадки);
6. Пухлина дна III шлуночка, які можуть мати поширення в напрямку ТС (гермінома, пілоцитарна астроцитома, гермінома) — загалом 3 випадки;
7. Лімфоцитарний гіпофізит — непухлинна патологія, в 1 випадку.

Диференційна діагностика ГНАГ з АА має життєву важливість для пацієнта, оскільки трансназальний підхід не дає хірургу можливості ефективно працювати з АА, зупинити сильну артеріальну кровотечу, кліпувати аневризму. Хворі з підозрою на АА представляли собою групу з гострим або підгострим судинним епізодом в перебігу захворювання. Більшість з них були у більш тяжкому стані ніж типові пацієнти з ГНАГ, мали симптоматику субарахноїдального крововиливу та, в 2 випадках, картину півкульних інсультів на фоні вазоспазму. Також нас насторожувала різка асиметрія в зорових розладах, сильна виразність гіпопітуїтаризму, розвиток нецукрового діабету. По МРТ поява «чорного» сигналу від току крові в T1 та T2, а також округла, правильна форма об'ємного процесу з латералізацією від середньої лінії може вказувати на АА. Відсутність цієї ознаки може бути при велетенських тромбованих АА. Ми віддавали перевагу негайному проведенню неінвазивного дослідження — МСКТ-ангіографії, як у випадку, наведеному в рис 3.4.1.

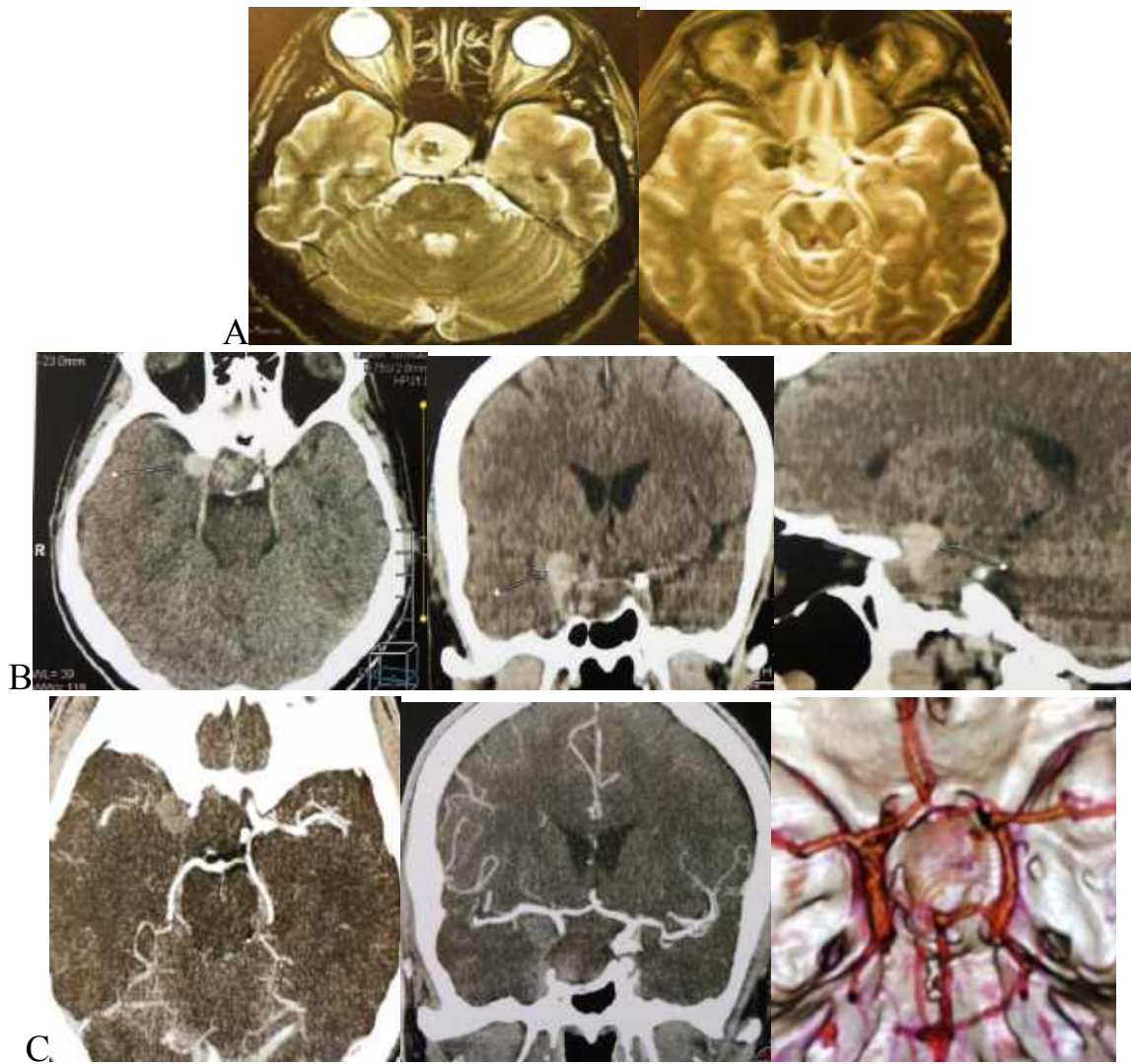


Рис. 3.4.1. Спостереження №525. Хворий Ш-ак, 47 років (історія хвороби №154645). А. — МРТ. В — СКТ. С — МСКТ-ангіографія. Ендосупрапараселярний праворуч об'ємний процес — інвазивна ГНАГ, підозра на аневризму супракліноїдної частини правої ВСА.

Крім подібних клінічних випадків ГНАГ, де після проведення диференційної діагностики, діагноз аневризми був виключений, нами були розглянуті і такі випадки, коли при проведенні диференційної діагностики за допомогою МР-ангіографії та САГ виявлялись аномалії судин головного мозку. Ці спостереження, а їх набору досліджуваної групи було 8, звичайно, не увійшли до нашої основної групи, але були детально вивчені щодо особливостей анамнезу, клінічного перебігу та результатів інструментальних досліджень. Приводимо одне з таких спостережень.

Хворий К-ун, 60 років, був доставлений до інституту 23.01.2014 після лікування в неврологічному стаціонарі з діагнозом: оптохіазмальний арахноїдит. Захворювання почалось підгостро декілька місяців тому із наростаючого протягом доби головного болю, нудоти. Почав відмічати погіршення зору та звуження його полів. В анамнезі рік тому був напад головного болю з короткочасною втратою свідомості та нудотою.

При надходженні до стаціонару — скарги на головний біль та погіршення зору. Об'єктивно: хворий астенизований, свідомість не порушена, менінгеальної та пірамідної симптоматики немає, $\text{visus OD}=0,2$, $\text{OS}=0,4$. Темпоральна геміанопсія ліворуч. На очному дні — атрофія зорових нервів, праворуч часткова.

Рентгенографія черепу: ТС змінене за первинним типом, на проведеній МРТ — ендосупраселлярний об'ємний утвір, не можна виключити супракліноїдну мішковидну аневризму лівої ВСА. Проведено САГ (рис. 3.4.2), виявлено аневризму, хворий переведений до судинної клініки інституту для подальшого лікування.

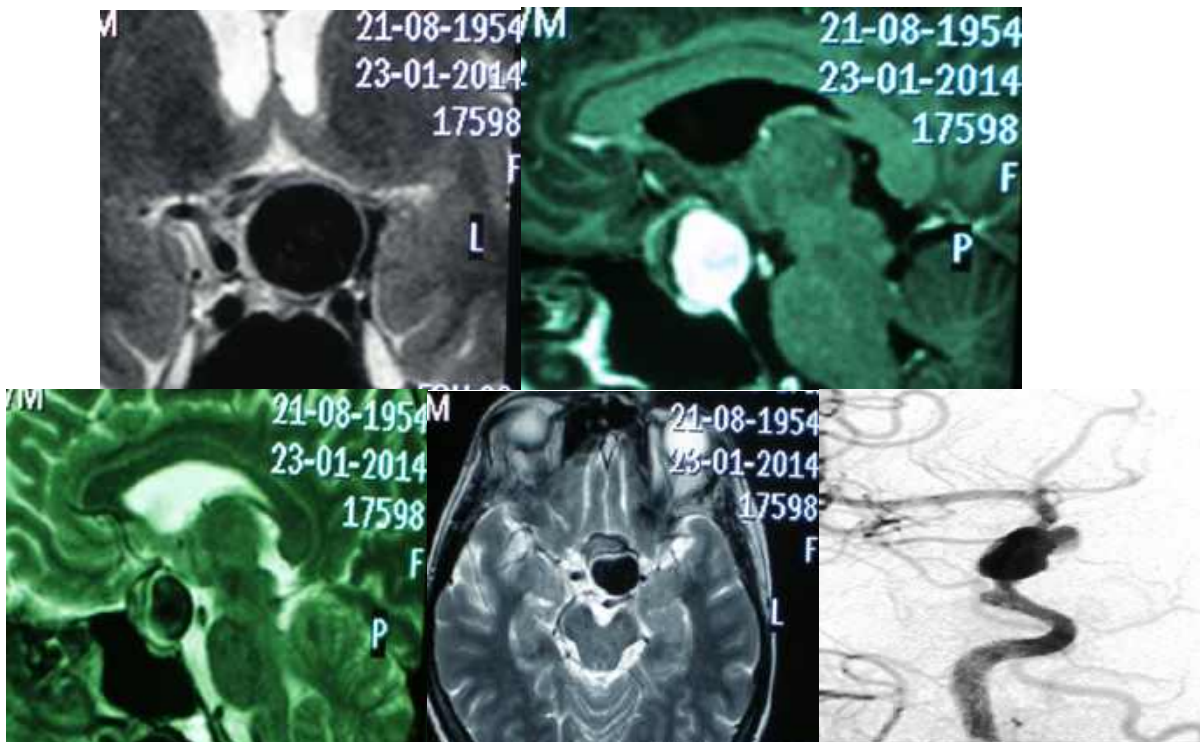


Рис. 3.4.2. Хворий К-ін, 60 років. МРТ. Ендосупраселлярний об'ємний процес, підозра на аневризму ВСА. САГ: Аневризма супракліноїдної частини ВСА. Спостереження з групи диференційної діагностики.

ГНАГ можуть в певній конфігурації нагадувати *менінгіоми пагорбка та діафрагми ТС*. Диференційна діагностика з ними може бути значно ускладнена, як ми можемо це бачити на рис. 3.4.3. Диференціацію ГНАГ з базальними менінгіомами в області сідла важливо провести до операції, щоб обрати адекватний доступ та метод оперативного втручання. Для базальних менінгіом області пагорбка та діафрагми ТС є характерна наявність обов'язкового контакту з точкою первинного росту на основі черепа, інтенсивне накопичення контрасту як на КТ, так і на МРТ.

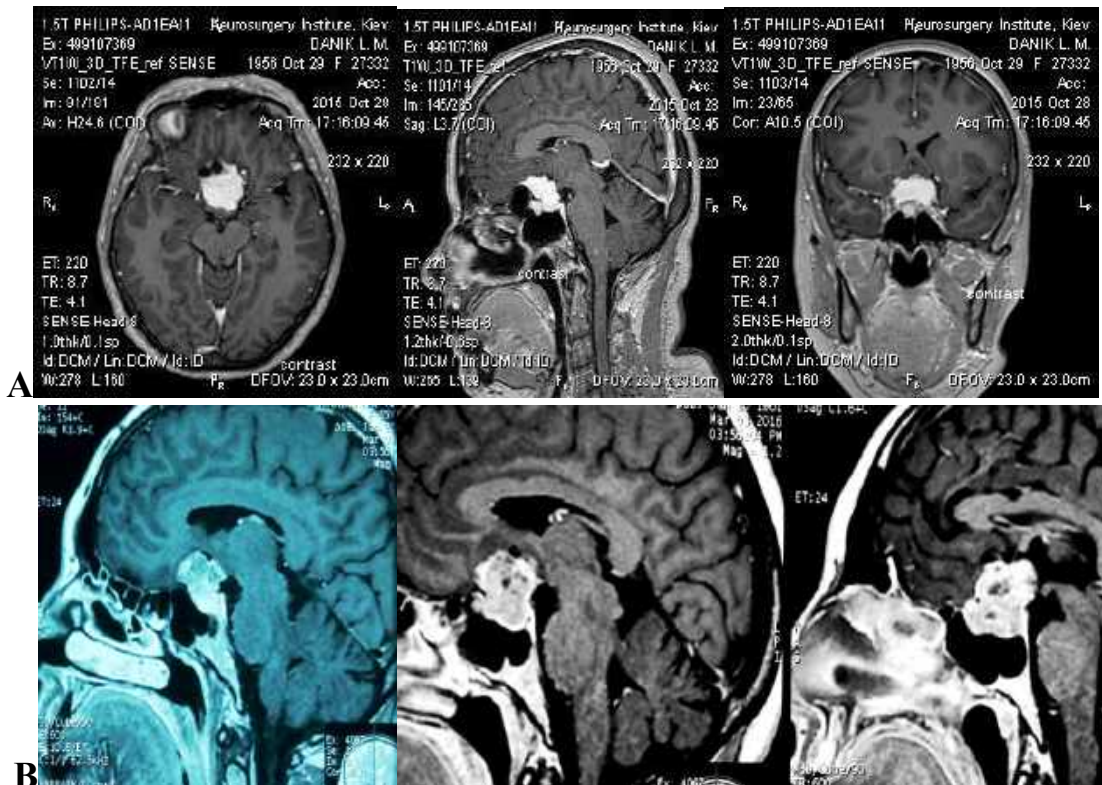


Рис. 3.4.3. МРТ ГМ з контрастом: А — менінгіоми пагорбка та діафрагми ТС у жінки 59 років; В — ГНАГ у жінки 55 років, Пацієнтка Г-ка (спостереження №560, історія хвороби 156420).

Певні варіанти ГНАГ, як на малюнку вище, можуть мати такі самі характеристики, особливо при наявності плоского або незбільшеного ТС. Головною відмінністю ГНАГ від менінгіом є їхній ріст із середини гіпофіза, а не від оболонки основи черепа або діафрагми ТС. АГ в переважній

більшості мають навколо себе капсулу і на високопольних МРТ важливо звертати увагу на конфігурацію верхнього полюсу пухлини. У ГНАГ він частіше має бути гладким, оскільки вкритий капсулою, у менінгіоми — бугристий, оскільки пухлина безпосередньо знаходиться в субарахноїдальному просторі. Втім, як було проілюстровано, якщо ГНАГ утворює позакапсульний інвазивний вузол супраселлярно, вона матиме такі ж параметри, як і менінгіома. В такому разі, останнім аргументом в диференційній діагностиці бути можливість знайти гіпофіз окремо від пухлини на дні ТС по МРТ. Це буде вказувати на користь менінгіоми діафрагми ТС, а не ГНАГ.

Диференційна діагностика кістозних ГНАГ із краніофарінгеомами, кістами карману Ратке, арахноїдальними кістами селярної локалізації є досить складною. Диференціація з краніофарінгеомами базується на клініці первинної аменореї, особливостях гіпогонадизму, глибокої недостатності діяльності гіпофіза, а також, що головне, появі нецукрового діабету, що нехарактерно для всіх інших доброякісних поза мозкових пухлин, включаючи ГНАГ. При краніофарінгеомах гіпофіз та стебло часто не візуалізуються, але ТС може бути збільшене за первинним типом у осіб молодого віку, що ускладнює диференціацію з ГНАГ. При краніофарінгеомах часто знаходимо кальцинати та включення холестерину, однак, в деяких ГНАГ в нашому дослідженні також були включення, схожі на кальцинати (рис. 3.4.4).

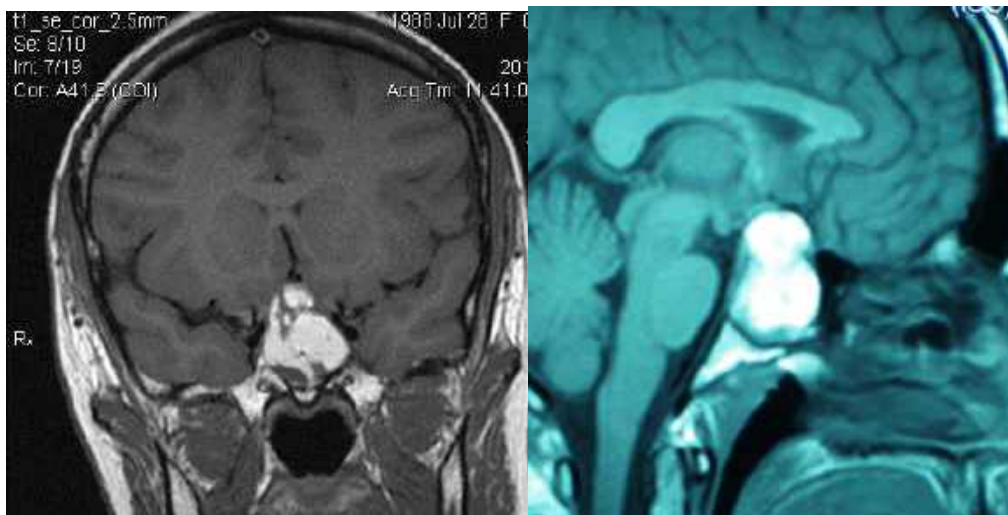


Рис. 3.4.4. Спостереження №494. Пацієнтка Г-ун, 29 років (історія хвороби №152363). МРТ ГМ з контрастом. ГНАГ, що містить кальцинати.

Загалом при процесах, які виходять з порожнини ТС та змінюють його розміри, диференціальна діагностика є ускладненою, але остаточний діагноз встановлюється тільки після видалення пухлини, а передопераційна диференціація цих пухлин між собою не має критичного значення, оскільки не впливає на формування показів для операції, вибір доступу та методу втручання.

Для диференційної діагностики з пухлинами, що вражають верхню третину схилу ГМ, а саме хордомами та хондросаркомама, цілком достатньо було стандартного діагностичного комплексу (МРТ+МСКТ). Виявляли пухлини гетерогенної щільності, які містять велику кількість кальцинатів та руйнують кістки основи черепа. Для хордом виявляли їх більше тяжіння до середньої лінії, хондросаркомама тяжіють до латералізації із масивним поширенням в СЧЯ та ЗЧЯ (рис 3.4.5) При цих пухлинах першими симптомами є окорухові розлади при можливій відсутності іншої симптоматики.

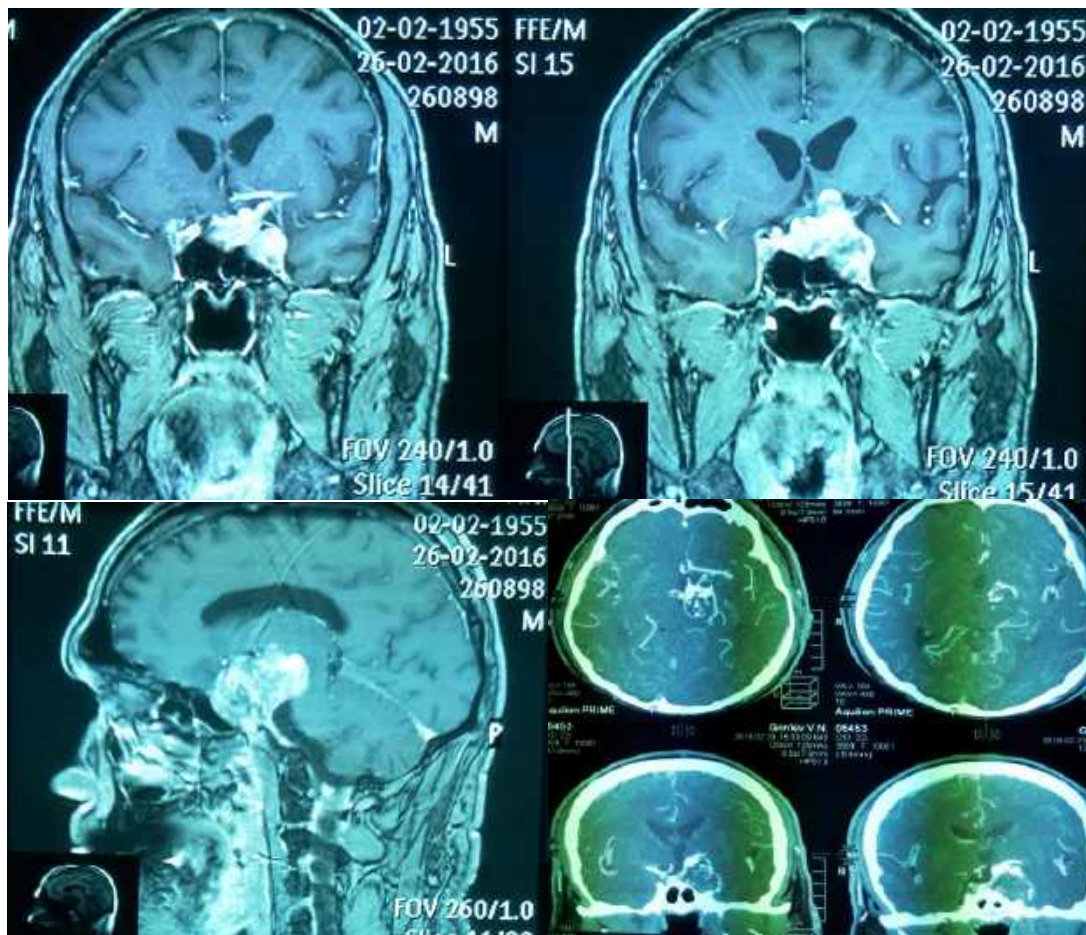


Рис. 3.4.5. Чоловік Г-ів, 61 р. (історія хвороби №160538). МРТ ГМ з контрастом та МСКТ. Хордома верхньої третини схилю ГМ із пророщенням лівого КС та поширенням до ЗЧЯ. Спостереження групи диференційної діагностики.

Диференціація з епідермоїдними пухлинами інструментально є досить простою через наявність в них сигналу, характерного для жирової тканини, втім, клінічна симптоматика може бути дуже різноманітною і включати в себе глибокий гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет, тощо.

Для злоякісних пухлин, що можуть вражати гіпофіз, завжди характерним є раптова поява нецукрового діабету. Виявлення цього симптому разом із подальшою грубою окоруховою симптоматикою, яка не корелює з розміром пухлини, можуть вказувати на метастатичне ураження гіпофіза.

Диференціація ГНАГ з пухлинами дна третього шлуночка та хіазми є досить зрозумілою, оскільки при них на сучасних МРТ дослідженнях завжди буде візуалізуватись інтактний гіпофіз та ТС у більшості випадків.

В одному випадку ми проводили диференційну діагностику із лімфоцитарним гіпофізитом, при якому гіпофіз може збільшуватись у розмірах та втрачатись диференціація між адено- та нейрогіпофізом. Невідповідність виразної ендокринної симптоматики, наявність клініко-лабораторних ознак запального процесу та швидкий ефект від не стероїдних протизапальних засобів вказував на непухлинне ураження гіпофіза.

РОЗДІЛ 4

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

4.1. Загальна характеристика оперативних втручань

У 562 хворих з ГНАГ проведено 594 оперативних втручання. У 420 (74,7%) хворих виконано первинні операції видалення пухлини, а у 142 (25,3%) — повторні. У 32 (5,7%) хворих крім видалення пухлини проводились інші нейрохірургічні втручання — 6 ЛШО, 1 ендоскопічна аспірація пухлинної кисти, 25 операцій з приводу ускладнень первинного видалення АГ. Це були операції пластики назальної ліквореї (15), встановлення зовнішніх вентрикулярних дренажів (9), одна ендovasкулярна операція виключення посттравматичної ятрогенної псевдоаневризми ВСА спіралями.

За хірургічним доступом у 536 з 562 хворих (95,4%) операції видалення АГ виконувались трансфеноїдальним доступом. В 350 випадках проводився класичний трансептальний підслизовий мікрохірургічний підхід з використанням розширювача — 64%, у 97 хворих проведені повністю ендоскопічні трансназальні втручання — 16%, у 107 хворих проводились втручання з ендоскопічною асистенцією — 20% трансфеноїдальних операцій. Також ендоскопічна асистенція проведена при всіх транскраніальних видаленнях ГНАГ.

Ще у 26 (4,6%) хворих видалення ГНАГ виконували різними базальними транскраніальними доступами (одностороннім субфронтальним, фронтолатеральним, птеріональним, фронтотемпорорбітозігоматичним). Ще у одного пацієнта виконували видалення метастазу карциноми гіпофіза із ЗЧЯ. Трансфеноїдальні трансназальні операції склали основний досліджуваний матеріал. Вони проводились в умовах спеціалізованого оперблоку відділення трансфеноїдальної хірургії інституту.

4.2. Покази та протипокази до оперативних втручань при гормонально неактивних аденомах гіпофіза

Група ГНАГ являють собою сукупність новоутворів, що підлягають хірургічному лікуванню. Показами до операції в наших випадках були:

1. Наявність пухлини, яка в момент виявлення компримує гіпофіз, а в подальшому може справляти об'ємну дію на перехрест зорових нервів та інші структури. Однак, при первинно виявленій ГНАГ ми не можемо уявити собі реальну швидкість її росту та прогнозувати час появи ендокринних офтальмологічних та неврологічних розладів.

2. Виявлені ознаки прогресії пухлини при спостереженні в динаміці. На наших спостереженнях малосимптомних ГНАГ ми не бачили доцільності у формуванні первинних хірургічних показів при мікроінценденталом (що було доведено статистично). Всі випадки мікроінценденталом підлягали подальшому спостереженню в динаміці. Було доведено, що при появі негативної МР-динаміки, а особливо при переході з мікроаденом в ендоселярну пухлину з'являються ознаки компресії гіпофіза та, як буде показано нижче, зростає кількість спостережень з інвазивним поширенням пухлин.

3. Виявлення інвазивного поширення до КС на первинних МРТ, а саме виявлення ступеню інвазії за Кносп 2 та вище вже само по собі може бути показом до операції в осіб молодого віку, оскільки подальший ріст новоутвору може швидко перевести її в категорію таких, що радикально не видаляються. Цей факт спонукає нас до пошуку балансу між ранньою радикалізацією оперативних втручань при безсимптомних ГНАГ та необхідністю зваженого підходу до доброякісного новоутворення, яке не впливає на якість життя пацієнта, а темпи його росту в кожному окремому випадку достеменно не відомі.

4. Лабораторно верифікована недостатність гормонів передньої долі гіпофіза у віковій групі до 60 років також формувала покази до хірургічного втручання при всіх ГНАГ, що мають ознаки компресії гіпофіза.

5. Поява порушення гостроти зору або звуження полів зору.

6. Поява неврологічної симптоматики у вигляді парезу око рухових нервів, випадіння функції гілок трійчастого нерву, ознак пірамідної недостатності є досить рідкісними і спостерігаються при великих пухлинах та при порушеннях кровообігу в ГНАГ.

7. Ліквідація безпосередньої загрози для життя хворого є абсолютним а також негайним показом до хірургічного лікування ГНАГ. Потреба в ургентній операції «по життєвим показам» була у 6 пацієнтів з оклюзійно-гідроцефальним синдромом, а також у 7 пацієнтів з велетенськими ГНАГ, які викликали стиснення третього шлуночка.

Таким чином, викладене в пунктах 5-7 є абсолютними показами до хірургічного лікування (п.7 – до ургентного). 1- 4 — це все ще відносні покази, які потребують комплексної оцінки та зваженого мультидисциплінарного підходу. Виставлення показів до операцій при ГНАГ має включати планування радикальності та прогнозування результатів. При ГНАГ метою втручання може бути декомпресія оточуючих структур, що досягається відносно малотравматичним ендокапсулярним та навіть частковим видаленням пухлини. Це може усунути прояви захворювання та призвести до покращення стану пацієнта. З іншого боку, наявність внутрішньочерепного новоутвору, який продовжує рости, обумовлює головну мету втручання з загальноонкологічної точки зору - повне видалення пухлини, а не тільки зменшення її об'єму.

Протипокази до операції були виставлені в 4 спостереженнях ГНАГ в умовах стаціонару (в дослідження не включені) на підставі: декомпесованого стану хворого при велетенській інвазивній ГНАГ (1); соматичних протипоказів (2) – нестабільна стенокардія, серцева недостатність; недоцільності проведення

хірургічного втручання у сліпого пацієнта похилого віку з відсутністю прогресії АГ. В цих випадках ми вважали, що ризик операції значно перевищує її сенс.

4.3. Вибір доступу для видалення гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Показами до застосування того чи іншого доступу до ГНАГ постійно змінюються. На даний момент існує як еволюція доступу, так і еволюція методик від мікрохірургічних до ендоскопічних, що значно впливає на вибір доступу та обсягу хірургічного втручання. По мірі впровадження нового обладнання та накопичення досвіду роботи з ним, ми відмітили посилення існуючих тенденції до мінімізації застосування транскраніальних доступів при ГНАГ. В наших спостереженнях 536 пацієнтів були оперовані трансназально (95,4%) і тільки 26 — транскраніальною (4,6%). Кількість повних ендоскопічних втручань, які почали проводитись з 2012 року при ГНАГ на даний момент становить 97(17,3%), а ендоскопічних трансназальних асистенцій – 89(15,8%) в досліджуваній групі. Разом, застосування ендоскопічних методик було у 33,1% ГНАГ, що дало можливість дати статистично достовірну порівняльну оцінку цих методик.

Нейрохірургія ГНАГ в нашому дослідженні включала такі 4 основні напрямки: трансназальна мікрохірургія (включно із ендоскопічною асистенцією); трансназальна повна ендоскопія; широкий спектр транскраніальних втручань (включно із «кейхол» транскраніальною ендоскопією).

Питання вибору трансназального чи транскраніального доступів не має жорстких параметрів, хоча трансназальний доступ є методом вибору через меншу травматичність, фізіологічну обґрунтованість та більшу ефективність при АГ. В кожному конкретному випадку ми визначали такі рідкісні ситуації, в яких транскраніальний доступ міг би виглядати більш ефективним та безпечним для пацієнта.

Загалом ми розподілили такі ситуації на 2 групи:

1. Група ***анатомічних*** протипоказів до трансфеноїдального втручання: конхальний тип будови пазухи основної кістки, не збільшене сидло, екстремально близьке розміщення інтракавернозних частин ВСА — 5 (0,9%) випадків. Слід зауважити, що дані протипокази є відносними при розвитку сучасної ендоскопічної техніки навіть у випадках, коли супраселярна частина пухлини значно переважає інтраселярну.

2. ***Варіанти складної топографії пухлини*** — 19 спостережень (3,4% ГНАГ). Це переважно випадки асиметричного поширення екстраселярних вузлів пухлини, особливо із формуванням «безкапсульних» вузлів, що поширюються антеселярно та в бокові шлуночки головного мозку. При поширенні в третій шлуночок без подальшого поширення в бічні шлуночки через між шлуночкові отвори ми обирали трансфеноїдальній ендоскопічний доступ, оскільки поширення пухлини до третього шлуночка відбувалось через стебло та воронку позаду хіазми, яка мала передній анатомічний варіант розташування. Тобто ми вважали проникнення в напрямку третього шлуночка за шляхом пухлини менш травматичним та адекватним меті радикального видалення пухлини. В ситуації формування безкапсульних анте- та супраселярних вузлів пухлини високим є ризик включення в пухлину комплексу ПМА-ПСА. Такі ситуації є найбільш ризикованими з огляду на можливі геморагічні ускладнення, а радикальність видалення таких пухлин залежить більше від їх консистенції ніж від вибору доступу до пухлини. Для продовженого росту було показано найбільшу кількість ускладнень та летальних випадків при ситуаціях з продовженим ростом пухлини та фіброзно-рубцевим контактом верхнього полюсу пухлини з магістральним судинами. З іншого боку, вибір транскраніального доступу може нести в собі інші потенційні загрози — хірургічну деваскуляризацію хіазми при переважному кровопостачанні перехреста зорових нервів з менінго-гіпофізарного стовбуру, як і механічна травматизація зорового нерву при підході зверху до великих та велетенських АГ є безперечно вищою. Крім

того, значно вищими є ризики геморагічних ускладнень в усіх випадках гормонально-неактивних макроаденом при інтрадуральних транскраніальних підходах до них. Це пояснюється переважним кровопостачанням таких пухлин з нижніх гіпофізарних артерій, які відходять від інтракавернозної частини ВСА та не можуть бути контрольовані зверху. При транскраніальному доступі до АГ, на відміну від трансфеноїдального, ми не можемо працювати в просторі між твердою та арахноїдальною оболонками (простір навколо гіпофіза), тому і радикальність транскраніальних хірургічних втручань виявляється меншою за радикальність трансфеноїдальних операцій при ГНАГ щодо видалення інфра-, пара-, та навіть супраселлярних ділянок пухлини. Тому ми вважаємо, що все ще широке застосування транскраніальних доступів при АГ в нейрохірургічних відділеннях України через недоступність там трансфеноїдальної хірургії є невиправданим. Наводимо таке спостереження для ілюстрації:

Спостереження №491. Хвора П-ва, 57 років (історія хвороби №152274). Поступила 13.05.2015 року із скаргами на головний біль, слабкість, відсутність зору на ліве око, погіршення зору на праве око, звуження поля зору із скроневої сторони. На представлених МРТ з контрастом 02.2015 велетенська АГ розмірами 53x38x36 мм (рис. 4.3.1).

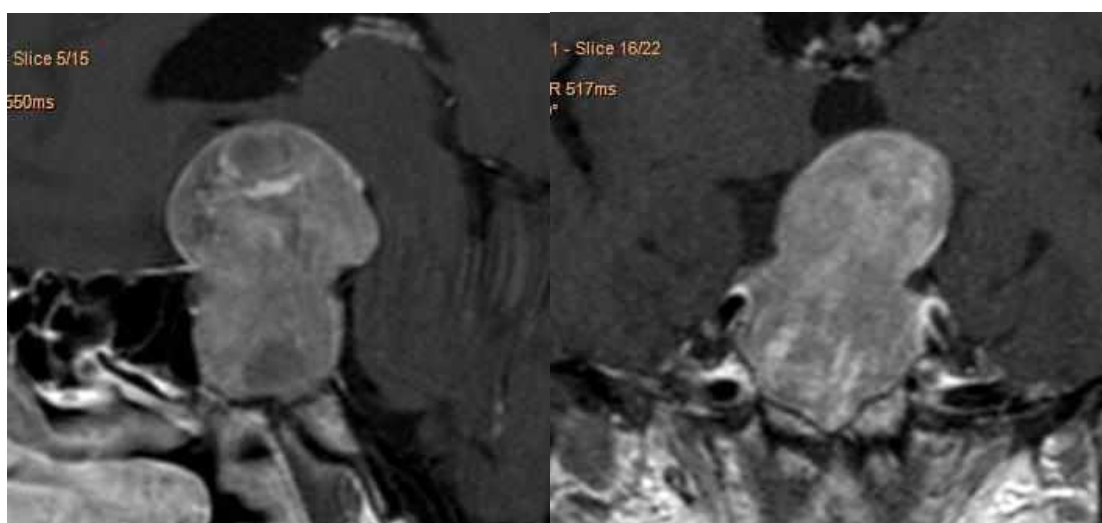


Рис. 4.3.1. МРТ з контрастом. Спостереження №491. Хвора П-ва, 57 років (історія хвороби №152274), велетенська ГНАГ.

В лютому 2015 року перенесла транскраніальну операцію в іншому нейрохірургічному відділенні м Києва з приводу АГ. Зі слів хворої зір на ліве око відсутній зразу після оперативного втручання, проведена консервативна терапія не дала бажаних результатів. Останній місяць відмітила більш інтенсивне звуження поля зору праворуч, звернулась до інституту. Об'єктивно: хвора у свідомості, без неврологічної вогнищевої та менінгеальної симптоматики, шкірні покриви бліді, АТ 100/70 мм.рт.ст, пульс — 68 уд. за хвилину, в лівій лобній ділянці — післяопераційний рубець. Зір: праве око 0,2, ліве — 0, темпоральна геміанопсія праворуч. Зіниці D>S, фотореакції відсутні.

На проведеній МРТ розміри пухлини дещо менші доопераційних (рис. 4.3.2.). Привертає до себе увагу конусоподібне заглиблення в порожнину пухлини базально.

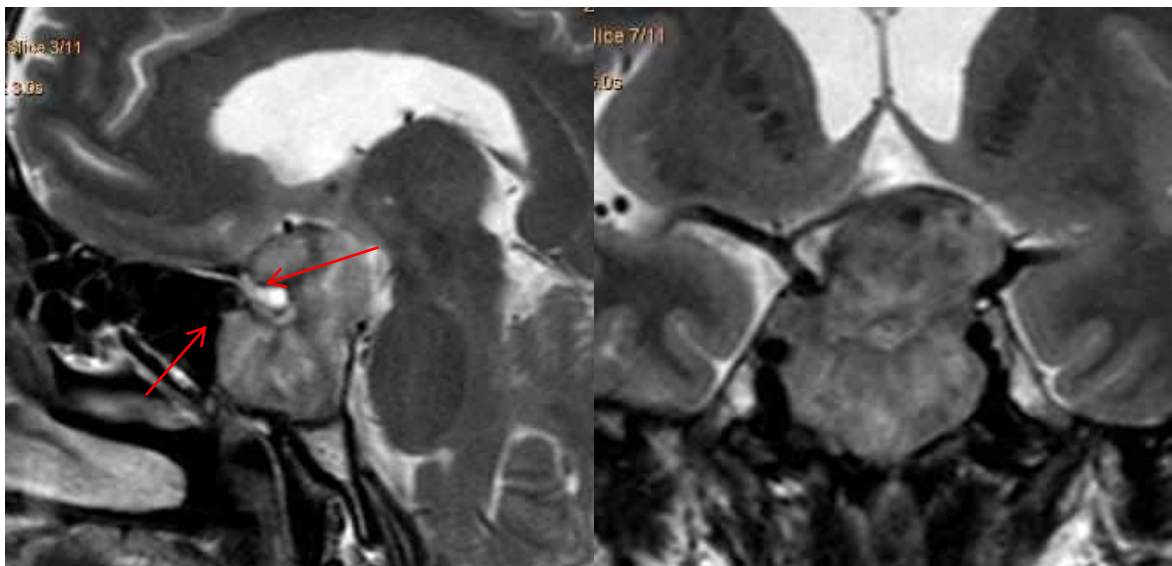


Рис. 4.3.2. Спостереження №491. Хвора П-ва, 57 років (історія хвороби №152274), велетенська ГНАГ. Нативне МРТ після транскраніальної операції.

Після детального дообстеження хворій проведено трансназальне мікрохірургічне втручання з ендоскопічною асистенцією та використанням інтраопераційного активного люмбального дренивання. Після стандартного підслизового доступу та широкої сфенотомії виконана краніотомія в області

збільшеного ТС із заходом на частину пагорбка ТС. ТМО розсічено хрестоподібно. Виявлено гладку «неінвазивну» капсулу пухлини. Утворено площини дисекції від КС, а потім супраселярно від арахноїдальної оболонки супраселярних цистерн. Пухлина висококривоточива, містить тяжисті включення, хоча стандартно видаляється шляхом кюретажу та аспірації. Необхідності в застосуванні ультразвукового аспілятора не було. По мірі утворення внутрішньої декомпресії низведено верхній полюс пухлини, в якому було візуалізовано місце входу від попереднього втручання. Слід зазначити, що в даному випадку через наявність арахноїдальних рубців з капсулою пухлини після попередньої операції, була очікувано зафіксована сильна інтраопераційна лікворея, що вимагало застосування активного люмбального дренивання та багатошарової пластики з використанням фібринового клею. Через рубцеві зміни в області хіазми та правого зорового нерву фрагмент капсули був залишений.

На післяопераційних МРТ (рис. 4.3.3) виявлено стан після субтотального видалення АГ.

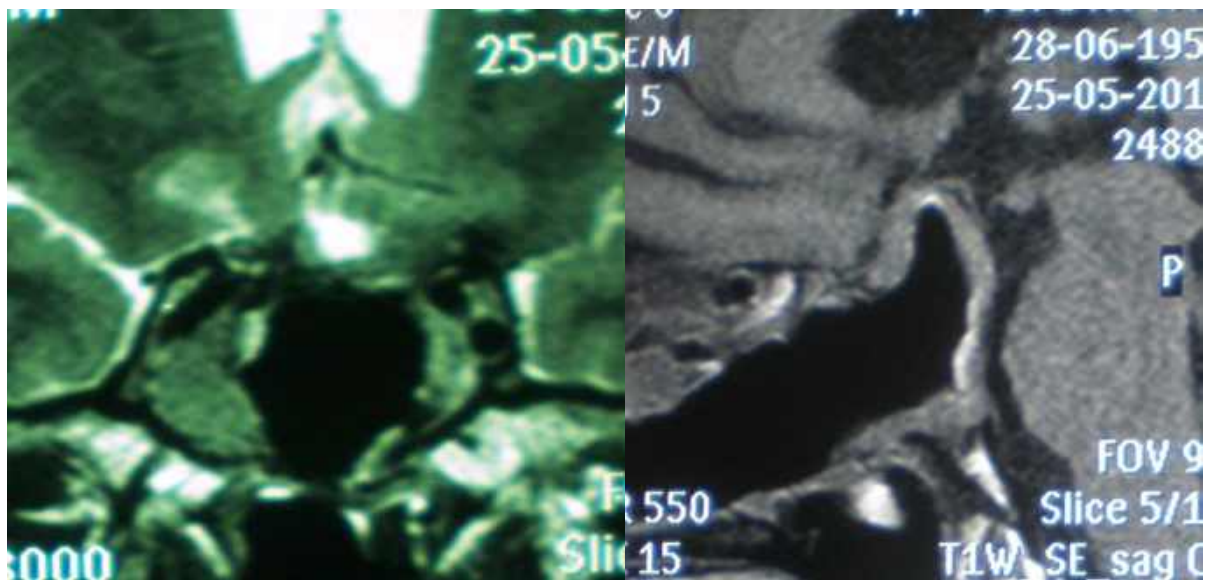


Рис. 4.3.3. Спостереження №491. Хвора П-ва, 57 років (історія хвороби №152274), велетенська ГНАГ. Нативне МРТ після трансназальної операції.

Гістологічне обстеження №604 від 2015 — АГ перехідного типу. ІГХ: КІ-67 — 1%.

Клінічно хвора відмічала лише незначне покращення зору з розширенням поля зору на зрячому оці. Транзиторна поліурія спостерігалась протягом 3 днів і вимагала введення антидіуретичного гормону під контролем водного балансу і питомої щільності сечі.

Дане спостереження, на нашу думку, ілюструє той факт, що основним та фізіологічно виправданим для видалення АГ доступом є трансназальний. В даному випадку пухлина, незважаючи на її великі розміри та виразність хіазмального синдрому, була малоінвазивною (1–2 ступінь праворуч, можливо ІІІа ліворуч за Кносп) та була повністю інкапсульованою. За нашою клініко-хірургічною класифікацією (див. нижче) така пухлина, як і мікроаденома, відноситься до І типу, тобто підлягає радикальному хірургічному лікуванню. Неадекватний вибір первинного хірургічного доступу призвів до втрати зору пацієнткою на одне око та значно ускладнив повторну операцію через рубцеві зміни в області хіазми та лікворею, знизив загальну радикальність. Тим не менш, вдалося досягти субтотального видалення пухлини. Ендоскопічна асистенція на етапі видалення дозволила констатувати причини зниження радикальності: неможливість диссекції елементів капсули на верхньому полюсі пухлини та в КС. Це також пов'язано з попереднім оперативним втручанням. Поява симптоматики нецукрового діабету та поглиблення гіпопітуїтаризму наслідком радикальності проведеного втручання. Посилення ендокринної симптоматики ГНАГ в даному спостереженні не може було протипоказом до оперативного втручання, оскільки остання була ефективно компенсована медикаментозно. Відновлення функції задньої долі свідчить про залишки елементів стебла гіпофіза.

Ми рекомендуємо обирати варіант повторного доступу до ГНАГ, базуючись на комплексній передопераційній діагностиці та орієнтуватись на безпеку оперативного втручання для пацієнта більшою мірою, ніж на максимальну радикальність видалення ГНАГ.

4.4. Передопераційне планування варіантів оперативних втручань з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Планування варіантів транскраніальних та трансфеноїдальних втручань при ГНАГ спирається на комплексну оцінку даних інструментальних методів дослідження та їх індивідуальну віртуальну обробку, про що йдеться в розділі 3.

Для втручань, які планувались через ніс, а особливо в разі повністю ендоскопічних втручань, передопераційний акцент робили на визначенні варіантів синоназальної анатомії пацієнта, а не тільки топографії ГНАГ. Провідним було комплексна оцінка даних риноскопії та КТ ННП, виконували прицільно, з відстанню між зрізами 2 мм в аксіальній проекції з проведенням багатоплощинного реконструкції області носа і носових пазух по 0,6 см. Це було необхідно для подальшої реконструкції зображень в коронарної і сагітальній проекціях. Для оцінки зображень оптимально використовувати кілька режимів: кістковий для кращої візуалізації кісткових структур, і м'якотканне, де краще визначаються м'якотканні структури. Перед операцією ми проводили ретельний аналіз даних МСКТ ПНП пацієнта і зпівставляли з даними риноскопії. В даний час не систематизовані чіткі орієнтири, не враховано варіанти і особливості просторових взаємин при орієнтації з використанням ендоскопічних доступів, вони є імпіричними. Ми намагалися заздалегідь спланувати етапи операції, визначивши хірургічні орієнтири і побудувавши віртуальні об'ємні просторові моделі структур порожнини носа і його придаткових пазух в конкретній клінічній ситуації. Головними критеріями виявлено:

- Оцінка просторового положення кісткової частини перегородки носа;
- Характеристика середніх носових раковин;
- Характеристика гратчастої воронки і верхньощелепної пазухи;
- Оцінка будови медіальної і нижньої стінок орбіти;
- Оцінка будова осередків гратчастого лабіринту, особливо — задніх комірок;

- Оцінка клиноподібної пазухи, типу її пневматизації;
- Оцінка анатомії внутрішньої і зовнішньої поверхонь основи черепа:
 - а) будова нюхової ямки по Keros: I, II, III, кут нахилу латеральної стінки продирявленої пластинки решітчастої кістки. [2]
 - б) рівень нахилу основи черепа в області переднього відділу решітчастої пластинки до очної поверхні лобової кістки, його симетричність. Спроможність і цілісність основи черепа на всьому протязі, його форма;
 - в) характер пневматизації півнячого гребінця (*crista gali*);
 - г) локалізація передніх гратчастих артерій, їх рівень відносно основи черепа;
 - д) висота основи черепа в задніх відділах решітчастого лабіринту, відносно горизонтальної пластинки середньої носової раковини.

За нашими спостереженнями, варіанти анатомії синоназальної області, які вимагають хірургічної корекції під час трансназального трансфеноїдального ендоскопічного доступу до АГ були виявлені у 33 з 97 пацієнтів, яким планували біностральний ендоскопічний доступ (34%) (табл. 4.4.1).

Таблиця 4.4.1.

Варіанти зміненої назальної анатомії ПНП

Варіант анатомії	Проведена корекція на етапі виконання ендоскопічного трансназального доступу	% спостережень
Гіпертрофована середня носова раковина	Турбінектомія	16,6
Бульозна (осифікована та пневматизована) середня раковина в поєднанні зі значним викривленням носової перегородки	Турбінектомія і підслизова септопластика	2,4
Викривлення і осифікація носової перегородки	Септопластика підслизова з боку викривлення. При поєднанні з гіпертрофованою середньою раковиною — також і турбінектомія	19,3
Шипи перегородки носа (<i>spina septi</i>)	Вилучені при септопластиці підслизово	2

Тобто, основними варіантами назальної анатомії, які вимагають хірургічної корекції під час трансназального транссфеноїдального ендоскопічного доступу до АГ є:

а) гіпертрофована, оссифікована або бульозна середня раковина — вимагають проведення турбінектомії у всіх випадках (рис. 4.4.1.А);

б) викривлення носової перегородки, часто поєднується з гіпертрофованою середньою раковиною — вимагають проведення септопластики;

в) шипи перегородки носа можуть бути видалені при септопластиці підслизово або з боку слизової носового ходу (якщо викривлення носової перегородки незначне).

Ще у 8 пацієнтів спостерігалися односторонні синехії, що не впливало на проведення доступу.

Решітково-верхньощелепне співвідношення — відношення вертикального розміру задніх комірок решітчастого лабіринту до вертикальному розміру верхньощелепних пазух також було інформативним. Виявлено зворотну залежність: чим більше вертикальний розмір верхньощелепної пазухи, тим нижче розташований дах решітчастого лабіринту в задніх відділах і навпаки. Цей параметр особливо важливий, оскільки при роботі в зоні задніх комірок решітчастого лабіринту інструменти спочатку знаходяться ближче до основи черепа за рахунок кута нахилу голови пацієнта (особливості укладання). Це було ключовою передумовою виникнення ятрогенної ліквореї через комірки решіток на доступі (2 випадки).

Малопневматизованна пазуха (конхальний тип) і наявність великої кількості асиметричних септ у ній (у 121 (21,5%) з усіх пацієнтів) (рис. 4.4.1.Б) подовжує сфеноїдальний етап операції і ускладнює його технічно через необхідність застосування високооборотної дрилі, алмазних борів, інколи навіть нейронавігації, однак не вимагає модифікації назального етапу.

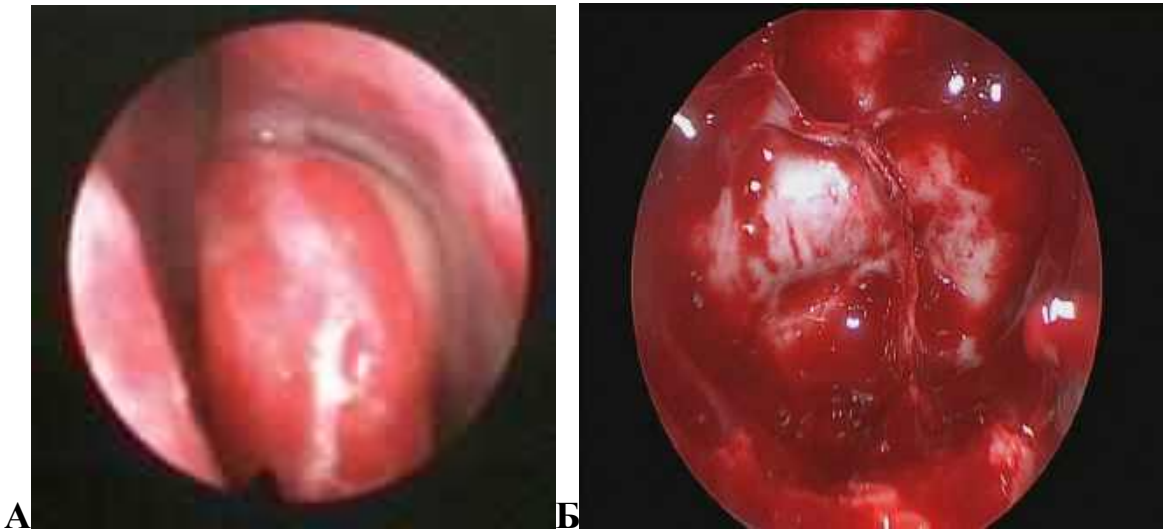


Рис. 4.4.1. Варіанти утрудненої ріно-сфеноїдальної анатомії при доступі до ГНАГ. А — «бульозна» середня раковина. Б — асиметрична септація основної пазухи з переходом основи однієї із септ пазухи на ліву ВСА.

Отже, важливим етапом при плануванні ендоскопічного втручання, з метою профілактики інтраопераційних ятрогенних ускладнень (пошкодження орбіти, зорового нерва, передніх артерій решітчастого лабіринту і т.д.), є кількісна 3D оцінка анатомії за даними МСКТ ПНП, зокрема латеральної стінки продірявленої пластинки, що також дозволяє враховувати особливості зміненої анатомії після попередніх хірургічних маніпуляцій. Для транссфеноїдальної хірургії при використанні як мікроскопу, так і ендоскопу важливо визначати симетричність і прохідність правої і лівої половин порожнини носа, анатомічні особливості та тип пневматизації пазухи основної кістки. Менша вираженість пневматизації пазухи, її малі розміри і виражена септація призводять до збільшення травматизації та необхідності модифікації доступу на назальному етапі.

4.5. Підготовка хворих до операцій та анестезіологічне забезпечення оперативних втручань

Як вже зазначалося, у 23,1% первинних ГНАГ та в половині наших спостережень продовженого росту були виявлені ознаки недостатності тропних гормонів гіпофіза, і, як наслідок, — гормонів кори наднирників та

щитоподібної залози. В усіх цих випадках було забезпечено адекватну замісну терапію, насамперед стероїдних гормонів. Використовували гідрокортизон в дозах 50–200 мг/добу, кортеф 10–40 мг (пероральна форма гідрокортизону). Преднізолон застосовували парентерально тільки під час операції. Контролювались показники гемодинаміки, водно-сольового обміну.

Гормони щитоподібної залози використовувались для підготовки хворих до операцій. Використовували L-тироксин 100 мг на добу. Частіше препарати гормонів щитоподібної залози для замісної терапії підбирались в післяопераційному періоді, після повторної оцінки ендокринного статусу хворих. Оцінка стану водно-електролітного балансу була особливо важливою у випадках нецукрового діабету, що розвинувся стрімко, а також при декомпенсації цукрового діабету. Оскільки спостерігалися як гіперглікемія з глюкозурією та ацетонемією так і, в більшості випадків, гіпоглікемічні стани, таким хворим проводили моніторинг рівня глюкози крові, "цукрова крива". Корекція рівня цукру крові та водно-електролітного балансу в тяжких випадках, а саме з вираженим зневодненням, гіпоглікемією, гіпокаліємією проводились в умовах відділення інтенсивної терапії. При нецукровому діабеті використовували мінерин, адіуректин, десмопресин під контролем показника питомої щільності сечі. Особливу увагу звертали на контроль за АТ. Використовували інгібітори АПФ, селективні бета блокатори, в тяжких випадках — салуретики та гангліоблокатори.

Анестезіологічне забезпечення операцій загалом відповідало вимогам підготовки хворих до операції. Це, насамперед, адекватна замісна гормональна терапія та стабільність АТ. Всі операції велися на внутрішньовенному багатокомпонентному загальному знеболенні та ШВЛ з інтубацією. Важливою вимогою була достатня глибина наркозу на етапі ЛОР-доступу через підвищену больову імпульсацію від перетинки носа. Особливістю можна вважати обмеження використання адреналіну при гідропрепаровці слизової носа у гіпертоніків та свідоме поглиблення наркозу (із зниженням АТ) на етапі розтину напруженої капсули пухлини. При доступі та на етапі видалення тиск

знижували до 70–80% від робочого. Використовували перлінгоніт (внутрішньовенні нітрогліцерини). Нами помічена тенденція до зменшення тривалості оперативних втручань протягом останніх років при АГ. Середня тривалість мікрохірургічних трансфеноїдальних операцій в наших спостереженнях становила 1 годину 50 хвилин, що пов'язано із удосконаленням етапів ЛОР-доступу та гемостазу. Ендоскопічні операції через особливості технічного забезпечення та ЛОР-етапи тривали на $1,7 \pm 0,5$ години довше. Втім, така різниця може свідчити і про більш складний контингент випадків ГНАГ, що відбирався для ендоскопії.

Широко застосовувались інгібітори протеаз (не менш ніж 100000 ОД контрикалу або 200000 ОД гордоксу) під час оперативного втручання у всіх без виключення хворих із значним супраселярним поширенням пухлини, з продовженим ростом, частковим видалення АГ, геморагічними змінами у лікворі. Застосування інгібіторів протеаз зменшує подразнюючий вплив продуктів розпаду крові на гіпоталамічні відділи мозку, які прилягають до верхнього полюсу пухлини та дозволяє знизити анестезіологічні ризики (панкреонекроз, тощо). Гемостатики (етамзилат) призначали при переконливій КТ та МР-картині внутрішньопухлинного крововиливу.

4.6. Методика та техніка проведення оперативних втручань

4.6.1. Трансфеноїдальні операції з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза. Ендоскопія та мікрохірургія

Покази до трансназального доступу визначались конфігурацією АГ, та в більшості випадків були присутні в нашому спостереженні. Як було зазначено вище, протипоказів до застосування трансназального підходу ставало все менше по мірі застосування ендоскопічної техніки. Тим не менш, аналіз нашої хірургічної серії показав, що для більшості ендо, ендоінфра, малих та середніх ендосупраселярних ГНАГ, може бути застосований стандартний транссептальний трансфеноїдальний мікрохірургічний доступ.

При трансназальному доступі (536 (95,4%)) нами використовувались такі основні методики:

1. Мікрохірургічна (350 (65,3%) трансфеноїдальних втручань).

Операції проводились під мікроскопом та в деяких випадках з контролем на ЕОП. Головною відмінністю було застосування носового розширювача та підслизовий доступ до гребінця основної пазухи по орієнтирах середньої лінії. Така методика допускає проведення ендоскопічного контролю (ендоскопічна асистенція), який був застосований у 89 випадках (16,6% трансфеноїдальних спостережень). Застосування екзоскопу високої чіткості, який імітує погляд з операційного мікроскопу в 2D-площині також віднесений нами до мікрохірургічної методики.

2. Друга методика — повністю ендоскопічні трансназальні операції — 97 (18,1%) спостережень.

Мікрохірургічні трансфеноїдальні втручання проводились нами в положенні пацієнта на спині із запрокинутою назад на 10–15 град головою (так звана «relaxed» position). Розташування хірурга за головою пацієнта, мікроскоп, операційний стіл та хірургічна сестра розташовуються по праву руку від пацієнта, анестезіолог, наркозний апарат та ЕОП — по ліву сторону пацієнта. Ділянка зовнішнього носу та носові ходи оброблялись антисептиками. Операційне поле, голова та тулуб пацієнта вкриваються стерильними простирадлами. Останнім часом ми використовували обклеювання операційної рани одноразовою самоклеючою хірургічною білизною, при чому при використанні клейкого антибактеріального покриття 3M Ioban® є можливим повне закриття шкірної поверхні носу та входу до носових ходів. Серед багатьох відомих способів виконання трансфеноїдального доступу в інституті нейрохірургії використовується трансназальний субмукозний транссептальний підхід. Він створює оптимальні можливості для орієнтування хірурга в операційному полі, є малотравматичним, технічно відпрацьованим та відносно швидким. Ми проводимо трансфеноїдальні втручання при лежачому положенні хворих з дещо припіднятим розташуванням голови відносно рівня

серця. Положення хворого сидячи не використовується в силу традицій, що склалися. Позиція хірурга щодо хворого: на ЛОР-етапі — справа від тулуба хворого, обличчям до голови пацієнта; після встановлення мікроскопу (нейрохірургічний етап) — за головою хворого. Після обробки та обкладання операційного поля здійснювали детальний огляд порожнини носа хворого. При цьому визначали стан слизової оболонки вздовж перетинки носа. Виявлялися викривлення, шипи, гребені носової перетинки, а також поліпозні розростання слизової оболонки, що ускладнювали етап доступу у 14 (15%) хворих. Після повторної дезінфекції слизової носової порожнини і носоглотки субмукозно в носову перетинку вводився 0,5% розчин новокаїну. Крім місцевої анестезії вказана маніпуляція переслідує мету гідропрепарування слизової для її подальшого відшаровування. До розчину анестетика ми додаємо 1 мл адреналіну гідрохлориду 1:200000, але у більшості пацієнтів з інсультподібним перебігом АГ ми відмовилися від вказаного заходу через можливе підвищення АТ під час операції. В переважній більшості випадків підхід здійснювався через ліву ніздрю. Виконувався розтин слизової на хрящі паралельно лінії шкіри перетинки носа. У випадках, коли розмір ніздрі був значно меншим, ніж діаметр грушоподібного отвору (але, все ж — таки, практично, орієнтуючись на робочий діаметр носового розширювача), ми виконували надсічення крила носа. Поперечний розріз шкіри перетинки носа, який дає змогу підняти ніс догори та широко підійти до перетинки носа з обох боків, був виконаний лише у однієї пацієнтки з вкрай вузькими носовими ходами. Після широкого відділення слизової від чотирикутного хряща виконувалася підслизова резекція кісткової частини перетинки носа, а саме сошника, до гребеня клиноподібної кістки. Перпендикулярна пластинка решіткової кістки вважається головним орієнтиром, який завжди дозволяє хірургові безпомилково вийти на гребінь клиноподібної кістки. Слід зазначити, що через атрофічні зміни слизової оболонки носа та її адгезивне прирощення до кісткових і хрящових утворень, вказаний етап, в деяких випадках, може бути досить складним. Збереження цілісності слизової задніх відділів перетинки носа

і носоглотки ми вважаємо безумовним правилом, як міру профілактики післяопераційних запальних ускладнень.

Вже на етапі трепанації пазухи основної кістки ми вважаємо за доцільне застосування мікроскопа, оскільки при цьому значно покращується контроль за всіма маніпуляціями. Застосування мікроскопа на більш ранніх етапах підходу ми вважаємо недоцільним, оскільки це не тільки подовжує тривалість операції, але і створює додаткові незручності для хірурга. На відміну від деяких авторів, які стверджують, що бранші носового розширювача слід заводити в порожнину пазухи клиноподібної кістки, ми вважаємо, що дистальні кінці розширювача потрібно розташовувати на вході в пазуху, розводячи в боки листки слизової оболонки. Вказана міра, крім покращення орієнтування в рані, дає можливість зміщувати розширювач під час операції в залежності від хірургічних умов.

