

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

На правах рукопису

**ДАНЕВИЧ ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616-07-089:612.433.018:616.432-006.55

**ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ АДЕНОМ  
ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНИЙ  
ГОРМОН**

14.01.05 — нейрохірургія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Науковий керівник:**  
**Зозуля Юрій Панасович**  
доктор медичних наук, професор,  
академік НАН та НАМН України

Київ — 2016

## ЗМІСТ

|   | Стор. |
|---|-------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ   | 5     |
| ВСТУП   | 6     |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ  | 12    |
| 1.1. Історичний аспект вивчення аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон  | 12    |
| 1.2. Епідеміологія, етіологія та патогенез хвороби Кушинга і синдрому Нельсона              | 13    |
| 1.3. Особливості клінічних проявів хвороби Кушинга та синдрому Нельсона                     | 18    |
| 1.4. Лабораторна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон     | 21    |
| 1.5. Інструментальна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон | 23    |
| 1.6. Диференційна діагностика хвороби Кушинга та синдрому Нельсона                          | 28    |
| 1.7. Лікування аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон                   | 31    |
| 1.8. Підсумок   | 37    |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ  | 38    |
| РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА АДЕНОМ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН            | 44    |
| 3.1. Клінічна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон        | 44    |
| 3.1.1. Клінічна картина хвороби Кушинга   | 44    |
| 3.1.2. Клінічна картина синдрому Нельсона   | 57    |
| 3.2. Лабораторна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон     | 61    |