Слід зазначити, що після встановлення мікроскопа та фіксації розширювача на вході до КП практично єдиним орієнтиром середньої лінії залишається гребінець КП. Тому, після його резекції та розширення входу в пазуху, бажано зберігати залишки гребеня як у верхніх так і у нижніх відділах. Нажаль, поєднати це із утворенням адекватного (більше 12–15 мм) трепанаційного вікна не завжди вдається, тому в більшості випадків зберігали тільки його нижню частину. Отвір в передній стінці КП розширювали кусачками так, щоб була візуалізованою принаймні передня ділянка її порожнини. Слизова оболонка пазухи і крипти, які в ній зустрічалися, видалялися. В значній кількості випадків, клиноподібна пазуха буває розділеною перетинками — криптами, які доволі часто розташовуються ексцентрично і ні в якому разі не можуть вважатися за орієнтир середньої лінії. Надійним вказівником середньої лінії ми вважали тільки залишки гребеня клиноподібної кістки. При вираженому інфраселярному рості пухлини, інвазивному рості до КП, ділянки аденоми можуть бути виявлені вже в КП. При цьому залишки дна сідла можуть бути видавлені пухлиною або геморагічними масами до передньої стінки КП, і

тоді вони виявляються на етапі відкриття останньої у вигляді тонких, "пергаментних" кісткових уламків. В 31 випадку пухлина була виявлена підслизово в носоглотці, а передня стінка пазухи була узурована.

Після детальної ревізії КП під мікроскопом добре візуалізувалися передня стінка і передня частина дна ТС. В переважній більшості наших спостережень воно було збільшене, витончене, пролабувало до КП, його відкривання починали з центральних відділів і розширювали вгору майже до основи пагорбка ТС, вниз і позаду — до рівня основи спинки сідла, і в боки — настільки, наскільки дозволяла операційна рана. Ми прагнули візуалізувати стінки обох КС ще до початку маніпуляцій безпосередньо на пухлині, але це, звичайно далеко не завжди можливо через індивідуальні особливості та поширення пухлини. Під час виконання вказаного етапу завжди проводили рентгеноскопічний контроль.

ТМО оглядали і пальпували за допомогою тупого зонда, оцінюючи її напруження. В більшості випадків відчувалось значне напруження, інколи відмічалась синюшність капсули. В деяких випадках оболонка пролабувала в отвір в дні сідла кулеподібно. Тоді, а також при підозрі на "відчуття пульсації" утвору в рані, перед розтином ТМО та капсули пухлини проводили його пункцію під контролем на ЕОП. Після цього, ТМО розсікали поздовжньо вертикально або хрестоподібно. В більшості випадків (388 (69%) хворих) спостерігалось явище так званої ендоселярної гіпертензії. Не зважаючи на це, було важливим провести диссекцію вже розрізаної ТМО від капсули пухлини. Тільки після цього розрізали капсулу пухлини та заходили до її порожнини. Виконували кюретаж та аспірацію залозистої тканини пухлини. Особливості пухлин, що видалялися будуть детально представлені в розділі 5, але слід відмітити загальну особливість: наявність крововиливу або некрозу в пухлині технічно полегшує видалення в більшості випадків, а фіброзні зміни можуть повністю унеможливити ефективну та безпечну роботу з пухлиною. Тому при продовженому рості ГНАГ з'являються потреби у використанні ультразвукового диссектору, коагуляції, гострого

мікроінструменту. Основну увагу приділяли забезпеченню повільного та поступового видалення вмісту капсули після її розсічення, щоб уникнути різких перепадів тиску та опущення супраселярних структур. Після аспірації рідкого вмісту, кюреткою і аспіратором згортки крові та фрагменти тканини аденоми видалялися в межах збільшеного ТС. Після візуалізації спинки сидла видалялися ділянки новоутворення, що прилягали до КС. Можна відмітити, що в більшості випадків стінки КС були візуалізовані практично зразу після аспірації рідкого вмісту ТС. Після цього, досить часто, в рану самостійно опускалися супраселярно розташовані ділянки аденоми, які видалялися кюретками і аспіратором. Низведення супраселярних відділів ніколи не було форсованим і виконувались тільки тоді, коли це дозволяла щільність аденоми. Починали від спинки ТС: помірними тракціями за допомогою мікропінцетів та кюреток, біоптеру опускали до порожнини ТС та видаляли верхні фрагменти пухлини, а потім виділяли її капсулу. При цьому вигідно утворювати площину дисекції від арахноїдальної оболонки супраселярних цистерн в передніх відділах кісткового вікна, розширюючи розріз ТМО догори, тільки після відділення капсули пухлини від стінок КС (рис. 4.6.1.1).

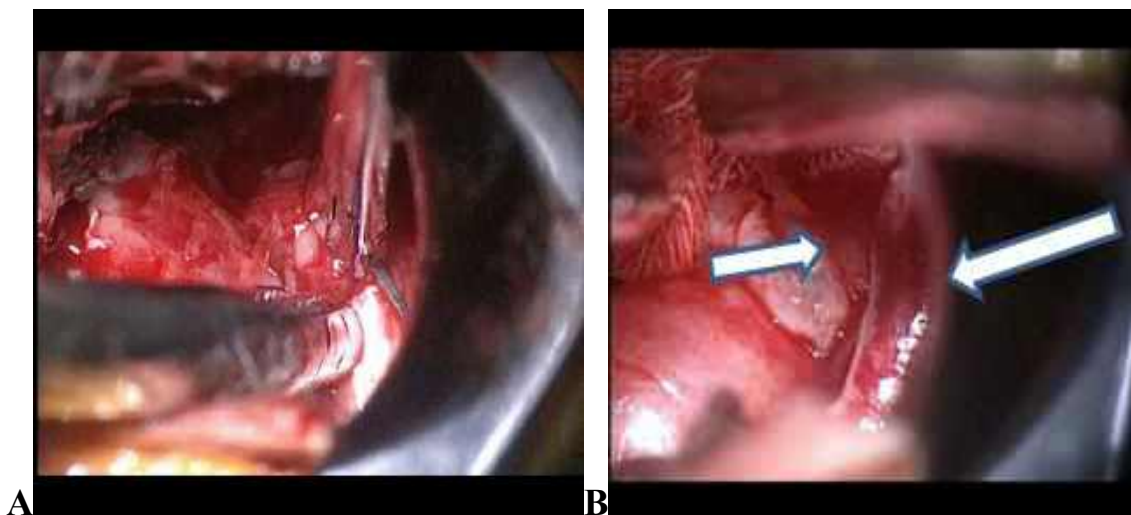


Рис. 4.6.1.1. Етапи тотального мікрхірургічного трансфеноїдального видалення ГНАГ. А — додаткове розсічення ТМО догори. В — візуалізація згорнутої капсули пухлини в куті між стінкою правого КС та діафрагмою ТС.

Діафрагму ТС було візуалізовано та низведено по мірі видалення пухлини на рівні передніх нахилених паростків у більшості хворих. При візуалізації одночасно спинки сідла, обох КС та діафрагми без залишків капсули видалення можна було вважати тотальним. Остаточний повний гемостаз в ділянці втручання виконувався турундами з перекисом водню, при необхідності використовували гемостатичну губку, ”Тахокомб”. Частою була потреба у пошаровому закладанні гемостатичних матеріалів при зупинці венозної кровотечі біля спинки сідла та з параселярних ділянок. При інвазії аденоми в КС та неможливості її повного видалення для гемостазу на залишках пухлини використовували Surgicell. Після видалення пухлини особлива увага приділялася профілактиці післяопераційної назальної ліквореї. В разі виявлення дефекту в діафрагмі ТС, або ж при виявленні ліквору в рані, пластика проводилася багатошарово жировою тканиною та ділянкою фасції, взятої з бокової поверхні стегна хворого, або штучними ТМО. Їх фіксували фібриновим клеєм або синтетичними хірургічними матеріалами та герметизуючими композиціями (Dura Seal™).

До трепанаційного отвору в клиноподібній пазусі прикладали раніше відведені латерально листки слизової, щоб створити оптимальні умови для рубцювання та герметизації входу до пазухи. Після видалення носового розширювача, перетинку носа повертали в серединне положення та вистеляли на ній слизову оболонку, яка під час операції була відведена браншами розширювача латерально. На розріз слизової не накладалися шви у всіх хворих, оскільки це забезпечує ефективний підслизовий відтік до носових ходів і запобігає утворенню гематом перетинки носа. Далі проводилася білатеральна передньо-задня тампонада носової порожнини турундами з маззю, в склад якої входили антисептики та антибіотики (“Левомеколь”, ”Офлуксацинова мазь”). При необхідності накладалися шви на розрізи крила носа.

Ендоскопічні втручання мали багато особливостей доступу. При біностральних ендоскопічних втручаннях слід виділяти такі стадії: назальна,

сфеноїдальна, селярна (або власне нейрохірургічна, інтрадуральна), Рис. 4.6.1.2.

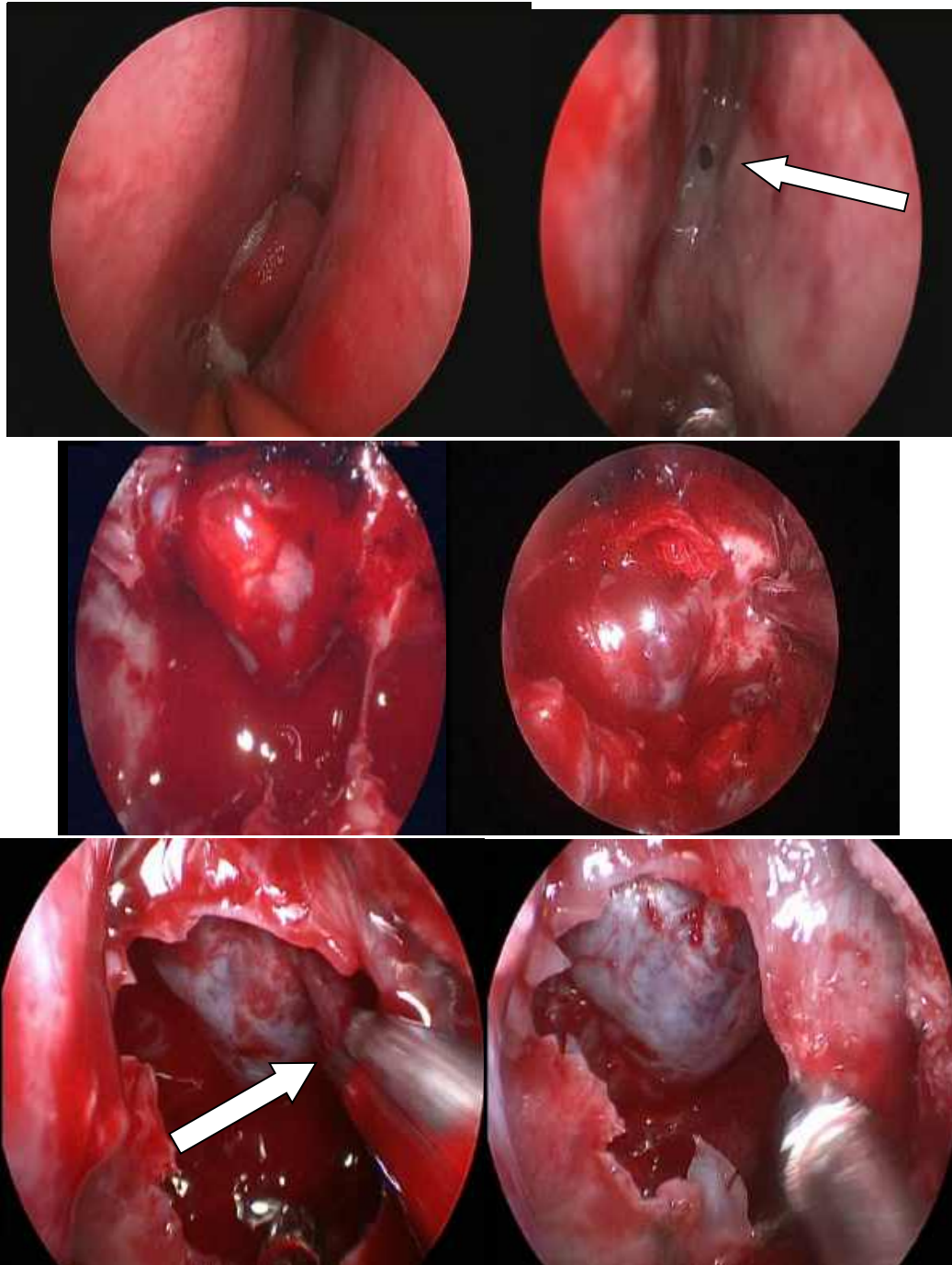


Рис. 4.6.1.2. Етапи тотального ендоскопічного трансфеноїдального видалення ГНАГ: верхній ряд — назальна фаза втручання, візуалізація середньої носової раковини, отвору основної пазухи праворуч; середній ряд — сфеноїдальна фаза, формування кісткового вікна в ТС; нижній ряд — селярна (інтрадуральна) фаза: завершення видалення капсули пухлини в між стінкою лівого КС та діафрагмою ТС, остаточний гемостаз, пролабування супраселярних цистерн.

Принципи та техніка маніпуляцій з пухлиною, на нейрохірургічній стадії практично не відрізняються, відмінністю є більш широкий кут огляду при ендоскопії та можливість постійно змінювати кути хірургічної атаки. Перевагою ж мікрохірургії є реальне трьохвимірне зображення та більш тонкі та швидкі маніпуляції. Важливим є соціоекономічний і деонтологічний аспект: трансназальна мікрохірургія – це «хірургія одного хірурга».

4.6.2. Розширені ендоскопічні трансназальні втручання при гормонально-неактивних аденом гіпофіза

В цілому ряді наших випадків поширення ГНАГ вимагало планування оперативного втручання з розширеним коридором хірургічної атаки. В супраантеселярному, ретроінфраселярному, або параселярному напрямках, що виконувалось загалом в 42 операціях, проведених ендоскопічно (7,8% всіх трансназальних операцій, 43,3% повністю ендоскопічних операцій). І хоча розширення доступу вверх та донизу від ТС виконували і мікрохірургічно, і у випадках ендоскопічної асистенції, повноцінне розширення трансназального доступу в сторони від орієнтирів середньої лінії та ТС можливе було тільки при умові проведення повного бінострального ендоскопічного втручання.

1. Транстуберкулярний — транспланум доступ, 31 випадок (31,9% трансназальних ендоскопій). Застосовувався при значному супраселярному поширенні пухлини, базальному антеселярному поширенні на пагорбок ТС та при незміненому ТС. Необхідним було формування основного хірургічного коридору спереду і зверху від ТС, а саме в області пагорбка та площадки основної кістки.

Методика виконання. Після проведення адреналізації слизової носових ходів ми проводили латералізацію середньої носової раковини з обох боків. При деяких анатомічних варіантах гіпертрофованої середньої носової раковини ми виконували часткову резекцію середньої носової

раковини. Потім виконували резекцію верхніх носових раковин. Доступ мав такі ж саме орієнтири на гребінець пазухи та остіуми пазухи основної кістки. Після утворення сполучення між носовими ходами лівої та правою половиною, дреллю або кусачками виконували резекцію гребінця основної кістки. Далі розширювали сфенотомію кусачками. Далі ми виконували видалення всієї слизової основної пазухи та септ в ній. Видалення слизової бажано проводити обережно єдиним блоком. Не надриваючи та не залишаючи фрагменти слизової в латеральних відділах пазухи. Після цього, залежно від анатомічного варіанту пневматизації пазухи, візуалізували основні анатомічні орієнтири: пагорбки сонних артерій, ТС, лінію переходу на пагорбок ТС, оптокаротидні кармани з обох боків, канали зорових нервів, а інколи хіазмальну борозду. Розібравшись в анатомічних орієнтирах, приступали до трепанації дна та передньої стінки ТС. Потім переходили до краніотомії в області пагорбка та задніх відділів площадки основної кістки. При роботі на пагорбку ТС та площадці бажано зменшити товщину кістки алмазним бором, а вже потім переходити до підкусування кусачками. Слід пам'ятати, що верхній міжкавернозний синус (МКС) досить легко пошкодити ще на екстрадуральному етапі. Розміри кісткового вікна визначались індивідуально згідно до розмірів та конфігурації ПГ. Розріз ТМО починали з невеликих горизонтальних розрізів по середній лінії вище і нижче МКС. Потім коагулювали та пересікали верхній МКС вертикально. Далі з цієї точки продовжували Х-подібний розріз ТМО. Листки ТМО розводили в сторони, вгору та вниз. Транстуберкулярний доступ мав особливості для ГНАГ. При ньому завжди слід починати вхід до порожнини черепа з ТС, щоб зразу оцінити консистенцію пухлини, її куретабельність. Тільки після видалення ендоеваскулярної частини пухлини можливий вхід до супраселлярних просторів. На нашу думку, це має певний вплив на кровоточивість пухлини при подальшому видаленні та більш пізній появі ліквору в рані.

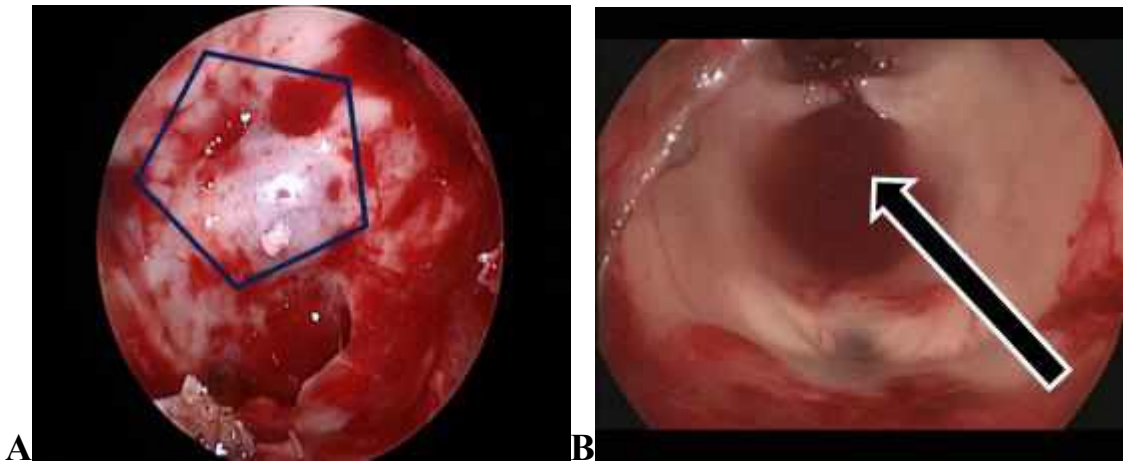


Рис. 4.6.2.1. Особливості напрямку хірургічної атаки при транстуберкулярному доступі. Етапи видалення ГНАГ, що поширюється в III шлуночок транстуберкулярним ендоскопічним розширеним доступом. А — планування кісткового вікна, яке має включати ТС та частину пагорбка. В — ревізія порожнини III шлуночка після видалення пухлини — хірургічна траєкторія в напрямку водопроводу.

2. **Латеральний розширений доступ. Трансптерігоїдальний доступ, 11 випадків (11,3% трансназальних ендоскопій).** Латералізація трансфеноїдального ендоскопічного доступу в певний бік від середньої лінії має бути чітко спланована та відповідати задачам хірургічного втручання. На нашу думку, при ГНАГ видалення інтракавернозних частин пухлини може бути виправдане лише у випадку агресивної поведінки, швидкого росту пухлини та наявності неврологічної симптоматики ураження КС. Ендоскопічний доступ до основної пазухи технічно виконувався так, як і при стандартному ендоскопічному доступі. Лише з умовою обов'язкової резекції середньої раковини на стороні доступу. Ми відкривали і розширювали отвір гайморової пазухи, поєднуючи медіальну частину гайморової пазухи, основну пазуху між собою. Далі, по методиці, запропонованій А. Kassam [140], D. Prevedello та R. Carrau [108], знаходили Відієв нерв (nerve of the pterygoid canal, Vidian nerve), і по ходу його каналу рухались в напрямку КС, застосовуючи алмазні бори 2 та 3 мм. Виконували трепанацію кістки дна борозни ВСА в області її переднього коліна.

Застосування латерального доступу давало можливість візуалізувати проекцію інтракавернозної частини ВСА та параклівальні відділи ВСА. Краніотомію розширювали на сторону доступу та до ТС, повністю скелетуючи передню стінку КС, який є значно збільшений, заповнений пухлиною. В цих випадках також видалення починали з ендоселярної частини пухлини. Це дає змогу уявити її консистенцію. Потім видаляли інші напрямки екстраселярного поширення ГНАГ, крім КС. Після проміжного гемостазу переходили до розрізу ТМО над КС. При залозистому характері пухлини кюретаж та обережна аспірація пухлини навколо інтракавернозної частини пухлини є можливою та виправданою. При фіброзному та щільному характері пухлини в КС слід обмежитись максимально можливою кістковою декомпресією КС, та, можливо, розрізом ТМО по його передній поверхні. Контроль положення ВСА тільки по кістковим анатомічним орієнтирам у випадку ГНАГ (як при іншій пухлинній патології) недостатній, необхідно використовувати нейронавігацію й\або інтраопераційний УЗДГ-датчик (4 спостереження).

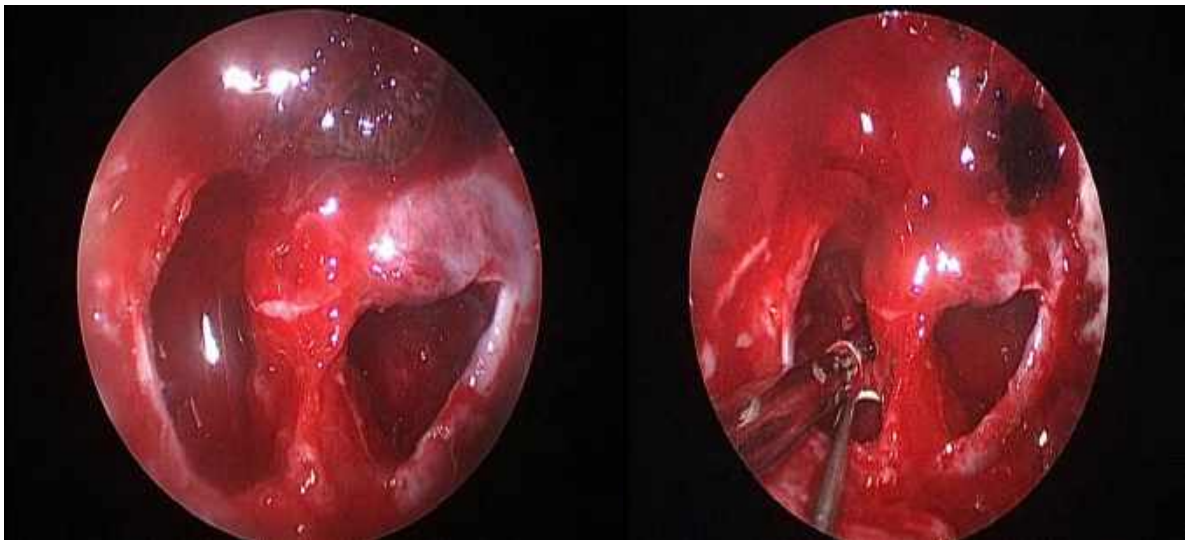


Рис. 4.6.2.2. Етапи видалення ГНАГ латеральним ендоскопічним розширеним доступом. Трасптерігоїдальний доступ. Виділення інтракавернозного відділу правої ВСА, видалення пухлини з КС, в тому числі — із латеральних від ВСА відділів.

Видалення щільної ГНАГ із КС ми вважаємо недоцільним через значне збільшення ризику пошкодження стінки ВСА при диссекції пухлини (що і відбулось в 1 спостереженні) або сліпого тракційного ушкодження окорухових нервів в латеральних відділах КС (2 випадки).

4.6.3. Методики зовнішнього люмбального дренивання. Пластика ліквореї та реконструкція операційних дефектів основи черепа при трансназальних операціях

Як для мікрохірургічних, так і для ендоскопічних трансназальних втручань ми широко використовували методику люмбального дренивання під час операції. Ми застосували методику активного люмбального дренивання під час 49 трансназальних операцій з приводу екстраселярних макроадемом (10,9% від n=449), при 28 мікрохірургічних та 21 ендоскопічних втручаннях. Обирались ГНАГ із значним супраселярним компонентом (Ясаргіл Шв, але тип I за нашою класифікацією, вертикальний розмір АГ складав 37 ± 8 мм за даними МРТ). Встановлення люмбального дренажу та підключення системи до інфузомату проводили безпосередньо перед операцією.

Протягом доступу та видалення основної частини пухлини поступово за допомогою інфузомату виводили 50–120 мл ліквору протягом години, а під час екстракапсулярного виділення супраселярної частини повертали 30–60 мл ліквору. Ми не використовували теплий фізрозчин для інтратекального введення, щоб не розгерметизувати систему, а потреби у зворотній ірігації не було. Запланованого тотального видалення досягнуто в 41 (83,7%) випадку, а рівень значної інтраопераційної ліквореї становив 18,4%. Лише у 2 (4,1%) з цих пацієнтів була лікворея в післяопераційному періоді, що вимагало тривалого зовнішнього люмбального дренивання.

Особливості застосування методик зовнішнього люмбального дренивання. Ми наполягаємо на тому, що тільки використання спеціальних

силіконових люмбальних дренажів, а не капілярних наборів для епідуральної анестезії, робить можливим ефективний контроль за ВЧТ під час операції. І хоча простий доступ до люмбального мішку відомий з самого початку нейрохірургічних втручань, активне використання корекції ВЧТ через люмбальний канал використовується в світі не так давно. Хотілося б відзначити, що хронічне люмбальне дренування капілярними системами поширене для лікування черепно-мозкової травми, субарахноїдальних крововиливів, назальної ліквореї. В-основному, застосовують спосіб зовнішнього люмбального дренування по G. Vourc'h і G. McCoу [12]. Для цього використовують капілярний катетер для перидуральної анестезії калібром 19g який вводять в спинно-мозкової канал на рівні L3-L4 з допомогою голки Tuohi. Катетер з'єднують з закритим ліквороприємником, а кількість витікаючої рідини регулюють висотою положення резервуара. Перевагою використання капіляра малого діаметра є відсутність зворотного потоку ліквору, що, тим самим, зменшує можливість запальних ускладнень. Таку методику ми застосовували у 78 (12,6%) пацієнтів в післяопераційному періоді. Однак, такий тип поступової тривалої евакуації СМЖ не може істотно і швидко впливати на кількість ліквору під час операції. Широко поширена помилка у вітчизняній нейрохірургічній практиці полягає в тому, що коли обговорюється питання постановки люмбального дренажу на час операції, у нас мають на увазі саме капілярну систему для перидуральної анестезії, хоча вищевказана методика в світі мало використовується. Таким чином, коли в сучасній світовій літературі говорять про постановку люмбального дренажу на час операції, йдеться тільки про так зване «high-flow» люмбальне дренування. І оскільки цей термін не має поки аналогів у вітчизняній літературі, тут і далі ми будемо називати це «активним» люмбальним дренуванням, підкреслюючи здатність даної методики як швидко знижувати, так і підвищувати, залежно від інтраопераційних потреб, тиск в ліквороносних шляхах .

Для проведення подібного дренивання, до операції в положенні пацієнта на боці в проміжку L3-L4 встановлювався спеціальний силіконовий дренаж внутрішнім перетином 0,7–0,9 мм. Нами використовувалися стандартні набори для люмбального дренивання виробників Codman, Medtronic, Sophysa (рис 4.6.1.3).

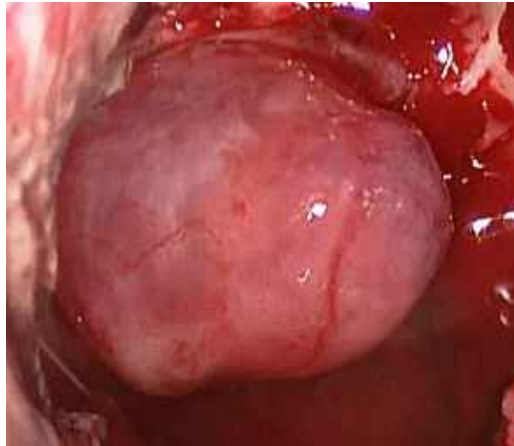


Рис. 4.6.1.3. Постановка люмбального дренажу перед операцією.

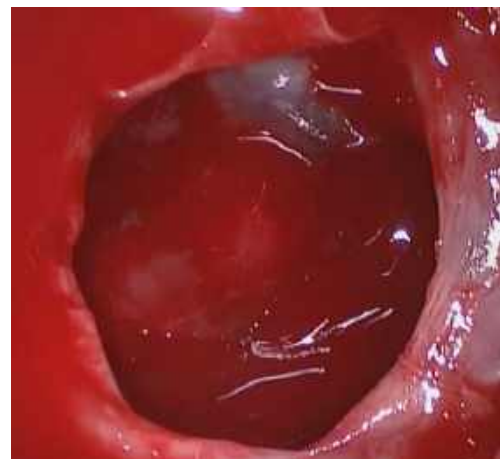
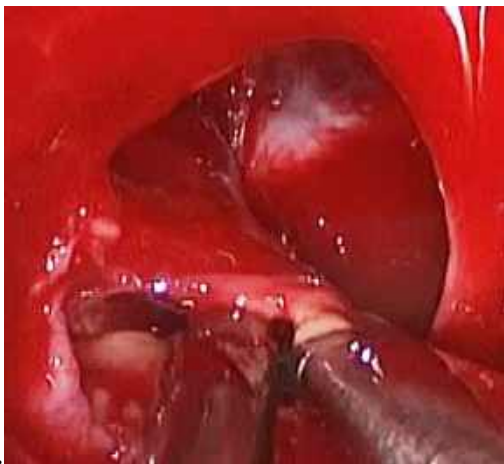
Кінець дренажу стерильно і герметично з'єднувався за допомогою подовжувача зі шприцом для інфузомата. На етапі доступу та видалення нижніх відділів пухлини в шприці форсовано створювався негативний тиск, що призводило до поступової евакуації ліквору в обсязі 50–120 мл протягом перших 1–1,5 год втручання. Після візуалізації супраселлярних цистерн і часткового заповнення ними порожнини видалення, виникала необхідність у подальшій евакуації СМЖ або в підвищенні ВЧТ шляхом повернення ліквору з шприца в канал, при необхідності опущення верхнього полюсу пухлини в сворену порожнину видалення. При виникненні інтраопераційної ліквореї або проведенні розширеного трансфеноїдального втручання з свідомим розкриттям супраселлярних цистерн до створення негативного тиску в дренажі поверталися тільки на етапі проведення багатополосової пластики дефекту в кінці операції. Необхідності в промиванні через дренаж

при субарахноїдальному крововиливі, джерело якого не контролювався, в даних спостереженнях не було.

Активна корекція ВЧТ виявилася ефективною у всіх зазначених випадках ГНАГ, оскільки допомагала підвищити радикальність втручання. Запланованого тотального видалення досягнуто в 41 випадку (83,7 %). Це досягалося тим, що у випадках супраселлярних ГНАГ, виникав момент значного пролабування супраселлярних цистерн в порожнину видалення або навіть в кісткове вікно в ТС (рис. 4.6.1.4 -А), що заважає маніпулюванню із залишками пухлини і підвищує ризик травматизації супраселлярних цистерн. Після швидкої додаткової евакуації ліквору ми отримували можливість ревізувати порожнину видалення (рис. 4.6.1.5 б).



А.



Б.

Рис. 4.6.1.4. А.-Пролабування супраселлярних цистерн в порожнину видалення ендосупраселлярної АГ. Пролапс в кісткове вікно в ТС. Б.- Доступ до порожнини видалення АГ після активного виведення 50–60 мл ліквору через активний люмбальний дренаж. Видалення залишків пухлини (зліва) і ревізія порожнини ТС.

Після видалення залишків пухлини, ревізії порожнини сідла, візуалізації гіпофіза і його стебла наступав етап виконання реконструкції дна ТС або, при наявності ліквору в рані, — проведення пластики ліквореї. Для проведення пластики в умовах великого обсягу видалення необхідно підвищити ВЧТ шляхом повернення 30-60 мл ліквору. Це дозволяло чітко фіксувати пластичний матеріал в просторі між супраселлярними цистернами і листком ТМО на вході в ТС. Також, підвищення ВЧТ при проведенні пластики дозволяє запобігти «перезаповненню» порожнини видалення пластичним матеріалом («overpacking»), що слід вважати ускладненням трансназального втручання, що призводило до необхідності реоперації при погіршенні зору в 4 випадках трансназальних операцій. Один з них представлено на Рис. 4.6.1.5.

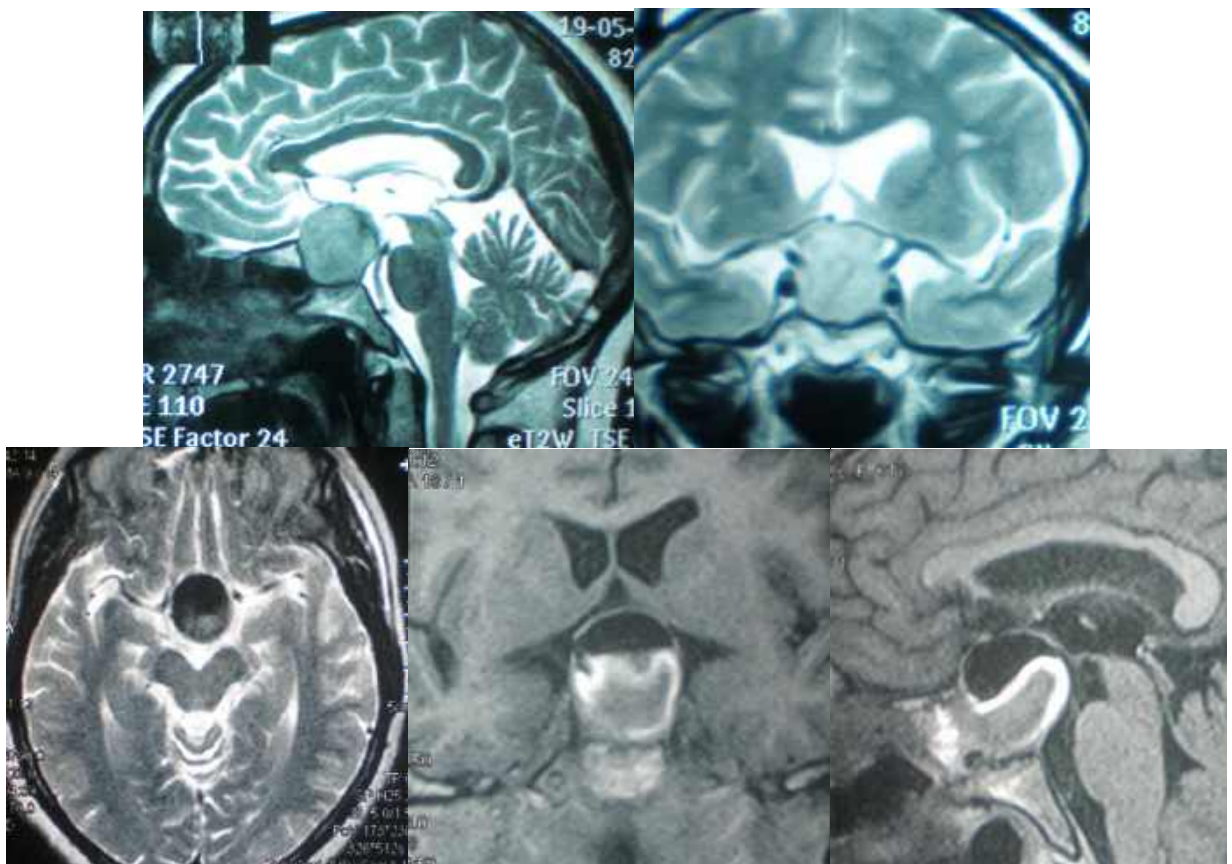


Рис. 4.6.1.5. Спостереження №361, історія хвороби №142673, пацієнтка М-на, 61 рік. МРТ до і після тотального видалення ГНАГ. Феномен “overpacking” — збереження компресії оптохіазмального комплексу пластичним матеріалом (жирова тканина).

Для операцій, коли пухлина активно руйнує нормальні взаємини твердої і арахноїдальної оболонок в селярній області напрямок хірургічної роботи відразу поширюється в субарахноїдальний простір і видалення пухлини проводиться в умовах відкритих лікворних просторів. Для всіх цих ситуацій безпосередня аспірація ліквору з операційної рани мала більше значення, ніж тиск в дренажі. Тому на етапах доступу і видалення в цих випадках ми не створювали негативного тиску в шприці і не аспірували ліквор через дренаж. Тим ні менш, ми вважаємо, що встановлений люмбальний дренаж з великим об'ємом зовнішнього дренивання доцільний з моменту проведення пластики до перших двох-трьох діб після операції.

Ми проаналізували кількість інтраопераційних лікворей, пов'язаних з радикальним видаленням (умовно-ятрогенні лікворей) в даній групі пацієнтів і порівняли їх з групою операцій, проведених в тому ж обсязі, але без люмбального дренивання. У досліджуваній групі було отримано тільки 18 значних дефектів супраселярних цистерн, і то внаслідок прагнення більш радикального видалення залишків капсули пухлини, які контактували зі стеблом гіпофіза, тобто інтраопераційна лікворея спостерігалася в 36,6% втручань, при цьому впливала на подальше видалення через зниження ВЧТ у 18,3%. В групі ГНАГ із значним супраселярним компонентом (Ясаргіл Шв) без інтраопераційного люмбального дренивання — 56,8%). Загальний рівень виявленої інтраопераційної лікворей при ГНАГ склав 32,8%, див.нижче.

Складним питанням є оцінка пневмоцефалії як ускладнення люмбального дренивання. Сліди повітря в підпавутинних просторах на післяопераційних КТ і МРТ можна виявити практично у всіх пацієнтів із інтраопераційною ліквореєю. У 37 (6,5%) пацієнтів спостерігалась значна пневмоцефалія над лобними полюсами та у шлуночкової системі ГМ, але без істотних клінічних проявів в післяопераційному періоді. У 3 пацієнтів з ГНАГ спостерігалася напружена пневмоцефалія, що мала виражені клінічні прояви. Ми пов'язуємо це з порівняно більшою евакуацією СМЖ на етапі

тривалої пластики дефекту супраселлярних цистерн. У всіх цих пацієнтів тривалість ендоскопічного втручання перевищувала 3,5 год.

Дані наших спостережень підтверджують, що пневмоцефалія ускладнює перебіг післяопераційного періоду, у всіх хворих супроводжується вираженою цефалгією і вимагає більшого обсягу інфузійної та антибіотикотерапії у зв'язку із ризиком розвитку запальних ускладнень. При значній кількості повітря та при напруженому характері пневмоцефалії, її слід вважати небезпечним для життя пацієнта ускладненням (рис. 4.6.1.6).

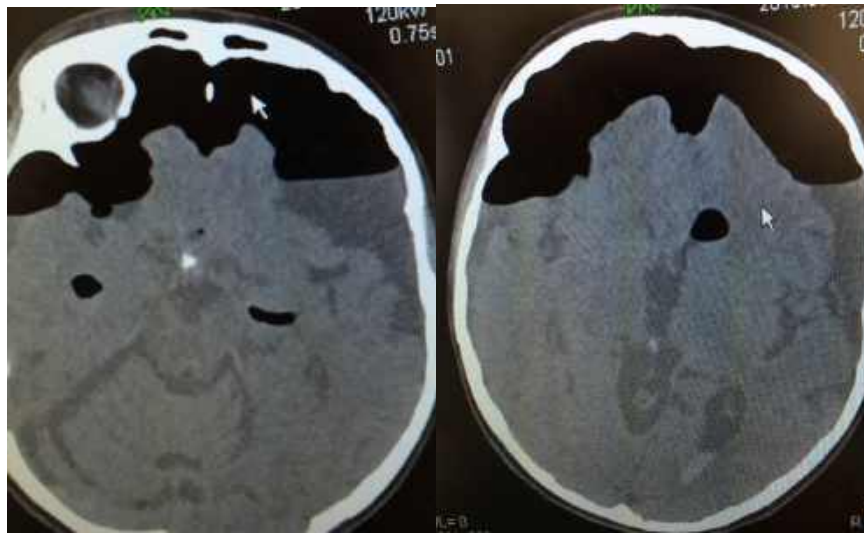


Рис. 4.6.1.6. Ускладнення після тотального ендоскопічного видалення велетенської АГ. Напружена пневмоцефалію. Колапс мозку.

Трансназальне втручання з приводу великих ендосупраселлярних і гігантських ГНАГ можуть з меншим ризиком травматизації супраселлярних цистерн при використанні інтраопераційного активного люмбального дренивання. Її роль при розширених трансфеноїдальних втручаннях вимагає подальших досліджень в залежності від варіантів пластики.

Всі хірургічні втручання, що виконуються трансфеноїдально, мають бути повністю технологічно та матеріально забезпечені для виконання ефективної пластики інтраопераційної ліквореї.

Загалом, при виявленні інтраопераційної ліквореї будь-якої інтенсивності, яка була більш характерною для випадків радикальних

екстракапсулярних видалень ГНАГ та розширених ендоскопічних втручань, ретельну пластику проводили завжди (загалом — у 176 випадках, 32,8% трансназальних операцій).

І якщо при первинних операціях лікворея виникала переважно наприкінці видалення, то при продовженому рості лікворею отримували раніше, інколи на етапі диссекції входу до ТС. Загалом інтраопераційну лікворею фіксували частіше при повторних втручаннях, ніж при первинних (47,2 проти 25,9%).

Ми надавали перевагу багатошаровій техніці виконання останньої із застосуванням аутологічних матеріалів: жирової тканини, широкої фасції стегна, кісткових та хрящових фрагментів носової перетинки пацієнта. При всіх ендоскопічних втручаннях намагались створити назосептальний клапоть достатніх розмірів, який в кінці втручання розвертали окістяною стороною до кісток основи черепа та рівномірно вистеляли його над проведеною багатошаровою пластикою. Для фіксації зазначених аутологічних шарів пластики рекомендуємо застосовувати двокомпонентний фібриновий клей або аутологічний фібриновий клей. Штучні герметизуючі суміші можна застосовувати лише як найбільш зовнішній шар пластики, тобто при фіксації назосептального клаптя. В групі трансназальних втручань з пластикою аутологічним фібрином за технологією Vivostat (n=46) доведена безпечність його застосування: випадків відторгнення, місцевих реакцій не було, що підтверджено даними післяопераційних ендоскопічних риноскопій.

При всіх варіантах виконання пластики входу до ТС, де не було впевненості у герметичності закриття після евакуації значної кількості СМЖ, а також при спрощених варіантах пластики, до яких ми відносили використання штучних імплантів ТМО, Tahocomb і методику “Gasket-Seal” (Рис. 4.6.2.3) застосування фібринового клею було необхідним.

На відміну від штучних герметизуючих композицій, можливим було застосування назосептальних клаптів над шарами фібринового клею. Ефективність фіксації всіх шарів пластичного матеріалу, в тому числі і

розташованих інтрадурально, доведено зниженням рівня післяопераційної ліквореї в зазначеній групі найбільш складних трансназальних втручань до 4,3% (спостерігалась лише у 2 із 46 випадків).

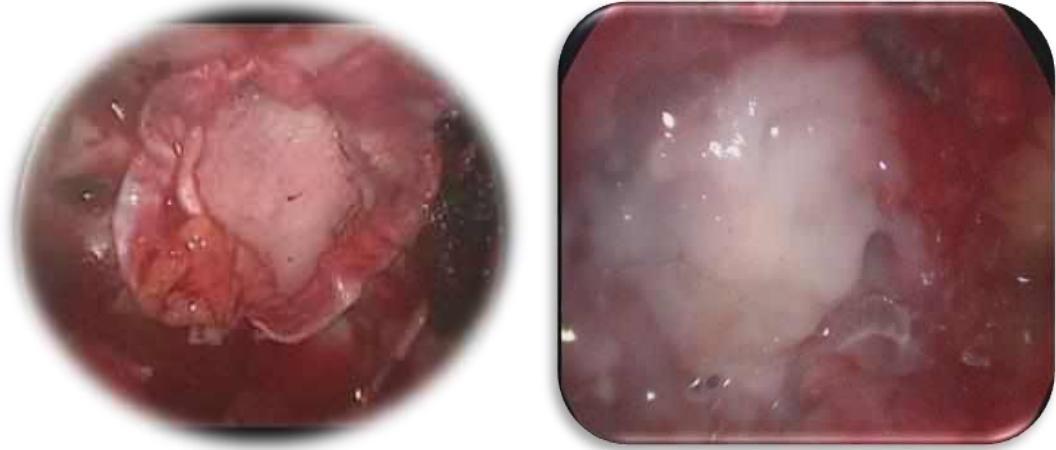


Рис. 4.6.2.3. Нанесення аутологічного фібринового клею за технологією Vivostat поверх багатошарової реконструкції входу до ТС методикою “Gasket-Seal”(широка фасція стегна, фіксована у кістковому вікні фрагментом носової перетинки.)

Незважаючи на ретельну пластику, післяопераційних ліквореї було загалом було 35 (6,2%). Ці випадки вимагали посилення антибіотикотерапії, люмбальне дронування, розвантажувальні люмбальні пункції, подовження післяопераційного перебування в стаціонарі. Серед первинних назальних операцій їх було 26 (6,1%), серед повторних — 9 (6,3%). Для випадків продовженого росту важливими причинами ліквореї є технічні складності диссекції та співставлення рубцево змінених тканин та неможливість створення повноцінного назосептального клаптя. Втім, головною причиною розвитку післяопераційної ліквореї ми вважаємо розвиток запальних ускладнень в області пластики, менінгіту, менінгоенцефаліту, що призводить як до підвищення ВЧТ, так і до відторгнення пластичного матеріалу (див. нижче, «ускладнення»). Отже, слід зважати на залежність між рівнем післяопераційної назальної ліквореї, виникненням менінгітів в стаціонарі та, кінцево, розвитком тяжких ускладнень та летальності. Навіть при вдалій

медикаментозній санації СМЖ, у частини хворих необхідно проводити повторну пластику ліквореї.

4.6.4. Транскраніальні операції з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза

В транскраніальній хірургії АГ ми використовували субфронтальний (15, включно з варіантами «кейхол»-ендоскопії), латеральний супраорбітальний (6), птеріональний (3), і фронто-темпоро-орбіто-зігоматичний (2) підходи.

Нами надається перевага односторонньому субфронтальному та латеральному супраорбітальному із мінімізованою краніотомією та ендоскопічною асистенцією, які разом склали 80,1% транскраніальних втручань при ГНАГ (21 операція). Незважаючи на певні недоліки (необхідність відкривання лобової пазухи), такі передні та передньо-бокові доступи до селярної ділянки дозволяють хірургові легко орієнтуватися в операційному полі, при правильному «базальному» виконанні є можливість широкого огляду супраселярної ділянки при мінімальному ризику ушкодження зорових нервів і ВСА, дозволяє ефективно працювати з ГНАГ. Не слід також забувати і про такі переваги одностороннього субфронтального доступу як менша травматичність в порівнянні з двобічним субфронтальним; скорочення тривалості операції; збереження неушкодженим верхнього сагітального синуса, важливого венозного колектора, перев'язка якого може приводити до грубих гемодинамічних змін в головному мозку. Також в більшості випадків зберігалась нюхова функція. Протипоказами до застосування субфронтального доступу при АГ може бути передній варіант розташування хіазми, відносним — наявність запалення лобових пазух. При латеральному супраорбітальному доступі була можливість диссекції сільвієвої щілини, при субфронтальному – ні, що було найголовнішим при виборі між ними.

Субфронтальний підхід. Хворий знаходився на операційному столі, головний кінець якого дещо припіднятий, в положенні лежачи на спині, шия пацієнта дещо розігнута. Таке положення забезпечувало відходження лобової долі від основи черепа за рахунок її власної ваги під дією гравітації, що зменшувало необхідність активної тракції мозку і, відповідно, знижувало його травматизацію під час операції. З метою зниження травматичності субфронтального підходу і скорочення тривалості операції, ми часто застосовували розріз шкіри по зголеній брові. Він починався від скулового паростка лобової кістки і закінчувався на середній лінії. Як показав досвід, такого розтину шкіри достатньо, щоб сформувати кісткову латку адекватних розмірів. Розрізові шкіри завжди передувала її інфільтративна анестезія 0,5% розчином новокаїну, яка доповнює загальне знеболення, потрібна для запобігання можливих небажаних вегетативних реакцій організму хворого на хірургічну травму під час операції.

Формували кісткову латку 5 см шириною і 3 см заввишки. Для «кейхол» - ендоскопії кісткове вікно могло бути меншим, що вирішували під час переопераційного планування. Для зменшення травматизації мозку під час втручання нижня межа трепанаційного отвору повинна бути максимально наближена до даху очниці. Базальний фрезьовий отвір накладали на скуловому паростку лобової кістки (перехідна точка), з якої утворювали латку краніотомом. В наших випадках лобова пазуха виявлялася відкритою, але ми прагнули зберегти неушкодженою слизову оболонку синуса, скелетувати її та низвести в порожнину пазухи. Після формування і підняття кісткової латки, ТМО розсікалася U-подібним розтином, який повернутий основою до даху очниці. Ми віддавали перевагу аспірації ліквору безпосередньо з базальних цистерн мікроаспіратором. По мірі аспірації ліквору шпатель просували в глибину до рівня краю крила клиноподібної кістки, а потім поступово зміщували в медіальному напрямку вздовж даху очниці. Знаходили нюховий тракт, який є важливим орієнтиром, адже його проксимальна ділянка прилягає до зорового нерва. Після візуалізації

пухлини, зорових нервів та хіазми встановлювали ретрактор, при чому використовували його тільки як утримувач шпателя, що захищає мозок від можливого пошкодження під час операції, а не для активної тракції лобової долі мозку. Розміщення ретрактора вздовж серповидного паростка забезпечувало прямий огляд хіазми. Капсулу пухлини пальпували тупим зондом, потім пунктували як з діагностичною метою, так і для виведення рідкого компоненту пухлини. Павутинна оболонка, що прилягала до пухлини, часто була ущільненою, мала множинні перетяжки, переплетені з дрібними судинами перихіазмального артеріального сплетіння, які намагалися не ушкоджувати. Напружена дуральна мембрана була гладкою, напруженою. На її поверхні визначалися звиті артеріальні і венозні судини, які коагулювали тільки на ділянці капсули, де проводили її розтин. В діафрагмі сідла, між зоровими нервами, гострим шляхом утворювали вікно, розміри якого залежали від об'єму пухлини, положення зорових нервів і хіазми. Тканина пухлини видалялася частинами за допомогою біоптора, кюреток, аспіратора.

Залозистий характер аденоми або зменшення щільності пухлини та руйнування її структури внаслідок крововиливів та некрозів (ГА), технічно полегшує видалення АГ та, практично, не вимагає застосування гострого інструменту і форсованих тракцій певних ділянок пухлини. Спочатку видаляли тканину з центральної ділянки новоутворення і з ТС. Потім, аденома видалялася від медіальних стінок КС та в ділянці дна гіпофізарної ямки. На цьому етапі застосовували кюретки та зігнуте під кутом дзеркало для огляду ділянок, недосяжних для прямого огляду. Низведені супраселярні частини пухлини видалялися тільки під прямим візуальним контролем, будь-які тракції супраселярних частин пухлини не проводили. При чіткій візуалізації стебла та залишків гіпофіза було можливим видаляти і капсулу ГНАГ, що, однак є практично неможливим при транскраніальних доступах. При екстракапсулярному виділенні від КС та при повному ендоканулярному видаленні потреби в тривалих заходах гемостазу не було. Контроль гемостазу

здійснювали при заповненні рани фізіологічним розчином. Потреби у застосуванні будь-яких дренажних систем після видалення АГ в наших спостереженнях не було. Для попередження післяопераційної назальної ліквореї (через лобову пазуху) зашивали ТМО герметично атравматичним матеріалом. Пластику лобової пазухи виконували окістям хворого на ніжці, фіксуючи краї медичним клеєм. Після фіксації кісткової латки, пошарово зашивали м'яких тканини, на шкіру накладали косметичні шви.

При базальних передньо – бокових доступах до ГНАГ (латеральний супраорбітальний, птеріональний), ми застосовували диссекцією сільвієвої щілини, що створювало достатню можливість працювати з пухлиною не тільки в проміжку між зоровими нервами, але й з оптокаротидного трикутника (рис. 4.6.3.1.А) та над хіазмою через кінцеву пластинку (рис. 4.6.3.1.В).



Рис. 4.6.3.1. Етапи видалення ГНАГ латеральним супраорбітальним доступом. А — видалення з правого оптокаротидного трикутника. В — видалення із супрахіазмального вікна, через *Lamina terminalis*.

ФТОЗ обирали при велетенських багато вузлових ГНАГ, коли була необхідність декомпресії каналів зорових нервів, поєднання декількох кутів хірургічної атаки, виділення судин артеріального кола.

4.7. Комплексна оцінка радикальності видалення гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Наші дослідження капсули АГ та характеристик інвазивності ГНАГ підтвердили, що капсула ГНАГ є фактично «псевдокапсулою», тобто перерозтягнутим зміненим гіпофізом. Також було показано, що капсула не тільки містить в собі велику кількість клітин АГ, але й є невід'ємною складовою росту пухлини. Критерій видалення з капсулою, на основі якого побудовано подальший розподіл ГНАГ, є на нашу думку принципово важливим для планування радикальності оперативного втручання. Традиційна оцінка видалення пухлини за ознаками: тотальне, субтотальне, часткове є для АГ не зовсім точною. Досить об'єктивним критерієм є констатація 4 ступеню інвазії за КС по Кносп. В усіх випадках 4 ступеня радикальне видалення є неможливим через втрату псевдо капсули, як площини хірургічної дисекції в КС — венозні простори КС повністю інфільтровані клітинами пухлини і говорити про радикальність в цих випадках неможливо навіть при вході в порожнину КС за допомогою розширених ендоназальних втручань. Це ж стосується і формування інших позакапсульних вузлів пухлини. Таким чином, з усього спектру термінів, які характеризують видалення АГ (тотальне, субтотальне, ендокапсулярне, повне, часткове) слід виділити тільки один радикальний варіант, який включає видалення всіх елементів пухлини та її капсули з інтра- та післяопераційним підтвердженням. Таким чином, за об'ємом видалення ми використовували такі терміни:

1. Радикальне видалення — тотальне видалення, з капсулою;
2. Ендокапсулярне видалення (Повне видалення залозистої тканини АГ без капсули) — інколи такий варіант також називають «тотальним»;
3. Субтотальне, видалено більше 85% пухлини;
4. Парціальне, або часткове, — видалено менше 85% АГ
5. Біопсія.

Розподіл наших спостережень був наступний (табл. 4.7.1).

Таблиця 4.7.1

Радикальність видалення при первинній хірургії ГНАГ та при повторних випадках

Об'єм видалення ГНАГ	У підгрупі первинних втручань (n=420)		У підгрупі повторних втручань (n=142)		Загальна кількість хворих	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Радикальне видалення	167	39,7*	21	14,7*	188	33,4±2,0
Ендокапсулярне видалення	126	30,0	39	27,5	165	29,4±1,9
Субтотальне	47	11,2*	32	22,5*	73	13,0±1,4
Часткове	80	19,0*	56	39,4*	136	24,2±1,8

Примітка. * — ($p < 0,05$ для ознак радикального, субтотального та часткового видалення при порівнянні підгруп первинних та повторних хірургічних втручань). 1 розширена біопсія ГНАГ у первинного пацієнта включена до групи часткового видалення.

Як ми бачимо, об'єм видалення ГНАГ значно знижується при продовженому рості пухлини. Ми проаналізували дані медичної документації та відеореєстрації (при наявності) та морфологічних досліджень 142 повторних випадків ГНАГ та 18 повторних випадків, зафіксованих в основній групі після первинних та повторних втручань 2011-2015 рр. (разом 160 спостережень). Ми навмисно не розподіляли їх на «продовжений ріст» (збільшення резидуальних частин пухлини або виявлення подальшої пухлинної прогресії по даним нейровізуалізації) та «рецидив» (повернення симптомів захворювання), оскільки такий розподіл є занадто умовним, не достатньо враховує пухлинну прогресію малосимптомних та безсимптомних ГНАГ, і, зрештою, в світі не застосовується. Можемо констатувати, що 143 випадки продовженого росту ГНАГ (89,4%) спостерігались після ендокапсулярних, субтотальних та часткових (нерадикальних) видалень АГ і лише 17 (10,6) після радикальних операцій, коли на нейровізуалізуючих обстеженнях не було виявлено резидуальних елементів АГ та/або капсули після операції, ($p < 0,05$).

Отже, радикальним ми вважали тільки видалення пухлини з усіма

елементами капсули («псевдокапсули» АГ), а подальші морфологічні дослідження підтвердили провідну роль останньої в рецидивуванні ГНАГ.

Ми проаналізували наші спостереження з точки зору передопераційного прогнозування радикальності видалення пухлини і оцінили їх з точки зору існуючих клініко-інструментальних класифікацій. Виявилось, що більшість класифікаційних підходів не враховує формування тактики оперативного втручання, тобто виправданість, можливість та фактичне досягнення дійсно радикального видалення пухлини. Згідно оцінки радикальності хірургічного лікування ми розподіляли випадки ГНАГ на три клініко-хірургічні групи — табл. 4.7.2.

Таблиця 4.7.2

Класифікація ГНАГ. Розподіл за можливою радикальністю видалення

Клініко-хірургічні варіанти ГНАГ за можливою радикальністю видалення		
	n	%
- група I — пухлини, що мають підлягати радикальному хірургічному лікуванню (тотальному видаленню з капсулою). Це АГ будь-яких розмірів, які мають ознаки інкапсульованого утворення, чітко відмежованого від оточуючих структур	248	44,1
- група II — група із частково обмеженою радикальністю втручання. Пухлини з виразною капсулою, які підлягають хірургічному видаленню ендокapsулярно чи субтотально. Випадки, коли радикальне видалення пухлини з капсулою неможливе та\або обґрунтовано не планується (випадки продовженого росту, вік пацієнта більше 60 років, підвищені соматичні ризики, тощо)	181	32,2
- група III — радикальне хірургічне лікування неможливе. Пухлина має ознаки інфільтративного росту, утворює "екстракапсулярні" вузли, має одночасне багатовузлове мультивекторне поширення з охопленням магістральних судин, 4 ст. інвазії до КС за Кносп. В структурі комплексного лікування має проводитись часткове видалення пухлини, спрямоване на усунення неврологічних симптомів захворювання, гістологічну верифікацію або паліативні (лікворощунтуючі) операції	133	23,7

За нашим класифікаційним підходом, тип I і II — це такі ГНАГ, при яких, незалежно від розмірів пухлини, на сучасному рівні нейрохірургії,

технічно можливо провести повне видалення пухлини (Кносп I-III, Ясаргіл I-IIIв). Але, розподіл між I та II групою слід проводити не по результатах фактичного видалення пухлини, а на стадії планування хірургічного втручання. Повинні бути враховані всі чинники ризику хірургічних ускладнень, можливий фіброзний варіант новоутворення, характер поширення до шлуночкової системи, тощо. Виділення нами I та II типу застосовувалось ще і з тої причини, що операції ендокapsулярного і так званого «екстракапсулярного», радикального видалення пухлини принципово різняться між собою. Практично всі «екстракапсулярні» видалення супроводжуються інтраопераційною ліквореєю, що потребує проведення ретельної пластики та збільшення тривалості операцій.

Натомість, тип III нашої класифікації відповідає ступеням Ясаргіл IIIс – IIIд та Кносп IV, де радикальне хірургічне лікування є неможливим, а також включає випадки продовженого росту, фіброзних ГНАГ великих розмірів із складними рубцевими змінами в дієнцефальній області та навколо судин переднього півкільця, де прагнути тотального чи субтотального видалення теж не треба. Віднесення до III типу підкреслює можливість лише обмеженого застосування хірургії і лише в структурі комплексного лікування.

Потенційно, група найбільш радикальної хірургії — це I тип ГНАГ за нашою класифікацією (n=248, 44,1%). Це були як невеликі ендоселярні пухлини, які видалялись селективно в межах ТС, так і велетенські пухлини, де повне видалення пухлини та капсули («псевдокапсули») було також можливим. Пухлини, з поширенням до шлуночкової системи з утворенням «безкапсульних» вузлів в порожнині III шлуночка також відносились до типу I, в цих випадках планували тотальне ендоскопічне видалення. Радикальне видалення з капсулою пухлини у пацієнтів з I типом ГНАГ з повним візуальним контролем залишків життєздатної тканини гіпофіза, що не призводить до функціональних порушень в його діяльності в післяопераційному періоді є оптимальним з прогностичної точки зору. Втім, така ситуація спостерігається лише при невеликих та неівазивних ГНАГ (рис. 4.7.1).

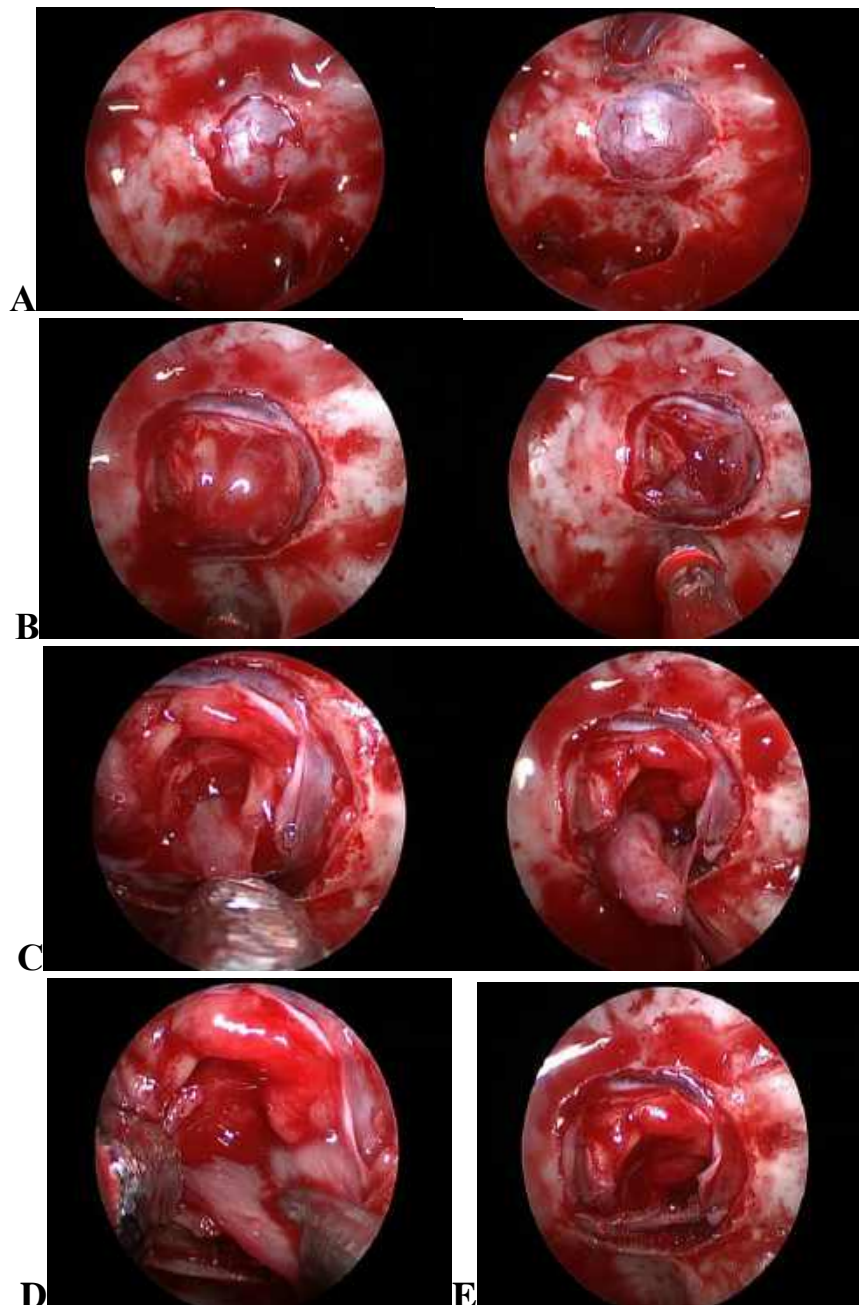


Рис. 4.7.1. Етапи селективного видалення ендоселярної ГНАГ стандартним біностральним трансназальним трансфеноїдальним ендоскопічним доступом А — краніотомія в ділянці незбільшеного ТС, В — подібний розріз ТМО та капсули пухлини видалення С — аспірація та кюретаж пухлини, D — видалення капсули, Е — гемостаз та ревізія гіпофіза.

Вказаний принцип розподілу є досить умовним, але його головною перевагою вважаємо диференційоване визначення мети хірургічного лікування ГНАГ. Звичайно, фактична радикальність хірургічних втручань була нижчою, ніж планувалось до операції згідно до типу ГНАГ. На це вплинули ряд об'єктивних (щільність пухлини, інтраопераційну ускладнення) або

суб'єктивних чинників (неправильна оцінка хірургом обсягу видалення). Збереження або відсутність візуального контролю за залишками здорової тканини гіпофіза та його стебла не впливало на визначення радикальності оперативних втручань. Звичайно, всі екстракапсулярні видалення несли в собі вищий ризик післяопераційних ендокринних розладів у вигляді гіпопітуїтаризму та нецукрового діабету. Зважений підхід між необхідністю радикального видалення та усвідомленням потенційної загрози збільшення частоти післяопераційних ускладнень застосовувався нами в усіх випадках ГНАГ групи 1–2, оскільки остаточне віднесення пацієнта до 1 (суперрадикальної групи) чи до 2 (менш радикальної) часто встановлювався безпосередньо перед операцією з урахуванням віку хворого, соматичного фону та фізичних характеристик пухлини. Варіанти співвідношень залишків гіпофіза та стебла після видалення ГНАГ представлено на рис. 4.7.2.

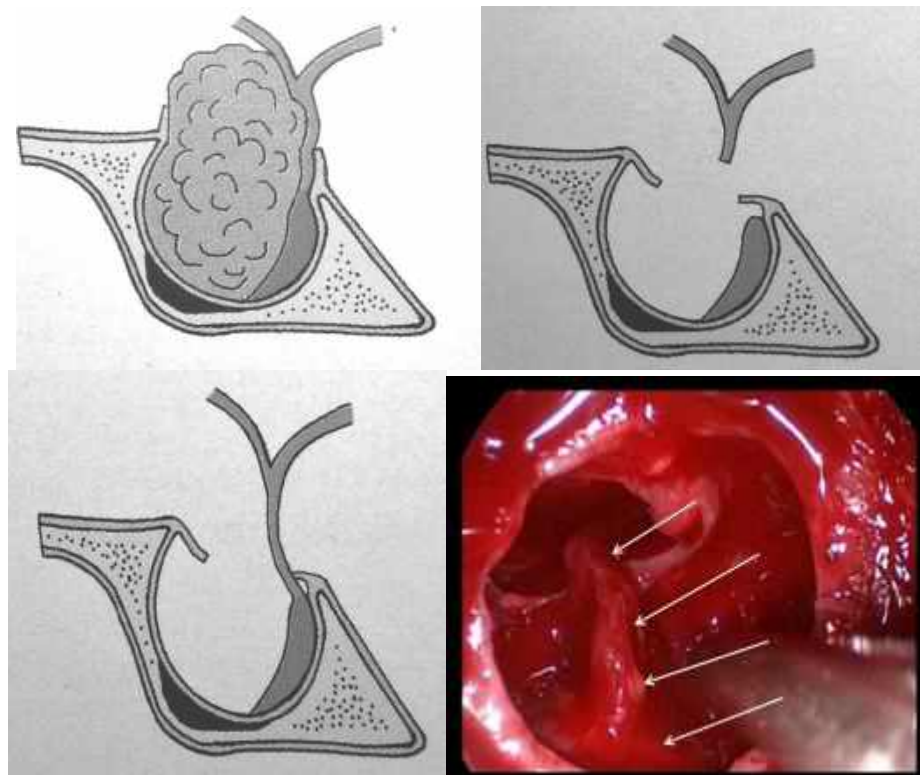


Рис. 4.7.2. Варіанти співвідношень залишків стебла гіпофіза та гіпофіза після радикального видалення ГНАГ(за Б. Кадашевим, 2009 [16] та ілюстрація збереженого стебла гіпофіза та самого гіпофіза з наших спостережень при тотальному ендоскопічному «екстракапсулярному» видалення ендосупраселлярної ГНАГ (спостереження №314).

4.8. Результати хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Поняття ефективності або ж якості хірургічного втручання є комплексним показником, який в нашому дослідженні включає в себе:

1. Радикальність операції (див. вище);
2. Її ефект на усунення основних клінічних проявів захворювання;
3. Необхідність компенсувати травматичність самої операції або її ускладнення;
4. Довготривала ефективність операції та відсутність та відсутність продовженого росту пухлини;
5. Інтегральний показник якості життя, який включає в себе необхідність застосування ад'ювантних методів впливу на пухлину та коригуючої гормонотерапії.

Тобто вищеперераховані показники 1–3 ми відносили найближчих результатів лікування ГНАГ, 4–5 до віддалених.

4.8.1. Найближчі результати

Для негайної оцінки радикальності операцій при ГНАГ необхідно використовувати контрольні нейровізуалізуючі дослідження в ранньому післяопераційному періоді. При радикальних операціях та близьких до радикального ендокансулярних видаленнях (ГНАГ I та II типів), ефективність видалення підтверджено нейровізуалізацією в перші декілька діб після операції та контрольними МРТ через 3, 6, 12 міс. Звичайно, при завідомо частковому видаленні (тип III), реальний обсяг резидуальної тканини пухлини інформативніше визначати принаймні через 3 місяці після хірургічного втручання за допомогою МРТ з контрастом, після розсмоктування гемостатичних і пластичних матеріалів, крові, зменшення набряку. Наявність же крововиливів в ложе видаленої пухлини, геморагічне просочування залишків пухлини, стан шлуночкової системи та ступінь

пневмоцефалії слід визначати негайно після втручання за даними МСКТ, що було важливо для пухлин всіх типів (рис. 4.8.1.1, 4.8.1.2).

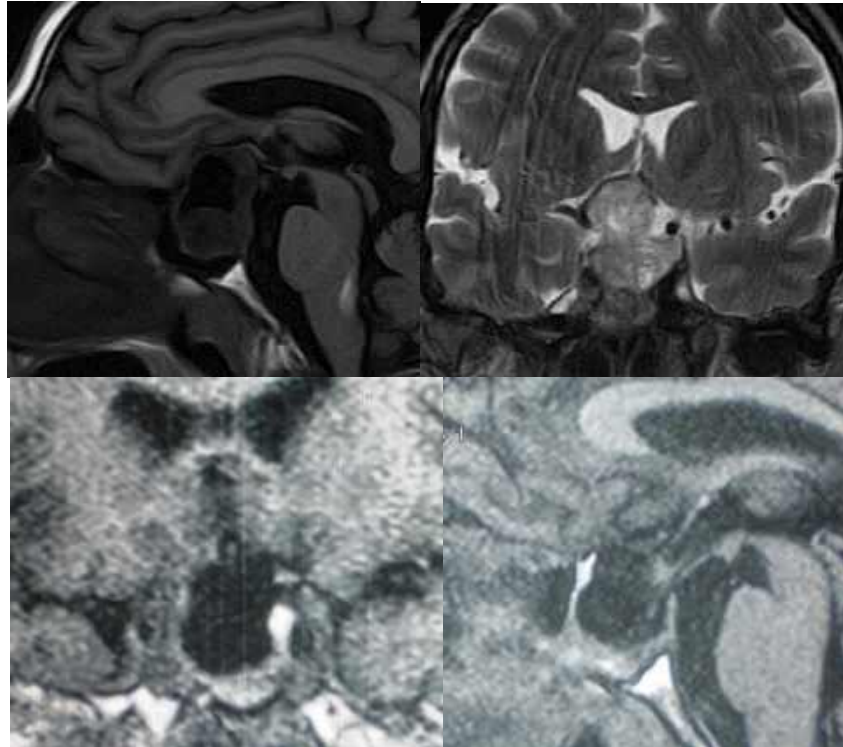


Рис. 4.8.1.1. Спостереження №455. Хворий Д-ов, 54 р., № історії хвороби 150867. Ендосупраселярна кистозно-солідна ГНАГ. МРТ до і після (1 доба) трансназального мікрохірургічного видалення пухлини.

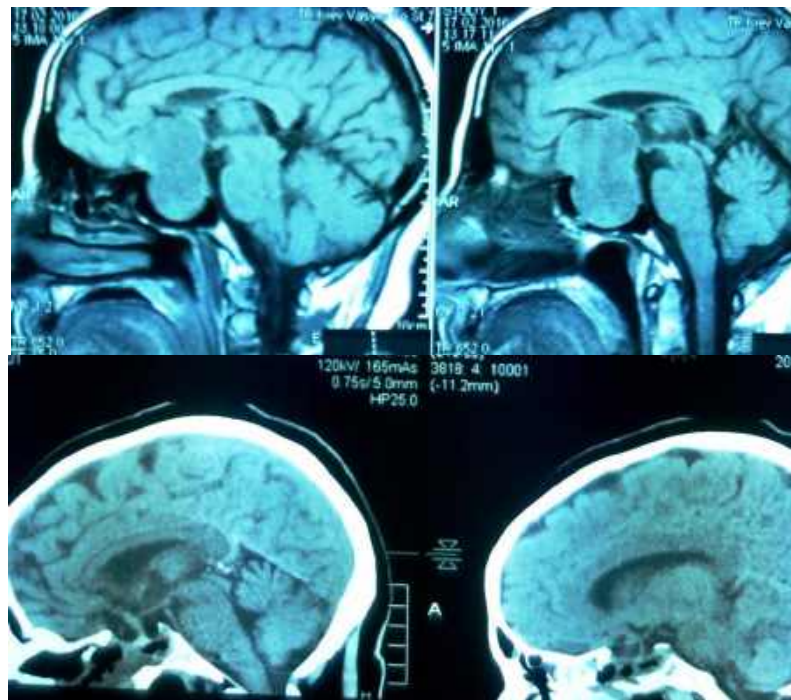


Рис. 4.8.1.2. Спостереження №392. Хвора А-ва, 56 р., № історії хвороби 14666. Ендосупраселярна велетенська ГНАГ. МРТ до і МСКТ після (5 доба) трансназального мікрохірургічного тотального видалення пухлини.

При велетенських пухлинах, що викликали оклюзійну гідроцефалію завжди існував ризик посилення останньої незалежно від об'єму видалення, тому контроль проводили в перші 12 год після втручання (рис. 4.8.1.3).

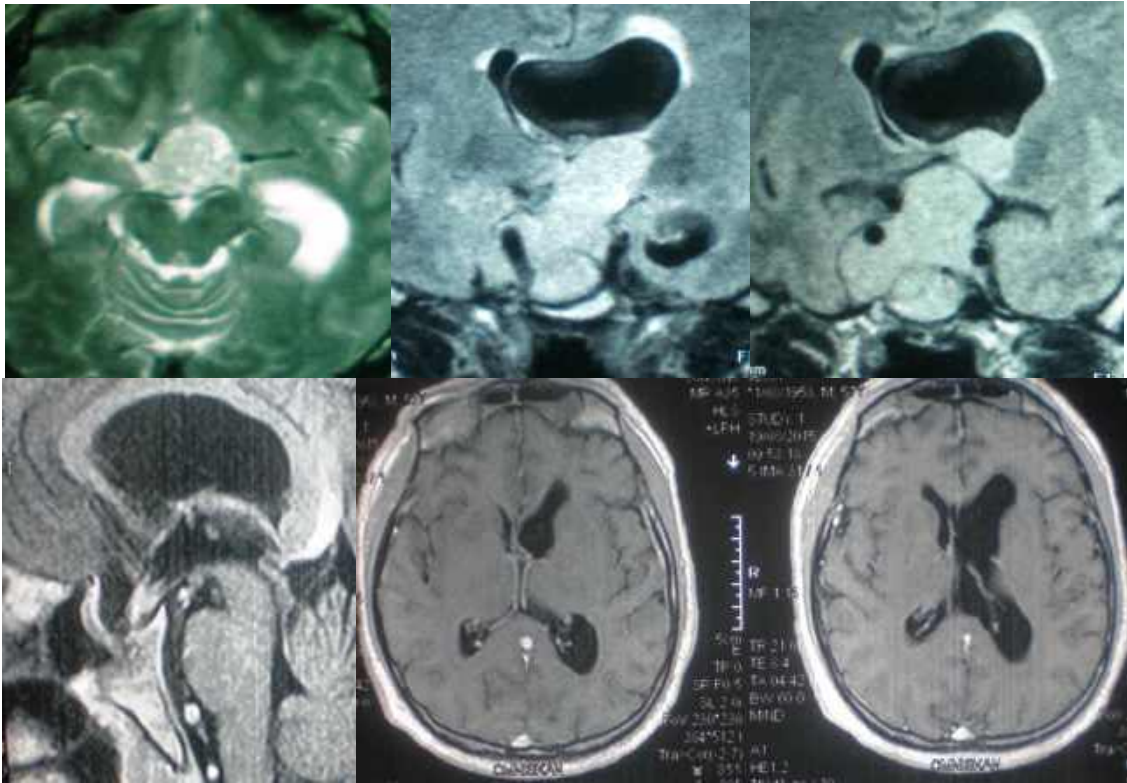


Рис. 4.8.1.3. Спостереження №441. Хворий Г-ий, 43 р. № історії хвороби 150379 Ендосупрапараселярна велетенська інвазивна ГНАГ, асиметрична оклюзійна гідроцефалія. МРТ до і після (1 доба) трансназального видалення пухлини.

Нейроофтальмологічне обстеження вже на наступну добу після операції дозволяло негайно оцінити ефект операції щодо декомпресії зорових нервів. (Таблиця 4.8.1.1.) При погіршенні — було підставою для негайного проведення нейровізуалізуючих досліджень та призначення відповідних лікувальних заходів. Погіршення зорової функції могли відбуватись як по причині збільшення компресії опто-хіазмального комплексу (крововилив в ложе видаленої пухлини або її залишки), так і через дисгемічні порушення. Найбільш небезпечними були: вазоспазм судин переднього півкільця артеріального кола (5 випадків), ГПМК за ішемічним типом. Також до

погіршення зорової функції зору призводили випадки провисання перерозтягнутих зорових нервів в порожнину видалення велетенських ГНАГ.

Таблиця 4.8.1.1.

Відновлення зору в ранньому післяопераційному періоді у хворих, оперованих з приводу ГНАГ

Підгрупи ГНАГ	Хворі, які мали зорові розлади		Повне відновлення		Покращення зору		Без змін		Погіршення	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
У підгрупі первинних втручань (n=420)	255	60,7	105	25	93	22,1	42	10	15	3,6
У підгрупі повторних втручань (n=142)	129	90,8	29	20,4	48	33,8	31	21,8	21	14,7
Всього (n=562)	384	68,3	134	23,8	141	25,1	73	12,9	36	6,4

Оцінка покращення гормонального фону у випадках, коли у хворих вже був гіпопітуїтаризм, в ранньому післяопераційному періоді є неможливою, особливо враховуючи періопераційне введення стероїдних гормонів та значних об'ємів інфузійної терапії. Натомість, при появі гострих ендокринних симптомів, що було у 47% хворих 1 групи, дуже важливим є оцінка поглиблення гіпопітуїтаризму та розвитку нецукрового діабету. Практично у половини хворих, оперованих з приводу ГНАГ радикально, розвивались транзиторна поліурія, яка спонтанно регресувала протягом 2–7 днів і не відносилась нами до ускладнень оперативного втручання.

Радикальність втручань викладена у попередньому підрозділі.

4.8.2. Ускладнення хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Нефатальні та фатальні ускладнення. Проаналізовано ускладнення у всіх 548 пацієнтів, що вижили після операцій з приводу ГНАГ, а також і в тих 14 випадках, коли ускладнення призвели до летального наслідку в післяопераційному періоді. Ми розподіляли їх на безпосередньо пов'язані з операцією (геморагічні, ішемічні, гнійно-септичні, та інші, ендокринно-обмінні) та нехірургічні (соматичні). Більшість тяжких хірургічних ускладнень є зрозумілими для хірурга, або легко можуть біти спрогнозовані за аналізом інтраопераційних даних (рис. 4.8.2.1).

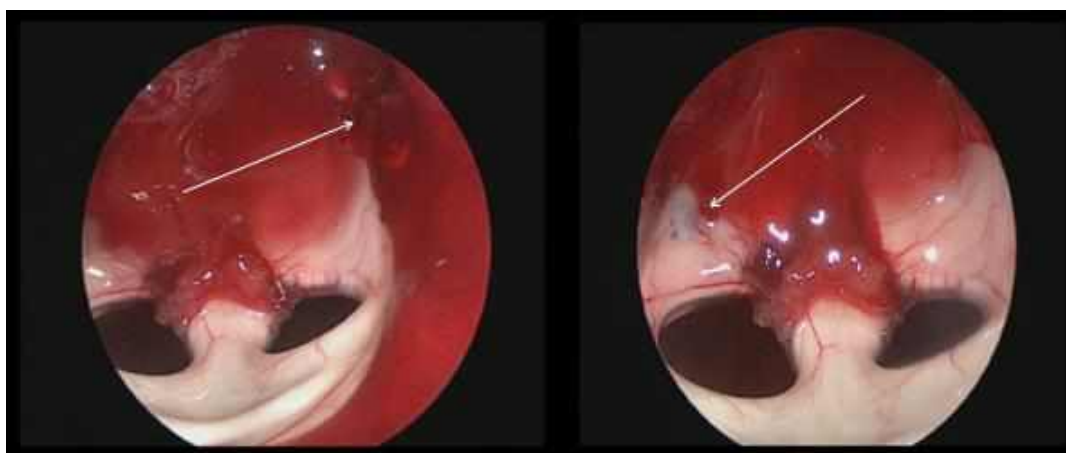


Рис. 4.8.2.1. Спостереження №324 (історії хвороби №141837) пацієнт Г-ин, 37 років. Інтраопераційне фото з ендоскопу. Погляд на дах III шлуночка та між шлуночкові отвори. Стан після тотального видалення велетенської інвазивної ГНАГ трансфеноїдально. Масивна геморагія та деструктивне ушкодження епендими III шлуночка.

Всі випадки зростання або появи гіпопітуїтарних, зорових, окорухових та інших неврологічних порушень, які не регресували протягом раннього післяопераційного періоду (5–7 діб) були визначені нами як хірургічні ускладнення. Іншу групу хірургічних ускладнень склали геморагічні ускладнення, які мали місце у 37 (6,5%) пацієнтів. Це були в основному просочування залишків пухлини при нерадикальних операціях та субарахноїдальний крововилив після радикальних. Дані ускладнення ускладнювали перебіг післяопераційного періоду.

У 1 пацієнтки було інтраопераційне пошкодження інтракавернозного сегменту ВСА. В післяопераційному періоді у неї МСКТ АГ та САГ було встановлено формування ятрогенної післяопераційної псевдоаневризми ВСА. Їй була проведена ендovasкулярна емболізація спіралями. Неврологічного дефекту в цьому спостереженні не відмічено. У одного пацієнта — пристінкове пошкодження супракліноїдної частини ВСА на транскраніальному втручанні, яке було зупинене багат шаровим укриттям. Післяопераційний період був ускладнений вазоспазмом з порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом. У 16 пацієнтів були різного ступеню крововиливи в ложе видаленої пухлини, що потребувало ревізій, а в разі прориву у шлуночкові систему — встановлення вентрикулярних дренажів у 6 випадках та інших повторних оперативних втручань (ЛШО, 4 спостереження).

Тяжкість перебігу післяопераційного періоду у хворих із значними геморагічними ускладненнями слід розглядати з точки зору реаніматолога з визначенням загрози для життя хворого. Сюди ми відносили також і випадки погіршення стану хворого, викликаного спазмом судин в області видалення. Важливою групою ускладнень були інфекційно-запальні, пов'язані із специфікою операцій на АГ. Це були: післяопераційна назальна лікворея у 35 хворих та бактеріальний менінгіт у 12 хворих. Також слід відмітити гостру напружену пневмоцефалію у 8 пацієнтів.

Також тяжкі післяопераційні ускладнення, в тому числі і фатальні, могли не бути безпосередньо пов'язаними з характером захворювання та операції. Таким чином, загострення ішемічної хвороби серця, тромботичні ускладнення, післяопераційна пневмонія віднесені до нехірургічної групи ускладнень (соматичні). Сукупність ускладнень всіх груп обтяжували післяопераційний перебіг та призводили до летальних наслідків у 14 пацієнтів, незважаючи на комплекс лікувальних заходів, які проводились (2,5%). Сукупність ускладнень згаданих груп викладена в табл. 4.8.2.1.

Зазначимо, що соматичні і хірургічні ускладнення тісно пов'язані між собою. Так, супутня соматична патологія значно підвищує ризик інтра- та післяопераційних ускладнень.

«Узагальнена таблиця інтра- та післяопераційних ускладнень у хворих з ГНАГ»

Ускладнення	У підгрупі первинних втручань (n=420)		У підгрупі повторних втручань (n=142)		Всього ГНАГ (n=562)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Хірургічні, безпосередньо пов'язані з операцією з приводу ГНАГ, по групах:						
<i>А) Геморагічні ускладнення:</i>	23	5,5	14	9,9	37	6,5
- крововилив в ложе видаленої пухлини, без поширення за межі останнього	12	2,8	4	2,8	16	2,8
- крововилив в шлуночкову систему	6	1,4	4	2,8	10	1,8
- пошкодження ВСА (з них формування псевдоаневризми)	0	0	2(1)	1,6	2	0,3
- субарахноїдальний крововилив (без гематоми в ложе пухлини)	5	1,2	4	2,8	9	1,6
<i>В) Порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом:</i>	2	1,4	6	1,4	8	1,4
<i>С) Гнійно-септичні ускладнення:</i>						
- назальна лікворея	26	6,1	9	6,3	35	6,2
- менінгоенцефаліт	7	1,6	5	3,5	12	2,1
- напружена пневмоцефалія	5	1,1	3	2,1	8	1,4
<i>Д) Інші ускладнення:</i>						
тяжке некомпенсоване поглиблення гіпопітуїтаризму з появою стійкого нецукрового діабету	6	1,4	3	2,1	9	1,6
2. Загальносоматичні, непов'язані із місцем втручання на пухлині	11	2,6	7	4,9	18	3,2
• ТЕЛА	3	0,7	2	1,4	5	0,8
• Пневмонія	5	0,9	2	1,6	5	0,9
• Серцева недостатність	2	0,5	2	4,8	4	0,7
• Шлунково-кишкова кровотеча	1	0,2	1	0,7	2	0,4
• Мезентеріальний тромбоз	0	—	1	0,7	1	0,2

З іншого боку, суто хірургічні чинники, пов'язані з травматичністю втручання, такі як назальна лікворея, САК, поглиблення неврологічної симптоматики, необхідність дренажів, тощо — подовжують перебування

пацієнта в відділенні інтенсивної терапії та запобігають його ранній активізації. Це, в свою чергу, сприяє загостренню хронічної соматичної патології та обтяжує післяопераційний перебіг захворювання.

Ми використовували умовну градацію післяопераційних ускладнень в ранньому періоді:

1. Легкі. Наростання симптомів основного або супутнього захворювання, яке принципово не погіршувало стану хворого, але вимагало використання додаткових медикаментозних заходів поза стандартною схемою. Наприклад, поглиблення гіпокортицизму, транзиторна поліурія, тощо. Також до легких ускладнень ми відносили всю групу ЛОР-ускладнень: порушення носового дихання, післяопераційні сфеноїдити та гайморити, гематоми носової перетинки, епістаксис.

2. Середньої тяжкості. Поява станів, що загрожують життю пацієнта, але вилікувані інтенсивною терапією або повторною операцією. Або ж погіршення зорових або поява неврологічних порушень, що мали стійкий характер. Сюди слід віднести випадки крововиливів в ложе та залишки пухлини, лікворея, погіршення зору.

3. Тяжкі. Це розвиток вкрай тяжких станів, що вимагали інтенсивної терапії та закінчились смертю хворого або стійкою інвалідізацією, тривалим реабілітаційним періодом після тривалого перебування в стаціонарі. До тяжких ускладнень ми відносили сліпоту на обидва ока, геміпарези, окорухові розлади на єдиному зрячому оці, а також пневмоцефалію та тяжкий менінгоенцефаліт.

Узагальнений розподіл ускладнень по ступеням ми проаналізували в групах первинних спостережень та при операціях з приводу продовженого росту ГНАГ (рис. 4.8.2.2).

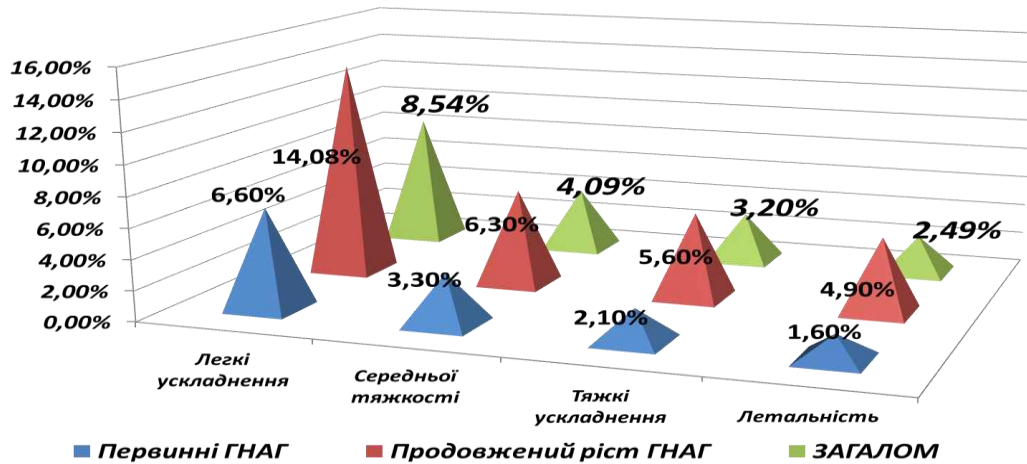


Рис. 4.8.2.2. Розподіл ускладнень та летальності при первинній хірургії ГНАГ та повторних випадках.

Післяопераційна летальність. Померли 14 пацієнтів із ГНАГ. Післяопераційна летальність склала 2,49% оперованих хворих. Більшість цих випадків була пов'язана із тяжкими ускладненнями, що виникли інтраопераційно чи в ранньому післяопераційному періоді. В наших спостереженнях було 13 померлих з ГНАГ після трансназальних втручань, 1 — після транскраніального. Причинами летальних наслідків у 6 (42,8%) пацієнтів за результатами автопсії були причини, безпосередньо не пов'язані із місцем втручання (гострий мезентеріальний тромбоз, пневмонія, тромбоемболія легеневої артерії, набряк легень, гостра серцева недостатність), але які безперечно пов'язані з тяжкістю післяопераційного періоду. У 3-х (21,5%) пацієнтів причинами летальних станів біли тяжкі гнійно-септичні ускладнення (менінгоенцефаліт). У 5 (35,7%) померлих хворих безпосередніми причинами смерті були порушення кровообігу у стовбурово-діенцефальних відділах мозку після геморагічних ускладнень (крововиливи в залишки пухлини при субтотальних та часткових видаленнях, субарахноїдальні та внутрішньо шлуночкові крововиливи). Основні причини летального наслідку, вік пацієнтів та характер оперативного втручання у них представлені у табл. 4.8.2.2.

**Характеристика летальних випадків у хворих, оперованих з приводу
ГНАГ**

№	П.І.Б.	Вік, Стат ь	Клінічний діагноз	Хірургічні та загальносоматичні ускладнення, які призвели до летального наслідку	Проведені втручання, їх радикальність, доступ, на яку добу після основного втручання помер хворий
1	О-юк Л.Є.	55 ж	Ендосупра-селярна АГ.	Назальна лікворея. Менінгоенцефаліт. ТЕЛА	Трансназальне мікрохірургічне тотальне видалення, Повторна пластика 59 д п/о
2	О-ій Н.Д.	57 ж	Ендосупра- параселярна інвазивна АГ.	ТЕЛА	Трансназальне тотальне видалення пухлини. Ендоскопія. 8 д п/о
3	Б-ов В.О.	67 ч	Велетенська АГ, Поширення пухлини в порожнину III шл. Гіпоркортицизм, Ожиріння. ГХ*.	Порушення кровообігу в стовбурово- діенцефальних відділах мозку	Трансназальне часткове видалення інвазивної велетенської АГ, 3 доба
4	Г-ук Н.В.	50 ж	Ендосупраселярна АГ з компресією дна III шлуночка	Порушення кровообігу в гіпоталамічній ділянці	Трансназальне Тотальне видалення інвазивної ендосупраселярної АГ 4 доба
5	К-ін В.М.	56 ч	Велетенська АГ. Продовжений ріст. Поширення в III шлуночок.	ТЕЛА. Мезентеріальний тромбоз.	Часткове трансназальне видалення, дренаж вентрикулярний, Ургентне абдомінальне втручання. 23 доба.
6	О-ва Т.П.	59 ж	Велетенська АГ. Стан після I етапу хірургічного лікування- часткового видалення АГ через ніс (2 тижня п.о.) Ожиріння III ст.	ТЕЛА	Транскраніальне субтотальне видалення АГ (фронтально-темпо- орбіто-зігоматичний доступ) 2 доба

№	П.І.Б.	Вік, Стат ь	Клінічний діагноз	Хірургічні та загальносоматичні ускладнення, які призвели до летального наслідку	Проведені втручання, їх радикальність, доступ, на яку добу після основного втручання помер хворий
7	Б-на Л.П.	62 ж	Інвазивна ендоінфрасупра- антепара (праворуч) селярна АГ	Назальна лікворея. Гостре порушення мозкового кровообігу в басейні правої СМА та ЗМА і лівої СМА.	Трансназальне мікрохірургічне тотальне видалення, Повторні пластики Ліквореї, 14 доба п.о.
8	К-ик Л.Н.	63 ж	Інвазивна ендосупрапара- селярна АГ, Паркінсонізм. Тяжка форма. Тяжкий гіпопітуїтаризм.	ГПМК за геморагічних типом Внутрішньо мозкова гематома з проривом крові в шлуночкові систему, назальна лікворея, менінгоенцефаліт. Повторний крововилив на 69 добу п.о.	Трансназальне ендокапсулярне видалення пухлини. Зовнішній вентрикулярний дренаж. Пластика назальної ліквореї, 73 доба п.о.
9	К-ий Б.В.	63 ч	Велетенська АГ, ГА*, Тяжкий гіпопітуїтаризм.	Гостра серцева недостатність, Набряк легень.	Трансназальне ендокапсулярне видалення пухлини. 8 доба.
10	М-ва І.М.	59 ж	Продовжений ріст велетенської АГ, ГА, гіпопітуїтаризм.	ДВЗ-синдром. Крововилив в залишки пухлини.	Часткове видалення через ніс, 2 доба.
11	К-ко Т.А.	50 ж	Продовжений ріст велетенської інвазивної АГ стан після транскраніального видалення	Лікворея, менінгоенцефаліт	Ендокапсулярне субтотальне видалення АГ. Зовнішній вентрикулярний дренаж. Пластика назальної ліквореї, 23 доба п.о.
12	Я-ов С.Ю.	60 ч	Продовжений ріст велетенської інвазивної АГ	Крововилив в луночкові систему ГМ. Тампонада III шлуночка. Вазоспазм. II-III лу. Гостре порушення мозкового кровообігу в басейні за ішемічним типом лівої СМА	Тотальне трансназальне видалення. Вентрикулярний дренаж. 12 доба п.о.

№	П.І.Б.	Вік, Стать	Клінічний діагноз	Хірургічні та загальносоматичні ускладнення, які призвели до летального наслідку	Проведені втручання, їх радикальність, доступ, на яку добу після основного втручання помер хворий
13	Г-ин В.П	37 ч	Велетенська ендосупраселярна інвазивна АГ з поширенням в порожнину III шлуночка. Оклюзійна гідроцефалія. Стан після ЛШО. Тяжкий гіпопітуїтаризм.	Нецукровий діабет, гіпернатріємія. Порушення кровообігу в дієнцефальних відділах ГМ. Пізній крововилив в луночкові систему ГМ, 5 доба п.о., ДВЗ-синдром? Застійна пневмонія.	Тотальне видалення пухлини через ніс. Ендоскопія. Вентрикулярний дренаж. 7 доба п.о.
14	Т-ко Л.М.	66 ч	Ендосупрапара- селярна інвазивна АГ. С-м ГА. Тяжкий гіпопітуїтаризм.	Гостра серцево- легенева недостатність.	Ускладнення виникло до видалення АГ, на доступі (трансназальний) 1 доба

Примітка. * — ГА-гіпофізарна апоплексія, ГХ-гіпертонічна хвороба.

Як зазначалось, більш радикальне видалення пухлин може призводити до того, що порушення мозкового кровообігу за геморагічних типом є в більшій мірі відстроченими крововиливами в ложе видаленої пухлини і меншим чином внаслідок крововиливу в невидалені частини пухлини. На нашу думку високою є доля ішемічних ускладнень, або ж порушень кровообігу за змішаним типом. Як ми зазначали, крововилив відбувається у більш пізні строки у вже сформованому ішемічному вогнищі. Така ситуація є основною причиною летальності у пацієнтів з велетенськими АГ та компресією третього шлуночка. При цьому вік пацієнтів в групі з такими післяопераційним ускладненнями статистично достовірно перевищує як середній вік в групі усіх ГНАГ, так і в групі велетенських ГНАГ. Нами виявлено, що в 76% ішемічні порушення спостерігались при тотальному або субтотальному видаленні пухлини, в цих випадках причинами ішемії було не

пошкодження артеріальних судин, а їх виразний післяопераційний вазоспазм, що було підтверджено даними ультразвукової діагностики. Слід зазначити, що при визначенні ішемічного вогнища в підкіркових структурах при транскраніальних операціях можливим є механізм порушення кровообігу за дрібними перфорантними артеріями. Це можливо при транскраніальних маніпуляціях біля біфуркації ВСА, а при трансназальних операціях при посиленій тракції капсули, застосуванні перекису водню чи холодного фізіологічного розчину за ознак наявності СМЖ в рані або при коагуляції елементів капсули, які щільно спаяні із арахноїдальною оболонкою супраселярних цистерн. Також ми вважаємо ризикованим використання ультразвукового аспілятора безпосередньо біля магістральних судин та навколо хіазми.

У більшості хворих при порушеннях мозкового кровообігу в дієнцефальних ділянках, особливо в поєднанні з вторинними гнійно-септичними ускладненнями, розвивався дієнцефальний синдром із пригніченням свідомості та активності, глибокими гормонально зумовленими електролітними порушеннями, які в комплексі і призводили до поліорганної недостатності та летальних наслідків. Звичайно порушення кровообігу в дієнцефально-стовбурових відділах мозку є головною загрозою при радикальних операціях, при великих ендосупраселярних, велетенських ГНАГ та пухлинах, що проникають в порожнину третього шлуночка. Частота цих ускладнень є переконливо більшою в групі 1 ГНАГ, ніж в групах 2 та 3 і при проведенні аналізу чинників летальності є вагомим аргументом на користь зменшення радикальності втручань при АГ із значним екстраселярних поширенням.

Частота гнійно-септичних ускладнень прямо залежить від методу та об'єму оперативного втручання, якості комплексної реконструкції дефекту основи черепа (пластики ліквореї), ефективності ведення післяопераційного періоду та антибіотикотерапії. Ми відмітили більшу частоту післяопераційної назальної ліквореї та менінгітів при ендоскопічних

трансназальних втручаннях при ГНАГ в 2012–2013 роках. Це ми пов'язуємо з більшою тривалістю ендоскопічних втручань в перші роки розвитку цієї методики та застосуванням ендоскопії для розширених доступів. В подальшому із прогресом ендоскопічної техніки, покращенням пластики інтраопераційної ліквореї та особливо при широкому застосуванні сучасних аутологічних фібринових клеїв нам вдалося значно зменшити рівень ПНЛ в групі ендоскопічних втручань, яка зараз є навіть меншою за групу мікрохірургічних втручань. Частота зафіксованих випадків ПНЛ на пряму корелює із виникненням менінгіту в стаціонарі і складає 43% ПНЛ по нашим спостереженням. Особливу складність являли випадки гострої напруженої пневмоцефалії. Вони супроводжувались виразною назальною ліквореєю та швидким розвитком менінгоенцефаліт. Всі випадки назальної ліквореї потребували відхилення від стандартних схем антибіотикотерапії. Використовували ванкоміцин або меронем ще не маючи змоги корегувати лікування за результатами бак посіву ліквору. Всім хворим встановлювався люмбальний дренаж, перебіг захворювання контролювався щоденними лабораторними показниками крові та СМЖ. У половини пацієнтів після санації ліквору були проведені повторні пластичні операції з використанням аутологічних тканин, фібринтромбінового клею, Тахокомбу, аутологічного фібринового клею, повторному використанні назосептальних клаптів при ендоскопічних втручаннях.

Великої різниці у виникненні тяжких ускладнень та летальності між мікрохірургічною та ендоскопічною трансназальними методиками видалення АГ виявлено не було, хоча дещо меншими ці показники були в групі ендоскопічної трансназальної хірургії. При забезпеченні вищої радикальності втручань при ГНАГ I–II клініко хірургічних груп (див. вище), ендоскопічні втручання мали вищий рівень ускладнень легкого та середнього ступенів, через більшу ЛОР-травматичність розширених втручань та кореляцію росту ліквореї та, відповідно гнійно-септичних ускладнень із збільшенням тривалості та радикальності втручань (рис. 4.8.2.3).

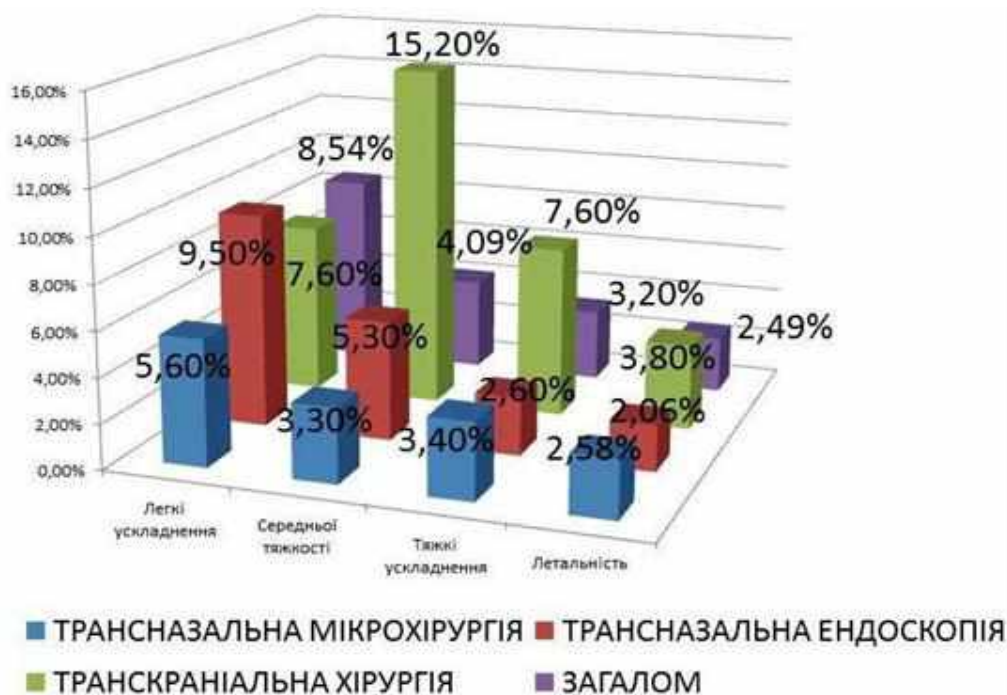


Рис. 4.8.2.3 Розподіл післяопераційних ускладнень та летальних випадків при різних хірургічних методах видалення ГНАГ.

Таким чином, отримані результати хірургічних втручань при ГНАГ демонструють, що ендоскопічну методику видалення АГ слід розглядати як новий революційний шлях підвищення радикальності видалення пухлини, навіть в тих випадках, коли було прийнято виставляти протипокази до хірургічного лікування (одночасне супра- та ретроселярне поширення велетенської АГ, за Я.В. Пацко, 1989 [33]). Преваг саме в малотравматичності виявлено не було. Транскраніальна хірургія ГНАГ мала вищі рівні ускладнень та летальності, що не має статистичної достовірності і пояснюється складною вибіркою випадків для неї.

В більшості випадків ГНАГ, як ускладнення, так і летальні випадки були складними і відображали комплекс чинників, що підвищують ризики хірургії ГНАГ. Ми виділили основні чинники впливу на настання летального наслідку та порівняли їхню частоту серед летальних випадків та в усій дослідній групі (табл. 4.8.2.3). При статистичній обробці даних деякі з них виявились прогностично значимими.

Порівняльна характеристика шансів настання летальних випадків у хворих, оперованих з приводу ГНАГ

Ознаки	Група летальних випадків N=14	Група нелетальних випадків N=548	Відношення шансів OR (95% CI)	P (χ^2)
Середній вік хворого	57,4 роки	51,2 роки	—	—
Співвідношення чоловіків до жінок	42,8/57,2%	44,8/55,2%	—	—
Вік старше 60 років	8(57,1%)	140 (25,5%)	3,89 (1,33-11,39)	0,008
Продовжений ріст	7(50%)	135 (24,6%)	3,06 (1,05-8,88)	0,031
Пухлина > 35 мм	14(100%)	340 (62%)	9,18 (1,2-69,98)	0,009
Пухлина > 50 мм	8(57,1%)	95 (17,3%)	42,92 (5,37-342,76)	0,0001
АГ фетального типу	5(35,7%)	34 (6,2%)	8,4 (2,67-26,45)	0,0001
Транскраніальне втручання	1(7,1%)	25 (4,6%)	1,61 (0,2-12,79)	0,650
Інвазивний ріст	13(92,9%)	416 (75,9%)	4,13 (0,54-31,83)	0,141
Гіпертонічна хвороба	8(57,1%)	146 (26,6%)	3,67 (1,25-10,76)	0,012
Гіпопітуїтаризм тяжкий	6(42,9%)	26 (4,7%)	15,06 (4,87-46,59)	0,0001
Гідроцефалія	4(28,6%)	45 (8,2%)	4,47 (1,35-14,83)	0,008

Загалом, на основі проведених досліджень, були виявлені основні чинники, які мають переконливий прогностичний вплив щодо настання несприятливого результату лікування (рис. 4.8.2.4.). Під несприятливим результатом ми розуміли настання загрозливих для життя і здоров'я пацієнта ускладнень (ускладнення середнього та важкого ступенів), летальних наслідків, погіршення зорової функції й/або поява стійкого неврологічного дефекту після операції. Ендокринологічна складова найближчих та

віддалених результатів хірургічного лікування, а також необхідність призначення ад'ювантних методів лікування залежно від зазначених чинників в даному дослідженні не розглядалась.

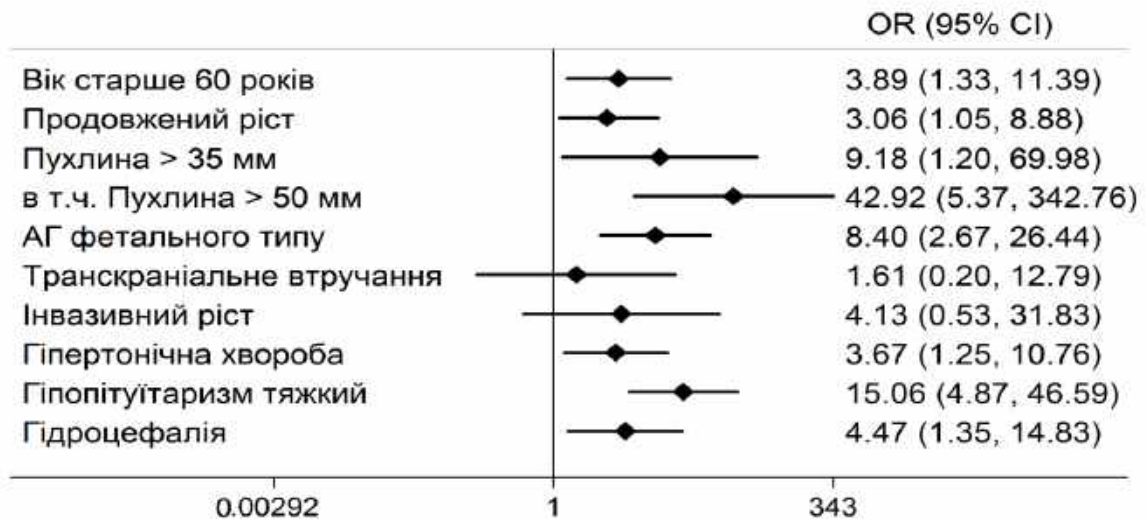


Рис. 4.8.2.4. Прогностична оцінка окремих чинників, які мають несприятливий вплив на результати хірургічного лікування ГНАГ*.

Примітка. * — чинники, графічна лінія яких знаходиться праворуч від лінії «1», мають статистично достовірний негативний вплив на результати лікування. По методу (χ^2) для чинників: «фетальний тип гістоструктури», «тяжкий гіпопітуїтаризм» та «велетенський розмір пухлини, більше 50 мм» $p=0,0001$. Проведення транскраніального втручання та виявлення інвазивного росту пухлин по даним нейровізуалізації показують лише тенденцію до негативного впливу на результати лікування.

Таким чином, застосування хірургічного лікування при виявленні декількох вказаних прогностичних факторів може значно збільшувати ризики ускладнень та післяопераційної летальності. Призначення ад'ювантних методів лікування виправдане для обмеження обсягу хірургії в цих випадках та вимагає комплексного підходу.

Оцінка результатів хірургічного лікування ГНАГ має складну структуру. Із 548 хворих, що вижили ми визначали результат оперативного втручання на момент виписки хворого та визначали покращення загального стану хворого, регрес неврологічної симптоматики, усунення або значне

покращення зорових розладів. Ми порівняли основні показники хірургічного лікування ГНАГ з попередніми періодами (2001–2005 рр) — табл. 4.8.2.4.

Таблиця 4.8.2.4

Результати хірургічного лікування, показники специфічних хірургічних ускладнень та летальності пацієнтів з ГНАГ (2011–2015) у порівнянні з аналогічною групою, оперованою в 2001–2005 рр.

Показник	ГНАГ, оперовані в 2011–2015 рр. (n=562)	ГНАГ, оперовані в 2001–2005 рр. (n=438)	Статистична значущість
Покращення стану (Регрес неврологічної та повний регрес або значне покращення офтальмологічної симптоматики)	68,8%	62,8%	p=0,047*
Без змін	21,6%	20,6%	p=0,701
Погіршення (поглиблення зорових розладів або поява нової симптоматики)	7,1%	12,8%	p=0,003*
Післяопераційна смертність	2,49%	2,73%	p=0,821
Післяопераційна назальна лікворея	6,2%	7,4%	p=0,377
Післяопераційний менінгіт	2,1%	2,9%	p=0,417
Реоперації, пластики, додаткові операції та ревізії протягом раннього післяопераційного періоду (30 діб)	18 (3,4%)	19 (4,3%)	p=0,460

Примітка. * — статистично значуща динаміка.

Наявність ендокринних розладів або їх поглиблення розглядалися нами окремо, а оскільки всі пацієнти були медикаментозно компенсовані к моменту виписки, ми оцінювали лише необхідність або відсутність такої у постійній замісній гормонотерапії.

Порівняння з більш старими спостереженнями інституту нами також проводились (дані дисертаційних робіт Я.В. Пацко, Б.Д. Дюшеєва [11, 31]), але визнані недоцільними для порівняльного аналізу та представлення в даній роботі. Вони відображають результати хірургічного лікування на

дотранссфеноїдальному і, фактично,- домікрохірургічному етапах розвитку лікування АГ. Представлені в них дані відображають типову для минулого сторіччя високу хірургічну летальність та рівень ускладнень при АГ.

Аналіз найближчих результатів хірургічного лікування ГНАГ в даній роботі дозволяє нам констатувати, що в порівнянні із хірургічними спостереженнями попередніх років:

1. У більшій кількості пацієнтів з ГНАГ досягнуто покращення стану та регресу неврологічної та офтальмологічної симптоматики, 68,8% в даному дослідженні (62,8% в групі ГНАГ, оперованій в 2000–2005 рр.)

2. Зменшена кількість гнійно-септичних ускладнень за рахунок технічного удосконалення пластики назальної ліквореї 6,2% проти 7,4%, менінгіти 2,2% проти 2,9% в 2001–2005 рр. при значному підвищенні радикальності видалення ГНАГ (екстракапсулярні видалення — 44,1%);

3. Погіршення зорової функції, середніх та тяжких ускладнень хірургічного лікування при ГНАГ, які не мають значного супраселярного поширення, зараз немає;

4. Летальність в групі велетенських АГ зменшена але все ще залишається значною (7,7%), особливо у пацієнтів старшої вікової групи. Ускладнення та летальність при пухлинах, що мають поширення до третього шлуночка або створюють компресію дієнцефальних ділянок зумовлена порушеннями кровообігу в дієнцефально-стовбурових відділах ГМ та залежить від вибору хірургічної тактики на операцію. Переведення хворого з групи 1 до групи 2 по нашій класифікації є свідомим кроком по зменшенню радикальності втручання, але може вплинути на зниження післяопераційної летальності. Статистично достовірним необхідно вважати необхідність зменшення радикалізму для пухлин цієї групи при віці пацієнта старше 60 років в поєднанні із продовженим ростом пухлини, та фетальною гістоструктурою АГ.

5. Знизилась післяопераційна летальність (3,8%) та кількість ускладнень при транскраніальних операціях з приводу ГНАГ.

Висновок про найближчі результати лікування ГНАГ. Ми вважаємо, що прогрес хірургії ГНАГ пов'язаний із впровадженням в практику найсучасніших досягнень ендоскопії та мікрохірургії, а також комплексного підходу до застосування цих методик. При відповідному сучасному технічному забезпеченні хірургічних втручань, удосконаленні методів пластики операційних дефектів, антибіотикотерапії та профілактики, можемо констатувати зниження показників післяопераційної летальності (з 2,8 до 2,5%), назальної ліквореї (з 7,4 до 6,2%), і відповідно, менінгітів (з 2,9 до 2,1%) та реоперацій (з 4,3 до 3,4%) в досліджуваній групі ГНАГ.

4.8.3. Віддалені результати хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Оцінка результатів хірургічного лікування ГНАГ має складну структуру і можлива тільки при катамнезі більше 12 місяців від початку лікування. Із 548 хворих, що вижили. У 428 пацієнтів катамнез перевищував 12 місяців. Ця група була проаналізована щодо результатів комплексного лікування. Тобто, віддалені результати оцінювались нами в структурі комплексного лікування та представлені в розділі 6.

Якість життя у цих оперованих пацієнтів ми оцінювали через 6 міс. мультидисциплінарного спостереження згідно до розробленої нами шкали — табл. 4.8.3.1.

Визначення якості життя пацієнтів, оперованих з приводу ГНАГ

Показники	Бали, що віднімаються від 100
1. Наявність зорових розладів (за Б.А.Кадашевим, 1992, [16], Додаток Б):	
Легкі	-20
Середні	-30
Тяжкі	-50
2. Неврологічна симптоматика	
- Інвалідизуюча (порушення свідомості геміпарез, тяжкі двосторонні окорухові розлади, тощо) пацієнт не здатний себе обслуговувати . Потребує постійної сторонньої допомоги.	-50
- Середньої важкості: значні неврологічні порушення, але хворий може себе обслуговувати (парез в руці, односторонні тяжкі окорухові розлади)	-40
- Легка: неврологічні прояви, до яких пацієнт адаптований і які не мають впливу на працездатність (наприклад-легкий парез відвідного нерву з однієї сторони)	-10
3. Ендокринні порушення	
Тяжкий гіпопітуїтаризм + нецукровий діабет, необхідність повної комплексної замісної терапії	-25
Тяжкий гіпопітуїтаризм без нецукрового діабету, необхідність комплексної замісної терапії без препаратів десмопресину	-15
Легкі ендокринні порушення, які повністю компенсуються медикаментозно*	-5

Примітка. * — необхідність корекції гіперпролактинемії не враховується.

По якій: Якість життя висока: 100–80 балів. Задовільна 80–50 балів. Незадовільна — нижче за 50 балів.

Таким чином, крайні значення такої шкали виглядають так (наприклад):

- Повністю компенсований, працездатний пацієнт без зорових порушень, який не приймає замісну гормонотерапію — «100» балів.

- Лежачий й/або сліпий пацієнт, який потребує постійної сторонньої допомоги та постійної комплексної гормонотерапії має «0» балів.

Така шкала враховує досягнення ендокринології та фармакології, тобто глибокий ендокринний дефект на сучасному рівні забезпечення замісною гормонотерапією має інтегральний не більший вплив на якість життя, ніж легкі зорові розлади, хоча і вимагає зусиль команди лікарів. Пацієнт без неврологічної симптоматики, із повністю збереженим зором, хоча із глибокими ендокринними порушеннями, які вдалося повністю медикаментозно компенсувати, відноситься до групи високої якості життя (80 балів).

Ми оцінили якість життя за цією шкалою у пацієнтів із доступним катамнезом в принаймні 1 рік по трьом клініко-хрургічним групам ГНАГ (табл. 4.8.3.2).

Таблиця 4.8.3.2

Якість життя пацієнтів, оперованих з приводу з ГНАГ при спостереженні від 2 до 12 міс (розподіл спостережень по клініко-хірургічним типам ГНАГ)*

Якість життя*	Група I (n=188)		Група II (n=136)		Група III (n=104)		Всього (n=428)	
	абс.	% \pm m	абс.	% \pm m	абс.	% \pm m	абс.	% \pm m
Висока	157	83,5 \pm 2,96	104	76,5 \pm 4,15	72	69,2 \pm 5,44	333	77,8 \pm 2,28
Задовільна	28	14,9 \pm 6,72	27	19,8 \pm 7,67	26	25,0 \pm 8,49	81	18,9 \pm 4,35
Незадовільна	3	1,6 \pm 7,24	5	3,7 \pm 8,44	6	5,8 \pm 9,54	14	3,3 \pm 4,77

Примітка. * — Якість життя висока: 100–80 балів, задовільна 80–50 балів, незадовільна — нижче за 50 балів. Компенсація гіперпролактинемії не врахована. Відміна замісної терапії протягом року після операції (28 (6,5%) пацієнтів) не враховувалась — якість життя оцінена по найгіршому показнику, отриманому після операції. Летальні наслідки (4), виявлені при зборі катамнестичних даних пацієнтів були пов'язані із комплексним лікуванням і розглядалась в розділі 6.

У 37 пацієнтів з 428 (86,4%), яким було призначене радіологічне лікування, якість життя оцінювали до проведення останнього, в терміни 2 міс. після операції. У всіх пацієнтів, хто отримував замісну гормонотерапію, якість життя оцінювали після досягнення ефекту та підбору адекватної дози останньої — не раніше 1 міс після операції.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНО- НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

5.1. Обговорення отриманих результатів

5.1.1. Макро- та мікроскопічна характеристика гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Спочатку, ми завжди проводили макроскопічну оцінку фрагментів пухлини, доставлених на морфологічне дослідження. Через технічні особливості хірургічного видалення АГ, — а саме кюретаж, аспірацію, ультразвукову диссекцію, кускування — тканина пухлини у переважній більшості випадків надходила у дрібнофрагментованому стані. Тому морфолог використовував інформацію про макроскопічну характеристику АГ отриману від хірурга та дані інтраопераційної фото- і відеореєстрації. При радикальному видаленні ГНАГ з капсулою, ми надсилали фрагмент капсули для окремого деталізованого дослідження, яке було проведене в 186 (33,1%) випадках. Лише в поодиноких випадках пухлина через свої фізичні особливості була видалена «єдиним блоком» (рис. 5.1.1.1).

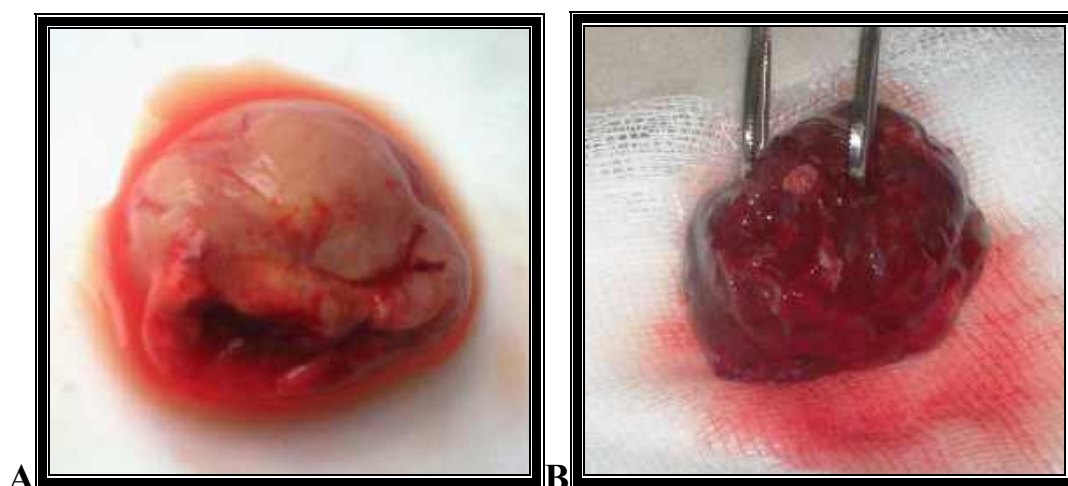


Рис. 5.1.1.1. Макропрепарати видалених пухлин: А — спостереження №456 тотально видалена фіброзна ГНАГ з капсулою трансназально мікрохірургічно; В — спостереження №104 метастаз ГНАГ(карцинома гіпофіза), видалена із ЗЧЯ мікрохірургічно єдиним блоком.