|   |    |
|---|----|
| 3.3. Інструментальна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренотропний гормон  | 64 |
| 3.3.1. Магнітно-резонансна томографія при аденомах гіпофіза, що секретують адренотропний гормон   | 64 |
| 3.3.2. Рентгенографія черепу та комп'ютерна томографія при аденомах гіпофіза, що секретують адренотропний гормон  | 71 |
| 3.3.3. Значення однофотонної емісійної комп'ютерної томографії для діагностики та диференційної діагностики аденом гіпофіза, що секретують адренотропний гормон | 74 |
| 3.3.4. Додаткові методи інструментальної діагностики для дообстеження хворих з аденомами гіпофіза, що секретують адренотропний гормон                           | 75 |
| РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ АНАТОМІЇ ТА МОРФОЛОГІЇ АДЕНОМ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ АДРЕНОКРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН  | 78 |
| 4.1.Хірургічна анатомія та інтраопераційні структурні особливості аденом гіпофіза, що секретують адренотропний гормон   | 78 |
| 4.2. Морфологічні особливості аденом гіпофіза, що секретують адренотропний гормон   | 81 |
| РОЗДІЛ 5. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ АДЕНОМ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ АДРЕНОКРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН  | 89 |
| 5.1. Загальна характеристика оперативних втручань у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренотропний гормон  | 89 |
| 5.2. Покази та протипокази до оперативних втручань у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренотропний гормон   | 90 |
| 5.3. Особливості передопераційної підготовки та анестезіологічного забезпечення у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренотропний гормон                | 91 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.4. Методика та техніка проведення оперативних втручань з приводу аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон                          | 93  |
| 5.4.1. Мікрохірургічні трансназальні операції з приводу аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон                                     | 94  |
| 5.4.2. Ендоскопічні трансназальні операції при аденомах гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон  | 103 |
| 5.4.3. Транскраніальні операції з приводу аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон   | 109 |
| 5.5. Результати хірургічного лікування у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують аденкортикотропний гормон  | 110 |
| 5.5.1. Розподіл спостережень хворих на аденоми гіпофіза, що секретують аденкортикотропний гормон за об'ємом видалення                                 | 110 |
| 5.5.2. Результати хірургічного лікування хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон в найближчому післяопераційному періоді | 115 |
| 5.5.3. Результати хірургічного лікування хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон у віддаленому післяопераційному періоді | 124 |
| ЗАКЛЮЧЕННЯ  | 132 |
| ВИСНОВКИ  | 145 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ  | 147 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ   | 149 |
| ДОДАТОК   | 170 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|                    |   |
|--------------------|---|
| АГ                 | — аденома гіпофіза                            |
| АКТГ               | — адренкортикотропний гормон                  |
| АКТГ-секретуюча АГ | — аденома гіпофіза, що секретує АКТГ          |
| АТ                 | — артеріальний тиск                           |
| ВСА                | — внутрішня сонна артерія                     |
| ГА                 | — гіпофізарна апоплексія                      |
| ГМ                 | — головний мозок                              |
| ЗЗ                 | — зважені зображення                          |
| ІМ                 | — індекс мічення                              |
| КЛР                | — клініко-лабораторна ремісія                 |
| КТ                 | — комп'ютерна томографія                      |
| макроАГ            | — макроаденома гіпофіза                       |
| мікроАГ            | — мікроаденома гіпофіза                       |
| МРТ                | — магнітно-резонансна томографія              |
| МСКТ               | — мультиспіральна комп'ютерна томографія      |
| НП                 | — носова перетинка                            |
| ОФЕКТ              | — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія |
| ПП                 | — печериста пазуха                            |
| РГЧ                | — рентгенографія черепа                       |
| РФП                | — радіофармпрепарат                           |
| СН                 | — синдром Нельсона                            |
| ТМО                | — тверда мозкова оболонка                     |
| ТС                 | — турецьке сідло                              |
| УЗО                | — ультразвукове обстеження                    |
| ХК                 | — хвороба Кушинга                             |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Аденоми гіпофіза (АГ), що секретують аденокортикотропний гормон (АКТГ), проявляють себе клінічно двома нозологічними формами: хворобою Кушинга (ХК) та синдромом Нельсона (СН). Незважаючи на суттєві відмінності між ХК та СН в клінічних проявах та патогенезі, обидва захворювання обумовлені пухлиною передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза), тому їх основним методом лікування є хірургічний. В нашій країні і досі використовується термін «хвороба Іценко-Кушинга» [19, 20, 28, 48], однак, в своїй роботі, спираючись на міжнародну термінологію [94, 106, 135, 136, 138, 149], ми називаємо цю клінічну форму ендогенного гіперкортицизму, обумовлену АГ, що секретує аденокортикотропний гормон (АКТГ-секретуюча АГ) ХК, оскільки невропатолог Іценко М.М. описав лише клінічну картину захворювання, не вказуючи її етіопатогенез. Якщо при ХК первинно не видалається АГ, а проводиться двобічна адреналектомія, у пацієнта може виникнути бурхливий ріст АКТГ-секретуючої пухлини гіпофіза. Такий феномен має назву СН [94, 145].

За даними світової літератури ХК виявляється з частотою 1,2–1,7 нових випадків на 1000000 населення [134, 135, 152, 162, 166, 181]. СН розвивається у 10–40% пацієнтів, яким було проведено видалення обох наднирників з приводу ХК [135, 136, 138, 142, 155]. В цілому, випадки АКТГ-секретуючих АГ складають від 10 до 12% від усіх АГ [2, 94, 135, 136, 152].

В Україні лікування ХК та СН проводиться, здебільшого, із значним запізненням та на фоні соматичних, гормонально-обумовлених ускладнень, що є результатом несвоечасної діагностики їх лікарями загальної практики та ендокринологами районних і обласних центрів та не визнання пріоритету нейрохірургічного методу лікування. Крім того, основні наукові праці щодо лікування ХК та СН публікуються в нашій країні ендокринологами і недостатньо висвітлюють провідну роль хірургічного трансназального-

трансфеноїдального видалення АГ, як етіопатогенетичної складової цих захворювань.