Для всіх випадків ГНАГ ми використовували такі характеристики щільності тканини пухлини:

1) «Переважно кистозна» (дрібні фрагменти слизеподібної залозистої АГ кюретовані із стінок кисти) — 12 (2,1%) випадків;

2) «Залозиста», типова (м'яка пухлина, кюретується та аспірується) — 428 (76,2%) випадків;

3) «Фіброзно-залозиста», тяжиста (пухлина місцями ущільнена, не аспірується, але кюретаж можливий) 95 (16,9%) випадків;

4) «Фіброзна» — щільна пухлина, кюретаж та аспірація якої неможливі, ділянок залозистої пухлини не візуалізовано під збільшенням операційного мікроскопу 27 (4,8%) спостережень.

У всіх дослідженнях діагноз АГ був підтверджений гістологічно. АГ за клітинним складом на світлооптичному дослідженні традиційно умовно поділяли на хромофобні АГ, еозинофільні АГ та АГ перехідного типу (змішаної клітинної будови), базофільних ГНАГ нами виявлено не було. На нашому матеріалі АГ були гістологічно представлені таким чином: хромофобні — 254 (45,2%), 299 — перехідного типу (53,2%), еозинофільні аденоми — 9 (1,6%) (рис. 5.1.1.2).

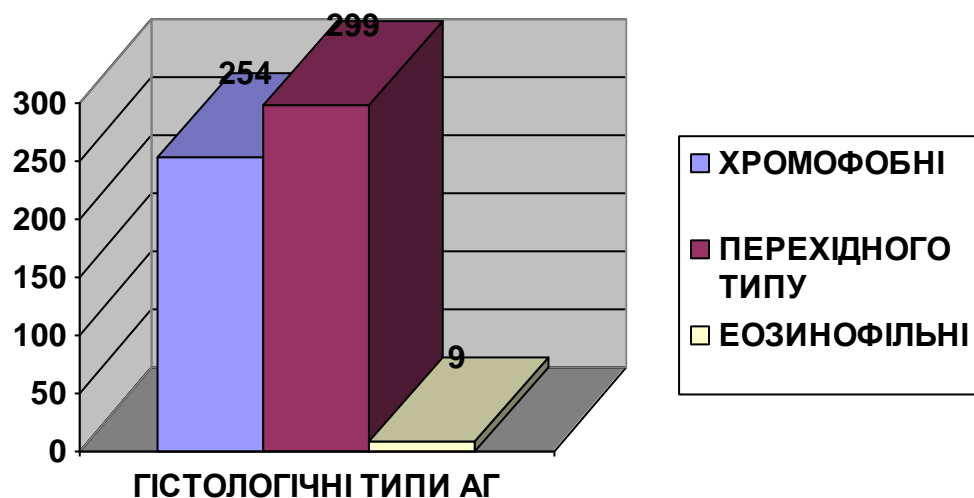


Рис. 5.1.1.2. Розподіл гістологічних типів ГНАГ за даними світлової мікроскопії.

Важливим було визначення типу гістоструктури АГ, а не тільки варіанту забарвлення клітин гематоксиліном та еозином. Пухлинні клітини в ГНАГ мали округлу або полігональну форму з формуванням солідних пластів, аденоматозних скупчень або периваскулярних розеткоподібних структур. У більшості випадків спостерігалась дифузна (синтиціальна) гістологічна будова аденом (рис. 5.1.1.3).

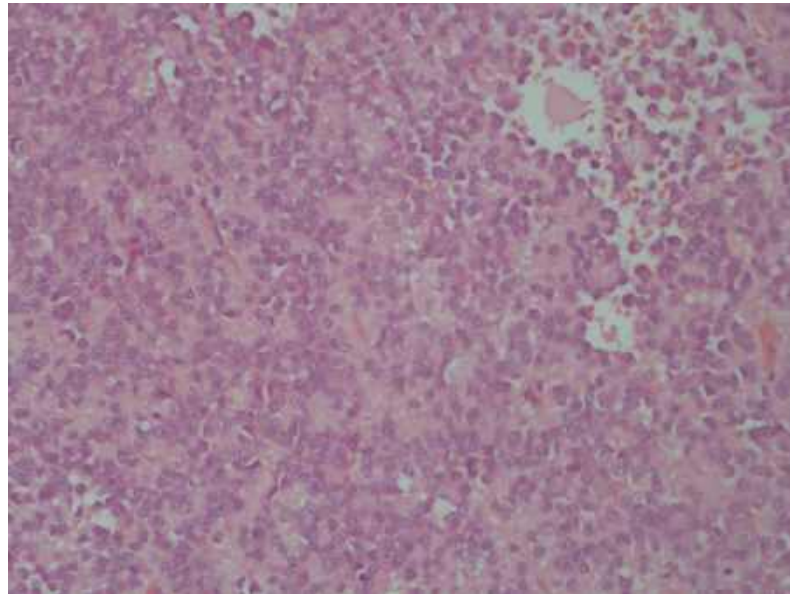


Рис. 5.1.1.3. АГ. Загальна гістоархітектоніка тканини: дифузна (синтиціальна) будова з формуванням розповсюджених різнонаправлених трабекул. Мікрокисти. Мікропрепарат. Спостереження №97. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. х 200

На другому місці за поширеністю виявляли альвеолярні структури, рідше розеткоподібні (рис. 5.1.1.4. та 5.1.1.5).

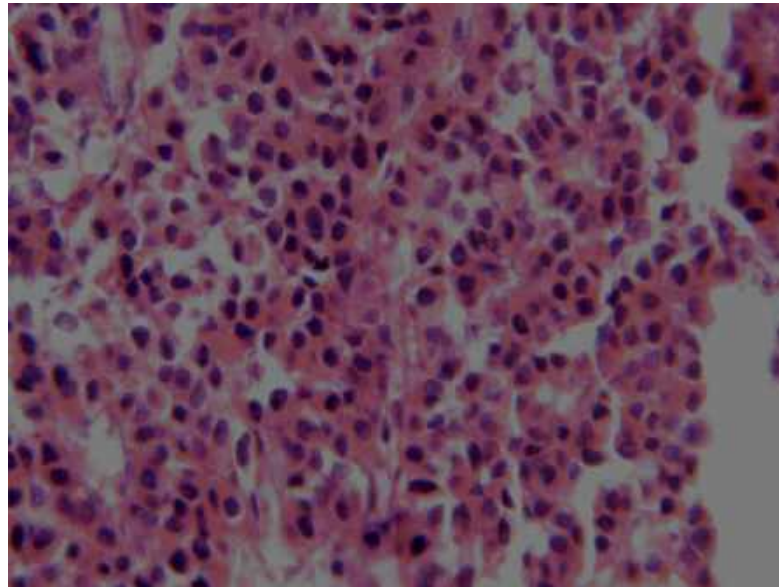


Рис. 5.1.1.4. Еозинофільна АГ, альвеолярний тип будови. Мікропрепарат. Спостереження №278. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.х200.

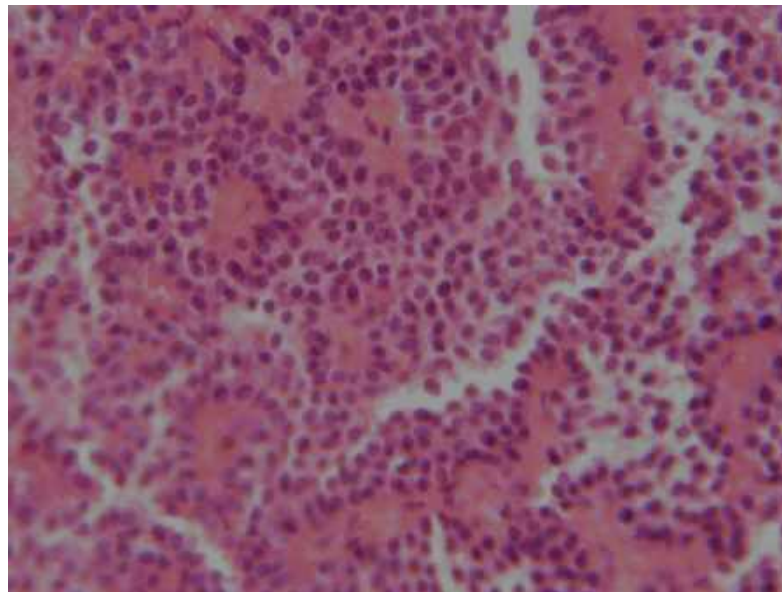


Рис. 5.1.1.5. АГ перехідного типу, змішаний тип будови. Мікропрепарат. Спостереження №453. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.х 400.

Особливу увагу привертала випадки хромофорних ГНАГ з вираженими розеткоподібними «фетальними» структурами (тип «Краузе»), які характеризувались переважанням судинно-клітинних комплексів, що нагадують ембріональний гіпофіз (рис. 5.1.1.6 та 5.1.1.7).

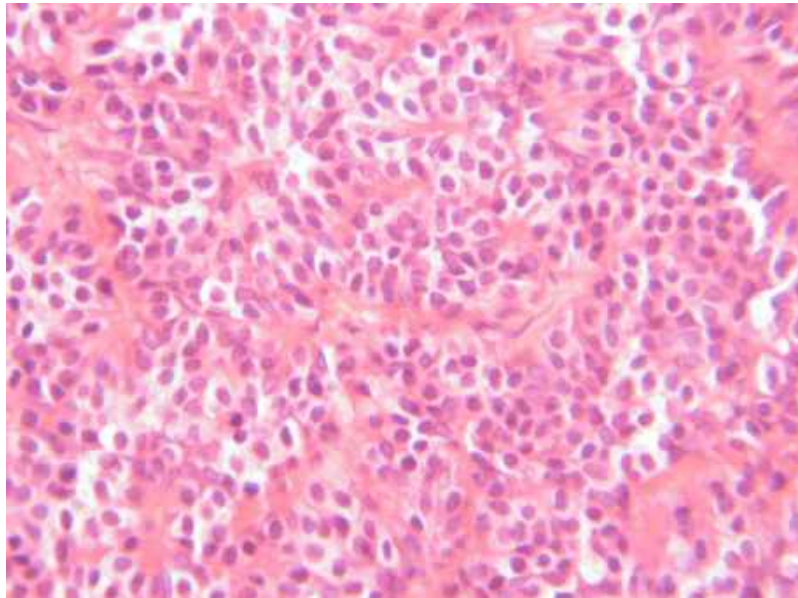


Рис. 5.1.1.6. Хромофобна АГ «фетального» типу (Краузе). Виражені клітинно-судинні розеткоподібні комплекси. Мікропрепарат. Спостереження №523. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.10x40.

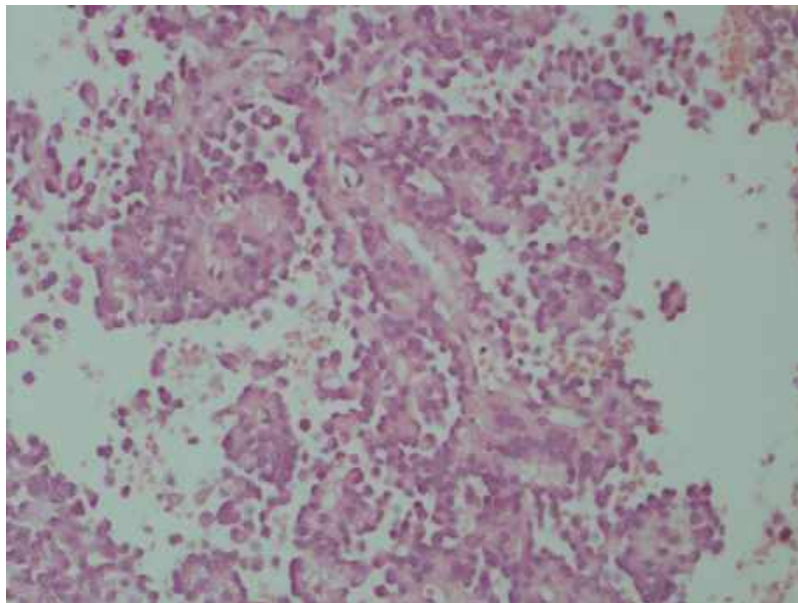


Рис. 5.1.1.7. АГ. Клітинно-судинні комплекси. Папілярні «ембріональні» структури. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.х 200. (Спостереження №418).

Найчастіше на досліджених ділянках має місце поєднання різних типів будови. В декількох випадках АГ фетального типу ми додатково визначали реакцію до ембріонального антигену (СЕА), рис. 5.1.1.8.

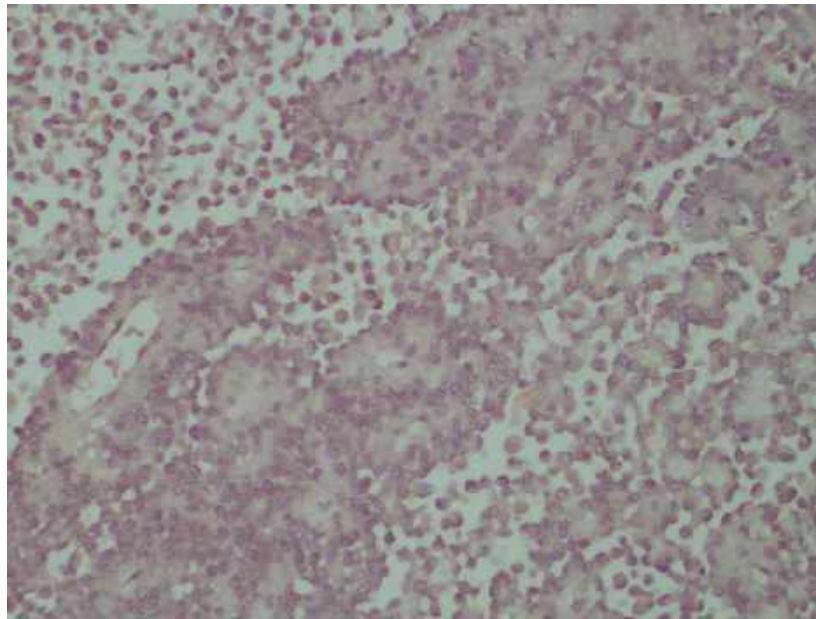


Рис. 5.1.1.8. Негативна реакція при забарвленні анти АТ ембріонального антигену (СЕА). Мікропрепарат. Дозабарвлення гематоксиліном. Зб.х200. (Спостереження №385).

Досить часто в ГНАГ ми спостерігали гіперхроматоз ядер, ядерний та клітинний поліморфізм, фігури мітозів, що не є абсолютним критерієм злоякісності цих пухлин, оскільки діагноз раку аденогіпофіза (“pituitary carcinoma”) не є морфологічним, а встановлюється лише при наявності метастазів — 1 спостереження, (див. вище, рис 5.1.1.1., -В.). Вказаний діагноз встановлювався при клініко-інструментально-морфологічному співставленні.

5.1.2. Топографо-анатомічна характеристика гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Зважаючи на те, що гіпофіз — є унікальним анатомічним утворенням, як за функцією, гістогенезом так і за мікротопографією. Ми вважаємо за необхідне підкреслити його мікротопографічні особливості, суттєві для практичних нейрохірургів. Структура оточена трьома оболонками: внутрішньою, середньою та зовнішньою. Внутрішня оболонка — це власна (анатомічна) капсула гіпофіза, її утворює тонкий шар сполучної тканини,

який вкриває поверхню лише аденогіпофіза. Середня оболонка — це продовження м'якої судинної (арахноїдальної) оболонки власне головного мозку, яке містить також структури судинного сплетення гіпофіза. Зовнішню оболонку гіпофіза формують листки ТМО, які вкривають дно ТС та формують його діафрагму. Необхідно відмітити, що визначення поняття «капсули гіпофіза», яке прийняте в нормальній та патологічній анатомії, відрізняється від нейрохірургічних критеріїв цієї структури. Саме внутрішня, тонка сполучнотканинна оболонка в нормальній гістології описується, як капсула аденогіпофіза, проте для нейрохірургів принциповим є багат шаровість «капсул гіпофіза», що враховує сукупність всіх оболонок гіпофіза, в тому числі, зовнішній листок ТМО, яка вистилає ТС і внутрішній листок ТМО, який утворює діафрагму ТС. Для деяких нейрохірургів (J.Hardy, K.Takakura, W.Selman і E.Laws [167, 280, 291]) «екстракапсулярний» процес — це той що знаходиться за межами ТМО ТС. Інша частина нейрохірургів, все ж таки, схильні вважати за капсулу, саме внутрішню, власну гістологічну оболонку гіпофіза, без ТМО. Але за думкою більшості сучасних фахівців, до інвазивних АГ відносять пухлини, які виходять за межі гіпофізарного (дурально — арахноїдального) ложа: саме це визначення «інвазивних аденом» гіпофіза є загальноприйнятим в нейрохірургії.

Необхідно також зауважити, що у випадку мікро- та ендоселярних АГ, при експансивному характері їх росту у межах порожнини ТС, при ретельному поглибленому дослідженні виявляються зміни поверхневих шарів паренхіми та власній (внутрішній) оболонці гіпофіза. Ущільнені (реактивно змінені) тканини, що оточують АГ є умовною межею, яка відокремлює тканину аденоми від паренхіми не зміненого аденогіпофіза на макроскопічному рівні. Це має важливе практичне значення при плануванні та проведенні оперативного втручання з приводу видалення АГ, оскільки дає можливість більш радикально і селективно видалити пухлину. Зважаючи на це, у класичних роботах з хірургії утворень аденогіпофіза давно почали застосовувати термін «гістологічна псевдокапсула» (R. Costello, 1936 p.)

[116]. Хоча, відповідно до морфологічних критеріїв оцінки характеру процесу, коректніше говорити про «хірургічну псевдокапсулу». Зараз, більшість хірургів визначають терміном «капсула пухлини» саме хірургічну псевдокапсулу, яка є нічим іншим як розтягненим гіпофізом з усіма описаними вище його оболонками. Погоджуючись із таким підходом для ГНАГ в нашому дослідженні, що значно перевищують нормальні розміри гіпофіза та йдуть за межі ТС, інвазивністю слід вважати саме вихід клітин пухлини за межі такого багатошарового «мішку».

На етапі мікро АГ важливим є її первинна топографія в межах аденогіпофіза та динаміка взаємин з оточуючою тканиною. Попередніми дослідженнями інституту визначено декілька варіантів топографії виникнення АГ в межах гіпофіза. Слід пам'ятати, що джерелом первинного виникнення саме ГНАГ може бути будь-яка ділянка аденогіпофіза, в тому числі і «pars tuberalis», яка може знаходитись на рівні або вище діафрагми ТС в щільному контакті із стеблом гіпофіза — тип III мікроаденом гіпофіза (рис. 5.1.2.1).

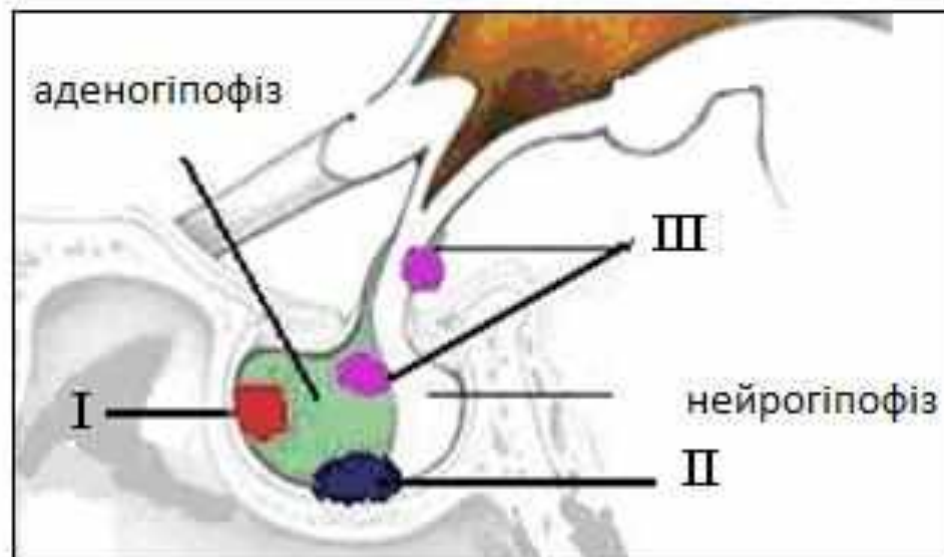


Рис. 5.1.2.1. Первинні топографічні варіанти виникнення АГ (схему надруковано за: Н.А. Гук Общая характеристика симптоматических опухолевых микрообразований гипофиза. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа № 4 (28) 2015 г, с. 3-8.)

Втім, слід пам'ятати, що будь-яка частина аденогіпофіза завжди розташована інтрадурально, але екстра-арахноїдально. За даними нашого дослідження ми можемо асоціювати такі мікротопографічні варіанти ГНАГ з їхнім подальшим поширенням в напрямку III шлуночка.

З урахуванням фундаментальних досліджень співробітників Інституту нейрохірургії (Я.В. Пацко, Т.П. Верхоглядова, Б.С. Хомінський) та отриманих нами результатів, ми описуємо феномен так званої «псевдокапсули» як декілька шарів змінених оточуючих АГ тканин, які вирізняються за своїми структурними ознаками та формують умовну межу від власне паренхіми новоутворення. По-перше і найважливіше, — це змінена тканина аденогіпофіза, по-друге, це зміни в оболонках, які оточують аденогіпофіз, насамперед у внутрішній (власній оболонці та м'яких мозкових оболонках), які забезпечують трофіку. Таким чином, у разі розвитку АГ формуються виразні морфологічні (хоча ї не специфічні зміни) як в паренхіматозному та стромально-судинних складових цієї анатомічної зони. Вони мають певні характеристики і корелюють із стадією процесу, функціональною активністю, а отже із гістологічним варіантом ГНАГ. Будова так званої «псевдокапсули» формується при експансивному характері росту АГ (див. додаток Б.), та обумовлена змінами в тканині залози довкола аденоми, що виникають через інтраселярну гіпертензію, компресію і зміни типових взаємин структур цього регіону. За даними досліджень Е. Oldfield [223] мікроаденоми розмірами до 1 мм в діаметрі не викликають значущих, для нейровізуалізації змін зони, яка оточує пухлину (перифокальна зона). Псевдокапсула формується у випадках пухлин типової локалізації, переважно з ендоселярним розташуванням, без грубих змін мікротопографії, коли розміри пухлини не більше 2–3 мм у діаметрі. Е. Oldfield запропонував розподілити мікроаденоми в залежності від наявності „псевдокапсули” на три групи. Перша — мікроаденоми, в яких псевдокапсула не сформувалася. Друга — аденоми, з частково сформованою псевдокапсулою, коли спостерігається утиснення трабекул аденогіпофіза з деформацією судинно-

клітинних комплексів, дисконкомплексацією і деформацією аденоцитів. Третя група мікроаденом — це ті які мають чітко диференційовану псевдокапсулу, із сполучно — тканинною реакцією й залученням власної оболонки гіпофіза та багат шаровими розростанням ретикулярних волокнистих структур.

Переходячи до вивчення макроаденом, в нашому дослідженні ГНАГ, які швидко збільшуються в розмірах, виявляли здатність до інвазивно — деструктивного росту з поширенням тканинних комплексів за межі дурально-арахноїдального ложа, проростанням ТМО та, в подальшому, руйнуванням суміжних анатомічних структур (рис. 5.1.2.2). Тому, прицільне гістологічне дослідження нижнього листка ТМО, взятого на доступі до ГНАГ ми вважаємо досить простою, але дуже інформативною складовою в комплексній оцінці інвазивності ГНАГ.

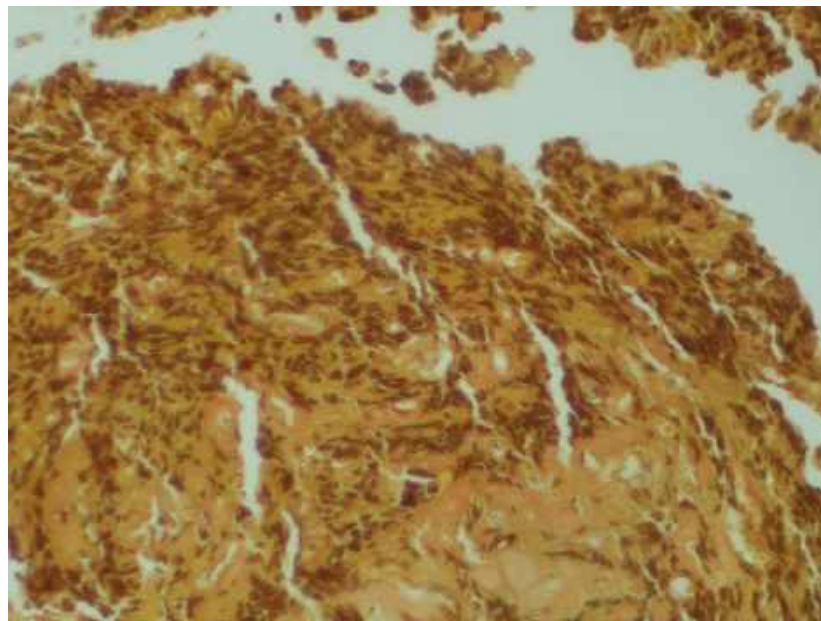


Рис. 5.1.2.2. АГ. Інвазія аденоми в ТМО. Спостереження №233. Забарвлення гематоксилін і пікрофуксин. Зб.х 100.

Тобто ГНАГ, яка поширюється інвазивно, схильна руйнувати умовну межу — так звану псевдокапсулу. Вивчення структурних та ультраструктурних змін у цій зоні, на початкових етапах інвазивного поширення а також варіантів структури самої псевдокапсули, допомагає визначити основні напрямки інвазії та дослідити її механізми.

Топографо-анатомічна характеристика ГНАГ базувалась на оцінці розташування пухлини відносно структур ТС та визначення відсутності або наявності інвазії пухлини в структури основи черепа.

Характер інвазії АГ важливо співвідносити з особливостями анатомії хіазмально-селярної ділянки. Лише в незначній кількості випадків спостерігався рівномірний однаково спрямований ріст АГ, пухлина в таких випадках наближається до ідеальної «кулеподібної» форми. При виході ж за межі збільшеного ТС, завжди спостерігались напрямки «пріоритетного» поширення ГНАГ, які є результатом взаємодії пухлини з конкретними індивідуальними варіантами анатомії основи черепа та хіазмально-селярної ділянки.

Макроаденом, що мали екстраселярне поширення було 453 (80,6%), велетенських розмірів сягали 103 ГНАГ (18,3% спостережень). Втім, оцінка ГНАГ за геометричними розмірами не мала відношення до визначення морфо-біологічних характеристик ГНАГ, а лише констатувала факт пізньої діагностики пухлини. Тому термін «велетенська АГ» нами не використовувався через його суб'єктивність, адже, наприклад, при використанні класифікації за A.Goel (велетенська АГ ≥ 40 мм в будь-кому з вимірів) більше половини ГНАГ в наших спостереженнях слід вважати велетенськими. Ми визнавали за необхідне визначати основний напрямок екстраселярного поширення ГНАГ на етапі макроаденоми та знаходити ознаки інвазивного росту АГ. Таким чином, інвазивних макроаденом з екстраселярним поширенням в досліджуваній групі ГНАГ було зафіксовано 327 (58,2%). А серед усіх макро АГ, що виходили за межі ТС (n=453) 327 випадків мали ті чи інші морфологічні ознаки інвазивності (72,2%).

Найчастіше ми виявляли варіанти супраселярного напрямку екстраселярного інвазивного росту ГНАГ, у 271 (82,9%) хворого. Виявляли супраантеселярний (14,2%), асиметричний супраселрний (27,4%), супраретроселярний варіанти (15,6%), а також із поширенням в шлуночкову систему ГМ в 7,5% спостережень.

Параселярне інвазивне поширення, а саме з інвазією в КС спостерігалось в 167 спостереженнях (51,1% інвазивних макро ГНАГ), у більшості випадків у поєднанні з інфраселярним та супраселярним напрямками інвазивності (рис. 5.1.2.3) Втім, лише 84 з них (14,9% всіх ГНАГ) сягали ступеню Кносп 4 та повністю інфільтрували КС. За цим параметром ГНАГ поступається СТГ та ПРЛ — секретуючим ГНАГ.

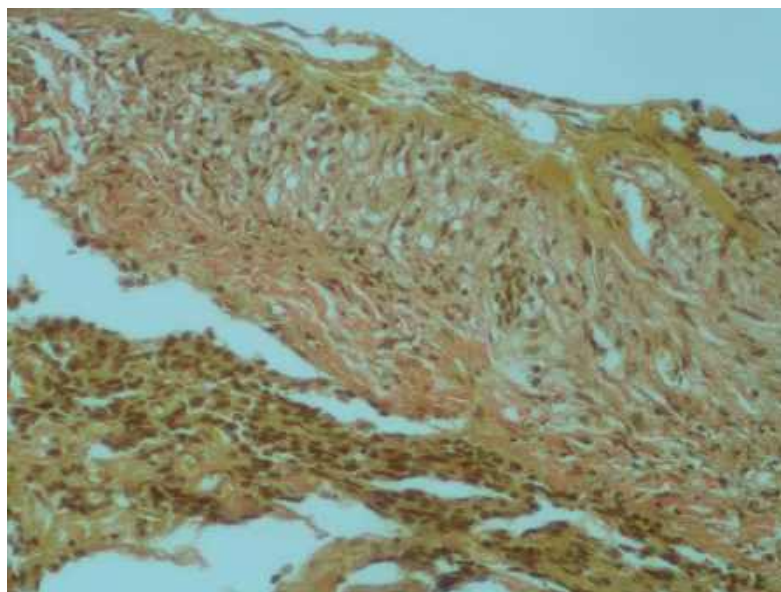


Рис. 5.1.2.3. Інвазія аденоми у стінку КС. Ендосупрапараселярна АГ, спостереження №342. Забарвлення гематоксилін і пікрофуксин. 36.х 100.

Листки ТМО, формуючи КС, при параселярному поширенні зазнають структурних змін з дислокацією та інвазією навколо інтракавернозних відділів ВСА, окорухових нервів, трійчастого нервів різного ступеня виразності.

Розглянемо певні аспекти поширення ГНАГ вгору від ТС. Діафрагма ТС в центрі має отвір через який проходить ніжка гіпофіза, діаметр цього отвору варіює від 2 до 11 мм. Еластичність та розміри діафрагми зумовлюють умови для типового для АГ, переважно супраселярного поширення пухлини. В більшості випадків це призводить до компресії хіазми, яка перебуває в нормальному положенні у 75% людей та відносно ранньої діагностики процесу через появу зорових розладів (рис. 5.1.2.4).

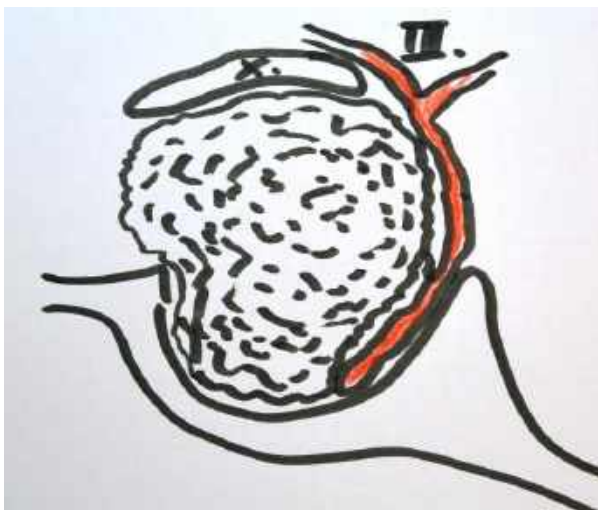


Рис. 5.1.2.4. Схематично: типове супраселярне поширення ГНАГ через діафрагму ТС догори з компресією хіазми. Стебло та залишки гіпофіза (виділені червоним) залишаються по задній поверхні пухлини. Х — перехрест зорових нервів сдавлений на верхньому полюсі пухлини. ІІ — порожнина ІІ шлуночка.

Відомо, що існує декілька анатомічних варіантів форми ТС, які за даними дослідження співвідносяться з інструментальними даними (А.Ф. Krist & G.T. Tindall, 1998). В 323 випадків (57,4% всіх ГНАГ) сідло за даними нейровізуалізації було глибоке з високою спинкою. Мілке, з невираженою передньою стінкою та короткою спинкою, так зване «плоске» — в 99 (17,6%) спостереженнях; зруйноване без можливості оцінки типу ТС — 64 (11,4%) випадки. Інші випадки являли собою нормальний варіант ТС, його рівномірне незначне збільшення або мали лише появу двоконтурності, що свідчило про параселярне поширення ГНАГ. Нахил спинки ТС був різним: пряма або нахилена допереду. Розміри, виразність та пневматизація передніх та задніх похилених паростків також мали значення. При плоскому сідлі та нахиленій допереду спинці виникають передумови для переважного антеселярного поширення пухлини, особливо в поєднанні із заднім варіантом розташування хіазми та довгими зоровими нервами в 12,5% пацієнтів (рис. 5.1.2.5).

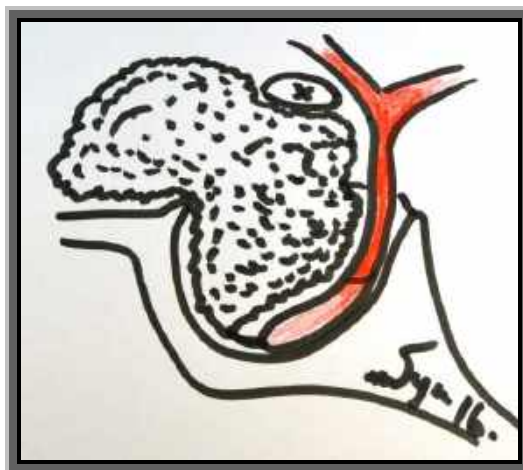


Рис. 5.1.2.6. Схематично: антеселярне поширення ГНАГ. Стебло та залишки гіпофіза залишаються по задній поверхні пухлини. X — перехрест зорових нервів.

У третини пацієнтів (99 спостережень інвазивних ГНАГ, 30,1%) виявлено структурні ознаки інвазії пухлини в структури основи черепа, в основну пазуху, носоглотку, решітки лабіринту (рис. 5.1.2.7).

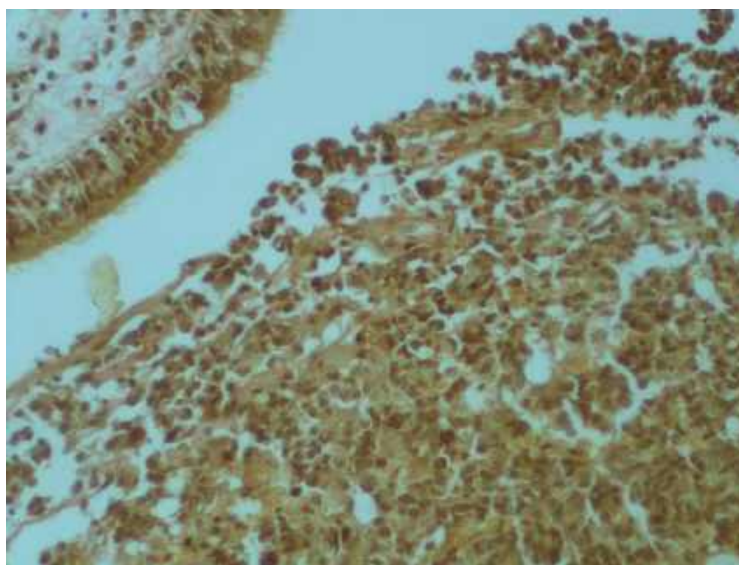


Рис. 5.1.2.7. АГ. Поширення пухлини у порожнину пазухи основної кістки. Забарвлення гематоксиліном пікрофуксином. Зб.х 200. Спостереження №233.

Індивідуальні особливості топографії пазухи основної кістки сприяють переважному напрямку поширення пухлини. При пневматизованій будові пазухи, яка розташована в передній частині основної кістки під всім дном ТС, тонка стінка ТС має менший опір ніж діафрагма ТС. У цьому випадку

переважає поширення пухлини донизу в порожнину пазухи (81 спостережень інвазивних ГНАГ, 24,7%). Нами виявлено, що у хворих похилого віку дно ТС склерозовано, а варіанти інфраселярного поширення зустрічаються рідше. Або ж, з іншого боку, «плоский» анатомічний варіант ТС в поєднанні з ендосупраселярною ГНАГ спостерігався частіше в старших вікових групах. У випадках, коли пазуха основної кістки пневматизована частково — ріст АГ донизу виявлено лише у 18 випадках, 5,5% спостережень, з ознаками кістково-деструктивних змін основи черепа.

У невеликій кількості спостережень, 12 (3,7% інвазивних макро ГНАГ) відмічалось ретроселярне поширення пухлини у ділянку схилу черепа і далі у ЗЧЯ. Нами виявлено, що ці випадки мали ознаки зміни глибини хіазмальної цистерни. Тобто, при глибокій цистерні — характерно ретроселярне поширення пухлини. Також нами було відмічено, що поєднання неглибокого варіанту ТС, широкий отвір діафрагми та «передній» варіант розташування хіазми складають найнебезпечніший, супраретроселярний варіант напрямку інвазії ГНАГ з поширенням в порожнину III шлуночка, що спостерігалось в 17 наших спостереженнях (5,2% інвазивних макро ГНАГ). Основні варіанти такого поширення представлені на рис. 5.1.2.8.

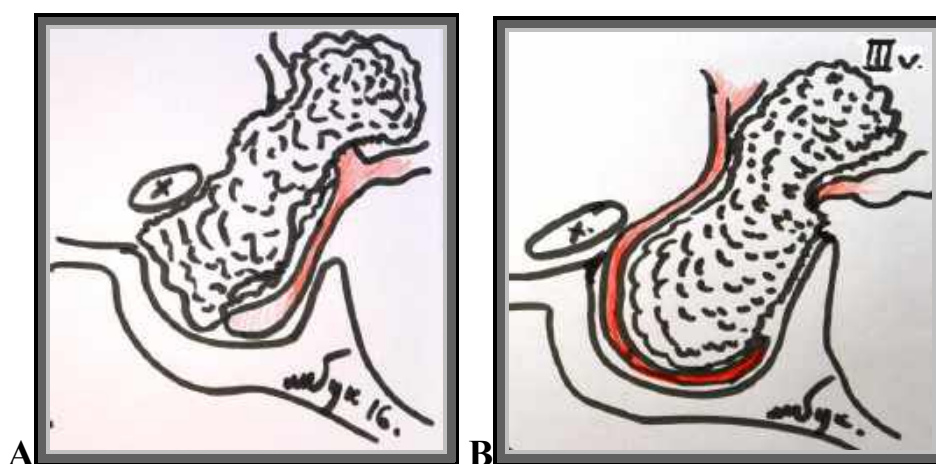


Рис. 5.1.2.8. Схематично. Варіанти інвазії ГНАГ до III шлуночка. А — стебло гіпофіза та залишки гіпофіза — по задній поверхні пухлини. **В** — стебло та розтягнутий гіпофіз входять до складу «псевдо капсули на передній поверхні пухлини», **Х** — перехрест зорових нервів, **III** — порожнина III шлуночка.

5.1.3. Патоморфологічні особливості ускладнень хірургічного лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Детальний аналіз хірургічних ускладнень та причин летальності викладений в розділі 4. Ми проаналізували результати автопсій та мікроскопічних досліджень летальних випадків, яких було 14 (2,49%). Ми розглядали випадки, де летальні ускладнення були пов'язані з оперативним втручанням та основним захворюванням (ГНАГ). Основними патоморфологічними змінами у них були:

- Крововилив в ложе тотально видаленої пухлини із поширенням крові у шлуночкову систему головного мозку (рис. 5.1.3.1);
- Вторинний крововилив у стовбур головного мозку;
- Розлитий субарахноїдальний крововилив;
- Порушення кровообігу в діенцефально-гіпоталамічних відділах ГМ;
- Деструкція діенцефально-гіпоталамічних відділів, набряк та дислокація стовбурових відділів головного мозку.

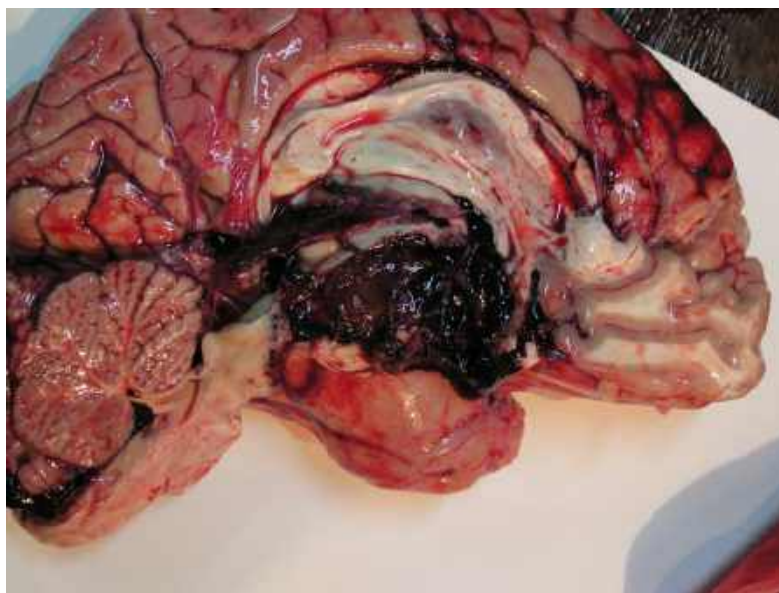


Рис. 5.1.3.1. Макропрепарат. Стан після тотального видалення велетенської інвазивної ГНАГ з поширенням в III шлуночок. Крововилив у ложе видаленої пухлини з проривом у шлуночкову систему. Спостереження №342, пацієнт Г-ин, 37 р. (історії хвороби №141837).

На сагітальному розрізі видно, що значно розширений зоровий карман і тампонований згортками крові. III шлуночок містить масивний згортки крові (змішаний, який виповнює та тампонує його просвіт). Мозолисте тіло деформовано і зміщене уверх. Дно третього шлуночка і його медіальні стінки (медіальні відділи обох таламусів — переважно правого — деструктивно змінені і просякнені кров'ю (з формуванням численних крововиливів і зон геморагічної імбібіції).

Якщо при частковому і парціальному видаленні ГНАГ резидуальні елементи пухлини та капсули були потенційним джерелом геморагічних ускладнень, то при тотально видалених пухлинах, найбільш критичне значення мали вторинні розлади кровообігу у життєво важливих зонах ГМ, які були компресовані пухлиною (рис. 5.1.3.2).

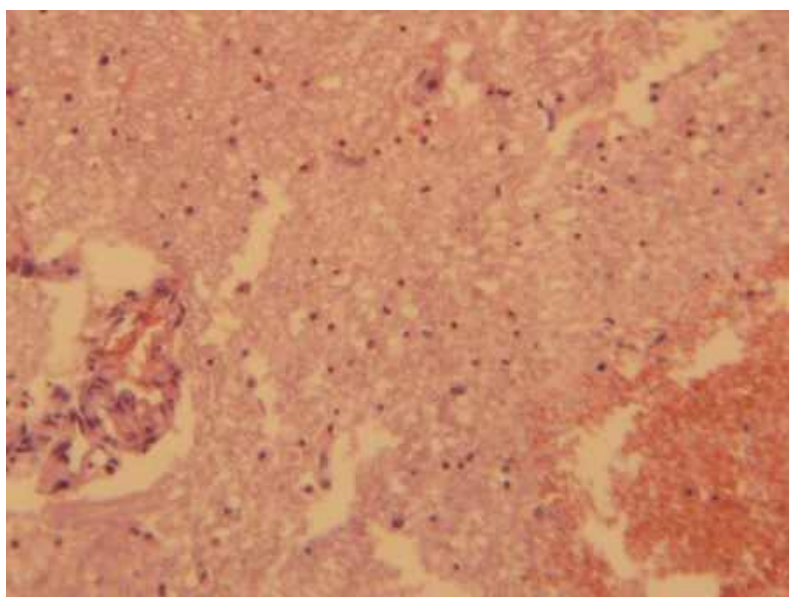


Рис. 5.1.3.2. Мікропрепарат. Стан після тотального видалення велетенської інвазивної ГНАГ з поширенням в III шлуночок. Вторинні розлади кровообігу у гіпоталамічній ділянці. Вогнищеві крововиливи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.х 100. Спостереження №342, пацієнт Г-ин, 37 р. (історії хвороби №141837).

При видаленні ГНАГ, що сягали значних розмірів та викликали компресію дієнцефальної ділянки, крім механічної тракції та можливої травматизації життєво-важливих структур, відбувається порушення

мікроциркуляції за рахунок вазоконстрикції та інших вторинних порушень (рис. 5.1.3.3).

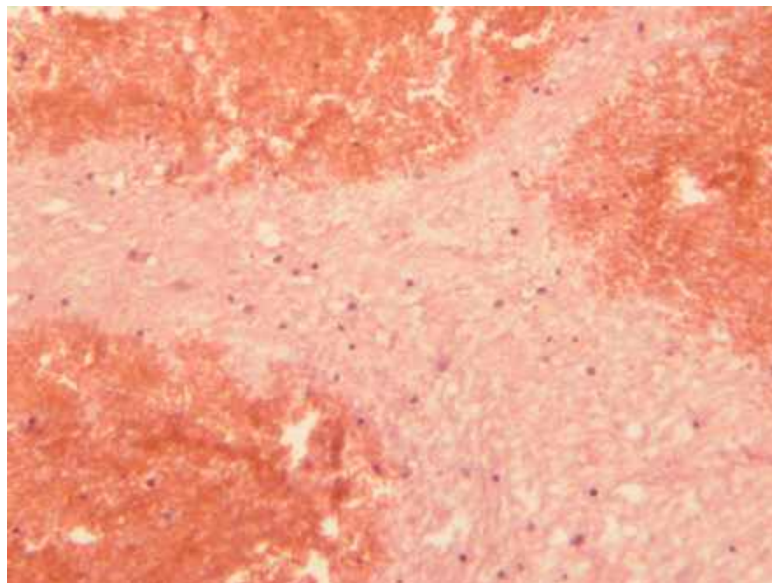


Рис. 5.1.3.3. Мікропрепарат. Вторинні розлади кровообігу у гіпоталамічній ділянці. Вогнищеві крововиливи. Ознаки вазоконстрикції, перицелюлярний набряк. Стан після часткового видалення інвазивної АГ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.х 100. Спостереження №226.

На нашу думку, такі мікроскопічні зміни більш виразні при продовженому рості інвазивних ГНАГ, коли утворювались численні рубцеві зрощення між псевдокапсулою новоутворення та арахноїдальною оболонкою і оточуючою мозковою тканиною. Кластерним статистичним аналізом чинників, що впливають на летальність в розділі 4. було показано, що продовжений ріст ГНАГ та вік пацієнта старше 60 років підвищували ризик летального виходу втричі. В таких випадках, навіть при відсутності макроскопічного (інтраопераційного) та інструментального (післяопераційних КТ та МРТ) виявлення порушення кровообігу в дієнцефальних ділянках, на мікроскопічному дослідженні виявляли значні структурні порушення у вигляді гострого набухання нейронів та аксонотомії (рис. 5.1.3.4 та 5.1.3.5).

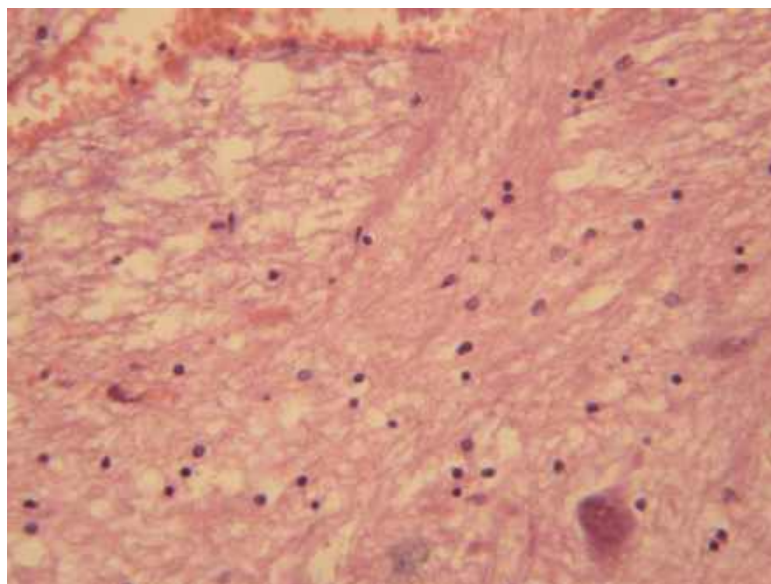


Рис. 5.1.3.4. Мікропрепарат. Вторинні розлади кровообігу у гіпоталамічній ділянці. Гостре набухання нейронів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36.х 100.

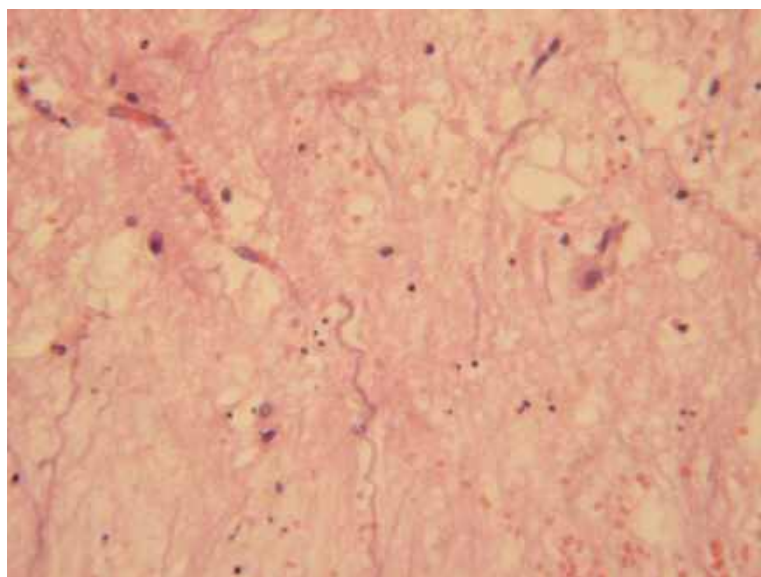


Рис. 5.1.3.5. Мікропрепарат. Вторинні розлади кровообігу у гіпоталамічній ділянці. Аксонотомія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36.х 100.

5.2. Імуногістохімічний профіль гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Сучасна імуногістохімічна класифікація пухлин аденогіпофіза базується на наявності або відсутності та характері експресії того чи іншого гормону. При імуногістохімічному дослідженні 32 ГНАГ був отриманий весь

спектр експресії за виключенням тиреотропної та гонадотропної. Виявлялись слабо гранульовані аденоми з пролактиновою секрецією (рис. 5.1.4.1), кортикотропні аденоми (з експресією АКТГ), слабо гранулярна соматотропна аденома, аденома зі змішанною соматотропно-пролактиномною секрецією.

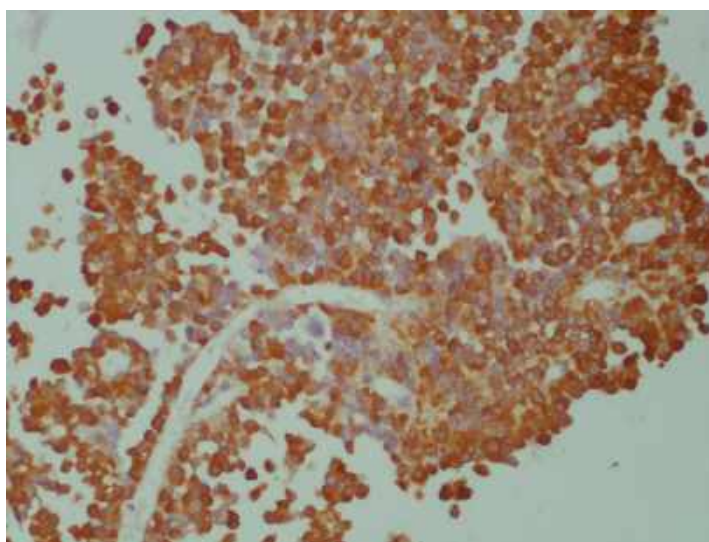


Рис. 5.1.4.1. ГНАГ, гістологічно-хромофобного типу. Реакція при забарвленні анти АТ до ПРЛ. Спостереження №193, пацієнтка Д-ко, 44 р., № історії 132256. Слабо позитивна цитоплазматична реакція (до 3%). Дозабарвлення гематоксиліном. Зб.х400. Спостереження №311.

Також у 8 (25%) спостереженнях мали місце аденоми солідно-альвеолярної будови які не виказували експресію жодного гормону (рис. 5.1.4.2). Виявлення експресії певних гормонів у ГНАГ є важливим і перспективним напрямком вивчення біології пухлин. Виявлені різноманітні варіанти експресії гіпофізарних гормонів в нашому дослідженні підтверджують ствердження про поліморфність та різноманітну цитодиференціацію клітин-попередників ГНАГ. Втім, ми не можемо рекомендувати визначення всього спектру експресії гіпофізарних гормонів при ГНАГ як рутинну методику, оскільки практичне значення для подальшого лікування має лише експресія ПРЛ.

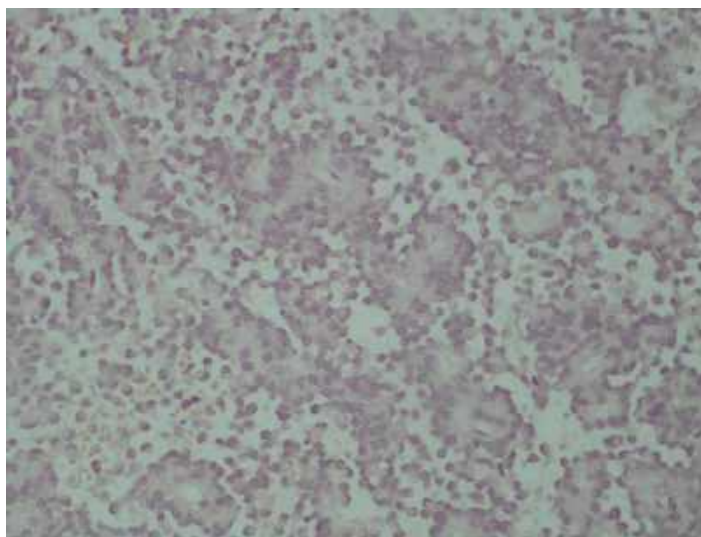


Рис. 5.1.4.2. Негативна реакція при забарвленні антиАТ АКТГ. (ГНАГ з клінічними проявами гіперкортицизму. Спостереження №401) Дозабарвлення гематоксиліном. Зб.х 200.

Особливу важливість для нас мали імуногістохімічні дослідження маркерів, що мають відношення оцінки її біологічної активності та агресивності. Насамперед, ми визначали індекс проліферації (Ki-67). Показники проліферативної активності в ГНАГ значно варіювали та становили від 1 до 12%. Показники проліферативної активності не завжди корелюють з агресивністю пухлини та можуть використовуватись лише у комплексі других характеристик кінетики росту пухлин, наприклад, при виявленні ембріональної гістоструктури пухлини (рис. 5.1.4.3).

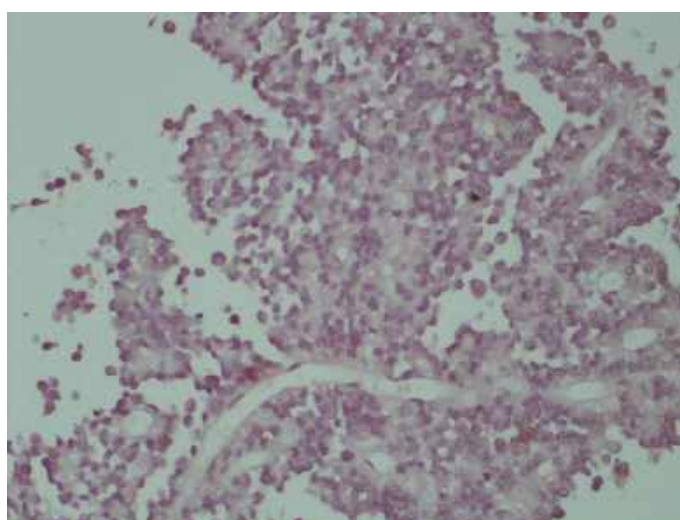


Рис. 5.1.4.3. Інвазивна ГНАГ. Спостереження №193, пацієнтка Д-ко, 44 р., № історії 132256. Папілярні «ембріональні» структури. Імуногістохімічне виявлення ядер проліферуючих клітин (анти АТ Ki-67) Поодинокі позитивні ядра. Індекс проліферації 1%. Зб.х 200.

Наприклад, виявлення Ki-67 вище 3% для ГНАГ, що поширюється в КС на ступінь Кносп 4 та має гістологічні ознаки інвазивності (пророщення ТМО) в комплексі слід вважати вагомим показником агресивної поведінки АГ. З іншого боку, виявлення в неінвазивних ГНАГ низьких показників Ki-67 слід вважати фактором благоприємного прогнозу захворювання (рис. 5.1.4.4).

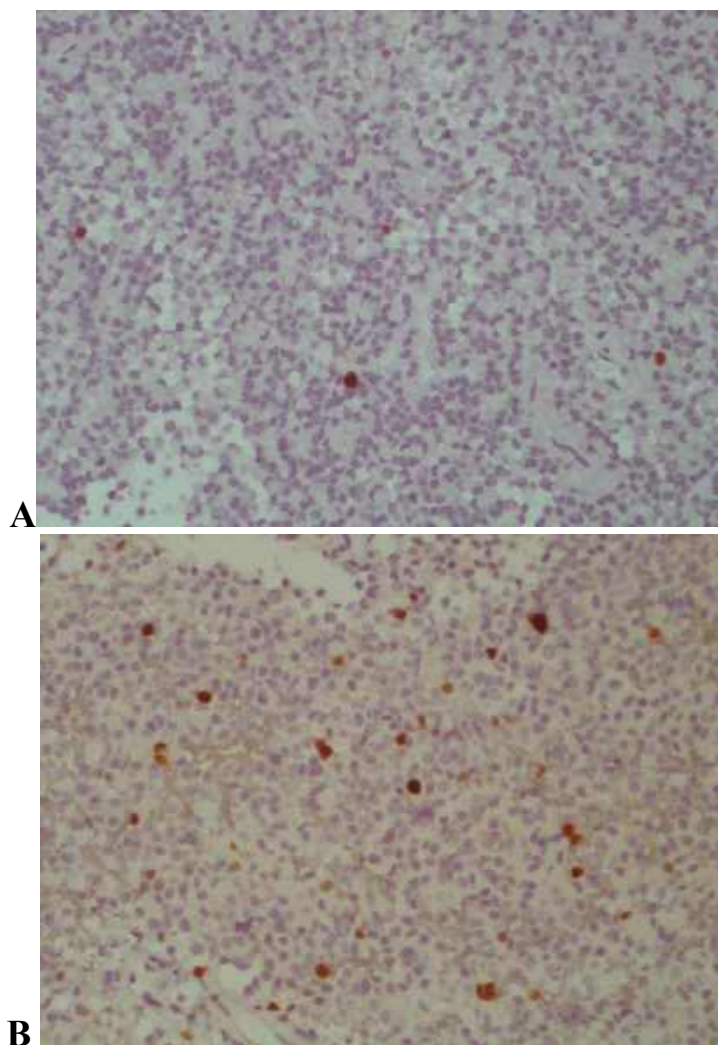


Рис. 5.1.4.4. Імуногістохімічне виявлення ядер проліферуючих клітин (антиАТ Ki-67) в аденомі гіпофіза. А — Поодинокі позитивні ядра. Індекс проліферації 1%. Дозабарвлення гематоксиліном. Зб.х 200. Неінвазивна ГНАГ, Спостереження №48. В — Числені позитивні ядра. Індекс проліферації 3%. Дозабарвлення гематоксиліном. Зб.х 200. Інвазивна ГНАГ, Спостереження №164.

Додатковими імуногістохімічними маркерами для вивчення інвазивних та фіброзних ГНАГ були визначення антиАТ до білку р53 (рис. 5.1.4.5) та антигену синаптифізину (рис. 5.1.4.6).

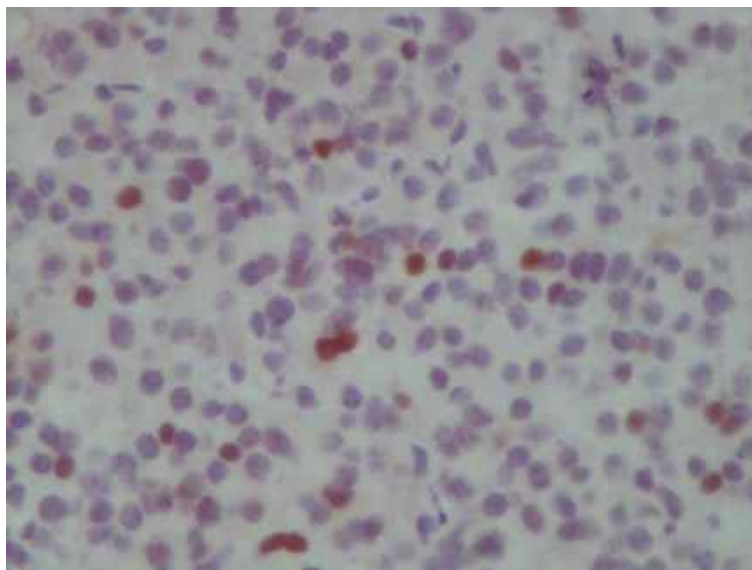


Рис. 5.1.4.5. Позитивна ядерна реакція (75%) з анти АТ до білку р53. Інвазивна ГНАГ з поширенням в ІІІ шлуночок. Спостереження №499. Хворий Л-р, історія №152594. Гістологічно-аденома гіпофіза хромофобного типу. Дозабарвлення гематоксиліном. 3б.х 400.