В світі загально визнаним є хірургічне лікування АКТГ-секретуючих АГ, а саме — видалення пухлини трансназальним-трансфеноїдальним методом, яке успішно застосовується з часів Г. Кушинга, а починаючи з останнього десятиліття 20-го сторіччя, отримало новий виток завдяки прогресу ендоскопічної техніки та мікрохірургії [94, 120, 121, 132, 136]. Проте, незважаючи на швидкий розвиток хірургічних методик та сучасного технічного оснащення, операції з приводу АКТГ-секретуючих АГ є одними з найбільш складних та відповідальних нейрохірургічних втручань. Ефективність хірургічного лікування пацієнтів з ХК становить 70–89% за даними найавторитетніших в світовій літературі джерел [94, 99, 106, 120, 132, 136, 152, 155]. При СН ситуація виглядає складніше, оскільки після нейрохірургічної операції хворі потребують складного комплексного лікування, в тому числі, проведення променевої терапії. Отже, етіологічним лікуванням АКТГ-секретуючих АГ є трансназальне-трансфеноїдальне видалення пухлини, яке має бути проведено своєчасно для запобігання розвитку ускладнень, а післяопераційне ведення пацієнтів з ХК та СН є предметом мультидисциплінарного підходу.

Вищевикладене обґрунтувало актуальність дослідження, визначило його мету та завдання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в ініціативному порядку відповідно до науково-дослідних робіт ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

**Мета роботи** — покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ, шляхом оптимізації діагностичного комплексу, уточнення варіантів локалізації мікроАГ та диференційованого застосування мініінвазивних нейрохірургічних технологій.

**Задачі дослідження:**

1. Уточнити особливості клінічного перебігу ХК та СН.
2. Розробити оптимальний комплекс діагностичних заходів для виявлення АКТГ-секретуючих АГ, в тому числі мікроАГ.
3. Визначити особливості мікрохірургічної та ендоскопічної анатомії і морфологічні характеристики АКТГ-секретуючих АГ.
4. Оптимізувати методику та обґрунтувати покази до диференційованого застосування ендоскопічних та мікрохірургічних оперативних втручань при АКТГ-секретуючих АГ.
5. Проаналізувати найближчі та віддалені результати хірургічного лікування АКТГ-секретуючих АГ та їх прогностичне значення для оцінки якості життя пацієнтів.
6. Розробити та впровадити показники ефективності та прогнозування результатів хірургічного лікування хворих на АКТГ-секретуючі АГ у найближчому післяопераційному періоді.

*Об'єкт дослідження:* аденома гіпофіза, що секретує адренотропічний гормон.

*Предмет дослідження:* клініка, діагностика та хірургічне лікування АКТГ-секретуючих аденом гіпофіза.

**Методи дослідження:** загально-клінічні, клініко-неврологічні та катамнестичний — для оцінки особливостей клінічних проявів АКТГ-секретуючих АГ до та після їх лікування; нейровізуалізуючі: мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку для визначення особливостей анатомічної будови пазухи клиноподібної кістки та топографо-анатомічних особливостей АКТГ-секретуючих АГ; радіоізотопні: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) для проведення диференційної діагностики між ХК та синдромом ектопічної секреції АКТГ; ендокринологічне та лабораторне обстеження пацієнтів — для визначення особливостей гормональних порушень при ХК та СН; морфологічні, в тому числі, імуногістохімічні



методи для визначення характеристик гістологічної будови АКТГ-секретуючих АГ; динамічний аналіз результатів застосованих хірургічних методик, статистичні методи аналізу — для оцінки достовірності отриманих результатів.

Під час виконання дисертаційного дослідження дотримані принципи біоетики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширено наукове уявлення щодо значення і послідовності застосування сучасних лабораторних та нейровізуалізуючих методів дослідження, яке забезпечує своєчасне виявлення АКТГ-секретуючих АГ, в тому числі мікроАГ.

Уточнено варіанти локалізації мікроаденом гіпофіза (мікроАГ) на основі власних спостережень особливостей їх мікрохірургічної та ендоскопічної анатомії.

Обґрунтовано покази до застосування мікрохірургічної та ендоскопічної методик для забезпечення тотального видалення АКТГ-секретуючих АГ на основі запропонованої схеми локалізації мікроАГ, аналізу особливостей застосування вказаних методик та ретроспективної оцінки отриманих результатів хірургічного лікування.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено оптимальний діагностичний комплекс, який включає проведення диференційної діагностики між ХК, синдромом Кушинга та синдромом ектопічної секреції АКТГ, що сприяє оптимізації вибору адекватного способу лікування та визначення термінів його проведення.

Обґрунтовано доцільність впровадження в поточну практику МРТ головного мозку з введенням  $\frac{1}{2}$  дози контрасту при підозрі на мікроАГ як методики, що оптимізує тривалість часу проведення обстеження та його інформативність.

Визначено критерій ефективності при оцінці результатів хірургічного лікування в найближчому післяопераційному періоді — зниження рівня АКТГ в плазмі крові  $\leq 20$  пг/мл. Обґрунтовано доцільність проведення ранніх

реоперацій при недосягненні вказаного рівня, а також розширення об'єму видалення АГ до аденогіпофізектомії, у випадку виявлення широкої інфільтрації пухлиною гіпофіза.

Доведено необхідність дотримання принципів мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування хворих на АКТГ-секретуючі АГ та надання допомоги таким пацієнтам тільки в умовах спеціалізованого стаціонару з можливістю їх комплексного ведення.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну роботу відділень трансфеноїдальної нейрохірургії з рентгеноопераційною ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та центру загальної нейрохірургії та нейросудинної патології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Спільно із науковим керівником — д.мед.н., професором, академіком НАН та НАМН України Зозулею Ю. П. сформульовано мету та завдання наукового дослідження, обговорені результати та узгоджені висновки. Особисто проведено аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук. Автором виконано обробку первинної медичної документації, проаналізовано результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень і лікування 92 пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ, з безпосередньою участю у хірургічних втручаннях (самостійне проведення та у якості асистента). Дисертантка самостійно провела статистичну обробку даних та узагальнила отримані результати, оформила ілюстративний матеріал, написала всі розділи дисертації, сформулювала практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були представлені на конференції нейрохірургів України (Судак, 2011), науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» в рамках V Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині — здоров'я нації» (Київ, 2014) та на конференції «Нові тенденції в нейрохірургії» з лекційним

курсом ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в рамках 24-ої міжнародної виставки «Охорона здоров'я» (Київ, 2015).

Апробація дисертації відбулася на засіданні вченої Ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» спільно з кафедрами нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, членами Української асоціації нейрохірургів 04 грудня 2015 року, протокол №20.

**Публікації.** Результати дисертації опубліковано в 9 наукових друкованих робіт, з яких 6 статей, з них 5 — у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі 3 — у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 1 — у періодичному виданні іноземної держави та 3 тез доповідей на з'їздах та конференціях.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота викладена на 173 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 41 рисунком, містить 17 таблиць. Список використаних літературних джерел містить 197 посилань, з них 67 — кирилицею, 130 — латиною.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Історичний аспект вивчення аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

Науковий і практичний інтерес для нейрохірургів представляють АКТГ-секретуючі АГ, результатом клінічних проявів яких є розвиток ХК та СН з відповідною клінічною симптоматикою гіперкортицизму або гіпокртицизму.

В основі вивчення ХК є геніальне припущення Г. Кушинга викладене на початку ХХ століття про прямий зв'язок гіперкортицизму центрального генезу з пухлиною гіпофіза. Було встановлено, що патогенез захворювання реалізується через гіперпродукцію пухлиною гіпофіза АКТГ з подальшою стимуляцією наднирникових залоз. В радянській літературі це захворювання було прийнято називати хворобою Іценко-Кушинга, віддаючи належне роботам невропатолога М. Іценко, який, втім, описав лише клінічну картину гіперкортицизму у 1924 році [13, 14, 17, 18, 26, 46, 47]. На нашу думку, слід дотримуватись загальноприйнятої світової термінології і називати патологічний стан, викликаний АКТГ-секретуючою пухлиною гіпофіза, ХК [94, 98, 120, 142, 186, 195].