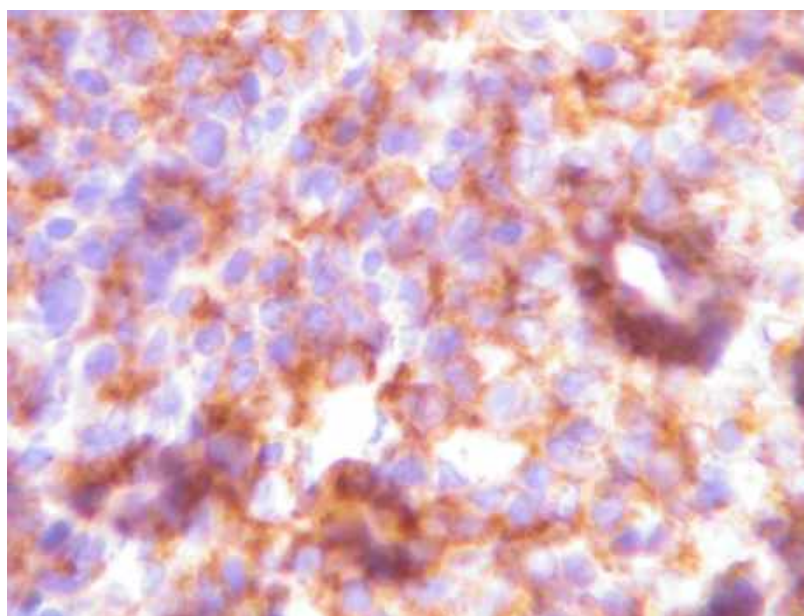


Рис. 5.1.4.6. Інвазивна ГНАГ. Структура пухлини фіброзно-залозиста. Реакція з анти АТ антигену синаптифізину. Позитивна цитоплазматична реакція (38%). Дозабарвлення гематоксиліном. 3б.х 400. Спостереження №499.

5.3. Ультраструктурна характеристика гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Вивчення ультраструктури ГНАГ показало, що аденоцити містять певну кількість електронно-щільних гранул різної величини. Тобто, на ультрамікроскопічному рівні було доведено, що більшість ГНАГ мають приховану секреторну здатність. В клітинах ГНАГ виявляли соматотропіні гранули (400–500 нм), кортикотропіні (200–250 нм) або лактотропіні (150–300 нм) — (відповідно рис. 5.1.5.1.А–5.1.5.1.В).

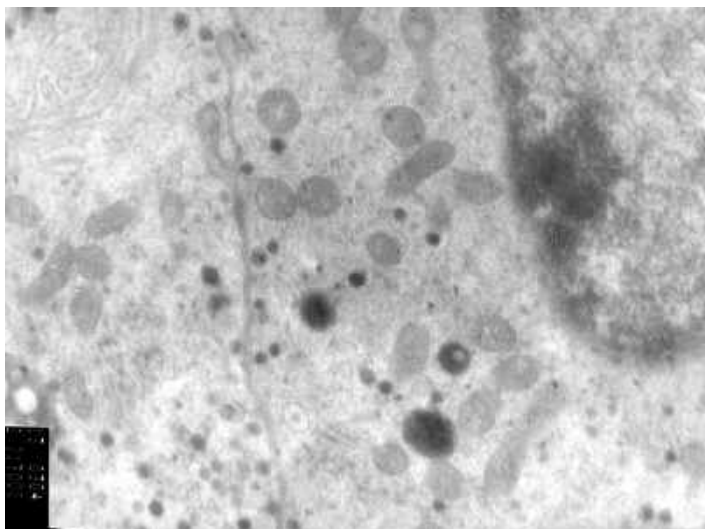


Рис. 5.1.5.1.А. Електронограма. Аденоцит — з крупними гранулами СТГ великої та середньої щільності.

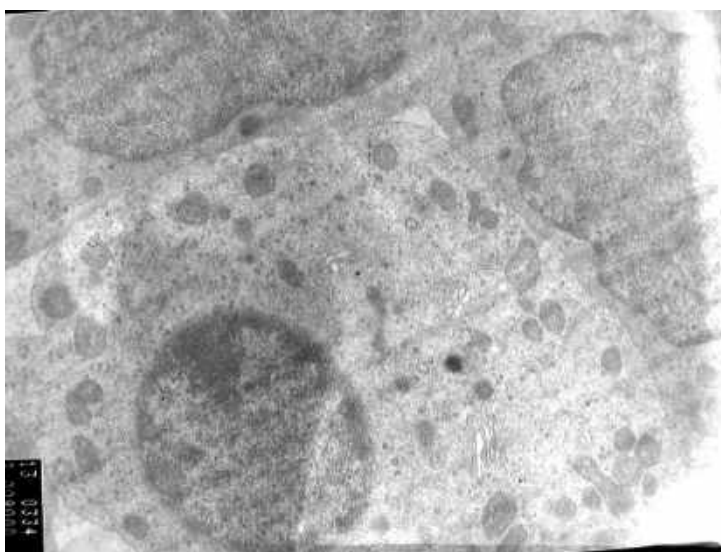


Рис. 5.1.5.1.Б. Електронограма. Аденоцит з щільними гранулами середньої величини (кортікотропін).

На електроннограмі рис. 5.1.5.1.В. можемо відмітити велику кількість транспортних везикул біля люмінального відростка. Також, потовщення та розволокнення базальної мембрани, ознаки дистрофії — набряк та руйнування крист мітохондрій, каріоплазма ядра містить зони значного просвітлення, ядерна оболонка с ознаками фрагментації. Такі зміни на ультраструктурному рівні характерні для ГНАГ, що перебігали із синдромом ГА.

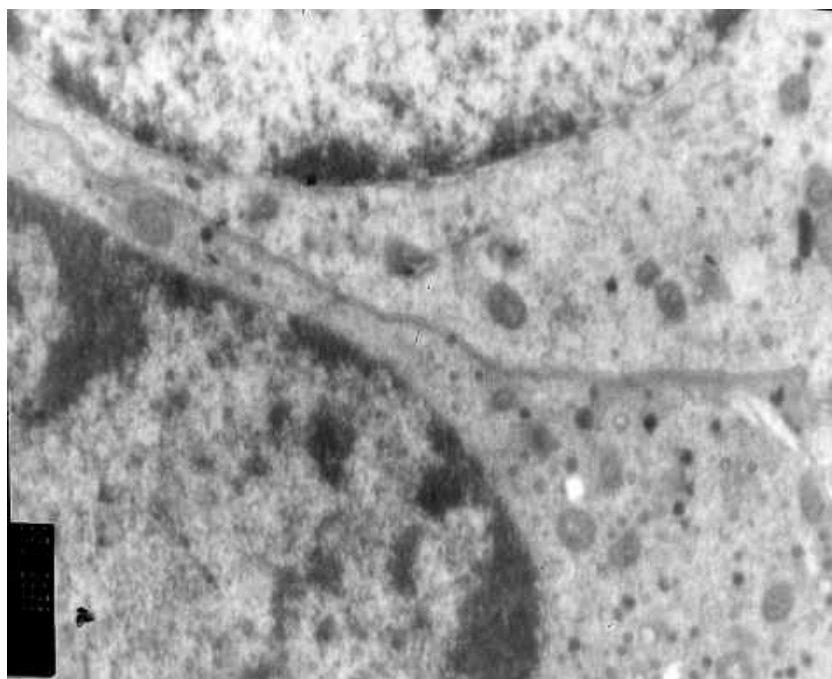


Рис. 5.1.5.1.В. Електроннограма. Аденоцит з середніми щільними гранулами (ПРЛ).

Для пухлин, які клінічно, лабораторно та імуногістохімічно не мали ніяких ознак прихованої гормональної секреції характерною була картина клітин із незначною кількістю дрібних гранул (рис. 5.1.5.2).

Суттєвих структурних відмінностей ГНАГ в будові апарату Гольджі, ендоплазматичному ретикулі, мітохондріях та лізосомах не відмічалось. Більшість аденоцитів ГНАГ нагадували аденоцити нормального гіпофіза. Ультраструктурні зміни спостерігались, переважно в тонких структурах мікроциркуляторного русла.

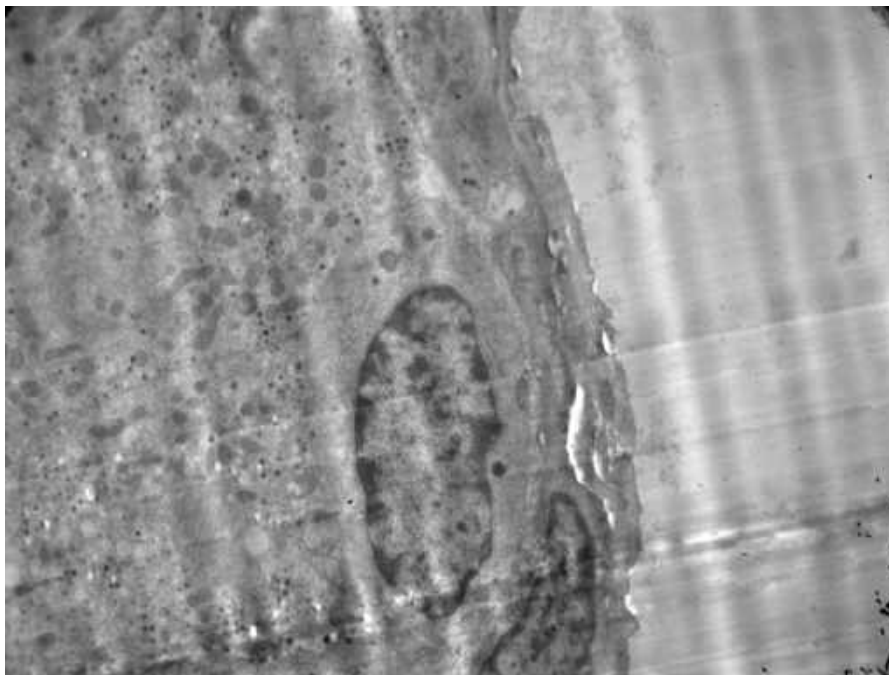


Рис. 5.1.5.2. Електронограма. Гормонально-неактивний аденоцит з незначною кількістю дрібних гранул. Стінка судини потовщена за рахунок відкладення мікрофібрилярного вмісту.

5.4. Комплексна оцінка морфологічних досліджень гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Дані проведених нами комплексних морфологічних досліджень та аналіз клініко-інструментально-морфологічних кореляцій вказують на відсутність чітких морфологічних показників інвазивного росту ГНАГ. Досі не виявлено зв'язку вірогідних критеріїв інвазивного характеру росту АГ (виходу за межі дурально — арахноїдального ложа пухлини) з іншими клінічними і морфо-функціональними критеріями (гормональною і проліферативною активністю, клітинною атипією). Тим не менш, виявлено, що значне інвазивне поширення ГНАГ за межі ТС в анте-, супра- та ретро-селярному напрямку часто є результатом відносин зростаючої пухлини із певними анатомічними варіантами, а саме переднім або заднім розташуванням перехресту зорових нервів, непневматизованістю пазухи основної кістки, широкий отвір діафрагми ТС, тощо. Натомість, інвазія до

КС, пророщення їх стінок, ТМО, деструкція кісток основи черепа більшою мірою відображають біологічну агресивність ГНАГ. При виявленні макроскопічно цих ознак ми вважали за доцільне проводити окреме ретельне гістологічне дослідження зруйнованих пухлиною тканин на предмет виявлення в них інфільтрації пухлинними клітинами. В цих випадках виявляли як більшу мітотичну активність клітин пухлини, так і значно вищі рівні Ki-67, які могли перевищувати 3, та навіть 5%. При гістологічному дослідженні таких пухлин привертало до себе увагу більш часте виявлення так званої «фетальної» гістоструктури (тип Краузе [194], 74 (13,2%) випадки). При подальшому аналізі катамнезу ГНАГ ми розцінювали цей чинник, як прогностичний фактор щодо вірогідного продовженого росту пухлини.

Макроскопічна щільність пухлини при ГНАГ корелювала з виразністю сполучнотканинних елементів в стромі пухлини при морфологічних дослідженнях. В цілому можна стверджувати, що кількість пухлин, які при морфологічному дослідженні можуть біти віднесені до так званих фіброзних, серед ГНАГ переважає та складає 13%. При таких пухлинах спостерігається різке збільшення елементів сполучної тканини як в стромі, так і в псевдокапсулі. Фактично, ми ніколи не знаходили чіткого відмежування псевдокапсули від тканини пухлини, а інфільтрація псевдокапсули пухлинними клітинами спостерігалась в усіх досліджуваних ГНАГ.

Зважаючи на пізню діагностику більшості ГНАГ, особливо у поєднанні з «переднім» варіантом розташування хіазми, близько 8,5% цих пухлин викликали грубу компресію дна третього шлуночка та дієнцефальних структур мозку або мали безпосереднє інвазивне поширення до третього шлуночка. При аналізі морфологічних особливостей ГНАГ вказана група пухлин несла в собі найбільші ризики для хірургічного лікування. Переважна більшість летальних випадків зафіксована при ГНАГ з таким поширенням, а особливо у випадках продовженого росту у пацієнтів старше 60 років. Морфологічні дослідження цих випадків підтверджують патологічні

структурні зміни в діенцефальних структурах, які, з найбільшою вірогідністю, призводили до смерті пацієнтів.

Дослідження капсули, або ж «псевдокапсули» ГНАГ в нашому дослідженні показало, що її виразність, щільність та заповнення сполучнотканинними елементами може сильно варіювати. Тим не менш, в усіх випадках капсула містила в собі клітинні елементи пухлини. Це, на нашу думку, підтверджує нашу гіпотезу про те, що саме капсула ГНАГ є потенційним джерелом продовженого росту пухлини, а радикальним хірургічним видаленням можна вважати лише видалення АГ з усіма видимими елементами капсули. З іншого боку, при дослідженні секційного матеріалу ми констатували утворення сполучнотканинних спайок та мікросудин в області контакту капсули з арахноїдальною оболонкою та оточуючими мозковими структурами. Це пояснює вищий ризик фатальних дисгемічних порушень в діенцефальних ділянках при тотальному видалення ГНАГ.

Виявлення клініко-морфологічних та деяких морфо-функціональних ознак інвазивного росту ГНАГ не завжди прямо співвідноситься з більш агресивним перебігом і високим ризиком рецидивування ГНАГ, хоча при комплексній оцінці, є вагомим аргументом визначення неблагоприятного прогнозу перебігу захворювання та призначення ад'ювантних методів лікування.

РОЗДІЛ 6

ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНІ АДЕНОМИ ГІПОФІЗА

6.1. Принципи мультидисциплінарного підходу до лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза

На основі проведених досліджень було показано, що головним методом лікування ГНАГ залишається хірургічний. Але, незважаючи на те, що ГНАГ являють собою «ідеальну хірургічну модель», комплексний підхід та участь багатьох спеціалістів є необхідним на всіх етапах лікування. Фактично, ефективність лікування цих пухлин несе в собі пошук баланс між онкологічною, ендокринологічною та неврологічною складовою. При доброякісній пухлині, якою є ГНАГ, комплекс лікувальних заходів повинен бути направлений на повне одужання. В даному випадку одужання, з онкологічної точки зору, це повна відсутність пухлини та її рецидивів при тривалому спостереженні. З іншого боку, щодо ендокринних та неврологічних симптомів захворювання будь-яке лікування не повинно поглиблювати існуючі порушення. В ситуації з ГНАГ це можливо лише щодо неврологічної симптоматики, і не завжди щодо відновлення ендокринних функцій. Досягнення сучасної хірургії дозволяють достатньо ефективно видаляти пухлини основи черепа, не викликаючи поглиблення зорових та появи інших неврологічних порушень. Крім того, технічні досягнення останніх десятиріч в розробці методів інтраопераційної візуалізації, а дослідження інвазивності АГ призвели до якісного поштовху в радикальності їх хірургії. Нажаль, підвищення радикальності видалення АГ з капсулою може поглиблювати ендокринологічний дефект. Досягнення ендокринології та тісна співпраця з ендокринологічною службою дозволяє досягати високих показників якості життя у пацієнтів, радикально оперованих з приводу ГНАГ, за допомогою прийому комплексної коригуючої гормонотерапії.

Не слід забувати і про зростаючі можливості радіологічного лікування ГНАГ з використанням радіохірургії та стереотаксичної радіотерапії. Застосування останніх методів може обмежувати необхідність радикальних операцій щодо пухлин з поширенням в КС. Також у випадках резидуальних пухлин в КС за допомогою радіологічного лікування можна досягти тривалого контролю над пухлиною та уникнути ризикованих операцій.

Вибір первинного, або ж основного, методу лікування АГ у випадках ГНАГ практично не обговорюється, але комплекс лікувальних заходів, який включає хірургію, як основний метод, є індивідуальним. Променева терапія, як первинний та самостійний метод лікування ГНАГ, використовуються мало. Консервативне лікування ГНАГ, а мова йде виключно про експериментальне використання агоністів допаміну, також доцільно застосовувати тільки в структурі комплексного лікування, після гістологічної та ІГХ-верифікації діагнозу ГНАГ.

В той же час основним проявом захворювання, що впливає на якість життя пацієнтів може бути гормональна недостатність аденогіпофіза та патологічні стани, пов'язані з нею. Нами доведена висока частота гіпопітуїтарних порушень у первинних пацієнтів (23,6%) і висока частота вторинного гіпопітуїтаризму при продовженому рості ГНАГ (майже 48%). Комплекс лікувальних заходів в таких випадках має обов'язково включати підбір адекватної замісної гормонотерапії та залучення до лікування ендокринологів, як на до- так і післяопераційному етапі.

Важливим є питання моменту застосування основного методу лікування — хірургії. Це залежить від топографічного варіанту ГНАГ, її розмірів (макро- чи мікроаденом), симптоматичності та віку хворого. Детальний аналіз спостережень інценденталом дозволив нам скласти рекомендовану послідовність надання медичної допомоги при них (рис. 6.1.1).



Рис. 6.1.1. Схема вибору лікувальної тактики при інциденталоммах (випадково виявлених безсимптомних та малосимптомних ГНАГ).

Як ми бачимо, як оперовані, так і не оперовані випадки інциденталом підлягають мультидисциплінарному спостереженню, яке включає радіологічне спостереження з чітким визначенням параметрів пухлини та пухлинної прогресії, спостереження ендокринолога та проведення коригуючої гормонотерапії при необхідності та огляди нейрохірурга, який комплексно оцінює дані спостереження та приймає рішення про подальшу тактику лікування. На відміну від інциденталом, всі інші ГНАГ є симптоматичними та потребують проведення хірургічного лікування. Головне питання в створенні алгоритму медичної допомоги при них — це вибір доступу та оцінка можливостей хірургічного втручання. Нами розроблена клініко-хірургічна класифікація, яка визначає можливий та виправданий у конкретного пацієнта рівень радикальності хірургічного втручання, якого ми маємо прагнути (див. розділ 4).

Після вибору можливого об'єму видалення пухлини ми обираємо варіант хірургічного доступу для неї. У всіх трьох групах можливе позначення «а» — це наявність оклюзії чи гострого крововиливу, які підштовхують до ургентного оперативного втручання по життєвим показам. В усіх інших випадках, а їх більшість, операція при ГНАГ є плановою та має бути детально спланована і технічно забезпечена з урахуванням уникнення ускладнень та проведення пластики дефекту основи черепа на сучасному рівні. Таким чином, виділення трьох груп формує подальший алгоритм лікування. При досягненні радикального видалення пухлини в перших двох групах ми спостерігаємо за пацієнтом також дотримуючись мультидисциплінарного принципу, тобто коригуємо ендокринні розлади, якщо такі є, та радіологічно слідкуємо за рецидивами захворювання. В певній групі ГНАГ, де фіксувалась помірні гіперпролактинемії, або визначалась позитивна реакція клітин пухлини до анти-АГ до ПРЛ, ми призначали лікування агоністами допаміну. У пацієнтів 3 групи, де радикальне видалення є заздалегідь неможливим, ми оцінювали усунення або збереження основних симптомів захворювання. Ці пацієнти потребували адьювантного радіотерапевтичного або радіо хірургічного лікування при цьому також необхідно забезпечити мультидисциплінарний підхід до цих випадків із спостереженням оперованих пацієнтів, контролю за продовженим ростом захворювання та комплексною ендокринологічною допомогою.

На основі цієї класифікації нами збудована оптимальна послідовність вибору варіантів методу лікування для ГНАГ (рис. 6.1.2), при чому не включаючи інциденталомі. Втім, інциденталомі слід сприймати як невід'ємну частину ГНАГ, що було показано в попередніх розділах.

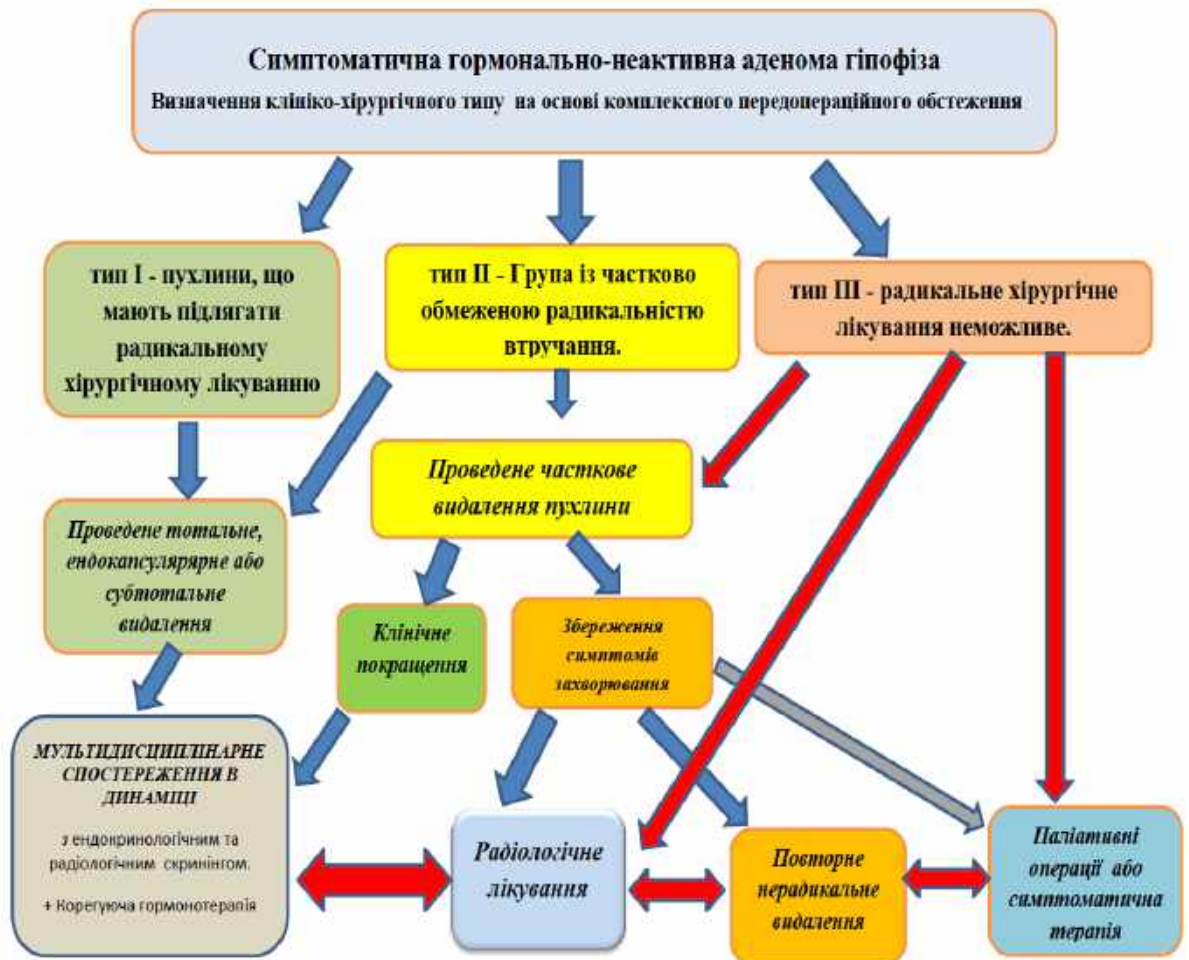


Рис. 6.1.2. Вибір лікувальної тактики при симптоматичних ГНАГ.

Тому, вищезгадані схеми взаємопов'язані та уточнюють стадії перебігу та клінічної маніфестації ГНАГ. Приводимо спостереження для ілюстрації:

Спостереження № 473. Хвора Є-ва, 39 років, історія хвороби №151627. Поступила 21.04.2015. Хворіє з 2011 року, коли у зв'язку із скаргами на порушення менструального циклу та безпліддя була проведена МРТ та виявлена ендосупраселлярна АГ розмірами 2,3x2,1x1,9 мм (рис. 6.1.3). Зорових розладів не було. ПРЛ — 26 нг/мл. В 2010 році хвора категорично відмовлялась від операції через відсутність, на її думку, виразних проявів захворювання. Останні 2 роки почала відмічати звуження полів зору. Аменорея протягом останніх 6 місяців також значне зниження гостроти зору на обидва ока. Зі слів родичів, останні тижні перед поступленням поводила

себе неадекватно, скаржилась на погрозливі видіння, порушення сну, тривожний стан.

Об'єктивно: хвора у свідомості, орієнтована в часі і просторі, емоційно пригнічена. Вогнищевої та менінгеальної симптоматики не виявлено. Visus OD 0,1, OS 0,3. Бітемпоральна геміанопсія. На очному дні — первинна атрофія зорових нервів.

На МРТ-значна негативна динаміка процесу, велетенська АГ з компресією дна III шлуночка (рис 6.1.3).

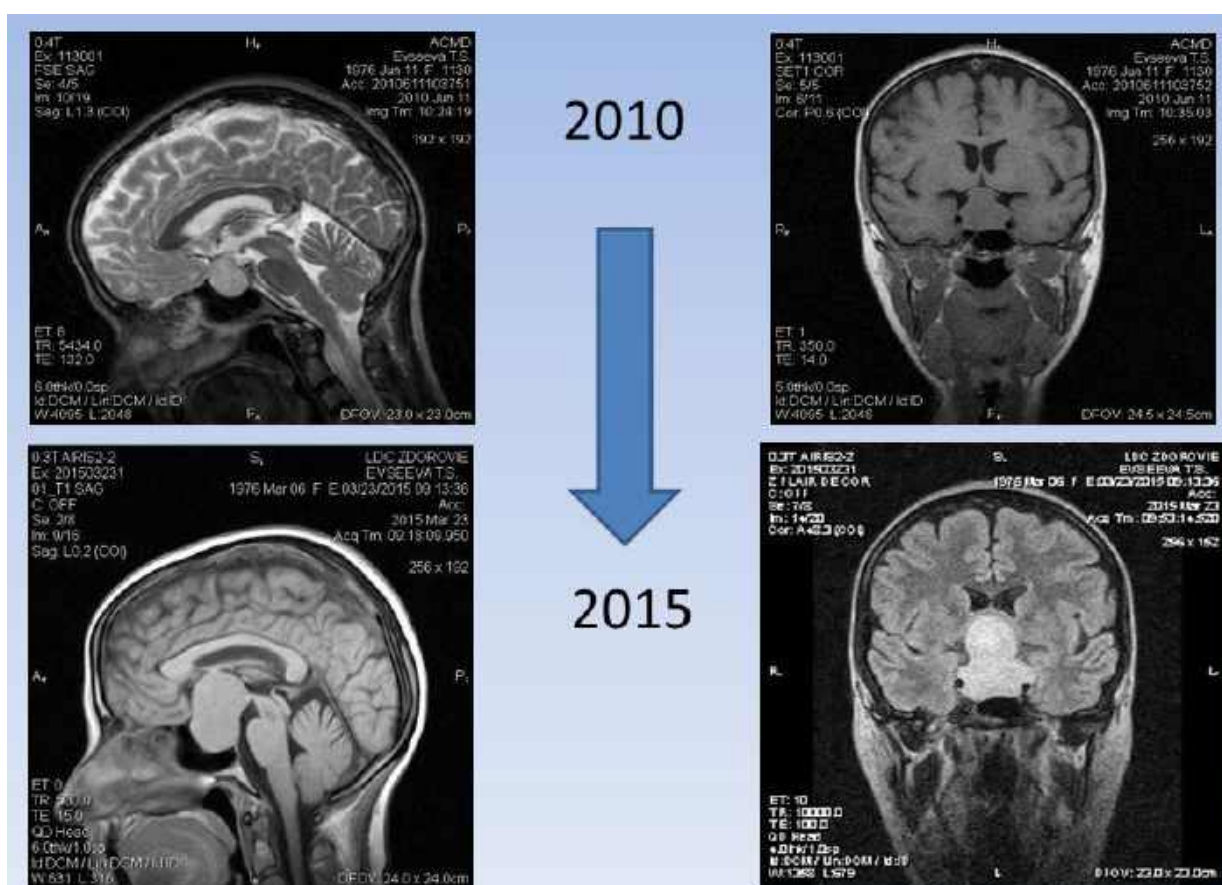


Рис. 6.1.3. Спостереження №473. Хвора Є-ва, 39 років, історія хвороби №151627. МРТ в динаміці (5 років) у пацієнтки молодого віку з ГНАГ. Негативна динаміка процесу. Перехід від «інциденталомі» до «велетенської» АГ з грубою зоровою, неврологічною та ендокринною симптоматикою.

Після дообстеження в стаціонарі оглянута ендокринологом та виставлено супутній діагноз: гіпопітуїтаризм, тяжка форма. Кортизол

сироватки — 2,02 мкг/дл (N — 6,2–19,4 мкг/дл), ТТГ — 0,069 мкМО/мл, вільний Т4 — 0,8 нг/дл. ПРЛ — 22,43 нг/мл. Призначено замісну терапію кортефом та еутироксом.

Проведено мікрохірургічне трансназальне тотальне видалення пухлини. Після стандартного підслизового доступу та кісткової сфенотомії видалено слизову основної пазухи. Візуалізовано, що різко збільшене ТС заповнює всю порожнину останньої. Залишки ТС видалені кусачками, утворено широку кісткову декомпресію. ТМО напружена, розрізана Х-подібно разом із тонкою капсулою пухлини. Пухлина залозиста, білесувата, легко аспірується та кюретується. Після видалення залозистої частини в рану опустились супраселярні цистерни. Не зменшуючи ВЧТ, нами проведено поетапне мікрохірургічне виділення капсули пухлини. Вона видалена тотально. Гіпофіз візуалізовано по задній поверхні пухлини. Даний випадок вимагав багатошарової реконструкції дна ТС. Зважаючи на розміри пухлини, це було необхідно не тільки для недопущення назальної ліквореї, але й герніації супраселярних цистерн в порожнину пазухи та опущення зорових нервів.

В післяопераційному періоді у хворої наросла психічна симптоматика, з'явилися продуктивні симптоми у вигляді галюцинацій, було психомоторне збудження. Транзиторна поліурія спостерігалась протягом 3 діб. Гіпотонія, брадикардія до 50 ударів на хвилину. Всі вищезгадані скарги були медикаментозно куповані під наглядом ендокринолога та психіатра. На контрольних МРТ виявлений стан після тотального видалення пухлини. Резидуальних елементів АГ не виявлено (рис. 6.1.4).

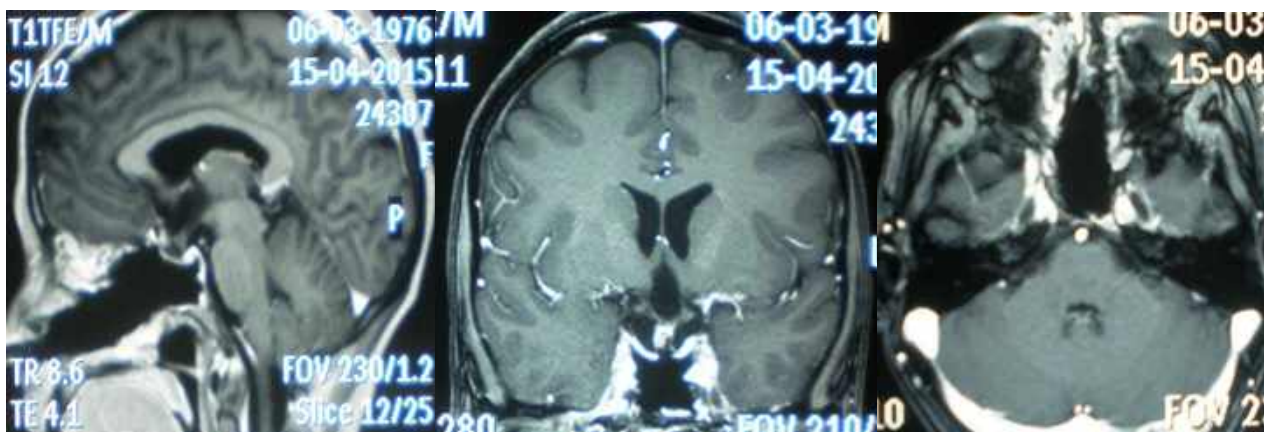


Рис. 6.1.4. Спостереження №473. Контрольне післяопераційне МРТ з контрастом у пацієнтки молодого віку з ГНАГ на 6 добу після втручання. Стан після радикального хірургічного лікування.

Гістологічно АГ переважно хромофобна з ділянками фетальної будови (№ 416 від 2015 року). ІГХ — KI-67 — 2%, ПРЛ — негативна.

Нецукровий діабет спостерігався протягом 3 міс. Гіпопітуїтаризм тяжкого ступеня потребував комплексної гормонотерапії під наглядом ендокринолога.

Дане спостереження ілюструє декілька тверджень даного дослідження. По-перше, ГНАГ виявляють пухлинну прогресію в усіх випадках макроаденом в осіб молодого та середнього віку. Первинно виявлені макроінциденталоми можуть сягати значних розмірів та загрожувати життю пацієнта.

По-друге, при відносно вчасній діагностиці захворювання хірургічне лікування було проведено через 5 років на етапі велетенського новоутвору із усіма відповідними ризиками нейрохірургічного втручання на фоні тяжкого гіпопітуїтаризму та грубої компресії діенцефальних відділів мозку. Це свідчить про невисоку загальну медичну культуру в нашій країні, що також впливатиме на результати лікування ГНАГ.

По-третє, всі хворі з велетенськими ГНАГ можуть мати психічні розлади, які часто посилюються після операції. І нарешті, тільки злагоджений мультидисциплінарний підхід до даного випадку дозволив надати адекватну комплексну медичну допомогу та уникнути фатальних ускладнень та

інвалідизації пацієнта. Подальше спостереження включає огляди радіолога та нейрохірурга, МРТ кожні 12 міс. Провідне лікування - ендокринолога.

6.2. Ад'ювантні методи лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Загалом, вплив ад'ювантних методів лікування ГНАГ є обмеженим і застосовується більшою мірою у пацієнтів з неможливістю проведення радикального хірургічного лікування.

6.2.1. Радіотерапія та радіохірургія

Загалом, радіологічне лікування отримали 55 (9,8%) пацієнтів з ГНАГ. 51 з них відносились до III групи по застосованій нами класифікації радикальності, тобто таких, де радикальне хірургічне лікування було завідомо неможливим та не проводилось, 4 — відносились до II групи, але відмовлялись від повторних операцій. Променева терапія проведена методикою дрібнофракційної гамма-терапії на селярну ділянку дозою 46–54 Грей 42 (7,5%) хворим.

Променева терапія призначалася як післяопераційний метод лікування з патогістологічною верифікацією та об'єктивною оцінкою інвазивності або атипії пухлинної тканини ГНАГ. Метою призначення фракційної променевої терапії була спроба досягти довгострокового контролю над ростом пухлини, припинити рецидивування шляхом опромінення залишків пухлини, у випадках зі стійким больовим синдромом з інвазією та деструкцією кісток основи черепа. Контролю над ростом ГНАГ досягнуто лише в 23 (54,7%) з цих випадків. Втім, погіршення стану відмічали 39 (92,8%) з цих пацієнтів вже протягом перших 12 міс. Після опромінення (табл. 6.2.1.1).

Ускладнення променевої терапії у пацієнтів із ГНАГ

Ускладнення, що зафіксовані через 6–18 міс після проведення променевої терапії	Кількість випадків	
	абс.	%
Поява стійкого головного болю	27	64,2
Погіршення зору	26	61,9
Поглиблення гіпопітуїтаризму	24	57,1
Психопатологія (розгальмованість погіршення пам'яті, променева деменція,)	18	42,8
Геміпарез	3	7,1
Формування вогнищ радіонекрозу	8	19
Назальна лікворея	2	4,7

Радіоіндукованих пухлин відмічено не було, однак, зважаючи на незадовільний профіль безпеки, фракційну гамма-терапію для ГНАГ слід вважати методом відчаю, коли можливості нейрохірургії вичерпані.

Тому особливу увагу ми приділили новим радіологічним методикам. В 2011–2015 рр. стереотаксичне лікування проведено 13 пацієнтам з приводу гормонально-неактивних макроаденом гіпофіза. Застосовували лінійний прискорювач "Trilogy", Varian (США) з стереотаксичною системою "BrainLAB", методики IMRT і Dyn. Ark. MLC, Conformal beam MLC. Всім пацієнтам до і після стереотаксичного лікування проводили МРТ з внутрішньовенним введенням парамагнітного контрастного препарату. Лікування проводили шляхом накладення стереотаксической рамки або маски з подальшою КТ та об'єднанням МРТ і КТ-зображень при плануванні СТРХ і СТРТ. Вік пацієнтів від 25 до 58 років, в середньому 37,6 року. У всіх пацієнтів передувало нейрохірургічне втручання, лінійний розмір АГ становив від 1,1 до 3,8 см. Важливою є оцінка ступеню інвазії пухлиною печеристих синусів (по класифікації Кносп). Оскільки на радіологічне лікування направляли пацієнтів з ГНАГ після хірургічного втручання, у яких

виявляли фіброзні та інвазивні (Кносп III-IV), радикальне видалення яких було неможливо.

У всіх спостереженнях тактику визначали індивідуально на підставі висновку клінічного консилиуму нейрохірурга, радіолога і ендокринолога, а проведення радіологічного лікування припускали і планували ще до першого втручання, тобто планували комбіноване лікування.

У 5 пацієнтів застосована СТРХ, у 8 — СТРТ. Дозу опромінення визначали з урахуванням обсягу вогнища, його локалізації, ставлення до хіазми і зорових нервів. Об'єм пухлини при СТРХ в середньому $3,27 \text{ см}^3$. В залежності від розмірів і локалізації вогнища запропонована доза (ЗД) при СТРХ становила від 13 до 19 Гр, максимальне — від 15 до 26 Гр. СТРТ проводили в режимах стандартної променевої терапії і гіперфракціонування. При виконанні стандартного режиму разова вогнищева доза (РВД) становила 1,8–2 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) — 50–56 Гр; при гіперфракціонуванні — з відповідно 1,1–1,2 і 54–62 Гр. основними критеріями відбору пацієнтів для СТРТ були: діаметр пухлини більше 3,5 см, об'єм пухлини більше 24 см^3 , близьке розташування вогнища до критичних структурам (хіазми і зорових нервів). У всіх пацієнтів дотримані толерантні дози опромінення критичних структур головного мозку У 11 пацієнтів використовували методику опромінення IMRT, у 6 — Dyn.Ark.MLC, у 1 — обидві методики, у 1 — Conf. Field №10.

Після стереотаксичних операцій проводили контрольну МРТ з внутрішньовенним введенням контрастної препарату, через 3, 6, 9 і 12 міс. Контролювали зміна розмірів вогнища (аксіального, передньо-заднього і вертикального), характеристики вогнища, характер накопичення контрастного препарату. Ознаками позитивної динаміки вважали: зменшення розмірів вогнища (хоча б одного з максимальних розмірів), більш неоднорідні МР-характеристики в T2 і T1 зважених зображеннях (ВІ), менш інтенсивне і неоднорідне накопичення вогнищем контрастного препарату, зменшення ступеня здавлення і деформації прилеглих структур головного

мозку . У всіх 13 пацієнтів вдалося оцінити динаміку процесу при наявності результатів МРТ головного мозку через 3–6 і 8–12 місяців після стереотаксичного лікування.

Прогресування зростання пухлини визначали як збільшення щонайменше на 15% обсягу пухлини в порівнянні з початковою. Регрес пухлини визначали як зменшення обсягу пухлини щонайменше на 15% в порівнянні з вихідним (часткову відповідь пухлини). Обсяг пухлини $\pm 15\%$ від вихідного визначали як стабільний (стійкий).

Часткову відповідь пухлини відзначений у 7 (54%) пацієнтів, стабілізація — у 6 (46%), прогресування росту пухлини не спостерігали. Оцінити ефективність СТРГ і СТРТ за даними МРТ у всіх пацієнтів через зазначені інтервали не виявилось можливим. В середньому, в терміни спостереження до 6 міс після стереотаксического лікування відзначено зменшення АГ на 27%, до 12 міс. — на 46%.

Найбільш показові приклади ефективної СТРГ і СТРТ в лікуванні ГНАГ наведено на рис. 6.2.1.1–6.2.1.3.

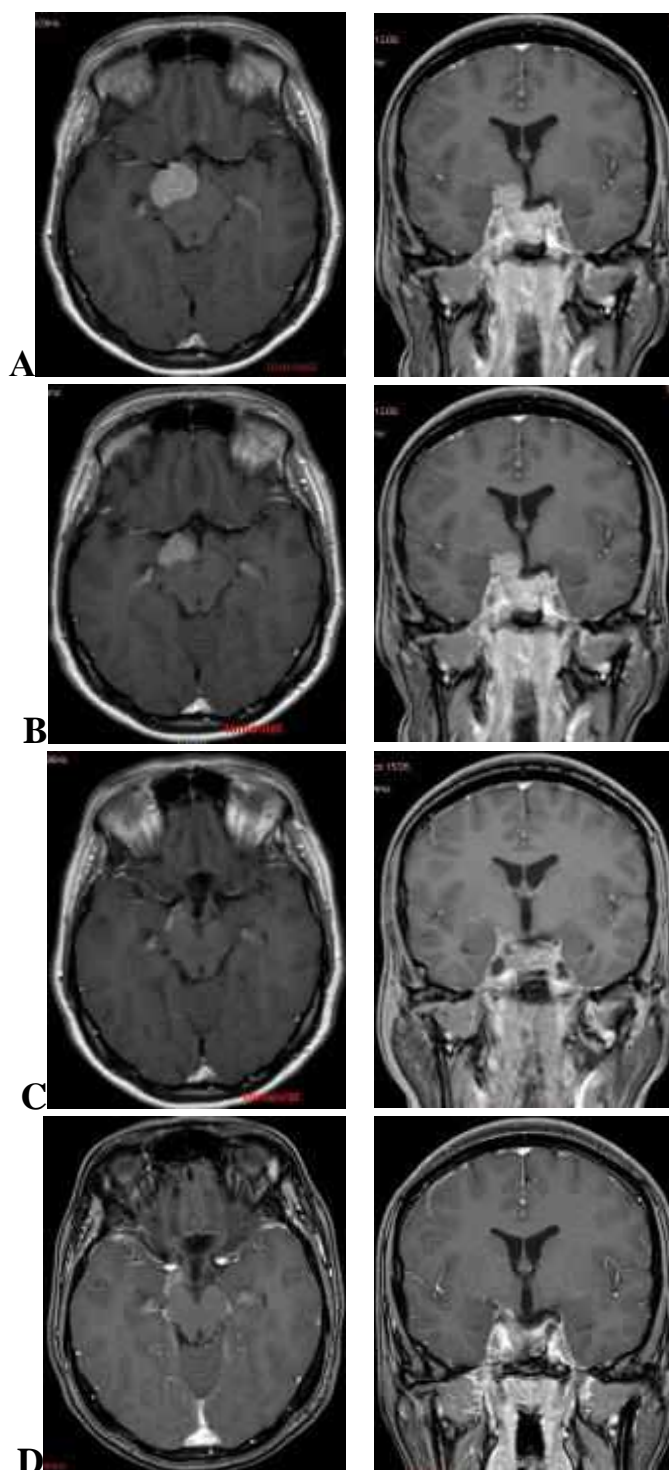


Рис. 6.2.1.1. Спостереження №4. Пацієнт К-іш, 25 років (історія хвороби №110274). МРТ з контрастом. Ендосупра-параселлярна ГНАГ праворуч. Стан після часткового видалення, висновок гістологічного дослідження: хромофобная АГ з ділянками ембріонального типу «Краузе», аксіальна та фронтальна проекції. А — МРТ пацієнта до СТРТ, обсяг вогнища — 33,06 см³. В — через 2 міс. після проведення СТРТ в два етапи, обсяг вогнища — 26,78 см³, тобто на 19% менше вихідного. С — через 8 міс, обсяг вогнища — 4,22 см³, тобто на 87% менше вихідного. D — через 13 міс, обсяг вогнища — 2,59 см³, тобто на 92% менше вихідного.

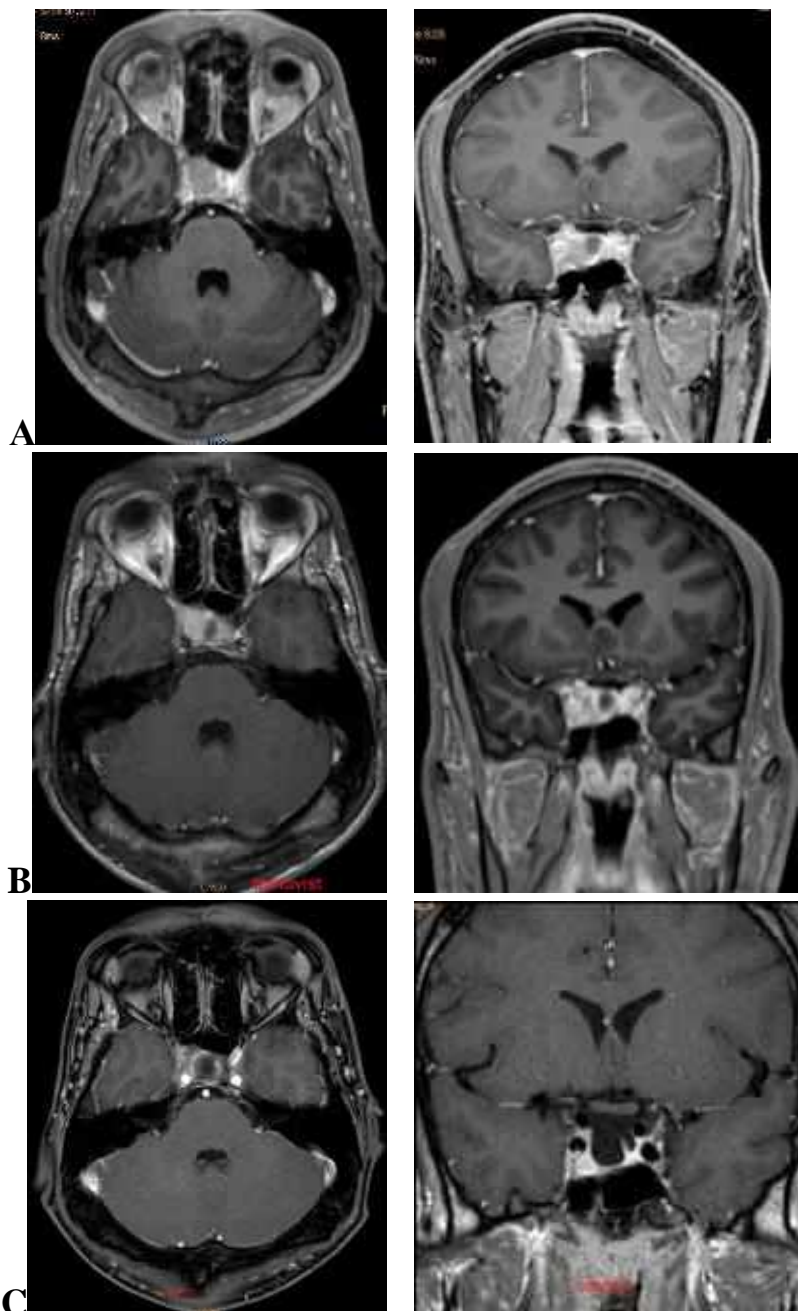


Рис. 6.2.1.2. Спостереження №221. Пацієнт 3-й, 28 років, історія хвороби №131477. МРТ, аксіальна та фронтальна проекції. Ендопараселлярної ГНАГ праворуч. Продовжений ріст після часткового видалення. Гістологічно — АГ перехідного типу. А — до СТРХ, обсяг вогнища — 5,2 см³; В — через 7 місяців після проведення СТРГ, обсяг вогнища зменшився до 4,97 см³, тобто на 4% початкового; С — через 16 міс, обсяг вогнища зменшився до 0,49 см³, тобто на 90,5% вихідного.

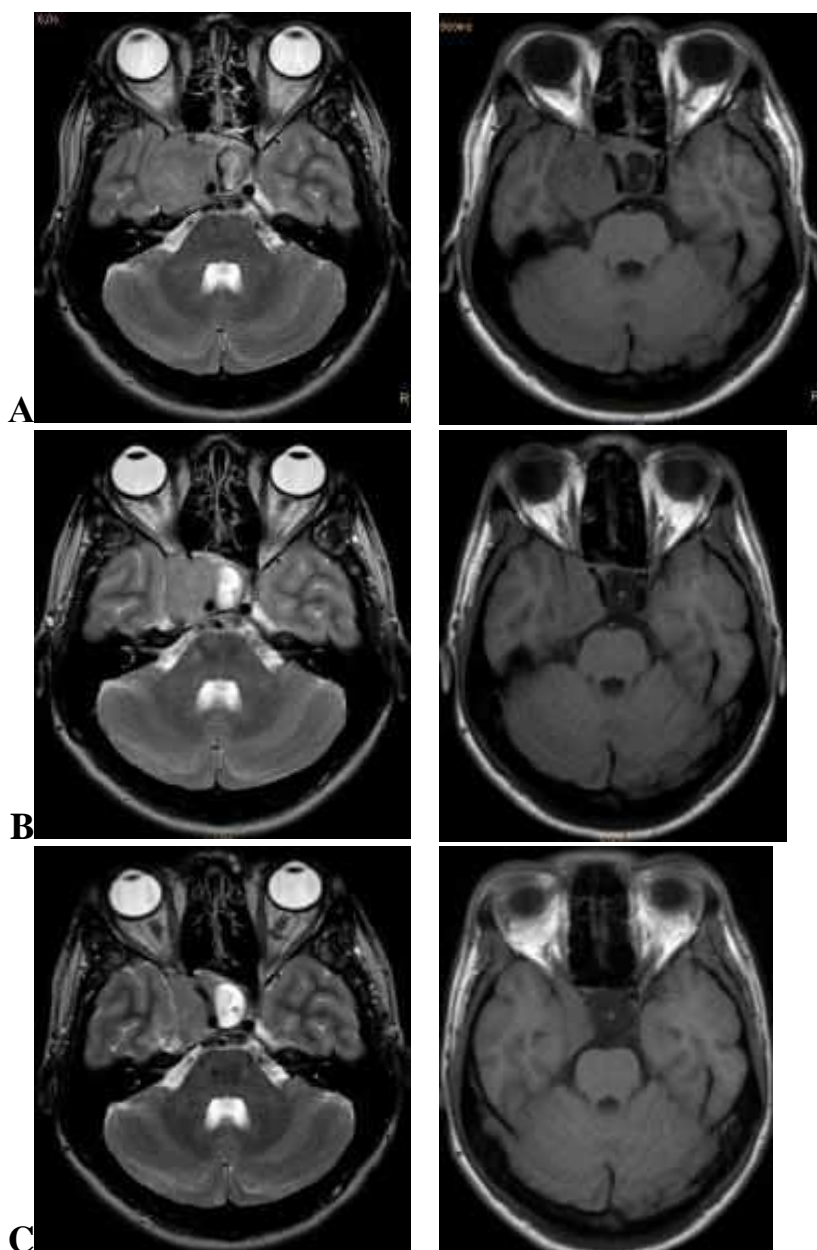


Рис. 6.2.1.3. Спостереження №201. Пацієнт К-ай, 39 років, історія хвороби № 130501. МРТ при ГНАГ, аксіальна проекція, режими T2 і T1 ВІ. Параселлярна ГНАГ праворуч — Кносп 4 ст. Хромобна АГ. А — до проведення СТРТ, обсяг вогнища — 16,6 см³; В — через 11 місяців після проведення СТРТ в два етапи обсяг вогнища зменшився до — 11,0 см³, тобто на 33,7% від початкового; С — через 18 місяців після проведення СТРТ обсяг вогнища — 9,08 см³, тобто на 45% від початкового.

В цілому, за даними наших спостережень наголошено на позитивних результатах СТРХ і СТРТ, при практичній відсутності ускладнень, що підтверджує дані світової літератури про хорошу переносимість і ефективність при лікуванні АГ. Таким чином, результати нашого

дослідження стосовно досвіду СТРХ та РТ можна порівняти з даними світової літератури. СТРГ і СТРТ проводили після операцій часткового видалення АГ при зменшенні їх об'єму, визначенні гістологічного типу новоутворень, біологічної активності пухлини; у деяких пацієнтів стереотаксичне лікування проведено самостійно (наявність важкого супутнього захворювання, відмова пацієнта). Ускладнень СТРГ і СТРТ, які є відносно мініінвазивних і безпечними методами лікування АГ, не спостерігали. При обґрунтуванні застосування СТРГ і СТРТ в комбінованому лікуванні АГ особливу групу складають фіброзна і фармакорезистентності АГ. Ефективність проведення СТРХ і СТРТ оцінювали за даними контрольної МРТ з контрастним посиленням в динаміці спостереження. У всіх хворих відмічено припинення росту або зменшення обсягу пухлини.

Таким чином, ініціальний досвід застосування СТРХ і СТРТ в комбінованому лікуванні АГ свідчить про високу ефективність методів. У деяких пацієнтів (при наявності протипоказань або відмову від оперативного втручання) СТРГ і СТРТ можуть бути застосовані самостійно.

СТРГ і СТРТ ефективно доповнюють хірургічне лікування ГНАГ при їх частковому видаленні (внаслідок значних розмірів пухлини, інвазивного росту, фіброзної щільності або фармакорезистентності ГНАГ). СТРХ і СТРТ є безпечними і мінімально інвазивними методами в структурі комбінованого лікування АГ. Ускладнення після їх застосування в наших спостереженнях мінімальні. Їх застосування для ГНАГ, коли мова йде про опромінення обмежених резидуальних частин пухлини переважно в КС, має великі перспективи, особливо для пухлин III групи, коли розширені оперативні втручання несуть підвищені ризик для життя пацієнта і все ще залишаються недостатньо радикальними. По нашим спостереженням останніх 5 років СТРХ і СТРТ поступово витісняють фракційну гамма-терапію, яка несе в собі високий рівень ускладнень.

Максимально інформативним методом контролю ефективності СТРХ і СТРТ в комбінованому лікуванні АГ є МРТ з контрастуванням в терміни 3–6–12 міс після лікування.

6.2.2. Особливості гіперпролактинемії у хворих при гормонально-неактивних аденом гіпофіза. Можливості терапії агоністами допаміну

Після операцій, проведених з приводу ГНАГ в радикальному об'ємі, лікувальна тактика є переважно очікувальною. Успіхи фармакотерапії АГ в ХХ сторіччі були пов'язані із запровадженням в практику препаратів агоністів допаміну та аналогів соматостатину. В наш час певна велика група АГ, а саме ПРЛ, вважаються переважно не хірургічною патологією, а застосування аналогів соматостатину відкрило можливості медикаментозного впливу на акромегалію. Багато зусиль було затрачено на можливість впливати на активність ГНАГ або навіть зменшити розмір пухлини медикаментозно, як це ефективно робиться при пролактиномах. Нажаль, таких препаратів не створено. Для лікування ГНАГ намагались використовувати, як і вищезгадані препарати, так і аналоги гонадоліберину, який подавляє секреторну активність гонадотрофів. Ці засоби давали клінічний ефект лише в поодиноких випадках.

Ми використовували агоністи допаміну у пацієнтів, оперованих з приводу ГНАГ, а також в випадках неоперованих інциденталом з помірною гіперпролактинемією. Загалом препарати Достінексу 2–4 мг на тиждень отримували 50 пацієнтів. 40 з них первинно оперовані ГНАГ. 10 пацієнтів — інциденталоми, що перебувають під спостереженням. Оскільки сама по собі гіперпролактинемія вище 50 нг/мл потребує медикаментозної корекції в осіб молодого та середнього віку з ендокринно-обмінних міркувань, ми збільшували лікувальну дозу до такої, яка рекомендується при пролактиномах (4 мг).

Слід відмітити, що нормалізація рівня ПРЛ та покращення статевої функції часто призводила до зниження настороженості пацієнта та лікарів щодо протікання хвороби. Це, в свою чергу, призводило до неадекватного МРТ-контролю, або його відсутності та появі запущених випадків ГНАГ значних розмірів. Незважаючи на невисоку ефективність та складність оцінки контролю над пухлиною за допомогою агоністів допаміну ми можемо підтвердити доцільність використання його в середньо терапевтичних дозах при ГНАГ, особливо для контролю за рецидивами пухлин де на імуногістохімічному дослідженні виявлялись пролактин-позитивні клітини.

6.3. Особливості комплексної терапії ендокринних порушень у пацієнтів, оперованих з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза

Пацієнти, що мали клініко-лабораторний комплекс гіпопітуїтаризму після операцій з приводу ГНАГ були віднесені нами до групи *вторинного гіпопітуїтаризму*, тобто такого, що має зв'язок із втручанням на гіпофізі, навіть якщо певні його ознаки фіксувались і до первинного втручання — 75 випадків (52,8% спостережень продовженого росту ГНАГ в нашому спостереженні). Після первинних операцій в наших спостереженнях ознаки вторинного гіпопітуїтаризму спостерігалися загалом у 135 з 420 первинних хворих, що становить $32,1 \pm 4,2\%$ наших спостережень.

Для порівняння ознаки гіпопітуїтаризму в первинній групі АГ склали $23,1 \pm 3,6\%$. Така різниця є статистично достовірною ($p < 0,05$) і свідчить про вплив радикального видалення ГНАГ на діяльність залишків гіпофіза.

Більшість хворих з вже існувавшим гіпопітуїтаризмом мали ознаки його поглиблення. Разом, серед первинно і вторинно оперованих хворих з ГНАГ було 210 (37,4%) пацієнтів, які потребували корегуючої гормонотерапії, тобто комплексного лікування.

Клінічні ознаки недостатності гормонів гіпофіза частіше проявляли себе після операцій та поступово наростали протягом перших декількох діб,

що необхідно враховувати при емпіричній гормонотерапії. Найбільш чутливою ланкою в ендокринній функції аденогіпофіза є секреція статевих гормонів, її недостатність має проявлятися першою при повільному розвитку гіпопітуїтаризму. Однак, у наших спостереженнях розвиток гіпопітуїтарних порушень протягом навіть 12–24 год. після операції слід вважати стрімким, а клінічне значення недостатності фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів є незначним у порівнянні із глюкокортикоїдами, мінералокортикоїдами та гормонами щитовидної залози. При ішемічному та механічному ушкодженні аденогіпофіза страждають, насамперед, гонадотропна функція, потім соматотропна. Пізніше розвивається недостатність ТТГ, АКТГ та ПРЛ. Щодо гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, то недостатність АКТГ призводить до недостатньої стимуляції наднирників та виділення ними кортизолу. Це, в свою чергу, призводить до клінічних проявів надниркової недостатності у вигляді артеріальної гіпотонії, брадикардії, тощо. Саме ці прояви недостатності гормонів гіпофіза з'являлися найпершими протягом першої - сьомої доби. Недостатність ТТГ, та, відповідно, гормонів щитовидної залози у вигляді брадикардії, сухості шкіри, ламкості волосся, пригнічення настрою, порушення моторики кишечника спостерігалися дещо пізніше, починаючи з 2–3 тижня захворювання. Кількість пацієнтів з клінічними проявами гіпопітуїтаризму через 1 міс після операції та через 6 міс у наших хворих (Рис. 6.3.1) показує здатність до поступового відновлення функції гіпофіза після хірургічного втручання в групах операбельних ГНАГ I-II типів.

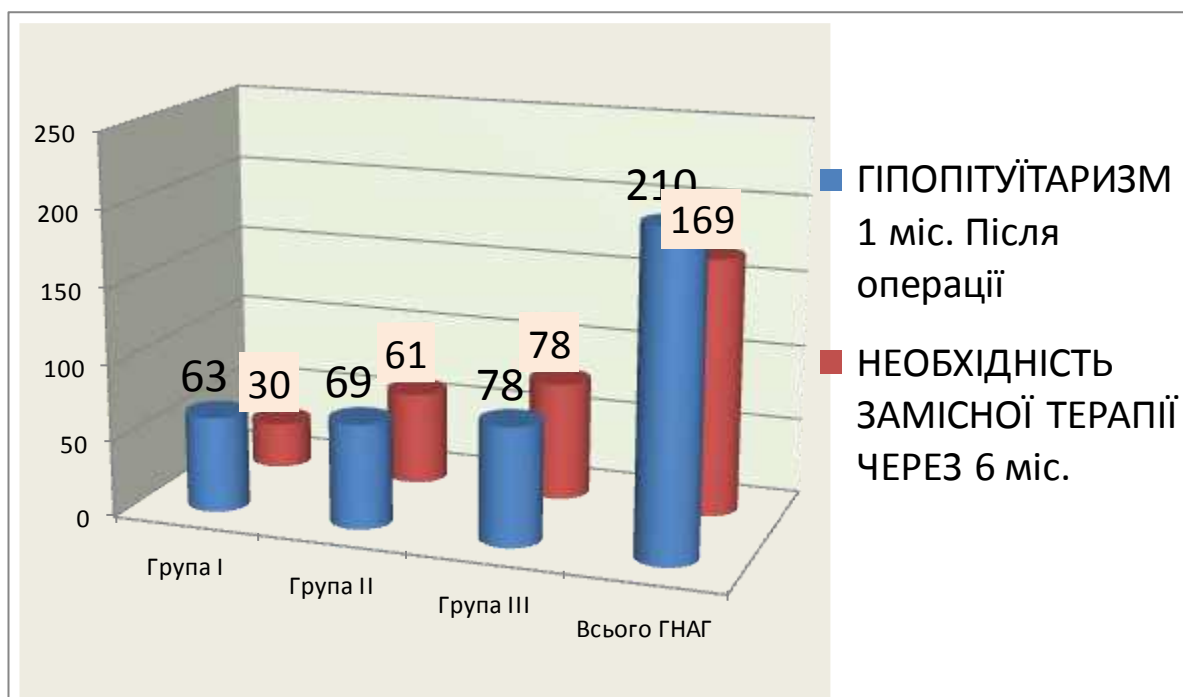


Рис. 6.3.1. Кількість пацієнтів із симптомами недостатності гормонів передньої долі гіпофіза при спостереженні 1 міс. та 6 міс. після операції (розподіл спостережень по клініко-хірургічним групам).

Недостатність гормонів гіпофіза різного ступеню формувала у наших хворих комплексні гормональні порушення, при чому складність їх клінічної оцінки полягала ще й у тому, що гіпопітуїтарні порушення розвивалися на тлі різного вихідного гормонального та соматичного фону. Наприклад, у 14 хворих цукровим діабетом операції спостерігалась нормалізація рівнів цукру крові, а істотного зниження АТ у гіпертоніків не спостерігалось. У хворих з підвищеними рівнями ПРЛ відбувалося поступове зниження рівня ПРЛ, але його показники все-ж таки залишались вище нормальних.

Зважаючи на високі адаптивні можливості ендокринної системи та повільність гуморальних механізмів регуляції, ті чи інші прояви недостатності тропних гормонів гіпофіза практично не спостерігалися протягом першої доби після операції, або ж у тяжких випадках були відсунуті на другий план наявністю іншої симптоматики. Загалом, гіпопітуїтарні розлади в наших спостереженнях мали такі прояви: спочатку відмічалась м'язова слабкість, схильність до артеріальної гіпотонії. Дещо

пізніше, на 6–7 добу можна було помітити у більшості хворих блідість та сухість шкіри, зниження м'язового тону, в аналізах у 43 (20,5%) хворих відмічено зниження рівня глюкози, у 26 (12,4%) хворих— помірна гіпонатріємія. При відсутності замісної стероїдної терапії у хворих спостерігалися, починаючи з 2-го тижня захворювання, виражені астеноневротичні порушення, ламкість волосся та нігтів, порушення моторики кишечника, тощо.

Але, всі пацієнти були повністю компенсовані згідно до лабораторних показників в стаціонарі. Досліджували такі гормони сироватки крові: АКТГ, кортизол, ТТГ, Т3, вільний Т4, СТГ. Рівень ПРЛ досліджений тільки у хворих, які вже мали лабораторно підтверджений підвищений рівень ПРЛ до операції. Обстеження проводились у перші 5 діб після проведення оперативного втручання та на 6–10 добу.

При визначенні рівня гормонів сироватки крові на 2–5 добу захворювання у 112 (52%) хворих виявлено зниження рівня двох та більше гормонів гіпофіза. Інші гормони, а також базальний рівень кортизолу, утримувались переважно на нижньому рівні норми. Найбільш чутливим виявився СТГ та АКТГ. Проби на недостатність СТГ (інсулінова та глюкогаєнова проби) не проводились через небезпеку погіршення загального стану хворих.

В аналізах, зроблених на 6–10 добу захворювання, були виявлені значні зміни у порівнянні із попередніми аналізами. А саме, серед рівнів тропних гормонів гіпофіза, що визначалися (СТГ, АКТГ, ТТГ, ПРЛ), зниження двох та більше гормонів виявлено вже у 123 (58,6%) хворих з клінікою гіпопітуїтаризму, а базальний рівень кортизолу був нижчий за 150 мкмоль/л у 89 (42,4%) хворих. У всіх хворих зниження ТТГ супроводжувалось зниженням Т3 та вільного Т4 сироватки крові.

Таким чином, переважна більшість хворих нашої групи мали покази до проведення тривалої замісної та корегуючої гормональної терапії. При підборі препаратів та їхньої дози ми враховували тільки рівні кортизолу та

гормонів щитовидної залози, оскільки навіть при повному гіпопітуїтаризмі, для нормальної життєдіяльності організму достатньо введення екзогенних стероїдних (кортизон) гормонів та L-тироксину. Середні дози по кортизолу становили 10–40 мг (30 мг кортизолу відповідають 7,3 мг преднізолону, 37 мг кортизону або 4 мг тріамцинолону). Препарати призначали як per os, так і парентерально, залежно від стану хворих з урахуванням ритму секреції кортизолу — 2/3 добової дози у ранкові часи, 1/3 — ввечері. Контролем адекватності замісної терапії є нормалізація рівня кортизолу крові. Мінералокортикоїди ми не використовували у зв'язку із тим, що секреція альдостерону у хворих з гіпопітуїтаризмом не порушується. При контрольному огляді через 6 місяців продовження замісної терапії визнано доцільним не у всіх хворих з ГНАГ, а 169 з 210, що мали гіпопітуїтаризм (80,5%). Загалом це склало 30% всіх оперованих пацієнтів з ГНАГ.

Проблематичним є застосування статевих гормонів при ГНАГ через ризик анаболічного стимулювання пухлинних клітин, втім при констатації принаймні року відсутності пулини на контрольних МРТ це питання може бути розглянуте для молодих пацієнток, особливо коли йдеться про застосування тільки препаратів прогестерону. Прогестерони коротким курсом отримали 12 пацієнток. Потреби у використанні препаратів СТГ визнано не було.

Більшість хворих з ГНАГ та клінічною підозрою на гіпофізарну недостатність (гіпопітуїтаризм) потребують специфічного поглибленого лабораторного обстеження та замісної гормональної терапії в перед-, особливо післяопераційному періодах та тяжкому стані хворих. Покази до проведення замісної терапії в перед- та післяопераційному періодах визначаються клінічними даними, але проводити їхню корекцію та оцінювати їхню ефективність треба за лабораторними показниками — базальним рівнем кортизолу та тироксину сироватки крові. Дослідження статевих та інших тропних гормонів гіпофіза практично не має клінічного значення в передопераційному періоді у хворих з гіпопітуїтарними

порушеннями, але впливають на якість життя комплексно пролікованих пацієнтів.

6.4. Оцінка результатів комплексного лікування пацієнтів з гормонально-неактивними аденомами гіпофіза

Оцінка результатів комплексного лікування ГНАГ має складну структуру і можлива тільки при катамнезі більше 12 місяців від початку лікування. Із 548 хворих, що вижили, катамнез склав від 5 місяців до 5,4 років. У 428 пацієнтів катамнез перевищував 12 місяців. Ця група була проаналізована щодо результатів комплексного лікування (табл. 6.4.1).

Таблиця 6.4.1

Результати комплексного лікування пацієнтів з ГНАГ при спостереженні 12 міс. і більше та розподіл спостережень по клініко-хірургічним групам*

Ефективність	Група I (n=188)		Група II (n=136)		Група III (n=104)		Всього (n=428)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Значне покращення	57	30,3	37	27,2	15	14,4	109	25,4
Помірне покращення	56	29,8	48	35,3	36	34,6	140	32,7
Без змін	68	36,2	21	15,4	12	11,5	101	23,6
Помірне погіршення	7	3,7	19	14	22	21,2	48	11,2
Значне погіршення	0	0	9	6,6	17	16,3	26	6,1
Смерть	0	0	2	1,5	2	1,9	4	0,9

Примітка. * — різниця між групами за розподілом результатів статистично значима, $p < 0,0001$ (оцінка за критерієм χ^2), що підтверджує вплив обраного нами критерію розподілу досліджуваних ГНАГ на клініко-хірургічні групи (можливість радикального хірургічного лікування) на результати комплексного лікування.

Оскільки йдеться про лікування пухлинної патології, важливо було оцінити виживання хворих. Вся досліджувана група вкладається в лікування

останніх 5 років і оцінити виживання більше 5 років можна лише у невеликої їх частини. При оцінці катамнезу даної групи пацієнтів відомо, що померло 4 пацієнтів. Один після ускладнень шунтуючої операції, проведеної за місцем проживання, один — через 2 місяці після закінчення курсу променевої терапії. 2 пацієнтів померли від судинних захворювань, але пов'язати летальний наслідок з проведеним лікуванням та декомпенсацією основного захворювання ми можемо.

Результати комплексного лікування слід оцінювати не тільки щодо якості життя пацієнтів. Важливим є безрецидивний перебіг захворювання. У 18 (3,2%) пацієнтів із досліджуваної групи виникли рецидиви захворювання в строки від 1 до 3,5 років після первинної або повторної операції з приводу ГНАГ, проведених в 2011–2015 рр. У 1 пацієнта були оперовані метастази карциноми гіпофіза в мозочок. У 3 первинно шунтованих пацієнтів були проведені операції видалення пухлини у зв'язку із прогресуванням захворювання.

Стійкість клінічного покращення. Саме по собі клінічне покращення після операції не свідчить про радикальність операції та подальшу стійку тривалість комплексного лікування. Якщо оцінювати якість життя пацієнтів радикально оперованих з приводу ГНАГ, то комплексний показник буде свідчити про зниження останньої через появу або поглиблення симптомів вторинного гіпопітуїтаризму. Помічено, що відновлення функції аденогіпофіза цілком можливе і відбувається протягом тривалого часу. Це ж стосується випадків нецукрового діабету легкої та середньої тяжкості. Як було зазначено вище, комплексна замісна гормонотерапія починалась ще до операції та була відкоригована по післяопераційним лабораторним даним.

Комплексна оцінка замісної гормонотерапії при ГНАГ проводилась по ендокринологічним опитувальникам, але в строки більше 6 місяців після початку комплексного лікування. Наявність резидуальної пухлини в більшості випадків ГНАГ не є безпосереднім показом до повторних оперативних втручань або променевої терапії. Вона потребує

мультидисциплінарного спостереження і відповідного МР-контролю. Однак, пацієнти з наявною резидуальною пухлиною не можуть отримувати повноцінну замісну гормонотерапію, яка б включала статеві гормони або препарати гормону росту.

Наявність або відсутність ГНАГ визначає не тільки стратегію спостереження та комплексного лікування, а й певним чином, обмежує якість життя пацієнта. У молодих пацієнтів, яким в структурі комплексного лікування показано проведення радіологічного лікування, також будуть мати погіршення якості життя, в тому числі через поглиблення ендокринно-обмінних розладів. Анатомічне поширення АГ всіх груп по нашій класифікації передбачає щільний контакт пухлини із зоровим апаратом. Розширення спектру застосування променевої терапії при них призводить до відкладеного (більше 6 місяців) погіршення зорової функції, яке ще більшим чином впливає на якість життя.

Таким чином, метою комплексного лікування ГНАГ є пошук балансу між онкологічною складовою захворювання (направленість на радикальне хірургічне видалення, боротьба з рецидивами захворювання, контроль над резидуальними елементами пухлини) та забезпеченням високої якості життя оперованих пацієнтів шляхом мультидисциплінарного підходу.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Ми використовували термін «гормонально-неактивна аденома гіпофіза», якій має в сучасній літературі досить велику кількість аналогів. Ми застосовували його тому, що тільки такий критерій як відсутність клінічних ознак надлишку гіпофізарних гормонів допомагає об'єднати морфологічно різні АГ в одну групу. Така група виявилась найбільшою серед наших спостережень АГ та має принципові відмінності в діагностиці та підходах до лікування. Проблема ГНАГ, особливо в розумінні

Матеріали і методи. Дана наукова робота побудована на аналізі 562 спостережень хворих з ГНАГ які були оперовані в ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2011 по 2015 рік. Спостереження є вибіркою пацієнтів за ознакою відсутності клінічних проявів надлишкової секреції гормонів гіпофіза, які проходили стаціонарне лікування, були оперовані та мали гістологічну верифікацію діагнозу «аденома гіпофіза». Вказана вибірка є результатом аналізу клінічного перебігу 1118 випадків всіх АГ, які були оперовані в інституті в зазначений проміжок часу. 4 спостереження ГНАГ, де були виставлені первинні протипокази до хірургічного лікування в умовах стаціонару, а також 92 неоперовані випадки «інциденталом» не включені в основну групу дослідження, але їх дані використані для порівняльного аналізу.

ГНАГ складають більшу частину хірургічних випадків АГ (50,3%) .

Серед хворих на ГНАГ виявлено переважання жінок (55,2±2,1%) ($p < 0,05$). Жінок було 310 (55,2%), чоловіків — 252 (44,8%). Середній вік хворих склав 51,2 роки. Наймолодшою була жінка, якій на момент лікування, було 14 років, найстаршим був чоловік 77 років. Середній вік в обох статевих групах мало відрізнявся.

Всім хворим було проведене повне клініко-інструментальне обстеження, яке включало детальне вивчення анамнезу захворювання, неврологічне, нейроофтальмологічне (з комп'ютерною периметрією та

фундоскопією, в динаміці), отоневрологічне обстеження. Застосовувались сучасні інструментальні нейровізуалізуючі методи обстеження, загальноклінічні, біохімічні та серологічні лабораторні дослідження (див. нижче).

420 (74,7%) пацієнтів мали первинний діагноз АГ і госпіталізувались в інститут для проведення хірургічного лікування. 142 (25,3%) випадки були повторними. Це були рецидиви та продовжені рости АГ оперовані в Інституті нейрохірургії або інших нейрохірургічних установах, а також пацієнти, що поступали для проведення другого етапу хірургічного лікування. У 17 (3%) випадків хворі були переведенні з інших лікувальних установ України різного профілю, зокрема неврологічних та нейрохірургічних стаціонарів, після проведеного первинного обстеження чи консервативного лікування. При вивченні цих та повторних випадків враховувались дані представленої медичної документації (деталізація анамнезу) а також дані раніше проведених лабораторних та інструментальних досліджень. Особлива увага приділялась аналізу анамнестичних даних, динаміці зорових розладів, особливостям неврологічних та ендокринних порушень.

У 562 хворих проведено 594 оперативних втручання. У 420 (74,7%) хворих виконано первинні операції видалення пухлини, а у 142 (25,3%) — повторні. У 32 (5,7%) хворих крім видалення пухлини проводились інші нейрохірургічні втручання — 6 ЛШО, 1 ендоскопічна аспірація пухлинної кисти, 25 операцій з приводу ускладнень первинного видалення АГ. Це були операції пластики назальної ліквореї (15), встановлення зовнішніх вентрикулярних дренажів (9), одна ендovasкулярна операція виключення посттравматичної ятрогенної псевдо аневризми ВСА спіралями.

Результати втручань оцінювались клініко-неврологічними обстеженнями, зокрема, нейроофтальмологічними в динаміці. Проводились післяопераційні контрольні нейровізуалізуючі дослідження в перші 48 годин після операції та у віддалені (після 6–12 міс.) терміни. Використовували МРТ з контрастом.

Досліджувались рівні ПРЛ, тропних гіпофізарних гормонів, кортизолу та гормонів щитовидної залози сироватки крові через 5 діб після операцій та на контрольних оглядах кожні 6–12 міс. При констатуванні гіпопітуїтаризму проводилась оцінка необхідності замісної гормональної терапії.

Радіологічне лікування після операції отримали 55 (9,8%) пацієнтів. Променева терапія проведена методикою дрібнофракційної гамма-терапії на селярну ділянку дозою 46–54 Грей 42 (7,5%) хворим. Стеротаксична радіотерапія (СРТ) проводилась на лінійному прискорювачі в інституту нейрохірургії в 8 випадках, радіохірургія — в 5 випадках.

Загалом, катамнез наших спостережень склав від 5 міс до 5,4 років, в середньому 2,5 роки.

Групу порівняння склали 92 випадки інциденталом (безсимптомних ГНАГ), які на грудень 2015 перебували під спостереженням в Інституті нейрохірургії та не були оперовані.

Клініко-інструментальні особливості ГНАГ. Був складений специфічний клінічний діагностичний комплекс: послідовне клініко-неврологічне, офтальмологічне, отоневрологічне та клініко-ендокринологічне обстеження хворого, після якого переходили до інструментального та лабораторного обстеження, яке вже враховувало індивідуальні клінічні особливості. Комплексна оцінка клінічних та інструментальних даних дозволяла вірно встановити діагноз саме ГНАГ та визначити стратегію лікування. Тобто, сформувані покази до хірургії як основного методу лікування цих пухлин та окреслити для пацієнта послідовність застосування тих чи інших лікувальних заходів в рамках комплексного підходу до даної патології.

Як вже зазначалося, діагноз ГНАГ базується на характерній клініко-неврологічній картині, інструментальному підтвердженні пухлини гіпофіза та лабораторному підтвердженні порушень в діяльності гіпофіза. Однак, приблизно в половині наших спостережень первинним було саме інструментальне виявлення пухлини гіпофіза по МРТ, яке проводилось по

неспецифічним скаргам. Тільки після цього на основі аналізу скарг, анамнезу, особливостей нейроофтальмологічного то отоневрологічного досліджень ми знаходили підтвердження ГНАГ. ГНАГ на доневрологічному і доофтальмологічному етапі виходять за рамки класичного уявлення про діагностику АГ, оскільки не мають зорових порушень та ендокринної складової, зумовленої гіперсекрецією гормонів. Вони можуть минати певні стадії перебігу захворювання, що приводить до запізнення в діагностиці. Найбільш пізно діагностуються АГ з ретроселярним ретрохіазмальним поширенням при варіанті переднього положення перехресту зорових нервів у пацієнта. Значна частина ГНАГ є саме «інциденталомами» та не виявляє значної пухлинної прогресії, тому тактика спостереження є виправданою на етапі мікро- та ендоселлярних новоутворень.

Ранніми клінічними проявами ГНАГ можуть бути розлади статевої сфери та субкомпенсовані ознаки гіпопітуїтаризму. Помірна гіперпролактинемія, що не досягає рівнів 100 нг/мл також може бути виявлена при ГНАГ, особливо при значному супра- і ретроселярному поширенні пухлини. Стандартним слід вважати визначення концентрації вільного кортизолу в добовій сечі та проведення фармакодинамічного тесту з інсуліном для виявлення вторинної наднирникової та соматотропної недостатності. Втім, на нашу думку більш простим є визначення базального рівню кортизолу сироватки крові, якщо пацієнт знаходиться в стаціонарі, а найбільш точним — визначення концентрації кортизолу в слині. Цей аналіз використовувався нами тільки у 20 пацієнтів протягом останнього року даного дослідження. Незважаючи на сучасні досягнення гормональної діагностики за допомогою ІФА визначення первинного гіпопітуїтаризму будується на оцінці клінічної картини захворювання, а дані лабораторних досліджень лише коригують дозу первинної замісної терапії.

Всі виявлені ГНАГ комплексно обстежені за участю ендокринолога. Рання поява клініко-лабораторних ознак пригнічення функції передньої долі гіпофіза являє покази до оперативного втручання. 23,1% всіх ГНАГ

проявляють себе ознаками первинного гіпопітуїтаризму і мають отримувати адекватну передопераційну замісну гормонотерапію.

Первинним гіпопітуїтаризмом в наших спостереженнях ми вважали клінічний стан недостатності гормонів аденогіпофіза, при якому було знайдене лабораторне підтвердження зниження трьох або більше гормонів передньої долі гіпофіза, не включаючи ПРЛ. Клінічні прояви гіпопітуїтаризму були виразнішими у пацієнтів, де були зафіксовані лабораторно-ендокринні його підтвердження. Ознаки ВИРАЗНОГО первинного гіпопітуїтаризму, слабкість, блідість та сухість шкіри, безпліддя, аменорея, лабільність АТ зі схильністю до гіпотонії, закрепи) були виявленні у 97 (23,1%) пацієнтів із первинними ГНАГ.

Натомість, **ранні ознаки недостатності гіпофіза** (швидка втомлюваність, зниження лібідо, дисменорея) спостерігались у 167 хворих (39,8% первинних випадків).

Пацієнти, що мали клініко-лабораторний комплекс гіпопітуїтаризму після операцій з приводу ГНАГ були віднесені нами до групи **вторинного гіпопітуїтаризму**, тобто такого, що має зв'язок із втручанням на гіпофізі, навіть якщо певні його ознаки фіксувались і до первинного втручання — 75 випадків (52,8% спостережень продовженого росту ГНАГ).

Головним лабораторним критерієм констатації первинного або вторинного гіпопітуїтаризму було знаходження рівня кортизолу зранку нижче 150 нмоль/л у пацієнтів без корегуючої гормонотерапії. Всі випадки з кортизолом нижче 100 нмоль/л потребували негайного призначення гормонотерапії препаратами гідрокортизону.

Більшість ГНАГ діагностується із запізненням через відсутність у них специфічної ендокринологічної стадії захворювання. Діагностика ГНАГ на ранній стадії утруднена та є переважно випадковою (27,4%). Більшість ГНАГ діагностуються на офтальмологічній (52,7%) або неврологічній (19,9%) стадіях захворювання.

Група безсимptomних ГНАГ, випадково виявлених на скринінгових

нейровізуалізуючих обстеженнях або проведених з приводу інших причин та неспецифічних скарг слід відносити до "інциденталом". Більшість виявлених «макроінциденталом», на відміну від «мікроінциденталом», схильні до пухлинної прогресії практично в усіх випадках пацієнтів молодого та середнього віку ($95,6 \pm 3,1\%$) ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що в переважній кількості випадків (531 (94,5%) хворий) поєднання даних рентгенографії, МРТ та СКТ було цілком достатньо для інструментального підтвердження діагнозу АГ. Поєднання цих трьох методик складало у нас робочий комплекс інструментального обстеження хворих з ГНАГ, який в разі планування ендоскопічного доступу включав ще й МСКТ ННП.

Методом вибору нейровізуалізації ГНАГ є проведення високопольного (1,5 Тл) МРТ з контрастом. Встановлено, що 67,9% макроаденом, однорідно ізоінтенсивних мозковій речовині на T2 мають схильність до підвищеної щільності та фіброзних змін в пухлині, що ускладнює хірургічне лікування ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що майже 40% наших спостережень відносились до III типу по Яшаргіл, тобто були складними для хірургічного лікування, а 9% відносились до ступеню Кносп 4, коли радикальне хірургічне лікування плануватись не може. Тобто, незважаючи на значну частину ранньо та інцидентально діагностованих ГНАГ, їх значна частина діагностується пізно, коли повна хірургічна курація вже є неможливою.

Щодо КТ-денситометричної оцінки пухлин, які інтраопераційно виявилися фіброзними, особливостей виявлено не було. Тобто, для прогнозування реальної щільності ГНАГ, коли мова йде про солідну макроаденому, комп'ютерна денситометрія неінформативна, але виявлення ізоінтенсивного мозку однорідного МР-сигналу на нативних T2 зважених зображеннях з вірогідністю 68% передбачає фіброзний варіант ГНАГ.

Планування оперативного втручання з приводу ГНАГ оптимально проводити на основі комплексної оцінки нейровізуалізуючих методів

дослідження, що включає МРТ, СКТ, МСКТ ННП, рентгенографію ТС. Інші інструментальні методи дослідження є додатковими і використовуються при диференційній діагностиці ГНАГ з іншими патологічними процесами селярної ділянки.

Хірургічне лікування. Провідним методом лікування ГНАГ є хірургічний.

Питання вибору трансназального чи транскраніального підходів не мало жорстких параметрів, хоча трансназальний доступ вважався нами методом вибору. В кожному конкретному випадку ми лише визначали окремі клініко-анатомічні ситуації, в яких транскраніальний доступ міг би бути більш ефективним для видалення пухлини або більш безпечним для пацієнта.

Трансназальний доступ був адекватним з огляду на топографо-анатомічні особливості АГ, необхідну радикальність, малотравматичність. При використанні ендоскопічної техніки та розширених трансфеноїдальних підходів, протипокази до нього мінімальні.

Загалом, при трансназальному доступі (536 випадків, 95,4%) нами застосовувались такі основні методики:

1. Мікрохірургічна (350 трансфеноїдальних втручань, 65,3%). Операції проводились під мікроскопом та, в окремих випадках, з контролем на електронно-оптичному перетворювачі. Головною відмінністю було застосування носового розширювача та підслизовий доступ до гребінця основної пазухи і ТС по орієнтирах середньої лінії. В 89 випадках (25,4 %) окремі етапи операцій, а саме контроль радикальності видалення пухлини, проводили із застосуванням ендоскопічної асистенції. Це принципово не збільшувало тривалості операцій, хоча ускладнювало їх технічну підготовку. З розвитком ендоскопічної техніки, ми відмітили, що ендоскопічна асистенція покращує інтраопераційну візуалізацію, але недостатньо розширює можливості втручання при АГ із значним екстраселярним поширенням. Для таких випадків слід застосовувати розширені повні ендоскопічні трансназальні доступи. Застосування екзоскопу високої чіткості

ВІТОМ, який імітує погляд з операційного мікроскопу в 2D-площині також віднесений нами до мікрохірургічної методики. Подібна методика мала значення тільки для адаптації хірурга до переходу від мікрохірургії до ендоскопії.

2. Ендоскопічна. Повністю ендоскопічні трансназальні операції проведені в 97 спостереженнях ГНАГ (18,1%). Ендоскопічні втручання виконувались через обидві ніздрі і мали багато особливостей доступу. При біностральних ендоскопічних втручаннях ми виділяли такі стадії: назальна, сфеноїдальна, селярна (або власне нейрохірургічна, інтрадуральна). Принципи та техніка маніпуляцій на нейрохірургічній стадії практично не відрізнялись від мікрохірургії.

Покази до трансназального ендоскопічного або мікрохірургічного видалення ГНАГ визначались основними напрямками поширення пухлини. Із удосконаленням техніки ендоскопічних втручань, обмежень до застосування трансназального підходу ставало все менше. Аналіз нашої хірургічної серії ГНАГ показав, що для більшості ендо-, ендоінфра-, малих і середніх ендосупраселярних пухлин без вростання в КС, може бути застосований стандартний трансептальний трансфеноїдальний мікрохірургічний доступ. Перевагами мікрохірургії ми вважаємо реальне трьохвимірне зображення та більш швидкі маніпуляції, що скорочує тривалість втручання. Ендоскопічна асистенція доповнює мікрохірургічну операцію можливостями ендоскопічної технології.

Перевагами ж повної, біностральної ендоскопії ми вважаємо широкий огляд в глибині хірургічної рани та можливість постійно змінювати напрямки хірургічної атаки. Це створює варіанти трансфеноїдального доступу, фактично недоступні для мікрохірургічного виконання — розширені трансназальні ендоскопічні доступи. Їх застосування у пацієнтів досліджуваної групи було необхідним у випадках АГ із значним екстраселярним поширенням, що сприяло досягненню запланованої радикальності операцій в цих випадках

Варіанти **транскраніальних** втручань при ГНАГ слід застосовувати індивідуалізовано, при утворенні пухлиною відшнурованих анте- і супраселлярних вузлів, а також при залученні в структуру пухлини судин переднього півкільця артеріального кола. Застосування «кейхол» транскраніальної ендоскопії було обґрунтовано лише в 3 випадках і дозволило мінімізувати краніотомію.

Радикальним ми вважали тільки видалення пухлини з усіма елементами капсули («псевдокапсули» АГ). Проведені морфологічні дослідження підтверджують провідну роль останньої в рецидивуванні пухлини, а 89,4% випадків продовженого росту ГНАГ спостерігались після ендокансулярних (нерадикальних) видалень АГ ($p < 0,05$).

Коли капсула не видалялась свідомо або коли це було неможливо ми оцінювали видалення як ендокансулярне. При залишках певних ділянок пухлини, які на думку хірурга, не перевищували 15% початкового об'єму пухлини ми вважали видалення субтотальним, всі інші випадки — частковим. Радикальність повторних втручань при видаленні ГНАГ статистично достовірно зменшується, до 14,7%. ($p < 0,05$) Даним дослідженням показано, що значні фіброзні зміни псевдокапсули, утворення септ із арахноїдальною оболонкою та інвазивний ріст рецидивуючих ГНАГ призводять до обмеження можливостей повторного хірургічного лікування. Ми вважаємо це вагомим аргументом на користь підвищення радикальності первинних втручань при ГНАГ.

Проведено порівняльний аналіз ускладнень (легкого, середнього та важкого ступенів) та летальності в групах трансназальної мікрохірургії, ендоскопії та транскраніальної хірургії ГНАГ.

В порівнянні з мікрохірургією, ендоскопія збільшувала тривалість операцій в середньому на $1,7 \pm 0,3$ год та мала більшу травматичність назальної стадії доступу, чим підвищувала частоту легких післяопераційних ускладнень (запальні процеси ЛОР-органів, порушення носового дихання, синехії, епістаксис, тощо) до 9,5% проти 5,6%. ($p < 0,05$). Післяопераційних

ускладнень середньої тяжкості також спостерігалось більше при ендоскопічній методиці видалення ГНАГ (пневмоцефалія, назальна лікворея, менінгіт) — 5,3 проти 3,3% при мікроскопії, ($p < 0,05$). Втім, необхідно враховувати, що розширені трансфеноїдальні втручання при ГНАГ із значним екстраселярним поширенням та розповсюдженням в шлуночкову систему проводились ендоскопічно, що формувало більш складний контингент випадків. Незважаючи на це, при ендоскопічних втручаннях доведено тенденцію до зниження частоти тяжких післяопераційних ускладнень, таких як крововиливи, вазоспазм, ішемічні порушення (2,6 проти 3,4%) та післяопераційної летальності (2,1 проти 2,6%), ($p < 0,1$). Такі дані є обнадійливими та пояснюються кращою візуалізацією екстраселярних ділянок пухлини при ГНАГ III типу за Ясаргілом. Саме видалення залишків пухлини із недоступних для прямого огляду ділянок призводило до вищої радикальності втручань та більш ефективного гемостазу, мінімізуючи ризики післяопераційних крововиливів. Транскраніальна ж хірургія ГНАГ, звичайно, демонструвала дещо вищі ризики ускладнень всіх груп та летальності, що, однак, не мало статистичної значущості.

Доведено, що ГНАГ на етапі макроаденоми з екстраселярним поширенням у пацієнтів молодого та середнього віку можуть підлягати радикальному хірургічному лікуванню при можливості такого незалежно від наявності чи відсутності зорових та неврологічних розладів. В разі поглиблення чи появи ендокринних порушень, повної медикаментозної компенсації досягнуто у всіх таких хворих. Як було зазначено, можливість проведення радикального видалення ГНАГ в групі продовженого росту значно зменшується. Натомість, ризик виникнення ускладнень всіх ступенів тяжкості чи летального випадку достовірно зростає ($p = 0,001$). На основі аналізу результатів хірургічного лікування можемо стверджувати, що радикальні екстракапсулярні видалення невиправдані у осіб старше 60 років та при повторних втручаннях.

Вибір радикальності хірургічного лікування має бути індивідуалізованим та враховувати клінічні, анатомо-топографічні та структурно-морфологічні особливості, для чого ми пропонуємо **нову клініко-хірургічну класифікацію ГНАГ:**

тип I — пухлини, що повинні підлягати радикальному хірургічному лікуванню (тотальному видаленню з капсулою) Це АГ будь-яких розмірів, які мають ознаки інкапсульованого новоутворення, чітко відмежованого від оточуючих структур;

тип II — пухлини, радикальність видалення яких необхідно обмежувати з об'єктивних причин до ендокapsулярного або субтотального через виявлення підвищених ризиків хірургічного лікування. Об'єм втручання може бути обмежений характером інвазивного поширення пухлини, віком хворого, супутньою патологією у випадках продовженого росту, при верифікованому «фетальному» типі гістоструктури;

тип III — радикальне, ендокapsулярне чи субтотальне видалення неможливе через топографо-анатомічно-структурні особливості пухлини і плануватись таким не може. Пухлина має ознаки інфільтративного росту — утворює "екстракапсулярні" вузли, має одночасне багатовузлове мультивекторне поширення з охопленням магістральних судин. Такі випадки підлягають комплексному лікуванню, в структурі якого можливе проведення операцій часткового видалення пухлини, спрямовані на усунення неврологічних симптомів захворювання, поглиблене вивчення морфологічних особливостей для призначення ад'ювантної терапії, паліативні (лікворшунтуючі) операції.

Типи I і II ГНАГ - незалежно від розмірів пухлини технічно можливо провести повне видалення пухлини (Кносп I-III, Ясаргіл I-IIIв). Розподіл між I та II групою слід проводити не по результатах фактичного видалення пухлини, а на стадії планування хірургічного втручання. Повинні бути враховані всі чинники ризику хірургічних ускладнень, можливий фіброзний варіант новоутворення, характер поширення до шлуночкової системи, тощо.

Виділення нами I та II типу застосовувалось ще і з тої причини, що операції ендокapsулярного і так званого «екстракапсулярного», радикального видалення пухлини принципово різняться між собою. Практично всі «екстракапсулярні» видалення супроводжуються інтраопераційною ліквореєю, що потребує проведення ретельної пластики та збільшення тривалості операцій.

Натомість, тип III нашої класифікації відповідає ступеням Ясаргіл Шс — Шд та Кносп IV, де радикальне хірургічне лікування є неможливим, а також включає випадки продовженого росту, фіброзних ГНАГ великих розмірів із складними рубцевими змінами в діенцефальній області та навколо судин переднього півкільця, де прагнути тотального чи субтотального видалення теж не треба. Віднесення до III типу підкреслює можливість лише обмеженого застосування хірургії і лише в структурі комплексного лікування.

Потенційно, група найбільш радикальної хірургії — це I тип ГНАГ за нашою класифікацією (n=248, 44,1%). Це були як невеликі ендоселярні пухлини, які видалялись селективно в межах ТС, так і велетенські пухлини, де повне видалення пухлини та капсули («псевдокапсули») було також можливим. Пухлини, з поширенням до шлуночкової системи з утворенням «безкапсульних» вузлів в порожнині III шлуночка також відносились до типу I, в цих випадках планували тотальне ендоскопічне видалення. Радикальне видалення з капсулою пухлини у пацієнтів з I типом ГНАГ з повним візуальним контролем залишків життєздатної тканини гіпофіза, що не призводить до функціональних порушень в його діяльності в післяопераційному періоді є оптимальним з прогностичної точки зору. Однак, така ситуація спостерігалась лише при невеликих та «неівазивних» ГНАГ.

Всі випадки, коли доцільним було проводити ендокapsулярне або субтотальне видалення, віднесені до II типу ГНАГ (n=181, 32,2% випадків).

Операції в випадках ГНАГ III типу (n=133, 23,7% пацієнтів) були в об'ємі парціального видалення (у всіх 133 пацієнтів), доповнені паліативними операціями, спрямованими на усунення гідроцефалії (n=6) або аспірацією пухлинних кіст (n=1).

Вказаний принцип розподілу є досить умовним, але його головною перевагою вважаємо диференційоване визначення мети хірургічного лікування ГНАГ. Звичайно, фактична радикальність хірургічних втручань була нижчою, ніж планувалось до операції згідно до типу ГНАГ. На це вплинули ряд об'єктивних (щільність пухлини, інтраопераційну ускладнення) або суб'єктивних чинників (неправильна оцінка хірургом обсягу видалення). Для негайної оцінки радикальності операцій при ГНАГ необхідно використовувати контрольні нейровізуалізуючі дослідження в ранньому післяопераційному періоді. При радикальних операціях та близьких до радикального ендокансулярних видаленнях (ГНАГ I та II типів), ефективність видалення підтверджено нейровізуалізацією в перші декілька днів після операції та контрольними МРТ через 3, 6, 12 міс. Звичайно, при завідомо частковому видаленні (тип III), реальний обсяг резидуальної тканини пухлини інформативніше визначати принаймні через 3 місяці після хірургічного втручання за допомогою МРТ з контрастом, після розсмоктування гемостатичних і пластичних матеріалів, крові, зменшення набряку. Наявність же крововиливів в ложе видаленої пухлини, геморагічне просочування залишків пухлини, стан шлуночкової системи та ступінь пневмоцефалії слід визначати негайно після втручання за даними МСКТ, що було важливо для пухлин всіх типів.

Нами встановлена тенденція до зменшення тривалості хірургічних втручань протягом останніх років при АГ. Середня тривалість мікрохірургічних трансфеноїдальних операцій в наших спостереженнях становила 1 годину 50 хвилин, що пов'язано із удосконаленням етапів доступу та гемостазу. Як вже було відмічено, ендоскопічні операції через особливості технічного забезпечення та складніші етапи трансназального

доступу тривали достовірно довше ($p < 0,05$). Вже зазначалось, що така різниця може свідчити і про більш складний контингент випадків ГНАГ, що відбирався для застосування ендоскопічних методик.

Пошук шляхів підвищення радикальності операцій при ГНАГ був важливою складовою даного дослідження. Як відомо, всі АГ первинно є інтрадуральними, але екстраарахноїдальними новоутвореннями, оскільки ростуть із аденогіпофіза. Ця анатомічна передумова пояснює, що саме трансназально більша частина цих пухлин може бути видалені радикально з капсулою, але із збереженням арахноїдальної оболонки супраселярних цистерн, без утворення значного дефекту в ліквороносних просторах. Для досягнення цього, корекція і можливість впливу на обсяг супраселярних цистерн і тиску в них під час операції мали першочергове значення. Ми застосували методику активного люмбального дренивання під час 49 трансназальних операцій з приводу макроадемом із значним супраселярним компонентом (Ясаргіл Шв, але тип I за нашою класифікацією, вертикальний розмір АГ складав 37 ± 8 мм за даними МРТ). Встановлення люмбального дренажу та підключення системи до інфузомату проводили безпосередньо перед операцією. Протягом доступу та видалення основної частини пухлини поступово за допомогою інфузомату виводили 50-120 мл ліквору протягом години, а під час екстракапсулярного виділення супраселярної частини повертали 30–60 мл ліквору. Запланованого тотального видалення досягнуто в 41 (83,7%) випадку, а рівень значної інтраопераційної ліквореї становив 18,4%. Лише у 2 (4,1%) з цих пацієнтів була лікворея в післяопераційному періоді, що вимагало тривалого зовнішнього люмбального дренивання.

Загалом, при виявленні інтраопераційної ліквореї будь-якої інтенсивності, яка була більш характерною для випадків радикальних екстракапсулярних видалень ГНАГ та розширених ендоскопічних втручань, ретельну пластику проводили завжди (загалом — у 176 (31,3%) випадках). Ми надавали перевагу багат шаровій техніці виконання останньої із застосуванням аутологічних матеріалів: жирової тканини, широкої фасції

стегна, кісткових та хрящових фрагментів носової перетинки пацієнта. При всіх ендоскопічних втручаннях намагались створити назосептальний клапоть достатніх розмірів, який в кінці втручання розвертали окістяною стороною до кісток основи черепа та рівномірно вистеляли його над проведеною багатошаровою пластикою. Для фіксації зазначених аутологічних шарів пластики рекомендуємо застосовувати двокомпонентний фібриновий клей або аутологічний фібриновий клей. Штучні герметизуючі суміші можна застосовувати лише як найбільш зовнішній шар пластики, тобто при фіксації назосептального клаптя. В групі розширених ендоскопічних втручань з пластикою аутологічним фібрином за технологією Vivostat (n=46) доведена безпечність його застосування: випадків відторгнення, місцевих реакцій не було, що підтверджено даними післяопераційних ендоскопічних риноскопій. На відміну від штучних герметизуючих композицій, можливим було застосування назосептальних клаптів над шарами фібринового клею. Ефективність фіксації всіх шарів пластичного матеріалу, в тому числі і розташованих інтрадурально, доведено зниженням рівня післяопераційної ліквореї в зазначеній групі найбільш складних трансназальних втручань до 4,3% (спостерігалась лише у 2 із 46 випадків).

При порівняльному аналізі результатів хірургічного лікування пацієнтів досліджуваної групи та групи ГНАГ 2001–2005 рр., продемонстровано покращення результатів лікування ($p < 0,05$), зменшення ускладнень, кількості реоперацій та післяопераційної летальності (не сягало показників статистичної значущості).

Ми вважаємо, що прогрес хірургії ГНАГ пов'язаний із впровадженням в практику досягнень ендоскопії та мікрохірургії, а також комплексного підходу до застосування цих методик. При відповідному сучасному технічному забезпеченні хірургічних втручань, удосконаленні методів пластики операційних дефектів, антибіотикотерапії та профілактики, можемо констатувати зниження показників післяопераційної летальності (з 2,8 до

2,5%), назальної ліквореї (з 7,4 до 6,2%), і відповідно, менінгітів (з 2,9 до 2,1%) та реоперацій (з 4,3 до 3,4%) в досліджуваній групі ГНАГ.

Загалом, на основі проведених досліджень, були виявлені основні чинники, які мають прогностичний вплив щодо настання несприятливого результату лікування. Під несприятливим результатом ми розуміли настання загрозливих для життя і здоров'я пацієнта ускладнень (ускладнення середнього та тяжкого ступенів), летальних наслідків, погіршення зорової функції й/або поява стійкого неврологічного дефекту після операції.

Статистично достовірний негативний вплив на результати лікування мають (за методом (χ^2)) такі фактори як «вік старше 60 років», «продовжений ріст», «фетальний тип гістоструктури», «тяжкий гіпопітуїтаризм», «наявність гідроцефалії» та «велетенський розмір пухлини, більше 50 мм» ($p < 0,05$). Крім того, застосування хірургічного лікування при виявленні кількох вказаних прогностичних факторів значно збільшує ризики ускладнень та післяопераційної летальності.

Проведення транскраніального втручання та виявлення інвазивного характеру поширення пухлин по даним нейровізуалізації показують лише тенденцію до негативного впливу на результати лікування.

Призначення ад'ювантних методів лікування виправдане для обмеження обсягу хірургії в цих випадках, особливо у віковій групі пацієнтів старше 60 років.

Ендокринологічна складова найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування, а також необхідність призначення ад'ювантних методів лікування залежно від зазначених чинників – тема подальших досліджень.

Морфологічні особливості ГНАГ. Даним дослідженням поглиблено уявлення про варіанти топографії пухлини гіпофіза, особливості їх екстраселярного та інвазивного поширення. Загалом, інвазивних макроаденом з екстраселярним поширенням в досліджуваній групі ГНАГ було зафіксовано 327 (58,2%). Вони становили 72,2% випадків усіх макро

АГ, що виходили за межі ТС (n=453). Ми виявляли варіанти супраселлярного напрямку екстраселлярного інвазивного росту ГНАГ у 271 (48,2%) хворого. Спостерігались супраантеселлярний (14,2%), асиметричний супраселлярний (27,4%), супраретроселлярний напрямки інвазії (15,6%) та їх поєднання. Поширення в шлуночкову систему ГМ спостерігалось в 7,5% спостережень.

Параселлярне інвазивне поширення, а саме з інвазією в КС спостерігалось в 167 спостереженнях (51,1% інвазивних макро ГНАГ), у більшості випадків у поєднанні з інфраселлярним та супраселлярним напрямками інвазивного поширення. Втім, лише 9% з них сягали ступеню Кносп 4 та повністю інфільтрували КС. За цим параметром ГНАГ поступається гормон — секретуючим ГНАГ.

Вивчено випадки із формуванням «безкапсульних» вузлів (115, 20,5%), досліджено анатомічні передумови для витончення гіпофізарної «псевдокапсули» та обґрунтовано безпечні напрямки їх радикального видалення.

Зважаючи на пізню діагностику більшості випадків ГНАГ, близько 26,7% цих пухлин викликали компресію структур дна третього шлуночка та дієнцефальної ділянки мозку. При поширенні до III шлуночка без подальшого поширення в бічні шлуночки через міжшлуночкові отвори доцільно обирати трансфеноїдальній ендоскопічний доступ, оскільки таке розповсюдження пухлини відбувалось через стебло та воронку позаду хіазми, яка мала передній анатомічний варіант розташування в цих випадках. Тобто, ми вважаємо проникнення в напрямку III шлуночка за напрямком росту пухлини менш травматичним та адекватним меті радикального видалення. В ситуації формування безкапсульних анте- та супраселлярних вузлів пухлини високим є ризик включення в пухлину частини комплексу передніх мозкових — передньої сполучної артерії (67 (11,9%) випадків). Такі ситуації є небезпечними з огляду на можливі геморагічні та ішемічні ускладнення, а радикальність видалення таких пухлин залежить більше від їх консистенції, ніж від вибору доступу до пухлини.

Для продовженого росту ГНАГ характерним був фіброзно-рубцевий контакт верхнього полюсу пухлини з судинами артеріального кола, що ускладнює трансфеноїдальні втручання. З іншого боку, вибір транскраніального доступу може нести в собі інші потенційні загрози — деваскуляризацію хіазми, механічну травматизацію зорового нерву при підході зверху до великих та велетенських АГ. При транскраніальному доступі до АГ, на відміну від трансфеноїдального, ми не можемо працювати в просторі між твердою та арахноїдальною оболонками (простір навколо гіпофіза), тому і радикальність транскраніальних хірургічних втручань виявляється меншою за радикальність трансфеноїдальних операцій при ГНАГ щодо видалення інфра-, пара-, та навіть супраселлярних ділянок пухлини. Ми вважаємо, що все ще широке застосування транскраніальних доступів при АГ в нейрохірургічних відділеннях України через недоступність трансфеноїдальної хірургії є невиправданим.

Дані комплексних морфологічних досліджень та наступний аналіз клініко-інструментально-морфологічних кореляцій вказують на відсутність чітких морфологічних показників активності інвазивного поширення ГНАГ. Досі не виявлено зв'язку вірогідних критеріїв інвазивності АГ (виходу за межі дурально — арахноїдального ложа ТС та гіпофіза, які при розтягненні по мірі росту пухлини формують її «псевдокапсулу») з іншими клінічними і морфо-функціональними критеріями: гормональною і проліферативною активністю, клітинним поліморфізмом і атипією, тощо. Виявлено, що значне інвазивне поширення ГНАГ за межі ТС в анте-, супра- та ретро- селлярному напрямку часто є результатом порушення типових співвідношень наростаючої маси пухлини із певними анатомічними структурами і топографічними варіантами, а саме переднім або заднім варіантами розташуванням перехресту зорових нервів, ступенем непневматизованості пазухи основної кістки, шириною отвору діафрагми ТС, та інших факторів. Натомість, інвазія до КС, пророщення їх стінок, листків твердої мозкової оболонки, деструкція кісток основи черепа відображають біологічну

агресивність перебігу ГНАГ. При виявленні цих ознак інтраопераційно макроскопічно доцільно проводити окреме ретельне фракційне гістологічне дослідження зруйнованих пухлиною тканин на предмет виявлення в них ділянок інфільтрації клітинами пухлини. В цих випадках (199, 35,4%) виявляли як більшу мітотичну активність клітин пухлини, так і значно вищі рівні Ki-67, що локально перевищували 3–5%. При гістологічному дослідженні тканини пухлин в таких випадках привертало увагу більш часте виявлення своєрідної тканинної архітекτονіки, так званої «фетальної» гістоструктури (тип Краузе) — в 29 (14,6%) дослідженнях, при 13,2% в усій групі ГНАГ. Це корелює з вперше отриманими в Інституті даними (Я.В. Пацко, 1987) про частоту 14,4% виявлення фетальної (ембріональної) гістоструктури серед хромофобних АГ із значним екстраселярним поширенням. При подальшому аналізі катамнезу ГНАГ ми розцінювали цей морфологічний критерій, як прогностичний фактор щодо вірогідного несприятливого результату хірургічного втручання та високої вірогідності швидкого продовженого росту пухлини.

Щільність тканини ГНАГ корелювала з виразністю сполучнотканинних елементів в стромі пухлини, яку виявляли при морфологічних дослідженнях. При морфологічному дослідженні пухлини були виявлені варіанти залозисто-фіброзної будови в 95 (16,9%) випадках, а таких випадків, які можуть бути віднесені до «фіброзних» було 27 (4,8%) серед усіх спостережень ГНАГ. При таких ГНАГ значно знижується безпечність видалення параселярних частин пухлини.

Дослідження фрагментів капсули («псевдокапсули») ГНАГ в нашому дослідженні показало, що щільність, упорядкування і виразність дистрофії волокон сполучнотканинних елементів значно варіює. В усіх випадках капсула містила комплекси клітин пухлини. 89,4% випадків продовженого росту ГНАГ спостерігались після ендокансулярних видалень, коли вся залозиста тканина АГ була візуально повністю видалена. Це, на нашу думку, підтверджує нашу гіпотезу про те, що саме структури «псевдокапсули»

ГНАГ є потенційним джерелом продовженого росту пухлини навіть тоді, коли не спостерігались ознаки інвазії в оточуючі структури. Радикальним хірургічним видаленням ми рекомендуємо вважати видалення АГ з усіма видимими елементами «псевдокапсули».

В наших спостереженнях було 14 померлих з ГНАГ. 13 після трансназальних втручань, 1 — після транскраніального. Післяопераційна летальність склала 2,49%. Причинами летальних наслідків у 6 (42,9%) пацієнтів за результатами автопсії були екстрацеребральні причини (гострий мезентеріальний тромбоз, пневмонія, тромбоемболія легеневої артерії, набряк легень, гостра серцева недостатність), але асоціюються з тяжкістю післяопераційного періоду. У 5 (35,7%) померлих причинами смерті були порушення кровообігу у стовбурово-діенцефальних відділах мозку після геморагічних ускладнень. У 3-х (21,4%) пацієнтів причинами летальних станів біли тяжкі гнійно-септичні ускладнення (менінгоенцефаліт). При дослідженні летальних випадків виявляли утворення сполучнотканинних спайок та мікросудин в ділянці контакту капсули з арахноїдальною оболонкою та оточуючими мозковими структурами. Це пояснює патогенез дисгемічних порушень в діенцефальних ділянках мозку як при тотальному видаленні ГНАГ, так і у випадках продовженого росту. Морфологічні дослідження підтверджують вторинні патологічні зміни в діенцефальних структурах, які, сприяли смерті пацієнтів.

Виявлення клініко-морфологічних та окремих морфо-функціональних ознак інвазивного поширення ГНАГ не завжди прямо співвідносилось з більш агресивним перебігом і високим ризиком рецидивування ГНАГ. Виявлення «фетальної» гістоструктури, а особливо у поєднанні з рівнями Кі-67 понад 3% ми вважали об'єктивним підтвердженням інвазивності ГНАГ, що при комплексній оцінці є вагомим критерієм несприятливого прогнозу перебігу захворювання ($p < 0,05$ для групи летальних випадків та ускладнень).

Ад'ювантні методи лікування ГНАГ. Променева терапія, як первинний та самостійний метод лікування ГНАГ, використовувалася мало з

багатьох причин. Загалом, радіологічне лікування отримали 55 (9,8%) пацієнтів з ГНАГ. 51 з них відносились до III групи по застосованій нами класифікації радикальності, тобто таких, де радикальне хірургічне лікування було завідомо неможливим та не проводилось, 4 — відносились до II групи, але відмовлялись від повторних операцій.

Променева терапія проведена із застосуванням методики дрібнофракційної гамма-терапії на селярну ділянку дозою 46–54 Грей 42 (7,5%) хворим. Вона призначалася як післяопераційний метод лікування з патогістологічною верифікацією та об'єктивною оцінкою швидкості інвазивності або атипії пухлинної тканини ГНАГ. Метою призначення фракційної променевої терапії є спроба досягти довгострокового контролю над ростом пухлини, припинити рецидивування шляхом опромінення залишків пухлини, у випадках зі стійким больовим синдромом через інвазію та деструкцію кісток основи черепа. Контроль над ростом ГНАГ вдалося досягти лише в 23 (54,7%) з цих випадків. Погіршення стану відмічали 39 (92,8%) з цих пацієнтів вже протягом перших 12 міс. після опромінення.

Тому, особливу увагу ми приділили новим радіологічним методикам. Стереотаксичне лікування на лінійному прискорювачі успішно проведено 13 пацієнтам досліджуваної групи. У 5 пацієнтів застосована СТРХ, у 8 — СТРТ. У всіх пацієнтів передувало нейрохірургічне втручання, лінійний розмір АГ становив від 1,1 до 3,8 см. Важливою ми вважали оцінку ступеню інвазії пухлиною печеристих синусів (класифікація Кносп). На радіологічне лікування направляли пацієнтів з ГНАГ після хірургічного втручання, у яких виявляли фіброзні та інвазивні (Кносп III–IV) пухлини, радикальне видалення яких було неможливим та ризикованим. У всіх спостереженнях тактику визначали індивідуально на підставі висновку клінічного консилиуму нейрохірурга, радіолога і ендокринолога. Проведення радіологічного лікування припускали ще до першого хірургічного втручання, тобто заздалегідь планували комплексне лікування.

Консервативне лікування пацієнтів основної групи ми застосовували тільки в структурі комплексного лікування, після гістологічної верифікації діагнозу ГНАГ у випадках з помірною гіперпролактинемією або після імуногістохімічного виявлення прихованої секреції пролактину. Загалом, препарати каберголіну (Достінекс) 0,5–2 мг на тиждень отримували 50 (8,9%) пацієнтів. Оскільки сама по собі гіперпролактинемія вище 50 нг/мл вже є показом до медикаментозної корекції в осіб молодого та середнього віку з ендокринно-обмінних міркувань, ми збільшували лікувальну дозу до такої, яка рекомендується при пролактиномах (1–2 мг на тиждень). Слід відмітити, що нормалізація рівня пролактину та покращення статевої функції призводила до зниження настороженості пацієнта та лікарів щодо перебігу хвороби. Це, в свою чергу, призводило до неадекватного МРТ-контролю, або його відсутності та появи запущених випадків ГНАГ. Незважаючи на невисоку ефективність та складність оцінки контролю над пухлиною за допомогою агоністів допаміну ми можемо підтвердити доцільність використання його в середньо терапевтичних дозах при ГНАГ для контролю за рецидивами пухлин, особливо у випадках, де при імуногістохімічному дослідженні виявлялись пролактин-позитивні клітини.

Комплексне лікування. На основі проведених досліджень було показано, що головним методом лікування ГНАГ залишається хірургічний. Але, незважаючи на те, що ГНАГ являють собою «ідеальну хірургічну модель», комплексний підхід та участь багатьох спеціалістів є необхідним на всіх етапах лікування. Фактично, ефективність лікування цих пухлин можлива тільки з урахуванням онкологічної, ендокринологічної та неврологічної складової захворювання. При доброякісній пухлині, якою є ГНАГ, комплекс лікувальних заходів повинен бути направлений на повне одужання. В даному випадку одужання, з онкологічної точки зору, це повна відсутність пухлини та її рецидивів при тривалому спостереженні. З іншого боку, щодо ендокринних та неврологічних симптомів захворювання будь-яке лікування не повинно поглиблювати існуючі порушення. В ситуації з ГНАГ

це можливо лише щодо неврологічної симптоматики, і не завжди щодо відновлення ендокринних функцій. Досягнення сучасної хірургії дозволяють достатньо ефективно видаляти пухлини основи черепа, не викликаючи поглиблення зорових та появи інших неврологічних порушень. Крім того, технічні досягнення останніх десятиріч в розробці методів інтраопераційної візуалізації, а дослідження інвазивності АГ призвели до якісного поштовху в радикальності їх хірургії. Нажаль, підвищення радикальності видалення АГ з капсулою може поглиблювати ендокринологічний дефект. Досягнення ендокринології та тісна співпраця з ендокринологічною службою дозволяє досягати високих показників якості життя у пацієнтів, радикально оперованих з приводу ГНАГ, за допомогою прийому комплексної коригуючої гормонотерапії.

Не слід забувати і про зростаючі можливості радіологічного лікування ГНАГ з використанням радіохірургії та стереотаксичної радіотерапії. Застосування останніх методів може обмежувати необхідність радикальних операцій щодо пухлин з поширенням в КС. Також у випадках резидуальних пухлин в КС за допомогою радіологічного лікування можна досягти тривалого контролю над пухлиною та уникнути ризикованих операцій.

Вибір первинного, або ж основного, методу лікування АГ у випадках ГНАГ практично не обговорюється, але комплекс лікувальних заходів, який включає хірургію, як основний метод, є індивідуальним. Променева терапія, як первинний та самостійний метод лікування ГНАГ, використовуються мало. Консервативне лікування ГНАГ, а мова йде виключно про експериментальне використання агоністів допаміну, також доцільно застосовувати тільки в структурі комплексного лікування, після гістологічної та ІГХ-верифікації діагнозу ГНАГ.

В той же час основним проявом захворювання, що впливає на якість життя пацієнтів може бути гормональна недостатність аденогіпофіза та патологічні стани, пов'язані з нею. Нами доведена висока частота гіпопітуїтарних порушень у первинних пацієнтів (23,6%) в порівнянні із

усіма АГ і висока частота вторинного гіпопітуїтаризму при продовженому рості ГНАГ (48%) ($p < 0,05$). Комплекс лікувальних заходів в таких випадках має обов'язково включати підбір адекватної замісної гормонотерапії та залучення до лікування ендокринологів, як на до- так і післяопераційному етапі.

Таким чином, всі ГНАГ потребують тривалого, інколи пожиттєвого мультидисциплінарного спостереження та комплексного лікування оперованих пацієнтів з проведенням замісної та корегуючої гормонотерапії у 37,4% пацієнтів та використанням можливостей сучасної радіотерапії та радіохірургії в 9,7% випадків. Метою комплексного лікування ГНАГ є пошук балансу між онкологічною складовою захворювання (направленість на радикальне хірургічне видалення, боротьба з рецидивами захворювання, контроль над резидуальними елементами пухлини) та забезпеченням високої якості життя оперованих пацієнтів шляхом мультидисциплінарного підходу.

ВИСНОВКИ

1. Гормонально-неактивні аденоми гіпофіза є особливою гетерогенною групою новоутворень аденогіпофіза, які клінічно не проявляють себе ознаками гіперсекреції гіпофізарних гормонів. Гормонально-неактивні аденоми гіпофіза складають більшу частину хірургічних випадків аденом гіпофіза (50,3%). Серед хворих на гормонально-неактивні аденоми гіпофіза виявлено переважання жінок (55,2%).

2. Гормонально-неактивні аденоми гіпофіза на ранній стадії захворювання діагностуються лише у 27,4% випадків, що пов'язано з відсутністю специфічної ендокринологічної стадії захворювання. Більшість гормонально-неактивних аденом гіпофіза діагностуються на офтальмологічній (52,7%) або неврологічній (19,9%) стадіях захворювання.

3. Рання поява клініко-лабораторних ознак пригнічення функції аденогіпофіза є самостійним показом до хірургічного втручання. 23,1% всіх гормонально-неактивних аденом гіпофіза проявляють себе ознаками первинного гіпопітуїтаризму і мають отримувати адекватну замісну гормонотерапію. 12,3% випадків гормонально-неактивних аденом гіпофіза супроводжуються помірною гіперпролактинемією (до 100 нг/мл). Всі хворі на гормонально-неактивні аденоми гіпофіза повинні комплексно обстежуватися ендокринологом.

4. Встановлено, що 67,9% макроаденом, однорідно ізоінтенсивних мозковій речовині на нативних T2, мають схильність до підвищеної щільності та фіброзних змін в пухлині, що ускладнює хірургічне лікування в 4,8%. Методом вибору нейровізуалізації гормонально-неактивних аденом гіпофіза є проведення високопольної магнітно-резонансної томографії з внутрішньовенним підсиленням.

5. Група безсимптомних гормонально-неактивних аденом гіпофіза, випадково виявлених на скринінгових нейровізуалізуючих обстеженнях або проведених з приводу інших причин та неспецифічних скарг, слід відносити

до "інциденталом". Більшість виявлених «макроінциденталом», на відміну від «мікроінциденталом», схильні до пухлинної прогресії в 95,6% випадків гормонально-неактивних аденом гіпофіза у пацієнтів молодого та середнього віку.

6. Радикальним є видалення пухлини з усіма елементами капсули («псевдокапсули» аденоми гіпофіза), оскільки проведені морфологічні дослідження підтверджують провідну роль останньої в патогенезі рецидивування пухлини, а 89,4% випадків продовженого росту гормонально-неактивних аденом гіпофіза спостерігались після ендокapsулярних (нерадикальних) видалень аденом гіпофіза.