Вивчення ХК має більш ніж 100-річну історію. В 1912 році Г. Кушинг розпочав вивчення проблеми гіперкортицизму на прикладі пацієнтки G. Minnie в 1932 році після вивчення ще 11 хворих вчений видає свою класичну наукову працю «назва», в якій викладено головний патогенетично обґрунтований шлях лікування ендогенного гіперкортицизму, викликаного АГ — трансфеноїдальне видалення пухлини [92, 93]. З цього часу описане захворювання названо PMF Bishop та HG Close хворобою Кушинга. В 1958 році D.H. Nelson описав феномен бурхливого росту АКТГ-секретуючої АГ, який розвивається після двобічної адреналектомії [79, 145, 155, 167]. Таким

чином, в сучасній літературі до клінічних форм АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза відносять ХК та СН.

## **1.2. Епідеміологія, етіологія та патогенез хвороби Кушинга і синдрому Нельсона**

ХК є важким нейроендокринним захворюванням, яке обумовлене АКТГ-секретуючою АГ. Надмірна секреція пухлиною гіпофіза АКТГ призводить до гіперфункції наднирникових залоз та відповідної клінічної картини гіперкортицизму.

Захворювання найчастіше розвивається у віці від 20 до 40 років, але зустрічається і в дітей та людей понад 50 років [94, 99, 120]. Жінки хворіють частіше ніж чоловіки, співвідношення складає від 3 : 1 до 8 : 1 [54, 66, 120]. Однак, для чоловіків характерний розвиток ХК у більш молодому віці, клінічно тяжчий перебіг захворювання, вищі рівні АКТГ та кортизолу, більша кількість АГ, які не виявляються при проведенні МРТ та гірші післяопераційні результати [16, 94, 95]. Захворюваність на ХК становить приблизно 2–3 нові випадки на 1 млн. населення на рік та біля 20–30 загальної кількості випадків на 1 млн. населення [94, 120]. ХК здебільшого вражає людей працездатного віку і значно скорочує тривалість життя. При тяжкій формі ХК без лікування тривалість життя не перевищує 5–7 років та призводить до чотириразово підвищеного ризику смерті від супутніх серцево-судинних захворювань, порушеного метаболізму глюкози, вираженої гіпокаліємії. Крім артеріальної гіпертензії і цукрового діабету, високий рівень кортизолу крові спричиняє також гіперліпідемію, коагулопатію, важкі трофічні розлади шкіри та її придатків, остеопороз з патологічними переломами, міопатію, психічні розлади, що приводять до виснаження життєво-важливих систем організму. Ефективне лікування знижує захворюваність та смертність до показників, еквівалентним загальній популяції [32, 44].

Питання етіології ХК на сьогоднішній час є дискутабельним. Існують 2 теорії знаходження первинного генетичного дефекту — гіпоталамічна та гіпофізарна [2, 12, 32]. Гіпоталамічна дисфункція підозрюється, коли клініка ХК поєднується з такими ендокринопатіями як затримка росту, гіпогонадізмом та гіпотиреоїдизмом. На користь першої теорії свідчить те, що АГ іноді не знаходяться під час хірургії або виявляють лише гіперплазію клітин гіпофіза, а також, іноді, випадки рецидивів пухлин гіпофіза після радикального видалення [12, 23]. Однак, відрізнити гіперплазію кортикотрофів (клітин передньої долі гіпофіза, які секретують АКТГ) від нормальної тканини гіпофіза буває вкрай складно. Теорія первинно гіпофізарного походження ХК видається більш вірогідною [2, 3, 32, 94]. Доказом останньої є високий рівень клініко-лабораторної ремісії (КЛР), який виявляється після тотального видалення АГ.

Біохімічно та гістологічно клітини аденом гіпофіза, що секретують АКТГ (АКТГ-секретуючих АГ) мають схожість з нормальними клітинами гіпофіза, тому розвиток пухлини пов'язують з генною мутацією або розладами в нормальній регуляції кортикотрофів [7, 21, 50]. Етіологія первинної пухлинної трансформації кортикотрофа включає в себе багато чинників: пригнічення генетичних та епігенетичних факторів супресії пухлин, порушення гормональної регуляції, порушення регуляції факторів росту [37, 40, 94].

АГ рідко піддаються впливу активаторів онкогенезу та рідко втрачають гени супресії пухлин. Для них не є характерними типові генні мутації не гіпофізарних новоутворень [21, 64, 73].

У 90% пухлин гіпофіза, включаючи АКТГ-секретуючі АГ, виявляється підвищена експресія гену пухлинної трансформації гіпофіза (PTTG1). Також для АКТГ-секретуючих аденом та карцином гіпофіза характерною є експресія p27 протеїну, p18 протеїну та циклічного Е протеїну. P27 та p18 регулюються MEN 1. Втрата функцій останнього призводить до порушень клітинної проліферації під впливом p27 та p18 [37, 87, 94, 108, 118]. Синдром

множинної ендокринної неоплазії (MEN1) характеризується схильністю до розвитку пухлин гіпофіза, гіперплазії паращитовидних залоз та пухлин підшлункової залози. Пацієнти з АГ складають 25–30% всіх пацієнтів з MEN1. За даними французько-бельгійського MEN1 дослідження 6 з 136 мали АКТГ-секретуючі пухлини гіпофіза. Однак, експресія MEN1 мікро-РНК є нормальною і для спорадичних АКТГ-секретуючих АГ. У більш рідких випадках, як при MEN так, при спорадичних виявляється CDKN1B/p27-мутація [3, 23, 39, 94].

Проліферація кортикотрофів та секреція АКТГ контролюються стимулюючими (кортиколіберин, вазопресин, фактор пригнічення лейкемії) та пригнічуючими (глюкокортикоїди, соматостатин) факторами. Потенційно у розвитку ХК можуть відігравати роль гени, які кодують білки цих регуляторних шляхів [28, 37, 94]. Основним фактором стимуляції є кортиколіберин. У хворих з кортиколіберин-секретуючими пухлинами виявляють гіперкортицизм та гіперплазію кортикотрофів, однак без виникнення пухлини гіпофіза [2, 12, 37, 120]. Рівень мікро-РНК кортиколіберину є значно вищим в АКТГ-секретуючій тканині пухлини ніж в здоровому гіпофізі, та вищим у макроаденомах (макроАГ) ніж у мікроАГ. Високі рівні кортиколіберину корелюють з рівнем Ki-67 [94, 120]. В АКТГ-секретуючих АГ також виявляється підвищення експресія рецепторів вазопресину типу 3 [37, 94]. Характерним для АКТГ-секретуючих АГ є часткова втрата чутливості до впливу кортикостероїдів, що може виявлятися на ранніх стадіях онкогенезу. Пригнічуючим фактором регуляції кортикотрофів є також соматостатин, який здійснює свій вплив через 5 типів мембрано-зв'язуючих рецепторів (SSTR 1-5) [64, 94]. Сигнали з цих рецепторів ведуть до зниження секреції АКТГ, проліферації клітин та можуть викликати апоптоз. Вказане стало підґрунтям до впровадження в практику пасереотиду, який в основному впливає на рецептори SST5 та стимулює коротко- та довготривалі ефекти аналогів соматостатину [28, 35, 36, 80].

На супресію онкогенезу АГ також здійснює вплив регулятор генів мікро-РНК. В деяких АКТГ-секретуючих пухлинах гіпофіза виявляли порушення функції мікро РНК -15а, -16, LET-7а. Рівні пригнічення цих РНК був прямо пропорційний з розмірами пухлин [2, 94, 102, 120].