7. Планування радикальності хірургічного лікування є індивідуалізованим з урахуванням клінічних і анатомо-топографічних особливостей гормонально-неактивних аденом гіпофіза. Об'єм втручання обмежується характером інвазивного поширення пухлини, віком хворого, супутньою патологією або у випадках продовженого росту. Нами запропоновано нову клініко-хірургічну класифікацію гормонально-неактивних аденом гіпофіза:

тип I — пухлини, що повинні підлягати радикальному хірургічному лікуванню (тотальному видаленню з капсулою);

тип II — пухлини, радикальність видалення яких необхідно обмежувати з об'єктивних причин до ендокapsулярного або субтотального через виявлення підвищених ризиків хірургічного лікування. Об'єм втручання може бути обмежений характером інвазивного поширення пухлини, віком хворого, супутньою патологією у випадках продовженого росту, при верифікованому «фетальному» типі гістоструктури;

тип III — радикальне, ендокapsулярне чи субтотальне видалення неможливе через топографо-анатомічно-структурні особливості пухлини і плануватись таким не може. Такі випадки підлягають комплексному лікуванню, в структурі якого можливе проведення операцій часткового видалення пухлини, спрямованих на усунення неврологічних симптомів

захворювання, поглиблене вивчення морфологічних особливостей для призначення ад'ювантної терапії, паліативні (лікворозшунтуючі) операції.

Співвідношення типів гормонально-неактивних аденом гіпофіза в даному дослідженні було: тип I — 44,1%, тип II — 32,2%, тип III — 23,7% випадків.

8. Хірургічним доступом вибору для видалення гормонально-неактивних аденом гіпофіза є трансназальний трансфеноїдальний, застосований в 95,4% випадків. Він є адекватним з огляду на топографо-анатомічні особливості аденом гіпофіза, обґрунтовану радикальність, малотравматичність. При застосуванні ендоскопічної техніки та розширених трансфеноїдальних підходів, анатомічні протипокази до нього зведені до мінімуму. Різні варіанти транскраніальних доступів застосовані індивідуалізовано, в 4,6% спостережень.

9. Трансназальна ендоскопічна нейрохірургія має переваги щодо розширення напрямків хірургічної атаки та кращої інтраопераційної візуалізації у випадках гормонально-неактивних аденом гіпофіза із значним екстраселярним поширенням, що призводить до підвищення радикальності операцій в цих випадках. В порівнянні з мікрохірургією, ендоскопія має вищу частоту легких та середніх післяопераційних ускладнень (9,5% проти 5,6%) за рахунок більшої травматичності назального етапу та збільшення тривалості операцій. Але, при ендоскопічних втручаннях виявлено зниження частоти тяжких післяопераційних ускладнень (з 3,4% до 2,6%) та післяопераційної летальності (з 2,6% до 2,1%).

10. Застосовувати хірургічне лікування у випадках інциденталом при перебільшенні пухлиною розмірів нормального гіпофіза та появі ознак інвазивного росту пухлини є етіопатогенетично обґрунтованим у пацієнтів молодого та середнього віку. Операції з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза на етапі мікроаденом в будь-якому віці та з приводу безсимптомних гормонально-неактивних аденом гіпофіза у пацієнтів похилого віку є невиправданими. До таких інциденталом повинна застосовуватись тактика мультидисциплінарного динамічного

спостереження.

11. Гормонально-неактивні аденоми гіпофіза, на етапі макроаденоми з екстраселярним поширенням, у пацієнтів молодого та середнього віку підлягають радикальному первинному хірургічному лікуванню при можливості такого незалежно від наявності чи відсутності зорових та інших неврологічних порушень. Компенсації ендокринних порушень досягнуто у всіх радикально прооперованих пацієнтів шляхом застосування комплексної замісної гормонотерапії.

12. В групі продовженого росту можливість проведення радикального видалення гормонально-неактивних аденом гіпофіза зменшується (до 14,7%) Основними чинниками збільшення частоти ускладнень та летальності в цій групі пацієнтів є вік старше 60 років, значне екстраселярне поширення пухлини, гіпопітуїтаризм, наявність гідроцефалії та «фетальний» тип гістоструктури пухлини.

13. Інвазивний характер гормонально-неактивних аденом гіпофіза, їх рецидивування та темпи росту не завжди прямо корелювали з окремими морфологічними ознаками агресивності пухлини, а потребували комплексної оцінки. Виявлення «фетальної» гістоструктури (в 12,3%) в поєднанні з Ki-67 більше 3% слід вважати об'єктивним підтвердженням інвазивності гормонально-неактивних аденом гіпофіза, що при комплексній оцінці є вагомим аргументом визначення несприятливого прогнозу перебігу захворювання і призначення ад'ювантних методів лікування.

14. Всі гормонально-неактивні аденоми гіпофіза потребують тривалого позитивного мультидисциплінарного спостереження та комплексного лікування оперованих пацієнтів з проведенням замісної та корегуючої гормонотерапії у 37,4% пацієнтів та використанням можливостей сучасної радіотерапії та радіохірургії в 9,7% випадків.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В разі виявлення клінічно безсимптомної гормонально-неактивної аденоми гіпофіза по даним магнітно-резонансної томографії, рекомендовано проводити комплексне клініко-ендокринологічне обстеження пацієнта, яке має включати визначення пролактину, тиреотропного гормону, адренокортикотропного гормону, вільного тироксину, кортизолу, інсуліноподібного фактору росту сироватки крові, а у пацієнтів молодого віку ще і лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів сироватки крові.

2. Всі гормонально-неактивні аденоми гіпофіза потребують зваженого та комплексного підходу у формуванні показів до хірургічного лікування, оскільки переважна більшість операцій при них є плановими. Операції з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза мають проводитись тільки в умовах великих нейрохірургічних центрів, які забезпечують дотримання мультидисциплінарного підходу в лікуванні, проведення виваженої і обґрунтованої інструментальної діагностики, мають сучасне обладнання та володіють можливостями застосування всіх варіантів ендоскопічних та мікрохірургічних трансназальних і транскраніальних втручань з приводу аденом гіпофіза.

3. Планування хірургічного втручання з приводу гормонально-неактивних аденом гіпофіза оптимально проводити на основі комплексної оцінки нейровізуалізуючих методів дослідження, що включає магнітно-резонансну томографію, спіральну комп'ютерну томографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію приносних пазух, рентгенографію турецького сідла. Інші інструментальні методи дослідження є додатковими і використовуються при диференційній діагностиці гормонально-неактивних аденом гіпофіза з іншими патологічними процесами селярної ділянки.

4. При підтвердженні первинного гіпопітуїтаризму у пацієнтів з

гормонально-неактивними аденомами гіпофіза вони мають бути адекватно підготовленими до хірургічного втручання під наглядом ендокринолога. Замісна гормональна терапія при первинному гіпопітуїтаризмі, на відміну від вторинного, повинна включати лише використання препаратів гідрокортизону та тироксину і повну компенсацію проявів нецукрового діабету під контролем питомої щільності сечі та електролітного складу сироватки крові. Помірна гіперпролактинемія при гормонально-неактивних аденомах гіпофіза не потребує передопераційної корекції, але в усіх таких випадках повинна проводитись диференційна діагностика з пролактиновою та поглиблене імуногістохімічне дослідження тканини пухлини. Питання використання препаратів соматотропних та статевих гормонів може бути розглянуто у осіб молодого віку при компенсації вторинного гіпопітуїтаризму після принаймні року безрецидивного перебігу після хірургічного або радіологічного лікування.

5. Ми рекомендуємо заздалегідь планувати радикальність та об'єм хірургічного втручання відповідно до створеної нами клініко-хірургічної класифікації гормонально-неактивних аденом гіпофіза. Максимальної радикальності слід прагнути у пацієнтів молодого та середнього віку при проведенні первинних хірургічних втручань. Радикальність операції має бути обмежена (перехід від I до II типу по запропонованій класифікації) у випадках продовженого росту інвазивних пухлин, у пацієнтів старше 60 років. Інші випадки обмеження радикальності видалення гормонально-неактивних аденом гіпофіза є індивідуальними та можуть бути зумовлені складними топографо-анатомічними особливостями селярної ділянки та супутньою соматичною патологією.

6. Хірургічні втручання, що виконуються трансфеноїдально, мають бути технічно забезпечені для виконання ефективної пластики інтраопераційної ліквореї. Основним варіантом виконання пластики інтраопераційної ліквореї та реконструкції дефекту основи черепа є багатосарова аутопластика з використанням жирової тканини та широкої

фасції стегна. Ззовні така аутопластика може додатково вкриватись аутологічним фібрином, двокомпонентним фібриновим клеєм або штучною герметизуючою хірургічною сумішшю. В випадках ендоскопічної ендоназальної хірургії завжди слід формувати назосептальний клапоть.

7. Операції при гормонально-неактивних аденомах гіпофіза, які мають значне супраселярне поширення, мають проводитись із контролем внутрішньочерепного тиску шляхом встановлення некапілярного люмбального дренажу, що дає можливість як поступово зменшувати, так і підвищувати тиск в лікворній системі при необхідності низведення супраселярної частини пухлини.

8. При мікроскопічному дослідженні важливо звертати увагу на особливості гістоструктури пухлини. Проведення всього спектру імуногістохімічних досліджень тканини видаленої гормонально-неактивної аденоми гіпофіза економічно не виправдане та не має вагомого значення для подальшого лікування. Практичне значення має виявлення ступеню проліферативної активності Ki-67 та експресії пролактину. Ультраструктурні дослідження гормонально-неактивних аденом гіпофіза не доцільні для рутинного використання, вони мають теоретичне і фундаментальне значення.

9. Радикальність проведеного хірургічного втручання необхідно оцінювати за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії з контрастом в перші 48 годин після хірургічного втручання та під час подальшого динамічного спостереження (3, 6, 12 міс).

10. У випадках гормонально-неактивних аденом гіпофіза, які мають в своєму складі ділянки «фетальної» гістоструктури в поєднанні з показниками проліферативної активності Ki-67 більше 3%, слід планувати ад'ювантне радіологічне лікування при виявленні резидуальної пухлини по даним післяопераційної нейровізуалізації.

11. Призначення агоністів допаміну доцільне для контролю продовженого росту гормонально-неактивних аденом гіпофіза з незначною гіперпролактинемією або прихованою експресією пролактину по даним

імуногістохімічного дослідження.

12. Запропоновано новий спосіб хірургічного лікування аденом гіпофізу (патент України на корисну модель №87831 від 25.02.14 р.). Він полягає у застосуванні ендоскопічної асистенції на певних етапах трансфеноїдального мікрохірургічного втручання. Дозволяє раціонально поєднувати переваги ендоскопічної та мікрохірургічної методик.

13. Запропоновано новий спосіб хірургічного лікування супраселярних пухлин (патент України на корисну модель №106697 від 10.05.16 р.). Він полягає в тому, що використання можливостей ендоскопії в транскраніальній хірургії в поєднанні із мікрохірургічною технікою дозволяє мінімізувати краніотомію та травматичність хірургічного втручання видалення супраселярної пухлини при підвищенні його ефективності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Балаболкин М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 416 с.
2. Благовещенская Н. С. Профилактика риносинусных осложнений при трансназальном удалении опухолей гипофиза / Н. С. Благовещенская, В. Ф. Имшинецкая, Ю. К. Трунин // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1987. — № 5. — С. 15—18.
3. Буриан К. Двухэтапные нейрохирургические операции при опухолях гипофиза / К. Буриан // Клиническая микронеурхирургия: пер. с англ. / под ред. В. Т. Кооса. — М.: Медицина, 1980. — С. 22—29.
4. Вайншенкер Ю. И. Кровоизлияния и некрозы в аденомах гипофиза (синдром питуитарной апоплексии): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28; 14.00.13 / Вайншенкер Юлия Исааковна. — СПб., 2001. — 191 с.
5. Вакс В. В. Возможности медикаментозной терапии опухолей гипофиза / В. В. Вакс, И. И. Дедов // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 2005. — № 2. — С. 30—37.
6. Возняк О. М. Діагностика і хірургічне лікування аденом гіпофіза у хворих похилого віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.05 «Нейрохірургія» / О. М. Возняк. — К., 1999. — 20 с.
7. Григорьев А. Ю. Осложнения в ранние сроки после операции у больных с аденомами гипофиза : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. Ю. Григорьев. — М., 2003. — 22 с.
8. Гук О. М. Транссфеноїдальна хірургія аденом гіпофіза / О. М. Гук // Укр. журн. малоінваз. та ендоскоп. хірургії. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 63—64.
9. Гук О. М. Транссфеноїдальна хірургія аденом гіпофіза у хворих похилого віку: результати 53 оперативних втручань у 48 пацієнтів / О. М.

Гук, О. М. Возняк, В. О. Пазюк // Бюл. УАН. — К., 1997. — № 3. — С. 38—40.

10. Духин А. Л. Применение кортикостероидов для предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде при аденомах гипофиза / А. Л. Духин // Нейрохирургия : респ. межвед. сб. — К. : Здоров'я, 1974. — Вып. 7. — С. 108—114.

11. Дюшеев Б. Д. Кистозные аденомы гипофиза (особенности клиники, диагностики и хирургической тактики: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Б. Д. Дюшеев. — К., 1992. — 29 с.

12. Дядечко А. О. Диференційоване хірургічне лікування назальної ліквореї : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.05 «Нейрохірургія»/ А. О. Дядечко. — К., 2003. — 18 с.

13. Зозуля Ю. А. Арахноидальные кисты в полости турецкого седла / Ю. А. Зозуля, Я. В. Пацко, В. В. Рудченко // Вопросы нейрохирургии. — 1973. — № 1. — С. 40—44.

14. Зозуля Ю. А. К вопросу о так называемом синдроме пустого турецкого седла / Ю. А. Зозуля, В. В. Рудченко, Я. В. Пацко, В. Г. Караванов // Вопр. нейрохирургии. — 1971. — № 2. — С. 18—21.

15. Зозуля Ю. А. Эпидемиологические исследования в нейроонкологии: современное состояние в Украине и за рубежом / Ю. А. Зозуля, Я. В. Пацко, А. Н. Никифорова // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 1998. — № 3. — С. 50—54.

16. Кадашев Б. А. Показания к различным методам лечения аденом гипофиза: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Ю. А. Кадашев. — М., 1992. — 42 с.

17. Калинин П. Л. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околооселлярной локализации : дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Калинин Павел Львович. — М, 2009. — 358 с.

18. Калинин П. Л. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций) / П. Л. Калинин, Д. В. Фомичев, М. А. Кутин [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 2012. — № 3. — С. 26—33.
19. Касумова С. Ю. Патоморфология аденом гипофиза / С. Ю. Касумова, С. К. Акшулаков // Журн. «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 10—12.
20. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / С. Ю. Касумова. — М., 1985. — 40 с.
21. Катамнестическая оценка результатов хирургического и комбинированного лечения опухолей гипофиза / А. Н. Коновалов, С. Н. Федоров, А. Ф. Соколов [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1984. — № 3. — С. 3—9.
22. Коновалов А. Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. — М.: Видар, 1997. — 472 с.
23. Кутин М. А. Сравнительная оценка эффективности методов хирургического лечения аденом гипофиза, инфильтрирующих кавернозный синус: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28 / Кутин Максим Александрович. — М., 2003. — 187 с.
24. Мелькишев В. Ф. Лечение аденом гипофиза (оценка и выбор хирургических и нехирургических методов: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Мелькишев Валентин Фролович. — Л., 1991. — 364 с.
25. Место лучевой терапии в лечении аденом гипофиза / Ф. М. Лясс, Е. И. Минакова, С. А. Раевская [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 25—30.
26. Нейрохирургия: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. О. Н. Древалю. — М.: Гэотар-медиа, 2013. — Т. 1: лекции, семинары, клин. разборы. — 591 с.

27. Нейроэндокринология: клинические очерки / Е. И. Марова, С. Д. Арапова, М. Б. Бабарина, Л. В. Бельченко; под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль: ДИА–пресс, 1999. — 506 с.

28. Опухоли гипофиза и хиазмально–селлярной области / под ред. Б. А. Самопкина, В. А. Хилько. — Л.: Медицина, 1985. — 304 с.

29. Опыт транскраниальных операций при аденомах гипофиза / А. Ф. Соколов, Б. А. Кадашев, Т. О. Фаллер [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 13—15.

30. Орбитозигматические доступы к опухолям основания черепа, распространяющимся в глазницу, околоносовые пазухи, полость носа, крылонебную и подвисочную ямки / В. А. Черкаев, Д. А. Гольбин, А. И. Белов [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 2015. — № 5. — С. 5—18.

31. Особенности гемостаза при эндоскопическом трансфеноидальном удалении опухолей гипофиза / А. В. Полежаев, В. Ю. Черebilло, В. Р. Гофман [и др.] // Новые технологии в нейрохирургии: материалы VII международ. симпозиума. — СПб., 2004. — С. 168.

32. Пацко Я. В. Аденомы гипофиза с инвазивным ростом / Я. В. Пацко, М. И. Шамаев, И. Г. Рашеева // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 16—18.

33. Пацко Я. В. Аденомы гипофиза с обширным экстраселлярным распространением: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Я. В. Пацко. — К., 1987. — 40 с.

34. Пацко Я. В. Вростание аденом гипофиза в пещеристые пазухи (клинико–анатомическое исследование) / Я. В. Пацко, С. А. Ромоданов, И. Г. Рашеева // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1979. — № 6. — С. 50—57.

35. Пацко Я. В. Трансфеноидальные операции при аденомах гипофиза с обширным экстраселлярным распространением / Я. В. Пацко, А. Н. Гук, Н. В.

Плавский // Нейрохирургия: республ. межвед. сб. — К.: Здоров'я, 1986. — Вып. 20. — С. 22—25.

36. Педаченко Е. Г. Эндоскопическая спинальная нейрохирургия / Е. Г. Педаченко, С. В. Кушаев. — К.: А.Л.Д., РИМАНИ, 2000. — 215, [1] с.

37. Первый опыт применения установки "Гамма-нож" для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований / А. В. Голанов, А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 2007. — № 1. — С. 3—10.

38. Повреждение кавернозного отдела внутренней сонной артерии при трансфеноидальном эндоскопическом удалении аденом гипофиза (4 случая из собственной практики) / П. Л. Калинин, О. И. Шарипов, А. Н. Шкарубо [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 2013. — № 6. — С. 28—38.

39. Полежаев А. В. Эндоскопический трансназосфеноидальный доступ в хирургии аденом гипофиза: клиничко-экспериментальные исследования: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. В. Полежаев. — СПб., 1999. — 23 с.

40. Пролактотропная функция гипофиза у больных с «неактивной» аденомой гипофиза / В. В. Вакс, Е. И. Марова, Н. П. Гончаров [и др.] // Пробл. эндокринологии. — 1996. — Т. 42, № 4. — С. 19—22.

41. Расширенные эндоскопические эндоназальные трансфеноидальные доступы в хирургии основания черепа / П. Л. Калинин, Д. В. Фомичев, М. А. Кутин [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 2008. — № 4. — С. 47—49.

42. Снигирева Р. Я. Нейроэндокринные нарушения при аденомах гипофиза и их коррекция : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия»; 14.00.03 «Эндокринология» / Р. Я. Снигирева. — М., 1987. — 42 с.

43. Трансфеноидальная хирургия гипофиза / под ред. А. И. Арутюнова. — М.: Медицина, 1976. — 368 с.

44. Трансфеноидальный доступ при аденомах гипофиза с супраселлярным ростом / Э. Пастор, А. Кемень, П. Пиффко [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1984. — № 5. — С. 3—6.

45. Улитин А. Ю. Гигантские аденомы гипофиза: особенности клиники и лечения : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. Ю. Улитин. — СПб., 2008. — 44 с.

46. Федоров С. Н. Состояние проблемы лечения аденом гипофиза / С. Н. Федоров // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 3—6.

47. Фомичев Д. В. Эндоскопическое эндоназальное удаление аденом гипофиза (анатомическое обоснование, методика проведения операций и ближайшие результаты) : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Д. В. Фомичев. — М., 2007. — 25 с.

48. Хирургия аденом гипофиза со значительным экстраселлярным ростом: метод. рекомендации / Г. С. Тиглиев, В. Ф. Мелькишев, В. Е. Олюшин [и др.]. — СПб., 1995. — 38 с.

49. Черebilло В. Ю. Трансфеноидальная хирургия больших и гигантских аденом гипофиза с применением интраоперационного эндовидеомониторинга / В. Ю. Черebilло, В. Р. Гофман, А. В. Полежаев // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 2005. — № 1. — С. 12—15.

50. Черebilло В. Ю. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза : дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Черebilло Владислав Юрьевич. — СПб., 2008. — 462 с.

51. Шанько Ю. Г. Дифференциальная диагностика аденом гипофиза и артериальных аневризм хиазмально–селлярной локализации / Ю. Г. Шанько, В. А. Журавлев, В. А. Смянович // Ars Medica. — 2009. — № 3 (13). — С. 81—87.

52. Шарипов О. И. Эндоскопическое трансфеноидальное удаление опухолей, растущих в кавернозный синус: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18 / Шарипов Олег Ильдарович. — М., 2015. — 168 с.

53. Шишкина Л. В. Патологическая анатомия осложнений у нейроонкологических больных после лучевой терапии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия»; 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Л. В. Шишкина. — М., 1988. — 18с.

54. Шкарубо А. Н. Хирургия опухолей основания черепа с использованием трансназального и трансорального доступов с эндоскопическим контролем (аденомы гипофиза, краниофарингиомы, хордомы) : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / А. Н. Шкарубо. — М., 2007. — 50 с.

55. Щербук Ю. А. Малоинвазивные эндоскопические технологии в нейрохирургии: (анатомо–клинические исследования) / Ю. А. Щербук, А. Ю. Щербук // Междунар. науч.–практ. конф. «Малоинвазивная нейрохирургия – Санкт–Петербург, 2006»: сб. тр. — СПб., 2006. — С. 87—109.

56. A highdefinition exoscope system for neurosurgery and other microsurgical disciplines: preliminary report / A. N. Mamelak, M. Danielpour, K. L. Black [et al.] // Surg. Innov. — 2008. — Vol. 15. — P. 38—46.

57. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case–control study of 410 patients with 8 years post–operative follow–up / J. Trouillas, P. Roy, N. Sturm [et al.] // Acta Neuropathol. — 2013. — Vol. 126, N 1. — P. 123—135.

58. Agazzi S. The anterolateral approach for the transcranial resection of pituitary adenomas: technical note / S. Agazzi, A. S. Youssef, H. R. van Loveren // Skull Base. — 2010. — Vol. 20, N 3. — P. 143—148.

59. Agazzi S. The orbitopterionalas as default approach to transcranial resection of pituitary tumours. An anatomical and clinical study / S. Agazzi, A. S. Gousset, H. van Loveren // Skull Base: an Interdisciplinary Approach. — 2004. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 20.

60. Aggressive pituitary adenomas — diagnosis and emerging treatments / A. Di Ieva, F. Rotondo, L. V. Syro [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 10, N 7. — P. 423—435.
61. Aggressive Pituitary Adenomas: The Dark Side of the Moon / S. M. Priola, F. Esposito, S. Cannavò [et al.] // *World Neurosurg.* — 2016. — Oct 3. pii: S1878-8750(16)30945-7. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.092. PubMed PMID: 27713064.
62. Aggressive pituitary tumors / E. Chatzellis, K. I. Alexandraki, I. I. Androulakis, G. Kaltsas // *Neuroendocrinology.* — 2015. — Vol. 101, N 2. — P. 87—104.
63. Akabane A. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas / A. Akabane, S. Yamada, H. Jokura // *Endocrine.* — 2005. — Vol. 28, N 1. — P. 87—92.
64. Alfieri A. Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches / A. Alfieri, H. D. Jho // *Neurosurgery.* — 2001. — Vol. 49, N 2. — P. 354—360; discussion 360—362.
65. Alfieri A. Endoscopic endonasal cavernous sinus surgery: an anatomic study / A. Alfieri, H. D. Jho // *Neurosurgery.* — 2001. — Vol. 48, N 4. — P. 827—836.
66. Al-Shriam M. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors. What is new? / M. Al-Shriam, S. L. Asa // *Acta Neuropathol.* — 2006. — Vol. 111. — P. 1—7.
67. Ammirati M. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis / M. Ammirati, L. Wei, I. Ciric // *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry.* — 2013. — Vol. 84, N 8. — P. 843—849.
68. Annegers J. F. Pituitary tumors: epidemiology / J. F. Annegers, C. B. Conlam, E. R. Laws // *Hormone-secreting Pituitary Tumors* / ed. by J. R. Givens. — Chicago : Year Book Medical Publishers, 1982. — P. 393—403.
69. Apuzzo M. L. J. Surgery of the Third Ventricle / M. L. J. Apuzzo. — Baltimore—London, 2003. — 388 c.

70. Asa S. L. Molecular basis of pituitary development and cytogenesis / S. L. Asa, S. Ezzat // *Front. Horm. Res.* — 2004. — Vol. 32. — P. 1—19.

71. Avoiding injury to the abducens nerve during expanded endonasal endoscopic surgery: anatomic and clinical case studies / J. Barges-Coll, J. C. Fernandez-Miranda, D. M. Prevedello [et al.] // *Neurosurgery.* — 2010. — Vol. 67, N 1. — P. 144—154.

72. Aygun N. Advances in Imaging of the Paranasal Sinuses / N. Aygun, O. Uzuner, S. J. Zinreich // *Otolaryngol. Clin. N Am.* — 2005. — Vol. 38. — P. 429—437.

73. Bacay L. The results of 300 pituitary adenoma operations (Professor H. Olivecrona's series) / L. Bacay // *J. Neurosurg.* — 1950. — Vol. 7. — P. 240—255.

74. Barrow D. L. Loss of vision after transsphenoidal surgery / D. L. Barrow, G. T. Tindall // *Neurosurgery.* — 1990. — Vol. 27. — P. 60—68.

75. Becker G. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma / G. Becker, M. Kocher, R. D. Kortmann // *Strahlenther. Oncol.* — 2000. — Vol. 178, N 4. — P. 173—186.

76. Biousse V. Precipitating factors in pituitary apoplexy / V. Biousse, N. J. Newman, N. M. Oyesiku // *J. Neurol. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 71. — P. 542—545.

77. Bononi P. L. Central diabetes insipidus: management in the postoperative period / P. L. Bononi, A. G. Robinson // *Endocrinologist.* — 1996. — Vol. 1. — P. 180—185.

78. Breen P. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control / P. Breen, J. C. Flickinger, D. Kondziolka [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 89. — P. 933—939.

79. Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies / M. Buchfelder // *Pituitary.* — 2009. — Vol. 12, N 3. — P. 256—260.

80. Buchfelder M. Transcranial surgery for pituitary adenomas / M. Buchfelder, J. Kreutzer // *Pituitary*. — 2008. — Vol. 11, N 4. — P. 375—384.

81. Burian K. The recurrence of pituitary adenoma after transfrontal, transphenoidal or 2-stage combined operation / K. Burian, G. Pendl, S. Salah // *Wien Med. Wochenschr.* — 1970. — Vol. 120, N 47. — P. 833—836.

82. Bushe K. A. Modified technique in transsphenoidal operations of pituitary adenomas. Technical note (author's transl) / K. A. Bushe, E. Halves // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 1978. — Vol. 41, N 1–3. — P. 163—175.

83. Cappabianca P. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS) / P. Cappabianca, A. Alfieri, E. de Divitiis // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 1998. — Vol. 41, N 2. — P. 66—73.

84. Cappabianca P. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures / P. Cappabianca, L. M. Cavallo, A. Colao, [et al.] // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 2002. — Vol. 45, N 4. — P. 193—200.

85. Cappabianca P. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in recurrent and residual pituitary adenomas: technical note / P. Cappabianca, A. Alfieri, A. Colao [et al.] // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 2000. — Vol. 43, N 1. — P. 38—43.

86. Cappabianca P. Endoscopic pituitary surgery / P. Cappabianca, L. M. Cavallo, O. de Divitiis [et al.] // *Pituitary*. — 2008. — Vol. 11, N 4. — P. 385—390.

87. Cappabianca P. Extended endoscopic endonasal approach to the midline skull base: the evolving role of transsphenoidal surgery / P. Cappabianca, L. M. Cavallo, F. Esposito [et al.] // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 33. — P. 151—199.

88. Cappabianca P. Instruments for endoscopic endonasal transsphenoidal surgery / P. Cappabianca, A. Alfieri, S. Thermes [et al.] // *Neurosurgery*. — 1999. — Vol. 45, N 2. — P. 392—395; discussion 395—396.

89. Cappabianca P. The microscope in transsphenoidal surgery during the endoscopic era: a step backward to run forward / P. Cappabianca, D. Solari // *World Neurosurg.* — 2010. — Vol. 74, N 2–3. — P. 277—278.

90. Cappabianca P. Use of equine collagen foil as dura mater substitute in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery / P. Cappabianca, F. Esposito, L. M. Cavallo [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2006. — Vol. 65, N 2. — P. 144—148; discussion 149.

91. Cashman E. C. Computed tomography scans of paranasal sinuses before functional endoscopic sinus surgery / E. C. Cashman, P. J. MacMahon, D. Smyth // *World J. Radiol.* — 2011. — Vol. 3, N 8. — P. 199—204.

92. Cavallo L. M. Endoscopic endonasal transsphenoidal removal of recurrent and regrowing pituitary adenomas: experience on a 59 patient series / L. M. Cavallo, D. Solari, A. Tasiou [et al.] // *World Neurosurg.* — 2013. — Vol. 80, N 3–4. — P. 342—350.

93. Cavallo L. M. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Before scrubbing in: tips and tricks / L. M. Cavallo, M. Dal Fabbro, H. Jalalod'din [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2007. — Vol. 67, N 4. — P. 342—347.

94. Cavallo L. M. Endoscopic transnasal approach to the cavernous sinus versus transcranial route: anatomic study / L. M. Cavallo, P. Cappabianca, R. Galzio [et al.] // *Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 56, N 2, Suppl. — P. 379—389; discussion 379—389.

95. Cavallo L. M. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the suprasellar area: anatomic considerations — part 1 / L. M. Cavallo, O. de Divitiis, S. Aydin [et al.] // *Neurosurgery.* — 2008. — Vol. 62, N 6, Suppl. 3. — P. 1202—1212.

96. Cavallo L. M. Hemorrhagic vascular complications of endoscopic transsphenoidal surgery / L. M. Cavallo, F. Briganti, P. Cappabianca [et al.] // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 2004. — Vol. 47, N 3. — P. 145—150.

97. Cavernous Sinus Invasion in Pituitary Adenomas: Systematic Review and Pooled Data Meta-analysis of Radiological Criteria and Comparison of

Endoscopic and Microscopic Surgery / S. Dhandapani, H. Singh, H.M. Negm [et al.] // *World Neurosurg.* — 2016 Aug 30. pii: S1878-8750(16)30771-9.doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.088. [Epub ahead of print].

98. Ceylan S. A new endoscopic surgical classification and invasion criteria for pituitary adenomas involving the cavernous sinus / S. Ceylan, I. Anik, K. Koc // *Turk. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 21, N 3. — P. 330—339.

99. Ceylan S. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus / S. Ceylan, K. Koc, I. Anik // *J. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112, N 1. — P. 99—107.

100. Chacko A. G. Incidental pituitary macroadenomas / A. G. Chacko, M. J. Chandy // *Brit. J. Neurosurg.* — 1992. — Vol. 6. — P. 233—236.

101. Chaddock W. M. Chromophobe pituitary adenoma: excessive fibrous tissue component in three patients with diabetes mellitus / W. M. Chaddock // *Neurosurgery.* — 1981. — Vol. 8. — P. 582—585.

102. Chang B. W. Pituitary gland MR: A comparative study of healthy volunteers and patients with macroadenomas / B. W. Chang, W. Kucharzyk, W. Singer // *Am. J. Neuroradiol.* — 1994. — Vol. 15. — P. 675—679.

103. Ciric I. On the origin and nature of the pituitary gland capsula / I. Ciric // *J. Neurosurg.* — 1977. — Vol. 46, N 5. — P. 596—600.

104. Ciric I. Transsphenoidal microsurgery / I. Ciric, S. Rosenblatt, J. C. Zhao // *Neurosurgery.* — 2002. — Vol. 51, N 1. — P. 161—169.

105. Clavenna M. J. Pedicled flaps in endoscopic skull base reconstruction: review of current techniques / M. J. Clavenna, J. H. Turner, R. K. Chandra // *Curr. Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2015. — Vol. 23, N 1. — P. 71—77.

106. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin / I. M. Alexander, B. M. Bikkal, N. T. Zervas [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86, N 1. — P. 336—340.

107. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases / S.

Yamada, N. Fukuhara, K. Horiguchi [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2014. — Vol. 121. — P. 1462—1473.

108. Comparative analysis of the transcranial "far lateral" and endoscopic endonasal "far medial" approaches: surgical anatomy and clinical illustration / A. Benet, D. M. Prevedello, R. L. Carrau [et al.] // *World Neurosurg.* — 2014. — Vol. 81, N 2. — P. 385—396.

109. Complications of transsphenoidal surgery in patients with pituitary adenoma: experience at a single centre / L. R. Barzaghi, M. Losa, M. Giovanelli, P. Mortini // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2007. — Vol. 149, N 9. — P. 877—885; discussion 885—876.

110. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience / I. Ciric, A. Ragin, C. Baumgartner, D. Pierce // *Neurosurgery.* — 1997. — Vol. 40, N 2. — P. 225—236; discussion 236—227.

111. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Surgical Techniques and Technologies for the Management of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas / J. S. Kuo, G. Barkhoudarian, C. J. Farrell [et al.] // *Neurosurgery.* — 2016. — Vol. 79, N 4. — E536—538.

112. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Preoperative Imaging Assessment of Patients With Suspected Nonfunctioning Pituitary Adenomas / C. C. Chen, B. S. Carter, R. Wang [et al.] // *Neurosurgery.* — 2016. — Vol. 79, N 4. — E524—526.

113. Connolly E. S. Fundamentals of operative techniques in neurosurgery / E. S. Connolly. — New York: Thieme, 2001. — P. 202—250.

114. Connor S. E. Sinonasal imaging / S. E. Connor, S. Hussain, E. K. Woo // *Imaging.* — 2007. — Vol. 19. — P. 39—54.

115. Corczyca W. Arterial supply of the human anterior pituitary gland / W. Corczyca, I. Hardy // *Neurosurgery.* — 1987. — Vol. 20, N 3. — P. 369—377.

116. Costello R. T. Subclinical adenoma of the pituitary gland / R. T. Costello // *Am. J. Pathol.* — 1936. — Vol. 12. — P. 205—216.

117. Couldwell W. T. Pituitary tumors / W. T. Couldwell, M. F. Simard, M. H. Weiss // Principles Neurosurgery. — 2nd ed. — Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1999. — P. 533—558.

118. Couldwell W. T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases / W. T. Couldwell, M. H. Weiss, C. Rabb [et al.] // Neurosurgery. — 2004. — Vol. 55, N 3. — P. 539—547; discussion 547—550.

119. Crooke's cell tumors of the pituitary / A. Di Ieva, J. M. Davidson, L. V. Syro [et al.] // Neurosurgery. — 2015. — Vol. 76, N 5. — P. 616—622.

120. Cuevas-Ramos D. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas / D. Cuevas-Ramos, M. Fleseriu // J. Mol. Endocrinol. — 2014. — Vol. 52, N 3. — P. 223—240.

121. Cushing H. Surgical experiences with pituitary disorders / H. Cushing // JAMA. — 1914. — Vol. 63, N 18. — P. 1515—1525.

122. D'Ambrosio A. L. A combined above-and-below approach to giant pituitary tumors / A. L. D'Ambrosio, O. Syed, G. Bruce // Skull Base: an Interdisciplinary Approach. — 2004. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 31.

123. Dolenc V. V. Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella / V. V. Dolenc // Neurosurgery. — 1997. — Vol. 41. — P. 542—552.

124. Ebersold M. J. Long-term results of nonfunctioning pituitary adenomas / M. J. Ebersold, L. M. Quast, E. R. Jr. Laws // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 64. — P. 713—719.

125. Eennerstrand G. Visual recovery after treatment for pituitary adenoma / G. Eennerstrand // Acta Ophthalmol. — 1983. — Vol. 61. — P. 1104—1117.

126. El Shazly A. A. Sellar repair with autologous muscle and composite septal cartilage grafts for treatment of cerebrospinal fluid leakage following transsphenoidal pituitary surgery / A. A. El Shazly, M. A. El Wardany, T. A. Abo El Ezz // Asian J. Neurosurg. — 2016. — Vol. 11, N 4. — P. 433—439.

127. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline / L. Katznelson, E. R. Laws Jr., S. Melmed [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 99, N 11. — P. 3933—3951.

128. Endonasal Skull Base Tumor Removal Using Concentric Tube Continuum Robots: A Phantom Study / P. J. Swaney, H. B. Gilbert, R. J. Webster, 3rd [et al.] // *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* — 2015. — Vol. 76, N 2. — P. 145—149.

129. Endoscopic endonasal approach to the pterygopalatine fossa: anatomic study / A. Alfieri, H. D. Jho, R. Schettino, M. Tschabitscher // *Neurosurgery.* — 2003. — Vol. 52, N 2. — P. 374—378; discussion 378—380.

130. Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients / A. B. Kassam, D. M. Prevedello, R. L. Carrau [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 114, N 6. — P. 1544—1568.

131. Endoscopic endonasal surgery for nonadenomatous, nonmeningeal pathology involving the cavernous sinus / A. Patrona, K. S. Patel, E. D. Bander [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2016. — April 29: 1—9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27128582.

132. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection / K. Juraschka, O. H. Khan, B. L. Godoy [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2014. — Vol. 121, N 1. — P. 75—83.

133. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in elderly patients with pituitary adenomas / J. A. Gondim, J. P. Almeida, L. A. de Albuquerque [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2015. — Vol. 123, N 1. — P. 31—38.

134. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis / A. Tabae, V. K. Anand, Y. Barron [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111, N 3. — P. 545—554.

135. Endoscopic skull base reconstruction: a review and clinical case series of 152 vascularized flaps used for surgical skull base defects in the setting of intraoperative cerebrospinal fluid leak / Thorp BD, Sreenath SB, Ebert CS, Zanation AM. // *Neurosurg Focus.* — 2014. — Vol. 37(4):E4.

136. Endoscopic transnasal transpterygopalatine fossa approach to the lateral recess of the sphenoid sinus / I. S. Al-Nashar, R. L. Carrau, A. Herrera, C. H. Snyderman // *Laryngoscope*. — 2004. — Vol. 114, N 3. — P. 528—532.

137. Endoscopic transsphenoidal approach to pituitary adenomas invading the cavernous sinus / Y. X. Tao, Q. Y. Qu, Z. L. Wang, Q. H. Zhang // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2010. — Vol. 123, N 24. — P. 3519—3523.

138. Erfiirh E. M. Doubled mortality rate in irradiated patients reoperated for regrowth of a macroadenoma of the pituitary gland / E. M. Erfiirh, B. Bulow, C. H. Nordstrom // *Eur. J. Endocr.* — 2004. — Vol. 150. — P. 497—502.

139. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal / M. Messerer, J. C. De Battista, G. Raverot [et al.] // *Neurosurgical Focus*. — 2011. — Vol. 30, N 4. — E11.

140. Evolution of reconstructive techniques following endoscopic expanded endonasal approaches / A. Kassam, R. L. Carrau, C. H. Snyderman [et al.] // *Neurosurg. Focus*. — 2005. — Vol. 19, N 1. — E8.

141. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica / A. Kassam, C. H. Snyderman, A. Mintz [et al.] // *Neurosurg. Focus*. — 2005. — Vol. 19, N 1. — E3.

142. Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part II. Posterior clinoids to the foramen magnum / A. Kassam, C. H. Snyderman, A. Mintz [et al.] // *Neurosurg. Focus*. — 2005. — Vol. 19, N 1. — E4.

143. Expanded endonasal approaches to middle cranial fossa and posterior fossa tumors / D. M. Prevedello, L. F. Ditzel Filho, D. Solari [et al.] // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2010. — Vol. 21, N 4. — P. 621—635.

144. Extended transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the anterior cranial base, cavernous sinus, and clivus: a single-center experience with 126 consecutive cases / B. Zhao, Y. K. Wei, G. L. Li [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112, N 1. — P. 108—117.

145. Extended transsphenoidal approach for surgical management of pituitary adenomas invading the cavernous sinus / M. Kitano, M. Taneda, T. Shimono, Y. Nakao // *J. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 108, N 1. — P. 26—36.

146. Extramucosal transnasal transsphenoidal approach to the sellar lesions / T. Kanno, Y. Kato, S. Kumar [et al.] // *Surgical Techniques Brain Tumor Surgery.* — Neuron Publishing Co, 2002. — P. 25—54.

147. Feasibility and outcome of reirradiation in the treatment of multiply recurrent pituitary adenomas / J. Verma, I. E. McCutcheon, S. G. Waguespack, A. Mahajan // *Pituitary.* — 2014. — Vol. 17, N 6. — P. 539—545.

148. Field of view comparison between two-dimensional and three-dimensional endoscopy / J. J. Van Gompel, M. H. Tabor, A. S. Youssef [et al.] // *Laryngoscope.* — 2014. — Vol. 124, N 2. — P. 387—390.

149. Fietkau R. Hormonally inactive hypophyseal adenomas: the results and late sequelae after surgery and radiotherapy / R. Fietkau, M. Buchfelder // *Strahlenther. Oncol.* — 1996. — Vol. 172. — P. 193—197.

150. Figueiredo E. An anatomical analysis of the mini modified orbitozygomatic and supra-orbital approaches / E. Figueiredo, P. Deshmukh, P. Nakaji // *J. Clin. Neurosci.* — 2012. — Vol. 19. — P. 1545—1550.

151. Fisher B. J. Giant pituitary adenoma: role of radiotherapy / B. J. Fisher, L. E. Gaspar, B. Noon // *Int. J. Radiat. Oncol. Boil. Phys.* — 1993. — Vol. 25. — P. 677—681.

152. Flickinger J. C. Radiotherapy of nonfunctional adenomas of pituitary gland / J. C. Flickinger, P. B. Nelson, A. J. Martines // *Cancer.* — 1989. — Vol. 63. — P. 2409—2413.

153. Follow-up and long-term outcome of nonfunctioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-field magnetic resonance imaging / S. Berkman, S. Schlaffer, C. Nimsy [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2014. — Vol. 156, N 12. — P. 2233—2243.

154. Frequency, pattern, and outcome of recurrences after gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas / M. Losa, G. Spatola, L. Albano [et al.]

// *Endocrine*. — 2016. — Sep. 29. — P. 1—8. doi:10.1007/s12020-016-1081-8
[Epub ahead of print] PubMed PMID: 27688011.

155. Fully endoscopic expanded endonasal approach treating skull base lesions in pediatric patients / A. Kassam, A. J. Thomas, C. Snyderman [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 106, N 2, Suppl. — P. 75—86.

156. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma: Early results / Z. Petrovich, C. Yu, S. L. Giannotta [et al.] // *Neurosurgery*. — 2003. — Vol. 53, N 1. — P. 51—61.

157. Gamma knife stereotactic radiosurgery for drug resistant or intolerant invasive prolactinomas / X. Liu, H. Kano, D. Kondziolka [et al.] // *Pituitary*. — 2013. — Vol. 16, N 1. — P. 68—75.

158. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas / D. R. Newton, W. P. Dillon, D. Norman [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 1989. — Vol. 10, N 5. — P. 949—954.

159. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas — what to screen for? / A. L. Lecoq, P. Kamenicky, A. Guiochon-Mantel, P. Chanson // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 11, N 1. — P. 43—54.

160. Genetics of pituitary adenomas / M. R. Gadelha, G. Trivellin, L. C. Hernandez Ramirez, M. Korbonits // *Front. Horm. Res.* — 2013. — Vol. 41. — P. 111—140.

161. Giant pituitary adenomas: clinical characteristics and surgical results / J. Garibi, I. Pomposo, G. Villaz, S. Gastombide // *Brit. J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 16, N 2. — P. 133—139.

162. Giant pituitary adenomas: surgical outcomes of 50 cases operated on by the endonasal endoscopic approach / J. A. Gondim, J. P. Almeida, L. A. Albuquerque [et al.] // *World Neurosurg.* — 2014. — Vol. 82, N 1–2. — e281—290.

163. Goel A. Management of pituitary tumors / A. Goel // *Neurosurgery complex tumours vascular lesions* / ed. by S. Kobayashi, A. Goel, K. Hongo. — Churchill Livingstone, 1997. — P. 259—276.

164. Grigsby P. W. Prognosis factors and result of surgery and postoperative irradiation in the management of pituitary adenomas / P. W. Grigsby, J. R. Simpson, B. N. Emami // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1989. — Vol. 16, N 6. — P. 1411—1417.

165. Grossman A. The effect of dopamine agonist therapy on large functionless pituitary tumours / A. Grossman, R. Ross, M. Charlesnorth // *Clin. Endocr.* — 1985. — Vol. 22. — P. 679—686.

166. Gueorguiev M, Grossman AB. Pituitary tumors in 2010: a new therapeutic era for pituitary tumors // *Nat Rev Endocrinol.* — 2011. — Vol. 7, N 2. — P. 71—73.

167. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary / J. Hardy // *Clin. Neurosurg.* — 1969. — Vol. 16. — P. 185—217.

168. Harrison M. J. Scull base approach for giant invasive pituitary / M. J. Harrison, O. Al-Mefty // *Pituitary disorders: Comprehensive management* / ed. by A. F. Krisht, G. T. Tindall. — Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. — P. 375—387.

169. Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas / A. Heaney // *J. Neurooncol.* — 2014. — Vol. 117, N 3. — P. 459—468.

170. Heaney A. P. Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment / A. P. Heaney // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 12. — P. 3649—3660.

171. Hennessey J. V. Clinical features of pituitary tumors / J. V. Hennessey, I. Jackson // *Clin. Endocr. Metab.* — 1995. — Vol. 9. — P. 288—314.

172. Herder W. W. Imaging of pituitary tumors / W. W. Herder, S. W. Lambert // *Clin. Endocr. Metab.* — 1995. — Vol. 9. — P. 367—390.

173. Hughes M. N. Pituitary adenomas: long-term results for radiotherapy alone and post-operative radiotherapy / M. N. Hughes, K. J. Llamas, M. E. Yelland // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 1035—1043.

174. Hypophysis surgery with or without endoscopy / T. Ogawa, K. Matsumoto, T. Nakashima [et al.] // *Auris. Nasus. Larynx*. — 2001. — Vol. 28, N 2. — P. 143—149.

175. Immediate complications associated with high-flow cerebrospinal fluid egress during endoscopic endonasal skull base surgery / E. E. Kerr, D. M. Prevedello, A. Jamshidi [et al.] // *Neurosurg. Focus*. — 2014. — Vol. 37, N 4. — E3.

176. Improving differential diagnosis of pituitary adenomas / L. V. Syro, C. E. Builes, A. Di Ieva [et al.] // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab*. — 2014. — Vol. 9, N 4. — P. 377—386.

177. Influence of three-dimensional vision on surgical telemanipulator performance / V. Falk, D. Mintz, J. Grunenfelder [et al.] // *Surg. Endosc*. — 2001. — Vol. 15. — P. 1282—1288.

178. Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas / C. C. Lee, H. Kano, H. C. Yang [et al.] // *J. Neurosurg*. — 2014. — Vol. 120, N 3. — P. 647—654.

179. Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of nonfunctioning pituitary macroadenomas / S. H. Paek, M. B. Downes, G. Bednarz [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. — 2005. — Vol. 61, N 3. — P. 795—808.

180. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging During Endoscopic Transsphenoidal Surgery of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas / D. Netuka, M. Májovský, V. Masopust [et al.] // *World Neurosurg*. — 2016. — Vol. 91. — P. 490—496.

181. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas / A. Sav, F. Rotondo, L. V. Syro [et al.] // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. — 2015. — Vol. 44, N 1. — P. 99—104.

182. Isobe K. Postoperative radiation therapy for pituitary adenoma / K. Isobe, M. Ohta, S. Yasuda // *J. Neurooncol*. — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 135—140.

183. Jameson J. L. Glycoprotein hormone genes are expressed in clinically nonfunctioning pituitary adenomas / J. L. Jameson, A. Klibanski, P. M. Black // *J. Clin. Invest.* — 1987. — Vol. 80, N 5. — P. 1472—1478.

184. Jane J. A. The surgical management of pituitary adenomas in series of 3093 patients / J. A. Jane, E. R. Laws // *J. Am. Coll. Surg.* — 2001. — Vol. 193. — P. 651—659.

185. Jefferson A. The treatment of chromophobe pituitary adenomas by means of transfrontal surgery, radiation therapy and supportive hormone therapy / A. Jefferson // *Treatment Chromophobe Pituitary Adenomas.* — Stuttgart, 1978. — P. 237—252.

186. Kaufman B. Herniation of the suprasellar vision system and third ventricle into empty sellae. Morphologic and clinical considerations / B. Kaufman, R. L. Tomsak // *Am. J. Roentgenol.* — 1989. — Vol. 152. — P. 597—608.

187. Keyhole concept in neurosurgery / R. Reisch, A. Stadie, R. Kockro, N. Hopf // *World Neurosurg.* — 2013. — Vol. 79, N 2. — e9—17.

188. Kitano M. Subdural patch graft technique for watertight closure of large dural defects in extended transsphenoidal surgery / M. Kitano, M. Taneda // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 54, N 3. — P. 653—660; discussion 660—651.

189. Kitz K. Proliferation in pituitary adenomas: measurement by Mab Ki-67 / K. Kitz, E. Knosp, W. T. Koos // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1991. — Vol. 53. — P. 60—64.

190. Klibanski A. Nonsecreting pituitary tumors / A. Klibanski // *Endocr. Metab. North. Am.* — 1987. — Vol. 16. — P. 793—804.

191. Knosp E. Proliferation activity in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody Ki-67 / E. Knosp, K. Kitz, A. Pernecsky // *Neurosurgery.* — 1989. — Vol. 25. — P. 927—930.

192. Korali Z. Are patients with pituitary adenomas an increased risk of mental disorders? / Z. Korali, H. U. Wittchen, H. Pfister // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2003. — Vol. 107, N 1. — P. 60—68.

193. Kovacs K. Classification of pituitary adenomas / Kovacs K., Horvath E., Vidal S. // *J. Neurooncol.* — 2001. — V.54, N2. — P.121–127.
194. Kraus E. J. Die beziehungen der Zellen des Vordedappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren / E. J. Kraus // *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* — 1914. — Vol. 58. — P. 159—210.
195. Krischt A. F. Giant invasive pituitary adenomas / A. F. Krischt // *Pituitary disorders: Comprehensive management* / ed. by A. F. Krischt, G. T. Tindall. — Lippicott: Williams & Wilkins, 1999. — P. 287—293.
196. Landiero J. A. Subfrontal approach in sellar and suprasellar lesions / J. A. Landiero, M. S. Flores // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2000. — Vol. 58. — P. 64—70.
197. Laws E. R. Pituitary apoplexy: an endocrine emergency / E. R. Laws, M. J. Ebersold // *World J. Surg.* — 1982. — Vol. 6. — P. 686.
198. Lee A. G. Pituitary adenoma in children / A. G. Lee, P. D. Sforza, A. K. Fard // *J Neuroophthalmol.* — 1998 — Vol. 18, N 2. — P. 5—102.
199. Lees P. D. Hyperprolactinemia, intrasellar pituitary tissue pressure, and the pituitary stalk compression syndrome / P. D. Lees, J. D. Pickard // *J. Neurosurg.* — 1987. — Vol. 67. — P. 192—196.
200. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain / L. Leksell // *Acta Chir. Scand.* — 1951. — Vol. 102. — P. 316—319.
201. Liu J. K. The history and evolution of transsphenoidal surgery / J. K. Liu, K. Das, M. H. Weiss [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 95, N 6. — P. 1083—1096.
202. Lloid R. V. Pituitary tumors: introduction / R. V. Lloid, K. Kovacs, W. F. Young // *Pathology and genetics of tumors of endocrine organs* / ed. by R. A. Delellis Jr., R. W. Lloid, Ph. V. Heitz. — Lion, 2004. — P. 10—13.
203. Long-term follow-up of large or invasive pituitary adenoma / N. Hashimoto, H. Handa, J. Yamashita, T. Yamagami // *Surg. Neurol.* — 1986. — Vol. 25. — P. 49—54.

204. Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas / K. J. Park, H. Kano, P. V. Parry [et al.] // *Neurosurgery*. — 2011. — Vol. 69, N 6. — P. 1188—1199.

205. Mamelak A. N. Transsphenoidal surgery for pituitary adenomas in canines and felines using a high definition video telescope: methods and initial surgical results / A. N. Mamelak, T. J. Owen, D. Bruyette // *Vet. Surg.* — 2011. — Vol. 40. — P. 1067—1076.

206. Martucci F. Familial isolated pituitary adenomas: an emerging clinical entity / F. Martucci, G. Trivellin, M. Korbonits // *J. Endocrinol. Invest.* — 2012. — Vol. 35, N 11. — P. 1003—1014.

207. Masahiro S. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus / S. Masahiro, K. Hiroki // *J Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93, Suppl. 3. — P. 2—5.

208. Meij B. P. The long-term significans of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery / B. P. Meij, M. B. Lopes, D. B. Ellegala // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 96. — P. 195—208.

209. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors / S. Melmed // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 7, N 5. — P. 257—266.

210. Membranous layers of the pituitary gland: histological anatomic study and related clinical issues / Q. Songtao, L. Yuntao, P. Jun [et al.] // *Neurosurgery*. — 2009. — Vol. 64, N 3, Suppl. — ONS1—9; discussion ONS9—10.

211. Mete O. Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas / O. Mete, S. L. Asa // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2013. — Vol. 30, N 3. — P. 158—164.

212. Molitch M. E. Patologic hyperprolactinemia / M. E. Molitch // *Endocr. Metab. Clin. North. Am.* — 1992. — Vol. 21. — P. 877—901.

213. Molitch M. E. Pituitary incidentalomas / M. E. Molitch // *Endocr. Metab. Clin. North. Am.* — 1997. — Vol. 26. — P. 725—740.

214. Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations / A. Jahangiri, J. Wagner, S. W. Han [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2014 — Vol. 121, N 1. — P. 67—74.

215. Musleh W. Role of craniotomy in the management of pituitary adenomas and sellar/parasellar tumors / W. Musleh, A. M. Sonabend, M. S. Lesniak // *Exp. Rev. Anticancer. Therapy.* — 2006. — Vol. 6. — P. 79—83.

216. Nanidis N. Flow-regulated external lumbar drain: applications and complications / N. Nanidis, S. Korfiatis, D. E. Sakas // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2014. — Vol. 156, N 11. — P. 2201—2205.

217. Nanofibrous Synthetic Dural Patch for Skull Base Defects: Preliminary Experience for Reconstruction after Extended Endonasal Approaches / F. Zenga, V. Tardivo, P. Pacca [et al.] // *J. Neurol. Surg. Rep.* — 2016. — Vol. 77, N 1. — e50—55.

218. Nasoseptal flap reconstruction of high flow intraoperative cerebral spinal fluid leaks during endoscopic skull base surgery / A. M. Zanation, R. L. Carrau, C. H. Snyderman [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* — 2009. — Vol. 23, N 5. — P. 518—521.

219. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis / Y. Chen, C. D. Wang, Z. P. Su [et al.] // *Neuroendocrinology.* — 2012. — Vol. 96, N 4. — P. 333—342.

220. Nonfunctional invasive pituitary / R. Falhbusch, M. Buchfelder, G. Honegger [et al.] // *Pituitary disorders: Comprehensive management* / ed. by A. F. Krisht, G. T. Tindall. — Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. — P. 281—285.

221. Obert K. P. Diabetes insipidus / K. P. Obert // *Grit. Care Clin.* — 1991. — Vol. 7. — P. 109—125.

222. Olafsdottir A. Management of resistant prolactinomas / A. Olafsdottir, J. Schlechte // *Nat. Clin. Pract. Endocr. Metab.* — 2006. — Vol. 2, N 10. — P. 552—561.

223. Oldfield E. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors / E. Oldfield, A. Vortmeyer // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 104. — P. 7—19.

224. Outcome of implementation of a multidisciplinary team approach to the care of patients after transsphenoidal surgery / A. S. Carminucci, J. C. Ausiello, G. Page-Wilson [et al.] // *Endocr. Pract.* — 2016. — Vol. 22, N 1. — P. 36—44.

225. Outcomes and Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in Pituitary Adenoma / G. Guvenc, C. Kizmazoglu, E. Pinar [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* — 2016. — Vol. 27, N 4. — P. 1015—1020.

226. Parent A. D. Incidental pituitary adenomas / A. D. Parent, J. Bebin, R. R. Smith // *J. Neurosurg.* — 1981. — Vol. 54, N 2. — P. 228—231.

227. Parent A. D. Incidental pituitary adenomas: a retrospective study / A. D. Parent, B. Brown, E. E. Smith // *Surgery.* — 1982. — Vol. 92, N 5. — P. 880—883.

228. Paterno V. High-field iMRI in transsphenoidal pituitary adenoma surgery with special respect to typical localization of residual tumor / V. Paterno, R. Fahlbusch // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2014. — Vol. 156, N 3. — P. 463—474.

229. Pathology of invasive pituitary tumours with special reference to functional classification / B.W. Scheithauer, K. T. Kovacs, E. R. Laws [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1986. — Vol. 65. — P. 733—744.

230. Petruson B. Five-year follow-up of nonsecreting pituitary adenomas / B. Petruson, K. E. Jakobsson, J. Elfverson // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1995. — Vol. 121. — P. 317—322.

231. Pilot Study on Early Postoperative Discharge in Pituitary Adenoma Patients: Effect of Socioeconomic Factors and Benefit of Specialized Pituitary Centers / C. A. Sarkiss, J. Lee, J. A. Papin [et al.] // *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* 2015. — Vol. 76, N 4. — P. 323—330.

232. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in human and mice / P. Xekouki, E. Szarek,

P. Bullova [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 100, N 5. — E710—719.

233. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome / B. W. Scheithauer, E. R. Laws Jr., K. Kovacs [et al.] // *Semin. Diagn. Pathol.* — 1987. — Vol. 4, N 3. — P. 205—211.

234. Pituitary adenomas treated with gamma knife radiosurgery: Volumetric analysis of 100 cases with minimum 3 years follow-up / M. N. Pamir, T. Kilic, M. Belirgen [et al.] // *Neurosurgery.* — 2007. — Vol. 61, N 2. — P. 270—280.

235. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings / E. Knosp, E. Steiner, K. Kitz, C. Matula // *Neurosurgery.* — 1993. — Vol. 33, N 4. — P. 610—617; discussion 617—618.

236. Pituitary adenomas: findings of postoperative MR imaging / E. Steiner, E. Knosp, C. J. Herold [et al.] // *Radiology.* — 1992. — Vol. 185, N 2. — P. 521—527.

237. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions / D. Theodoros, M. Patel, J. Ruzevick [et al.] // *CNS Oncology.* — 2015. — Vol. 4, N 6. — P. 411—429.

238. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations / L. de Kock, N. Sabbaghian, F. Plourde [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 2014. — Vol. 128, N 1. — P. 111—122.

239. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients / J. Trouillas, F. Labat-Moleur, N. Sturm [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — Vol. 32, N 4. — P. 534—543.

240. Pituitary Volume and Headache. Size Is Not Everything / M. J. Levy, H. R. Jager, M. Powell, M. S. Matharu // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 721—725.

241. Post-operative recurrences of clinically nonsecreting pituitary adenomas / J. P. Luton, M. L. Jaffrainrea, P. Derome [et al.] // *J. Endocr. Invest.* — 1991. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 127.

242. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth / Y. Greenman, K. Tordjman, E. Osher [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2005. — Vol. 63. — P. 39—44.

243. Post-surgical management of nonfunctioning pituitary adenoma / C. Cortet-Rudelli, J. F. Bonneville, F. Borson-Chazot [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 2015. — Vol. 76, N 3. — P. 228—238.

244. Prasad D. Gamma Knife Surgery and Microsurgery: a comparison of published results / D. Prasad. — Virginia: University Virginia, 2002. — P. 647—654.

245. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics / M. Losa, C. A. Donofrio, R. Barzaghi, P. Mortini // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 169, N 6. — P. 735—742.

246. Primary dural closure and anterior cranial base reconstruction using pericranial and nasoseptal multi-layered flaps in endoscopic-assisted skull base surgery / R. Tomio, M. Toda, T. Tomita [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2014. — Vol. 156, N 10. — P. 1911—1915.

247. Pseudoaneurysm of the intracavernous carotid artery following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery, treated by endovascular approach / P. Cappabianca, F. Briganti, L. M. Cavallo, E. de Divitiis // *Acta Neurochir. (Wien).* — 2001. — Vol. 143, N 1. — P. 95—96.

248. Quantifying surgical access in eyebrow craniotomy with and without orbital bar removal / Z. Zador, D. Coope, K. Gnanalingham, M. Lawton // *Acta Neurochir.* — 2014. — Vol. 156. — P. 697—702.

249. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma / G. Becker, M. Kocher, R. D. Kortman [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* — 2002. — Vol. 178, N 4. — P. 173—186.

250. Radiosurgery Practice Guideline Initiative. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Pituitary Adenomas. Practice Guideline Report #3–04. — Copyright IRSA, 2004. — 12 p.

251. Radiosurgery: 7th International Stereotactic Radiosurgery Society Meeting, Brussels, September 11–15, 2005 / Volume ed. D. Kondziolka // Basel: Karger, 2006. — Vol. 6. — 289 p.

252. [Radiotherapy of pituitary tumors] [Article in Hungarian] / A. Mondok, T. G. Szeifert, A. Mayer [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2006. — Vol. 147, N 32. — P. 1497—1503.

253. Recovery of pituitary function following surgical removal of large adenomas / B. M. Arafah, J. S. Brodkey, A. Manni [et al.] // *Clin. Endocr.* — 1982. — Vol. 17, N 3. — P. 213—222.

254. Renn W. H. Microsurgical anatomy of the sellar region / W. H. Renn, A. L. Rhoton // *J. Neurosurg.* — 1975. — Vol. 43. — P. 288—298.

255. Resection of the intracavernous sinus tumors using a purely endoscopic endonasal approach / Z. Qiuhan, G. Hongchuan, K. Feng [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* — 2014. — Vol. 25. — P. 295—302.

256. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma / P. Mortini, M. Losa, R. Barzaghi [et al.] // *Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 56, N 6. — P. 1222—1233; discussion 1233.

257. Retrospective analysis of a new antibiotic chemoprophylaxis regimen in 170 patients undergoing endoscopic endonasal transsphenoidal surgery / R. Orlando, P. Cappabianca, G. Tosone [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2007. — Vol. 68, N 2. — P. 145—148; discussion 148.

258. Risk factors for postoperative cerebrospinal fluid leak and meningitis after expanded endoscopic endonasal surgery / M. E. Ivan, J. B. Iorgulescu, I. El-Sayed [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* — 2015. — Vol. 22, N 1. — P. 48—54.

259. Sahdev A. Bilateral pituitary adenomas occurring with multiple neoplasia type one / A. Sahdev, R. Jager // *Am. J. Neuroradiol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1067—1069.
260. Sano T. Histologic and immunohistochemical study of clinically nonfunctioning pituitary adenomas: special reference to gonadotropin-positive adenomas / T. Sano, S. Yamada // *Pathol. Int.* — 1994. — Vol. 44. — P. 697—703.
261. Sautner D. Invasiveness of pituitary adenomas / D. Sautner, W. Saeger // *Pathology.* — 1991. — Vol. 187. — P. 632—636.
262. Scherthaner-Reiter M. H. MEN1, MEN4, and carney complex: pathology and molecular genetics / M. H. Scherthaner-Reiter, G. Trivellin, C. A. Stratakis // *Neuroendocrinology.* — 2016. — Vol. 103, N 1. — P. 18—31.
263. Saeger W. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas / W. Saeger, J. Honegger, M. Theodoropoulou [et al.] // *Endocr Pathol.* — 2016. — Vol. 27(2). — P. 104—114.
264. Seiler R. W. Sellar reconstruction with resorbable vicril patches, gelatin foam, and fibrin glue in transsphenoidal surgery: a 10-year experience with 376 patients / R. W. Seiler, L. Mariani // *J. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93. — P. 762—765.
265. Single-surgeon fully endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: outcomes in three-hundred consecutive cases / A. N. Mamelak, J. Carmichael, V. H. Bonert [et al.] // *Pituitary.* — 2013. — Vol. 16. — P. 393—401.
266. Size does not matter. The intrigue of giant adenomas: a true surgical challenge / P. Cappabianca, L. M. Cavallo, D. Solari [et al.] // *Acta Neurochirurgica.* — 2014. — Vol. 156, N 12. — P. 2217—2220.
267. Sonabend A. M. Oncogenesis and mutagenesis of pituitary tumors / A. M. Sonabend, W. Musleh, M. S. Lesniak // *Exp. Rev. Anticancer. Ther.* — 2006. — Vol. 6, Suppl. 9. — P. 13—14.

268. Spallone A. Surgical management of pituitary adenomas invading the cavernous sinus / A. Spallone, J. Gonzalez, F. Montes // *Skull Base: an Interdisciplinary Approach*. — 2003. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. 5.

269. Stapleton C. J. The role of stereotactic radiosurgery in the multimodal management of growth hormone–secreting pituitary adenomas / C. J. Stapleton, C. Y. Liu, M. H. Weiss // *Neurosurg. Focus*. — 2010. — Vol. 29, N 4. — E11.

270. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium / J. P. Sheehan, A. Niranjan, J. M. Sheehan [et al.] // *J. Neurosurg*. — 2005. — Vol. 102, N 4. — P. 678—691.

271. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non–functioning and secreting pituitary adenomas / G. Minniti, E. Clarke, C. Scaringi, R. M. Enrici // *Rep. Pract. Oncol. Radiother*. — 2016. — Vol. 21, N 4. — P. 370—378.

272. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems / D. J. McComb, N. Ryan, E. Horvath, K. Kovacs // *Arch. Pathol. Lab. Med*. — 1983. — Vol. 107, N 9. — P. 488—491.

273. Sullivan E. J. Visual outcomes of pituitary adenoma surgery St. Vincent's Hospital 1968—1987 / E. J. Sullivan, J. O'Day // *J. Clin. Neuroophthalmol*. — 1991. — Vol. 11. — P. 262—267.

274. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas / P. Cappabianca, L. M. Cavallo, A. Colao, E. de Divitiis // *J. Neurosurg*. — 2002. — Vol. 97, N 2. — P. 293—298.

275. Surgical outcomes using a medial–to–lateral endonasal endoscopic approach to pituitary adenomas invading the cavernous sinus / G. F. Woodworth, K. S. Patel, B. Shin [et al.] // *J. Neurosurg*. — 2014. — Vol. 120, N 5. — P. 1086—1094.

276. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes / A. M. Musluman, T. Cansever, A. Yilmaz [et al.] // *World Neurosurg*. — 2011. — Vol. 76. — P. 141—148.

277. Surgical results of pure endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for 331 pituitary adenomas: An experience of a single institute for 15 years / J. H. Jang, K. H. Kim, Y. M. Lee [et al.] // *World Neurosurg.* — 2016. — Sep 20. pii:S1878-8750(16)30879-8. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.051. [Epub ahead of print]PubMed PMID: 27663264.
278. Susman W. Pituitary adenoma / W. Susman // *Br. Med. J.* — 1933. — Vol. 2. — P. 1215.
279. Symon L. Surgical treatment of giant pituitary adenomas / L. Symon, J. Jakubowski, B. Kendall // *J. Neurol. Neurosurg.* — 1979. — Vol. 42. — P. 973—982.
280. Takakura K. Management of huge pituitary adenomas / K. Takakura, A. Teramoto // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1996. — Vol. 65, Suppl. 1. — P. 13—15.
281. Temozolomide and pasireotide treatment for aggressive pituitary adenoma: expertise at a tertiary care center / F. Ceccato, G. Lombardi, R. Manara [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2015. — Vol. 122, N 1. — P. 189—196.
282. Teo C. Principles and practice of keyhole brain surgery / C. Teo, M. Sugrue. — Georg Thieme Verlag, 2015. — 272 p.
283. Thakker R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) / R. V. Thakker // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 24, N 3. — P. 355—370.
284. Thapar K. Classification, pathology and molecular biology of pituitary adenoma / K. Thapar, K. Kovach, E. Khorvat // *Arch. Pathol.* — 1997. — Vol. 59, N 3. — P. 717.
285. Thapar K. Clinical–pathological correlations of pituitary tumors / K. Thapar, K. Kovacs, P. J. Muller // *Clin. Endocr. Met.* — 1995. — Vol. 9. — P. 243—270.
286. Thapar K. P. 53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions / K. Thapar, W. Scheithaner, K. Kovacs // *Neurosurgery.* — 1996. — Vol. 38. — P. 763—770.

287. The effects of transsphenoidal surgery on endocrine function and visual fields in patients with functionless pituitary tumours / P. E. Harris, F. Afshar, P. Coates [et al.] // *Q. J. Med.* — 1989. — Vol. 71. — P. 417—427.

288. The endoscopic endonasal approach to the lateral recess of the sphenoid sinus via the pterygopalatine fossa: comparison of endoscopic and radiological landmarks / F. Magro, D. Solari, L. M. Cavallo [et al.] // *Neurosurgery.* — 2006. — Vol. 59, N 4, Suppl. 2. — ONS237—242; discussion ONS242—243.

289. The HD-panoramic visualization system: a new visualization system for ENT / G. Strauss, N. Bahrami, M. Hofer [et al.] // *Surg. Innov.* — 2009. — Vol. 66. — P. 1475—1487.

290. The invasive pituitary adenoma / P. O. Lundberg, B. Drettner, A. Hemmingsson [et al.] // *Arch. Neurol.* — 1977. — Vol. 34. — P. 742—749.

291. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas / W. R. Selman, E. R. Laws, B. W. Scheithauer [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1986. — Vol. 64. — P. 402—407.

292. The utility of lumbar drains in modern endoscopic skull base surgery / J. Stokken, P. F. Recinos, T. Woodard, R. Sindwani // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2015 — Vol. 23, N 1. — P. 78—82.

293. The Utility of Magnetic Resonance Imaging in Assessing Patients With Pituitary Tumors Compressing the Anterior Visual Pathway / W. H. Ryu, Y. Starreveld, J. M. Burton [et al.] // *J. Neuroophthalmol.* — 2016. — Jul 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27391942.

294. Therapy of aggressive pituitary tumors / A. Colao, L. F. Grasso, R. Pivonello, G. Lombardi // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 12, N 10. — P. 1561—1570.

295. Thomas R. Principles in Skull Base Reconstruction following Expanded Endoscopic Approaches / R. Thomas, A. G. Chacko // *J. Neurol. Surg. B Skull Base.* — 2016. — Vol. 77, N 4. — P. 358—363.

296. Three dimensional versus two dimensional video system for the trained endoscopic surgeon and the beginner / A. Pietrabissa, E. Scarcello, A. Carobbi [et al.] // *Endosc. Surg. Allied. Technol.* — 1994. — Vol. 2. — P. 315—317.

297. Tomita T. Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence, cell type, and location in 100 pituitary glands at autopsy / T. Tomita, E. Gates // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 111. — P. 817—825.

298. Trautmann J. C. Visual status after transsphenoidal surgery at the Mayo Clinic / J. C. Trautmann, E. R. Jr. Laws // *Am. J. Ophthalmol.* — 1983. — Vol. 96. — P. 200—208.

299. Trouillas J. In search of a prognostic classification of endocrine pituitary tumors / J. Trouillas // *Endocr. Pathol.* — 2014. — Vol. 25, N 2. — P. 124—132.

300. Verhelst J. Obstructive hydrocephalus as complication of a giant nonfunctioning pituitary adenoma: therapeutical approach / J. Verhelst, J. Berwaerts, R. Abs // *Acta Clin. Belg.* — 1998. — Vol. 53, N 1. — P. 47—52.

301. Verrees M. Pituitary tumor apoplexy: characteristics, treatment, and outcomes / M. Verrees, B. M. Arafah, W. R. Selman // *Neurosurg. Focus.* — 2004. — Vol. 16, N 4. — P. 1—8.

302. Vitaz T. W. Intraoperative MRI for transphenoidal procedures: short-term outcome for 100 consecutive cases / T. W. Vitaz, K. E. Inkabi, C. J. Carrubba // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 113, N 9. — P. 731—735.

303. Wan H. MASEP gamma knife radiosurgery for secretory pituitary adenomas: experience in 347 consecutive cases / H. Wan, O. Chihiro, S. Yuan // *J. Experim. Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 28. — P. 36.

304. Wen L. Relationship between basic fibroblast factor (bFGF) and cell proliferation, invasion in pituitary adenoma / L. Wen, L. Chen, Y. S. Liu // *Hunon yi ke da xue xue bao.* — 2001. — Vol. 26, N 5. — P. 466—468.

305. Wilson C. B. Role of surgery in the management of pituitary tumors / C. B. Wilson // *Neurosurg. Clin. North. Am.* — 1990. — Vol. 1. — P. 139—159.

306. Wray S. H. Neuro-ophthalmological manifestations of pituitary and parasellar lesions / S. H. Wray // *Clin. Neurosurg.* — 1976. — Vol. 24. — P. 86—117.
307. Wrong-site sinus surgery in otolaryngology / R. K. Shah, B. Nussenbaum, M. Kienstra [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2010. — Vol. 143, N 1. — P. 37—41.
308. X-linked acrogigantism (X-LAG) syndrome: clinical profile and therapeutic responses / A. Beckers, M. Lodish, T. Giampaolo [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2015. — Vol. 22, N 3. — P. 353—367.
309. Yamada S. Analysis of hormone secretion by clinically nonfunctioning human pituitary adenomas using the reverse hemolytic plaque assay / S. Yamada, S. L. Asa, K. Kovacs // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1989. — Vol. 68, N 1. — P. 73—80.
310. Yasargil M. G. *Microsurgery Applied to Neurosurgery* / M. G. Yasargil. — Stuttgart: Thieme, 1969.
311. Yasargil M.G. *Microneurosurgery of CNS tumours. Book IVB* / M.G. Yasargil. — New York: Thieme, 1996.
312. Youssef A. S. Transcranial surgery for pituitary adenomas / A. S. Youssef, S. Agazzi, H. R. van Loveren // *Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 57, N 1, Suppl. — P. 168—175; discussion 168—175.

ДОДАТОК А

**Перелік пацієнтів з гормонально-неактивними аденомами гіпофіза за
2011–2015 роки, основна досліджувана група**

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
1.	Б-на Л.П.	117328	62	ж	Первинний*	1
2.	Ш-ко М.Р.	114009	20	ч	повторний	1
3.	Л-ий Д.А.	110029	24	ч	первинний	0
4.	К-іш А.М.	110274	25	ж	первинний	1
5.	Ш-ко В.С.	110181	47	ч	первинний	1
6.	М-ий В.П.	110269	68	ч	первинний	1
7.	П-ий О.А.	110520	38	ч	первинний	1
8.	Д-да Б.К.	110426	50	ч	повторний	1
9.	Л-ко В.І.	110685	44	ч	первинний	1
10.	Б-юк С.М.	110837	30	ж	первинний	1
11.	К-ук Н.А.	110849	65	ж	первинний	1
12.	П-юк Н.О.	110964	49	ж	первинний	1
13.	П-ій І.В.	111045	41	ч	первинний	1
14.	Л-ко В.В.	111082	52	ж	первинний	1
15.	Б-ко В.Й.	111139	58	ч	повторний	1
16.	М-ел Г.О.	111044	50	ж	первинний	1
17.	С-ва Є.К.	111129	27	ж	повторний	1
18.	Щ-ий В.О.	111624	73	ж	повторний	1
19.	Б-ин М.Й.	111661	62	ж	повторний	1
20.	Т-ко Т.М.	111607	69	ж	повторний	1
21.	З-ня Л.М.	111669	75	ж	первинний	1
22.	Ш-ко Л.А.	111773	54	ж	повторний	1
23.	Ф-ін Р.В.	111852	38	ч	первинний	1
24.	Г-ко В.О.	111916	50	ч	первинний	1
25.	П-ва В.М.	112005	53	ч	повторний	1
26.	Г-юк Л.М.	112033	37	ж	первинний	1
27.	С-ий В.В.	112063	48	ч	первинний	0
28.	Ш-на Т.П.	112146	58	ж	первинний	1
29.	Я-ук З.Г.	112149	60	ж	повторний	1
30.	Г-ун І.І.	112347	69	ч	первинний	1
31.	С-ка Л.В.	112435	54	ж	первинний	1
32.	М-ко В.Ф.	112529	68	ж	первинний	1
33.	К-ва Г.У.	112673	57	ж	повторний	1
34.	Ц-ик Е.Е.	112756	41	ч	первинний	1
35.	К-ба А.Т.	113355	37	ж	первинний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
36.	Т-их Ю.Є.	113344	61	ч	первинний	1
37.	Б-ак О.І.	113417	55	ж	первинний	1
38.	Л-ин О.М.	113458	68	ж	первинний	1
39.	Ю-ко С.В.	113437	30	ж	первинний	1
40.	Н-ко Н.В.	113523	55	ж	первинний	1
41.	К-ук П.В.	113727	46	ч	повторний	1
42.	Б-ць І.В.	113777	48	ч	повторний	1
43.	Т-ук Г.Р.	113862	52	ж	первинний	1
44.	З-ка Т.П.	113878	57	ж	первинний	1
45.	Б-ка Л.І.	114002	60	ж	первинний	1
46.	Ц-ра М.А.	114060	57	ч	первинний	1
47.	Б-ик Л.О.	114116	59	ч	первинний	1
48.	П-ук М.М.	114222	48	ж	первинний	1
49.	П-ий О.Г.	114214	54	ч	первинний	1
50.	Ш-ко В.І.	114262	56	ж	первинний	1
51.	Г-ва Н.Ю.	114325	55	ж	первинний	1
52.	П-ка Г.М.	114315	55	ж	первинний	1
53.	П-ка О.В.	114532	54	ж	первинний	0
54.	А-юч О.В.	114471	51	ч	первинний	1
55.	М-ич Ю.Я.	114635	47	ж	первинний	1
56.	Ц-ов Г.А.	114596	54	ч	первинний	1
57.	М-ха О.Є	114821	75	ч	первинний	1
58.	З-ко С.І.	114806	57	ж	первинний	1
59.	Б-на Т.М.	114930	37	ж	первинний	1
60.	Б-ва Л.Д.	115101	58	ж	первинний	1
61.	К-ак А.Е	115251	51	ж	повторний	1
62.	П-ий О.В.	115470	44	ч	первинний	1
63.	Л-ок О.В.	115229	18	ч	повторний	1
64.	П-ич Я.І.	115430	58	ж	первинний	1
65.	К-ок Т.В.	115448	59	ж	первинний	1
66.	П-ко Г.В.	115509	61	ж	первинний	1
67.	Ч-ко В.Т.	115759	69	ч	первинний	1
68.	В-ий Г.Л.	115883	62	ч	первинний	1
69.	М-са Ю.Л.	114819	48	ч	первинний	1
70.	О-ик Т.М.	113351	50	ж	повторний	0
71.	О-юк Л.Є.	110430	54	ж	первинний*	1
72.	П-ко І.К.	117346	43	ж	повторний	1
73.	Л-ок З.В.	121130	64	ж	первинний	1
74.	К-ць М.С.	123777	50	ж	повторний	1
75.	З-ич О.В.	120038	34	ч	первинний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
76.	Б-єв А.А.	120039	53	ч	повторний	0
77.	В-ай О.Ф.	120216	50	ж	первинний	1
78.	Н-ук А.М.	120269	39	ч	повторний	1
79.	Ф-ко О.М.	120419	48	ж	первинний	1
80.	Ф-ко Г.В.	120433	43	ч	первинний	1
81.	Б-ик Л.О.	120491	54	ж	первинний	1
82.	Ч-ка О.Я.	120492	30	ж	повторний	1
83.	І-на Л.С.	120524	65	ж	первинний	1
84.	Я-ко С.С.	120548	58	ч	повторний	1
85.	С-ра Т.С.	120696	59	ж	первинний	1
86.	Ж-ба С.В.	120943	48	ж	первинний	1
87.	С-ка А.М.	120980	61	ж	первинний	1
88.	О-ик В.О.	120999	48	ж	первинний	1
89.	С-ад Б.М.	121050	41	ч	первинний	1
90.	К-жи С.В.	121035	56	ч	первинний	1
91.	М-яр Л.П.	121099	59	ч	первинний	0
92.	К-ай Є.Д.	121188	53	ж	первинний	1
93.	К-ко К.В.	121341	63	ч	первинний	1
94.	Н-ко О.М.	121430	44	ч	первинний	1
95.	П-ий Ю.О.	121447	46	ч	первинний	1
96.	Ж-об Т.М.	121618	62	ж	первинний	1
97.	К-ос В.І.	121816	53	ж	повторний	1
98.	М-ко Є.П.	122046	57	ж	первинний	1
99.	Ш-он О.П.	122125	52	ч	первинний	1
100.	П-ун Т.В.	122164	52	ж	первинний	1
101.	К-ко С.П.	122136	33	ч	повторний	1
102.	Б-юк І.М.	122244	49	ч	первинний	1
103.	В-ко І.А.	122303	46	ч	первинний	1
104.	Х-он Ю.К.	122363	47	ч	повторний	1
105.	С-ич М.І.	122421	61	ж	первинний	1
106.	М-ка Л.П.	122370	44	ж	первинний	1
107.	Б-ко І.В.	122475	72	ч	первинний	1
108.	Ш-га В.Є.	122522	53	ч	повторний	1
109.	Р-ва Р.Ш.	122609	57	ж	первинний	1
110.	К-ко З.І.	122655	63	ж	первинний	1
111.	Я-ко Л.Б.	122710	53	ж	первинний	1
112.	В-ор Р.Т.	122922	61	ч	первинний	1
113.	М-юк Т.А.	123148	50	ж	первинний	1
114.	Ф-ич І.В.	123155	46	ж	первинний	1
115.	К-ик П.Ф.	123114	53	ч	первинний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
116.	З-ан В.О.	123212	46	ч	первинний	1
117.	Ш-ко К.М.	123159	58	ж	первинний	1
118.	К-яр О.І.	123395	50	ч	повторний	0
119.	С-ра В.П.	123408	61	ч	первинний	1
120.	С-ко О.Д.	123599	53	ж	первинний	1
121.	О-ба М.М.	123756	57	ж	повторний	1
122.	К-ль Р.Й.	123829	47	ч	первинний	1
123.	Ш-ат Л.А.	123764	59	ж	первинний	1
124.	Б-ий О.Ф.	123812	60	ч	первинний	0
125.	В-ий В.Б.	123814	54	ч	повторний	0
126.	К-ра Н.О.	123843	30	ж	повторний	1
127.	С-ук Г.М.	124074	56	ж	повторний	1
128.	Р-ук М.А.	124107	68	ж	первинний	1
129.	К-ко Л.П.	124071	62	ж	первинний	1
130.	В-ка О.В.	124126	39	ж	первинний	1
131.	С-ка В.А.	124067	54	ж	первинний	0
132.	К-ук А.В.	124331	43	ч	повторний	1
133.	С-ко П.М.	124430	56	ч	повторний	1
134.	К-ва Л.М.	124465	65	ж	первинний	1
135.	К-ко Т.М.	124466	49	ж	первинний	1
136.	Р-ко В.В.	124616	33	ж	первинний	1
137.	П-ях С.С.	124639	57	ж	первинний	1
138.	Б-ай Л.В.	124677	57	ч	повторний	1
139.	С-оз Л.М.,	124667	69	ж	повторний	1
140.	В-ук Є.Ф.	124863	53	ж	первинний	1
141.	Г-юк Т.О.	124986	56	ж	первинний	1
142.	А-на Л.Л.	125167	46	ж	первинний	1
143.	М-ан В.Г.	125145	50	ч	первинний	1
144.	К-ко Т.В.	125255	45	ж	первинний	1
145.	Т-ій В.І.	125276	75	ч	первинний	1
146.	М-ва М.П.	125341	53	ж	повторний	1
147.	Т-ук В.П.	125348	60	ч	первинний	1
148.	Ч-як А.С.	125444	64	ч	первинний	1
149.	А-ов В.І.	125416	63	ч	первинний	1
150.	К-ка Л.Р.	125641	64	ж	повторний	1
151.	Г-ий В.М.	125660	45	ч	первинний	1
152.	Г-ва Н.В.	125784	42	ж	первинний	0
153.	К-ар Д.Ю.	125821	30	ч	первинний	0
154.	С-ва О.М.	125826	38	ж	первинний	0
155.	К-ка Т.Г.	125867	45	ж	первинний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
156.	Ш-ко Т.М.	125847	44	ж	первинний	1
157.	Д-ик Л.П.	125508	68	ж	первинний	1
158.	Г-ко К.Т.	125959	57	ч	первинний	1
159.	Х-на Л.В.	126221	54	ж	первинний	1
160.	П-ко М.І.	126221	54	ч	первинний	1
161.	С-ко Л.К.	126096	43	ж	первинний	1
162.	Л-ух Т.С.	126199	74	ж	повторний	1
163.	Ч-юк Н.В.	126384	52	ж	первинний	1
164.	С-ій А.Г.	126400	52	ж	первинний	1
165.	Д-на Л.О.	126258	45	ж	первинний	1
166.	М-юк С.Н.	126296	44	ч	первинний	1
167.	Г-ня В.І.	126380	58	ч	первинний	1
168.	С-юк М.М.	128361	47	ч	первинний	0
169.	М-на В.І.	126456	60	ж	первинний	1
170.	О-ик І.Ф.	126526	57	ч	первинний	1
171.	К-ик Л.Н.	126520	63	ж	первинний*	1
172.	Л-нь В.М.	126557	46	ч	повторний	1
173.	Ж-их Д.Ю.	126410	45	ч	первинний	1
174.	Я-нт О.Р.	126709	56	ж	первинний	1
175.	С-ий В.Л.	126797	43	ч	первинний	1
176.	П-ко В.С.	126837	67	ч	повторний	1
177.	А-юк Н.В.	126839	43	ж	первинний	1
178.	Б-ць А.В.	126843	65	ж	первинний	1
179.	К-ка Н.В.	126857	66	ж	повторний	1
180.	Г-нь О.П.	126977	58	ч	повторний	1
181.	І-ко Н.О.	126898	70	ж	повторний	1
182.	К-ук А.В.	124331	39	ч	повторний	0
183.	К-ук Б.О.	126888	35	ч	повторний	1
184.	М-ик Г.В.	125777	53	ж	первинний	1
185.	Х-од О.Р.	125947	48	ч	первинний	1
186.	Ю-ва Л.О.	125990	57	ж	первинний	1
187.	У-ий І.В.	123903	43	ч	первинний	1
188.	Я-ов С.Ю.	130018	60	ч	повторний*	0
189.	Р-ко В.В.	130106	31	ч	первинний	1
190.	М-ук В.О.	130104	58	ч	первинний	1
191.	Ч-ру І.Є.	130137	46	ч	первинний	1
192.	Б-єв А.А.	130082	53	ч	повторний	1
193.	Д-ко С.В.	132256	48	ж	первинний	1
194.	А-єв Ф.Д.	130296	56	ч	первинний	0
195.	Б-ва Т.А.	130969	47	ж	первинний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
196.	В-ов А.М.	130435	57	ч	первинний	1
197.	М-на С.О.	130426	48	ж	первинний	1
198.	Р-ко В.О.	130396	53	ж	первинний	1
199.	Г-ка З.М.	130511	54	ж	первинний	0
200.	І-ов А.О.	130510	73	ч	повторний	1
201.	К-ай Л.В.	130501	39	ж	первинний	1
202.	К-ль Д.І.	130659	46	ч	повторний	1
203.	Я-ко П.П.	130681	57	ч	первинний	1
204.	Ж-ль І.М.	130820	57	ж	повторний	1
205.	Ш-ко Т.В.	130806	62	ж	повторний	0
206.	К-ко Т.А.	131612	50	ж	Повторний*	0
207.	Н-ай В.М.	130510	45	ч	первинний	1
208.	С-ук В.А.	130809	52	ч	повторний	0
209.	Н-ко О.Л.	131031	46	ж	повторний	1
210.	К-ат В.Г.	131106	62	ч	повторний	0
211.	Г-ий А.І.	131112	40	ч	повторний	0
212.	Р-ка М.В.	131124	64	ч	первинний	0
213.	Л-ук В.В.	131136	36	ж	первинний	1
214.	К-ут І.Я.	131233	43	ч	первинний	1
215.	П-ко Г.І.	131000	69	ж	повторний	1
216.	Л-ев В.Г.	131161	61	ч	повторний	1
217.	Г-ко Л.В.	131222	57	ж	первинний	1
218.	Г-ко К.В.	131409	61	ж	повторний	0
219.	С-ко З.В.	131412	61	ж	первинний	1
220.	А-ов М.І.	131846	65	ч	повторний	0
221.	З-ий О.С.	131477	28	ч	первинний	1
222.	Г-ич І.Д.	131555	64	ж	первинний	1
223.	П-ар М.П.	131514	26	ж	первинний	0
224.	К-ов В.І.	131710	53	ч	первинний	0
225.	Л-ев С.І.	131663	60	ч	первинний	1
226.	М-ва І.М.	131739	59	ж	Повторний*	0
227.	К-ук Т.І.	131556	21	ч	первинний	1
228.	І-ов О.М.	131828	46	ч	повторний	1
229.	О-ук Т.В.	134324	45	ж	первинний	1
230.	К-ва В.І.	132127	64	ж	первинний	1
231.	М-юк М.П.	132285	35	ч	повторний	0
232.	Ч-ан А.Ф.	132309	25	ч	первинний	1
233.	К-ик В.О.	132316	66	ч	первинний	1
234.	Д-ко В.І.	132258	43	ч	первинний	1
235.	П-ва В.О.	132436	68	ж	повторний	0

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
236.	Х-ка Т.В.	132516	25	ж	первинний	1
237.	З-ич В.І.	132650	64	ж	первинний	1
238.	Б-ар К.А.	132558	72	ж	первинний	1
239.	Б-ий В.В.	132701	53	ч	повторний	1
240.	Л-ов П.І.	132995	64	ч	первинний	1
241.	Н-юк І.С.	132797	45	ч	первинний	1
242.	Г-ий В.В.	132729	31	ч	первинний	1
243.	Н-на Г.А.	132886	61	ж	первинний	0
244.	М-ий І.Б.	133144	50	ч	повторний	1
245.	Т-ук С.І.	133124	45	ж	первинний	1
246.	В-ко О.А.	133119	37	ч	первинний	1
247.	К-ко Т.О.	133301	52	ж	первинний	1
248.	Б-ан М.М.	133264	71	ж	первинний	0
249.	М-ко В.Ф.	133217	61	ч	повторний	1
250.	Г-ко В.Є.	133267	41	ч	первинний	1
251.	В-ик С.П.	133450	33	ч	повторний	1
252.	Н-ий В.Г.	133608	64	ч	первинний	1
253.	П-ін О.В.	133122	51	ч	первинний	1
254.	С-ак С.В.	133782	50	ч	первинний	1
255.	Б-ка П.Д.	133901	57	ч	первинний	1
256.	Я-ко Л.Б.	134061	53	ж	повторний	1
257.	С-ик Г.Я.	134205	48	ж	повторний	0
258.	Ч-ов М.О.	134993	53	ч	повторний	1
259.	Н-ка Г.Б.	134273	54	ж	первинний	0
260.	К-ий Б.В.	134398	63	ч	Первинний*	0
261.	В-ва Н.П.	134174	50	ж	первинний	1
262.	К-ва О.У.	134419	50	ж	первинний	1
263.	Д-ош В.М.	134638	59	ч	первинний	1
264.	Б-ий В.М.	135211	54	ч	повторний	1
265.	Р-ка В.Ф.	134713	52	ж	первинний	1
266.	П-ва Т.М.	134894	32	ж	повторний	1
267.	Г-ко А.І.	134895	52	ч	первинний	1
268.	Т-ан О.М.	134906	47	ж	первинний	1
269.	К-ер М.Й.	134987	47	ч	повторний	1
270.	Б-ін О.О.	135065	46	ч	первинний	1
271.	Л-ко В.І.	135080	64	ж	первинний	1
272.	М-ий В.М.	135243	72	ч	повторний	1
273.	Д-ба Б.П.	135132	45	ч	первинний	1
274.	К-ко О.М.	135192	53	ч	повторний	1
275.	Ч-ир Т.В.	135247	52	ж	повторний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
276.	Ц-ік В.М.	135533	60	ч	первинний	1
277.	К-ак О.М.	135578	26	ч	первинний	1
278.	М-ко П.М.	135663	45	ч	первинний	1
279.	С-ій О.Д.	135636	50	ж	повторний	1
280.	С-ук К.В.	135749	46	ж	повторний	1
281.	Р-ич К.М.	135862	35	ч	повторний	0
282.	Ч-ін М.Б.	135353	58	ч	первинний	1
283.	С-ко В.О.	135701	45	ч	первинний	1
284.	К-єв А.В.	136541	27	ч	повторний	0
285.	Є-ух А.О.	136471	58	ч	первинний	1
286.	С-да Л.І.	136417	53	ж	повторний	0
287.	Г-ов Р.С.	136354	40	ч	первинний	0
288.	Ш-юк І.С.	136324	31	ж	первинний	1
289.	О-ий В.А.	136797	60	ч	первинний	1
290.	П-ов О.В.	136234	30	ч	повторний	1
291.	Д-ба Л.О.	136936	46	ж	первинний	0
292.	Л-юк Н.М.	136418	65	ж	повторний	1
293.	Н-ця І.В.	135045	46	ч	первинний	1
294.	В-ко А.О.	136245	65	ж	повторний	1
295.	Р-ін В.Г.	134410	66	ч	первинний	1
296.	Д-іч Л.О.	132708	44	ж	повторний	1
297.	К-ін В.М.	140036	56	ч	повторний*	1
298.	З-ук О.Я.	140027	56	ж	первинний	1
299.	К-ач О.А.	140035	27	ч	первинний	0
300.	Р-ва С.В.	140220	32	ж	повторний	1
301.	М-ий В.М.	140157	72	ч	первинний	1
302.	Г-юк Л.М.	140236	52	ж	первинний	1
303.	Б-ок Т.В.	140262	62	ж	первинний	1
304.	М-ко В.Г.	140261	54	ч	первинний	1
305.	П-ва І.О.	140311	43	ж	первинний	1
306.	Ф-ко Л.П.	140340	63	ж	первинний	1
307.	Т-ко Л.М.	140328	66	ч	повторний*	1
308.	В-та А.Ф.	140363	48	ж	первинний	1
309.	К-яш О.А.	140362	37	ч	первинний	1
310.	О-ва Т.П.	140368	59	ж	повторний*	1
311.	Д-юк А.Д.	140415	57	ж	первинний	0
312.	К-ут В.І.	140416	60	ч	первинний	1
313.	Р-та Н.Г.	140360	59	ж	первинний	1
314.	С-ка І.М.	140372	53	ж	первинний	0
315.	К-ін С.С.	140439	44	ч	повторний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
316.	С-ць О.П.	140506	45	ж	первинний	1
317.	Ч-ва М.В.	140685	61	ж	повторний	0
318.	К-ін В.І.	140681	59	ч	первинний	0
319.	Р-ів Б.С.	140646	54	ж	первинний	1
320.	С-ик В.О.	140702	66	ч	первинний	1
321.	Н-ук Н.О.	140786	76	ж	повторний	1
322.	К-ко Г.Й.	140812	63	ж	первинний	1
323.	С-ад Б.М.	140835	47	ч	повторний	0
324.	Б-на О.С.	140854	30	ж	первинний	1
325.	К-ко Т.М.	141047	43	ж	первинний	1
326.	Д-ко В.П.	141110	77	ч	повторний	0
327.	К-ко Р.М.	141265	61	ж	первинний	1
328.	Н-юк К.В.	141250	63	ж	первинний	1
329.	Г-на Н.В.	141213	37	ж	первинний	1
330.	Ш-ць Н.М.	141812	25	ж	первинний	1
331.	Б-ок В.Н.	141300	73	ч	первинний	1
332.	К-ко В.І.	142289	65	ч	повторний	1
333.	С-ов О.Г.	141320	47	ч	повторний	1
334.	Д-ат О.О.	141045	56	ж	первинний	1
335.	О-ій Н.Д.	141415	57	ж	Первинний*	1
336.	С-ун Д.І.	141367	60	ч	повторний	1
337.	Л-ич А.В.	141386	30	ж	первинний	1
338.	С-юк Г.І.	141130	50	ж	первинний	0
339.	Р-ий Д.М.	141438	39	ч	первинний	1
340.	П-ко А.С.	141504	35	ч	первинний	0
341.	В-ич Г.С.	141606	57	ж	первинний	1
342.	Г-ин В.П.	141837	37	ч	первинний*	0
343.	К-ма Н.І.	141771	65	ж	первинний	1
344.	Т-юк В.С.	141795	65	ч	первинний	1
345.	Ж-ка С.А.	142043	76	ж	повторний	1
346.	Л-ов С.І.	142006	34	ч	первинний	0
347.	К-на Н.Г.	142099	55	ж	первинний	1
348.	Т-ий В.Б.	142184	66	ч	первинний	1
349.	Б-ок І.А.	142168	31	ж	первинний	1
350.	Х-ко Л.П.	141952	74	ж	первинний	1
351.	М-ур Г.Я.	142223	40	ж	повторний	1
352.	П-ук С.С.	142308	38	ж	первинний	1
353.	Ч-на Г.Л.	142309	61	ж	первинний	1
354.	Б-ко К.В.	142542	39	ж	первинний	1
355.	П-ко О.В.	142397	44	ч	первинний	0

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
356.	К-ев О.Д.	142359	53	ч	повторний	0
357.	М-ва Ф.Я.	142648	55	ж	первинний	1
358.	О-ко А.О.	142407	55	ж	первинний	1
359.	А-на Г.А.	142164	53	ж	первинний	1
360.	Ш-ва І.А.	142520	45	ж	повторний	0
361.	М-на Т.Г.	142673	61	ж	первинний	1
362.	Д-ян Т.К.	142669	53	ж	повторний	1
363.	К-ов В.С.	142899	52	ч	первинний	1
364.	К-од С.В.	143016	42	ч	первинний	1
365.	Л-ин Ю.В.	143057	54	ч	повторний	0
366.	Т-ан П.П.	143080	37	ж	первинний	1
367.	П-ий В.І.	143290	48	ч	первинний	1
368.	Б-ук С.М.	143307	55	ч	первинний	0
369.	І-ен С.М.	143367	40	ч	первинний	1
370.	Д-ко В.І.	143412	62	ч	первинний	0
371.	Д-ук В.М.	143469	61	ч	повторний	0
372.	Е-но В.Ю.	143550	59	ч	первинний	1
373.	Д-ва К.П.	143373	60	ж	первинний	0
374.	Х-ко П.А.	143707	46	ч	первинний	1
375.	К-ця Л.В.	143704	60	ж	первинний	1
376.	Х-ва Т.М.	143648	58	ж	первинний	1
377.	І-ва А.А.	143589	17	ж	первинний	1
378.	С-ко Т.П.	143814	23	ж	первинний	1
379.	Г-ша А.Д.	144004	68	ж	первинний	0
380.	Г-ас К.О.	143956	23	ж	первинний	0
381.	Г-уб А.К.	143803	32	ч	повторний	1
382.	Б-ай А.В.	143796	34	ж	первинний	0
383.	С-ко О.В.	143850	41	ж	первинний	1
384.	Г-ко М.М.	143774	66	ч	первинний	1
385.	Г-ва А.О.	144169	56	ж	первинний	1
386.	Р-ко О.Ю.	143789	34	ч	первинний	1
387.	Х-ко П.А.	143707	46	ж	первинний	1
388.	А-на Н.В.	144525	54	ж	первинний	1
389.	С-юк М.Ф.	144529	66	ч	первинний	1
390.	Б-ва М.В.	144673	61	ж	первинний	1
391.	Ю-ко Г.В.	144542	66	ч	первинний	0
392.	А-ва Г.С.	144666	56	ж	первинний	1
393.	Б-ба Л.М.	144754	60	ж	повторний	1
394.	М-іч І.Д.	144791	64	ч	первинний	0
395.	В-ич В.М.	144827	47	ж	первинний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
396.	З-ць К.І.	144675	57	ж	первинний	1
397.	В-ой Т.О.	144833	30	ж	повторний	1
398.	К-ль Г.Й.	144500	49	ж	первинний	1
399.	К-уб В.Д.	144818	44	ж	первинний	1
400.	С-ко Є.В.	144931	48	ч	первинний	0
401.	Т-ев О.В.	144897	41	ч	первинний	1
402.	К-ін В.Д.	144900	60	ч	первинний	1
403.	К-ук В.Л.	144851	45	ч	первинний	1
404.	І-ва Т.В.	145078	52	ж	первинний	1
405.	Х-ра Ф.С.	145155	65	ж	первинний	0
406.	Г-ко Г.В.	144921	65	ж	первинний	1
407.	М-ід В.В.	145219	50	ж	повторний	0
408.	К-ко Н.В.	145342	67	ж	первинний	0
409.	М-ва А.А.	145487	39	ж	повторний	1
410.	А-ва Л.Г.	145627	57	ж	повторний	1
411.	К-ко О.М.	145637	60	ч	первинний	0
412.	С-от В.Ф.	145642	52	ч	первинний	0
413.	Г-ак Н.М.	145630	61	ж	первинний	0
414.	Б-ик Р.В.	145337	37	ж	первинний	1
415.	Г-ко О.В.	145719	40	ж	первинний	1
416.	Л-ко І.М.	145723	30	ж	первинний	1
417.	К-ко С.О.	145709	52	ч	первинний	1
418.	К-ик Л.А.	145780	57	ж	первинний	0
419.	Ч-ов О.С.	145492	64	ч	повторний	0
420.	Н-ук Р.С.	145823	36	ч	первинний	1
421.	А-ко В.Я.	145828	63	ч	первинний	0
422.	Л-ко О.Д.	145829	68	ч	повторний	0
423.	К-ун Т.М.	146037	56	ж	первинний	1
424.	П-юк О.Б.	146112	33	ж	первинний	1
425.	К-ук О.А.	146114	42	ч	первинний	1
426.	М-оз О.К.	146155	75	ж	повторний	1
427.	Б-ка І.М.	146143	42	ж	первинний	1
428.	М-ва Г.П.	146225	70	ж	первинний	1
429.	Т-ук Я.В.	146214	63	ж	повторний	0
430.	Є-ок Т.М.	146261	56	ж	первинний	1
431.	К-ва К.Г.	146395	52	ж	повторний	1
432.	І-ко О.І.	145603	50	ж	первинний	1
433.	К-ва І.А.	145338	30	ж	первинний	1
434.	П-ко В.В.	146648	52	ж	первинний	1
435.	Г-єв С.Л.	150016	50	ч	повторний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
436.	Б-на Н.О.	150046	55	ж	первинний	0
437.	М-єв Ю.М.	150208	53	ч	повторний	1
438.	К-ова Н.Й.	150293	62	ж	первинний	0
439.	Г-ан О.П.	150278	27	ж	повторний	0
440.	І-ук В.О.	150274	56	ч	первинний	0
441.	Г-ий П.Г.	150379	43	ч	первинний	1
442.	Л-ко О.М.	150389	35	ч	первинний	1
443.	Б-ць В.А.	150359	46	ч	первинний	1
444.	Г-ий С.Я.	150427	59	ч	первинний	1
445.	П-ло В.В.	150677	56	ч	первинний	1
446.	К-ва В.І.	150575	48	ж	первинний	1
447.	О-ко В.В.	150572	50	ч	первинний	1
448.	Б-ов М.І.	150616	70	ч	первинний	1
449.	Т-ак А.С.	150605	61	ч	первинний	0
450.	К-ло В.В.	150599	54	ч	первинний	1
451.	Т-их В.А.	150761	56	ч	первинний	0
452.	К-ко В.В.	150756	26	ч	первинний	1
453.	Н-як Л.С.	150765	67	ж	первинний	1
454.	М-ва Л.П.	150824	76	ж	первинний	1
455.	Д-ов Р.М.	150867	54	ч	первинний	1
456.	Ч-ва Г.М.	150845	60	ж	первинний	1
457.	Т-ва Г.Ж.	150830	36	ж	первинний	0
458.	Н-юк В.В.	151035	43	ч	первинний	1
459.	К-ко С.О.	150888	50	ч	повторний	1
460.	Б-ей В.В.	151033	63	ж	первинний	1
461.	М-ва А.А.	151034	39	ж	повторний	1
462.	Д-юк І.О.	151136	48	ч	первинний	1
463.	Н-ій Л.Г.	151160	64	ж	первинний	1
464.	М-ва Ю.О.	151220	39	ж	повторний	0
465.	М-юк Г.Т.	151308	60	ж	первинний	1
466.	Г-ач М.І.	151357	61	ч	первинний	1
467.	О-ук С.І.	151399	66	ч	повторний	0
468.	Х-ко Л.В.	151381	57	ж	первинний	1
469.	М-ко І.І.	151393	48	ч	первинний	1
470.	Р-ка В.М.	151454	45	ж	повторний	1
471.	С-уз Т.П.	151396	58	ж	первинний	1
472.	П-ва Л.М.	151522	65	ж	первинний	1
473.	Є-ва Т.С.	151627	39	ж	первинний	0
474.	В-ко Т.Г.	151675	62	ж	первинний	0
475.	Г-ов С.М.	151636	59	ч	повторний	0

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
476.	В-ка О.О.	151518	15	ж	первинний	0
477.	С-ов В.В.	151729	60	ч	повторний	0
478.	К-ва Н.І.	151732	58	ж	первинний	1
479.	Г-ко О.А.	151778	50	ч	первинний	0
480.	Ш-ук О.В.	151775	23	ж	первинний	0
481.	Ф-ко К.В.	151715	32	ж	первинний	1
482.	В-ей Г.В.	151869	49	ж	первинний	1
483.	Г-ук Н.А.	152083	54	ж	первинний	1
484.	Я-ий В.О.	152143	36	ч	первинний	1
485.	С-ко М.В.	151963	27	ж	первинний	1
486.	М-ик І.Ю.	152176	49	ж	первинний	1
487.	Я-ко Ю.В.	152217	35	ж	повторний	1
488.	Б-ка Н.В.	152272	35	ж	первинний	1
489.	К-вс Т.В.	152294	63	ж	повторний	0
490.	К-ль О.В.	152279	63	ч	повторний	1
491.	П-ва В.М.	152274	57	ж	повторний	1
492.	В-ий В.А.	152290	48	ч	повторний	0
493.	М-ід В.В.	152301	51	ж	повторний	1
494.	Г-ун Т.Г.	152363	29	ж	первинний	1
495.	Г-ак З.Є.	152488	55	ч	первинний	1
496.	М-ко О.С.	152472	45	ч	первинний	1
497.	В-юк М.А.	152615	61	ч	первинний	1
498.	С-ка В.А.	152607	57	ж	повторний	0
499.	Л-ар А.М.	152594	44	ч	первинний	1
500.	К-юк В.М.	152823	53	ч	первинний	1
501.	Г-ар М.В.	152839	64	ч	первинний	1
502.	Ш-ом Б.І.	152951	68	ч	первинний	1
503.	Б-ко І.А.	153024	38	ж	повторний	1
504.	Ш-ал К.А.	153069	27	ж	первинний	1
505.	Ш-ло І.В.	153083	32	ж	первинний	0
506.	З-ка Н.М.	153125	50	ж	первинний	1
507.	М-юк С.С.	153126	46	ч	первинний	1
508.	О-ик В.О.	153183	52	ж	повторний	1
509.	С-ов В.В.	153295	64	ч	первинний	1
510.	В-ка С.О.	153497	47	ж	первинний	1
511.	М-ва А.А.	153512	14	ж	первинний	1
512.	С-ко М.М.	153700	69	ж	первинний	0
513.	Б-ва Г.А.	153495	20	ж	первинний	1
514.	Г-ий М.О.	153886	57	ч	первинний	0
515.	С-из Л.А.	153885	65	ж	первинний	1

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
516.	К-ий Р.М.	153915	58	ч	первинний	0
517.	С-ва Л.М.	153953	51	ж	первинний	1
518.	П-ий А.Г.	154058	32	ч	первинний	1
519.	Ш-ур В.М.	154066	69	ж	первинний	1
520.	Г-ко Ю.М.	154209	36	ч	первинний	1
521.	Я-ко Г.І.	154335	65	ж	первинний	1
522.	С-ко А.Г.	154417	57	ч	первинний	1
523.	Л-ко С.В.	154589	44	ч	первинний	1
524.	Л-ка В.В.	154437	37	ж	повторний	1
525.	Ш-ак І.М.	154645	47	ч	первинний	1
526.	В-ор Р.Т.	154507	65	ч	повторний	1
527.	П-ич С.О.	154726	65	ж	первинний	1
528.	Л-ин О.О.	154731	31	ж	первинний	1
529.	К-ко Г.І.	154802	74	ж	первинний	1
530.	Б-ов В.О.	154869	67	ч	повторний*	0
531.	К-ов М.В.	154942	58	ч	первинний	1
532.	А-ва Л.П.	154966	74	ж	повторний	0
533.	Д-ін В.І.	154975	45	ч	первинний	1
534.	П-ко С.І.	154859	50	ч	первинний	1
535.	М-юх В.С.	155002	27	ч	первинний	1
536.	П-ук І.В.	155016	32	ч	первинний	1
537.	С-ва В.В.	155043	34	ж	первинний	1
538.	Д-ий М.М.	155171	53	ч	первинний	1
539.	С-ль Ю.А.	155110	55	ч	первинний	1
540.	П-ів Л.П.	155053	59	ж	повторний	1
541.	К-ва Н.І.	155285	57	ж	первинний	1
542.	Б-та О.С.	155307	65	ж	первинний	1
543.	Б-ва О.В.	155451	41	ж	первинний	1
544.	Б-юх Ю.Г.	155515	40	ж	первинний	1
545.	Ш-ко Р.Я.	155544	76	ж	повторний	1
546.	Н-аш В.Є.	155560	35	ч	первинний	0
547.	Ч-іт Л.В.	155574	34	ж	первинний	0
548.	О-ко С.А.	155722	56	ч	первинний	1
549.	М-ва І.А.	155714	59	ж	первинний	1
550.	Г-ко І.Л.	155766	24	ж	первинний	1
551.	М-ук М.Г.	155865	52	ч	первинний	1
552.	Г-ер Л.І.	155935	59	ж	первинний	0
553.	К-Н-ка Ю.В.	155979	28	ж	повторний	1
554.	К-ва Н.В.	156141	56	ж	первинний	1
555.	Ф-ко Т.А.	155505	22	ж	первинний	0

№ п/п	П.І.Б.	№ історії хвороби	Вік	Стать	Випадок ГНАГ	Наявність ознак інвазивного поширення
556.	К-ко З.А.	156287	58	ж	первинний	1
557.	Г-ук Н.В.	156290	50	ж	первинний*	1
558.	С-юк В.В.	156103	50	ч	первинний	1
559.	С-на С.О.	156352	43	ж	первинний	0
560.	Г-ка Л.А.	156420	55	ж	первинний	1
561.	З-ко М.П.	156413	46	ч	первинний	0
562.	Р-юк М.В.	156155	23	ж	первинний	1

Примітка. «0» — інвазивне екстраселярне поширення ГНАГ не спостерігалось;
«1» — наявність інвазивного поширення поширення за межі ТС, капсули гіпофіза, інвазія оточуючих структур;

* — відмічено летальні випадки (деталізовані на стр. 175-177);

- дві перші цифри номеру історії хвороби вказують на рік спостереження ГНАГ.

ДОДАТОК Б

**Ступені тяжкості зорових порушень у хворих з аденомами гіпофіза
(за Б.А. Кадашевим, 1992, [16])**

Ступінь порушення зорових функцій	Характеристика
Відсутність порушень (норма)	Гострота зору 1,0–0,9; поля зору не обмежені
Легкий	Гострота зору 0,9–0,51; або поле зору Порушено за типом невеликої парацентральної Скотоми, гіпопсії, часткової геміанопсії
Середній	Гострота зору 0,5–0,11; або парацентральна скотома; або повна геміанопсія
Тяжкий	Гострота зору 0,1–світловідчуття; або концентричне Звуження полів зору; або центральна скотома; або амавроз

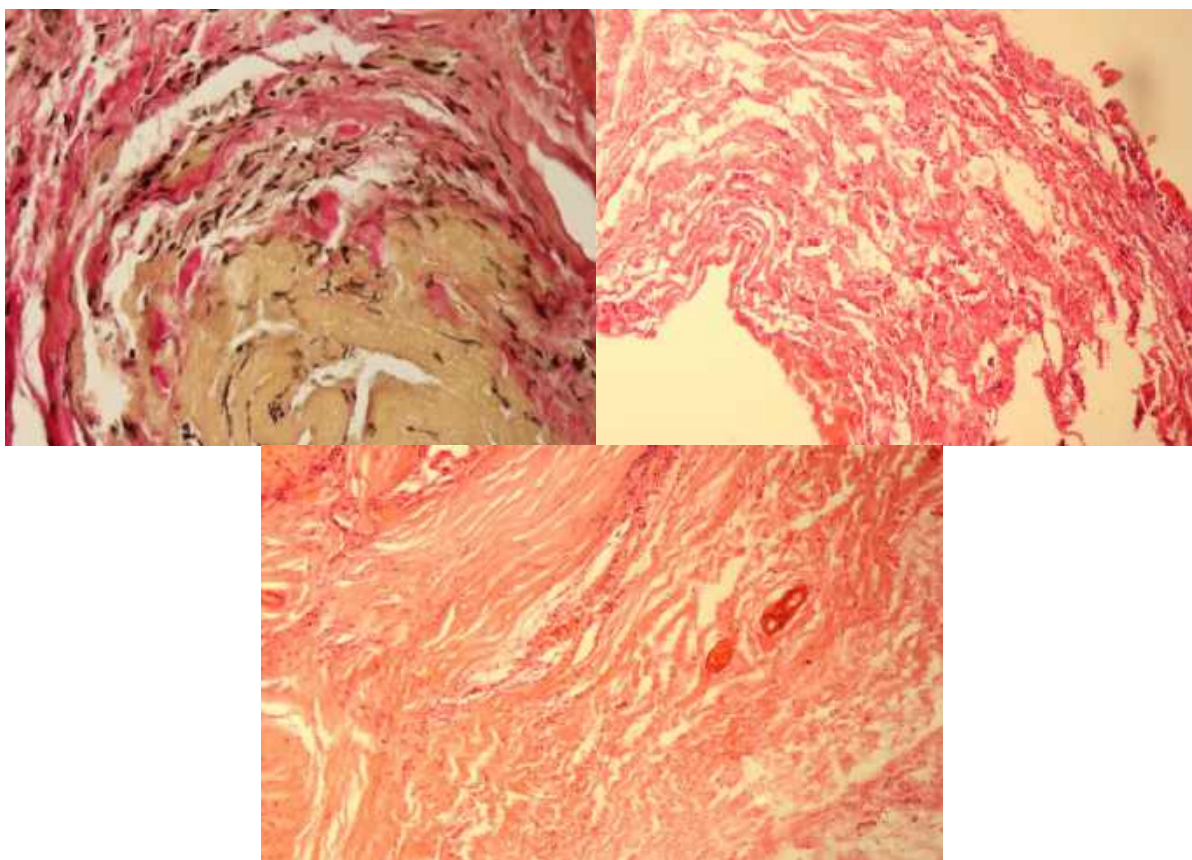


Рис. 1. Дослідження варіантів псевдокапсули ГНАГ. Різна ступінь виразності сполучнотканинних елементів. Мікропрепарати. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36.х 100.

ДОДАТОК В

КЛАСИФІКАЦІЯ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

за G. M. Yassargil, 1996, [311]

Тип аденоми гіпофіза	
Тип I	— Ендоселярні та мікроаденоми
Тип II	— Ендосупраселярні макроаденоми з поширенням в супраселярні цистерни
Тип III	— Великі та інвазивні АГ з різним екстраселярним поширенням
✓ III a	— супраселярно-супрахізмально (виразний супраселярний ріст)
✓ III b	— супраселярно-ретроселярно
✓ III c	— параселярно-інтракавернозно
✓ III d	— панінвазивний ріст в усіх напрямках

КЛАСИФІКАЦІЯ АДЕНОМ ГІПОФІЗА ВООЗ

за K. Kovacs із співавторами, 2001 [193]

Рівень 1. Клініко-функціональна класифікація пухлин аденогіпофіза

А. Ендокринна гіперфункція,

1. Акромегалія / гігантизм, підвищений рівень гормону росту (ГР)
2. Гіперпролактинемія і її ускладнення*
3. Хворба Кушинга, підвищений рівень АКТГ і кортизолу
4. Гіпертиреозидизм з гіперсекрецією тиреотропіну
5. Значно підвищені рівні фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів і / або альфа-субодиниці
6. Гіперпродукція декількох гормонів

Б. Клінічно нефункціонуючі

В. Функціональний статус не визначений

Г. Ендокринна гіперфункція, обумовлена ектопічними

джерелами.

1. Акромегалія, обумовлена ектопічною гіперпродукцією релізінг-гормону ГР (гіперплазія/аденома)
2. Хвороба Кушинга, обумовлена ектопічною гіперпродукцією кортикотропін-релізінг-фактору (гіперплазія/аденома)

Примітка. Незначна та помірна гіперпролактинемія (до 200 нг/мл) може бути обумовлена різними пухлинними і непухлинними ураженнями ділянки ТС і не є специфічною для аденом гіпофіза.

Рівень 2. Діагностично-хірургічна класифікація пухлин аденогіпофіза

A. Локалізація пухлини

1. *Інтраселярна*
2. *Екстраселярне поширення (супраселярно, сфеноїдальний синус, носоглотка, кавернозний синус і т. п.)*
3. *Ектопічна (рідко)*

B. Розміри пухлини

1. *Мікроаденома (до 10 мм)*
2. *Макроаденома (більш ніж 10 мм)*

V. Особливості росту пухлини

1. *Експансивний*
2. *Макроінвазія в тверду мозкову оболонку, кістки, нерви, мозок*
3. *Метастазування (краніоспінальне або системне)*

Рівень 3. Гістологічна класифікація пухлин аденогіпофіза

A. Аденома

1. *Типова*
2. *Атипова*

(плеоморфізм, посилена мітотична активність, високий MIB-1 індекс)

Особливості росту:

1. *Експансивний*
2. *Гістологічно інвазивний (кістки, нерви, судини і т. ін.)*

Б. Карцинома (метастазування і/або інвазія в мозок)

В. Неаденома

1. Первинна або вторинна неаденогіпофізарна пухлина

2. Гіпофізарна гіперплазія, що імітує аденому

Рівень 4. Імуногістохімічна класифікація пухлин аденогіпофіза

<i>Основна імунореактивність</i>	<i>Вторинна імунореактивність</i>
А. СТГ	ПРЛ, а-СО (ч), ТТГ, ФСГ, ЛГ (р)
Б. ПЛ	а-СО (р)
В. СТГ та ПЛ	а-СО (Ч), ТТГ (р)
Г. АКТГ	ЛГ, а-СО (р)
Д. ФСГ/ЛГ/ а-СО	ПЛ, СТГ, АКТГ (р)
Є. ТТГ	а-СО, ГР (ч), ПРЛ (р)
Ж. Рідкісні комбінації гормонів	
З. Імунонегативні	

Примітка. СТГ — гормон росту, ПЛ — пролактин, а-СО — альфа-субодиниця, ТТГ — тиреотропний гормон, ФСГ — фолікулостимулюючий гормон, ЛГ — лютеїнізуючий гормон, АКТГ — адренкортикотропний гормон, ч — часто, р — рідко.

Рівень 5. Електронно-мікроскопічна класифікація ультраструктурних особливостей клітин пухлин

<i>Тип пухлини / варіанти</i>	<i>Електронно-мікроскопічні дані</i>
<u>Гормон росту</u>	
1. Густо гранульовані	Як правило, якщо ІР ГР переконлива; переважно — повільно ростучі
2. Бідно гранульовані	Як правило, якщо ІР ГР переконлива і цитокератинова антисироватка виявляє юкстонуклеарні фіброзні тільця; мають тенденцію бути агресивними

Пролактин

3. Бідно гранульовані Як правило, якщо в тільцях Гольджі ІР ПЛ значна. Незначно або помірно підвищений рівень ПЛ в сироватці поряд з непереконаливою ІР ПЛ в тканині підтверджують ЕМ діагноз.
4. Густо гранульовані Як правило, якщо ІР ПЛ значна. Дуже рідкий варіант без клінічних проявів.

Гормон росту та Пролактин

5. Клітини з СТГ і ПЛ Обов'язково для виділення від 5 по 7 через перехресні імуногістохімічні профілі. Повільно ростучі 6, походять на 1, тоді як 5 і 7 можуть бути агресивними.
6. Маммосоматотрофи
7. Ацидофільні стовбурові клітини

АКТГ

8. Густо гранульовані Як правило, коли базофільні клітини ІР до АКТГ; звичайно — переконаливо мікроаденома.
9. Бідно гранульовані Може бути обов'язковим, якщо ІР АКТГ — непереконалива; звичайно агресивна макроаденома.
10. Варіант клітин Crooke Як правило, якщо ІР АКТГ переконалива; морфологічний варіант без будь-яких клінічних проявів.

ТТГ

Достатньо для діагнозу, якщо клінічні прояви і ІР ТТГ непереконаливі.

ФСГ та ГЛ

12. Чоловічий тип

13. Жіночий тип

Клінічно нефункціонуючі

14. Неонкоцитарні (null cell)

15. Онкоцитарні

Аденоми невідомого походження

16. Німі кортикотрофи

17. Німі аденоми

18. Інші некласифіковані

Примітка. ЕМ — електронна мікроскопія, ГР — гормон росту, ІР — імунореактивність, ПРЛ — пролактин, АКТГ — адренкортикотропний гормон, ТТГ — тиреотропний гормон.

Vivostat® - технологія інтраопераційного виготовлення аутологічного фібринового клею та високоефективного інтраопераційного дрібнодисперсного нанесення