Патогенетичною основою ХК є виникнення пухлини гіпофіза з кортикотрофів, які складають 10–20% від усіх клітин гіпофіза та знаходяться переважно у середньому та задньому відділі передньої долі гіпофіза (аденогіпофіза). Як було зазначено вище, первинною ланкою онтогенезу є зміна в механізмі контролю секреції АКТГ [2, 37, 94]. Внаслідок зниження дофамінової активності, що відповідає за інгібуючий вплив на секрецію кортиколиберину та підвищення рівня тонуусу серотонінергічної системи, порушується механізм регуляції функції системи гіпоталамус-гіпофіз-наднирники і добовий ритм секреції кортиколиберин — АКТГ- кортизол; перестає діяти принцип зворотного зв'язку з одночасним підвищенням рівня АКТГ і кортизолу; зникає реакція на стрес — підвищення рівня кортизолу під впливом інсулінової гіпоглікемії [32, 34, 94, 120]. Підвищена секреція кортиколиберину гіпоталамусом призводить до високих рівнів вироблення аденогіпофізом АКТГ, що в свою чергу призводить до підвищеної продукції кортизолу наднирниковими залозами. Дія в організмі надлишку кортизолу (основного кортикостероїду) полягає у прискоренні процесів дисиміляції та дезамінування амінокислот. Наслідком цих процесів є збільшення швидкості розпаду білків та уповільнення їх синтезу. Характерним симптомом ХК є м'язова слабкість, що пояснюється дистрофічними змінами м'язів і гіпокаліємією. Гіпокаліємічний алкалоз пов'язаний з дією глюкокортикоїдів на електролітний обмін [32, 37, 94]. Гормони сприяють затримці в організмі натрію і виведенню солей калію. У патогенезі артеріальної гіпертензії при ХК основну роль відіграють порушення центральних механізмів регуляції судинного тонуусу. Важливе значення також має гіперсекреція альдостерону (мінералокортикоїд клубочкової зони коринадирників). Порушення функції системи ренін-ангіотензин призводить до розвитку стійкої артеріальної



гіпертензії. Певну роль у патогенезі гіпертензії відіграє також потенціювання глюкокортикоїдами ефектів катехоламінів (адреналіну, норадреналіну) та серотоніну. У патогенезі остеопорозу при ХК велике значення має катаболічна дія глюкокортикоїдів на кісткову тканину. Руйнація білкових компонентів кістки та вторинна демінералізація зумовлюють розвиток остеопорозу і спонтанних патологічних переломів [55, 56, 108, 124]. Виведення великої кількості кальцію нирками викликає утворення каменів у нирках, вторинний пієлонефрит і ниркову недостатність [32, 37, 94, 108, 120]. У патогенезі стероїдного діабету велике значення має відносна недостатність інсуліну, інсулінорезистентність та підвищення рівня контрінсулярних гормонів [43, 94, 108].

СН є наслідком переважно патогенетично необґрунтованих адреналектомій з метою лікування ХК, коли сама причина захворювання, АКТГ-секретуюча АГ, не видаляється, а видаляються лише залози на функцію яких впливає АКТГ (наднирники). На жаль і на сьогоднішній день в Україні видалення обох наднирників виконується часто, як перший етап лікування ХК [10, 19, 20]. Сам феномен розвитку СН характерний власне для АКТГ-секретуючих АГ, які, хоча і є доброякісними новоутвореннями, але відзначаються більшою інвазивністю ніж інші пухлини гіпофіза. Найбільшу групу ризику розвитку СН після видалення обох наднирникових залоз складають жінки 30–35 років. Частота виникнення СН становить від 8 до 42% за даними найбільших світових серій. У дітей, за даними літератури, СН після проведення адреналектомій реєструється частіше — від 25 до 66%. Вирогідність виявлення СН збільшується при тривалому спостереженні хворих (від 2 до 5 років). Цей факт вказує на те, що існує велика різноманітність АКТГ-секретуючих АГ від невеликих і повільно зростаючих пухлин до тих, які є більш агресивними і клінічно проявляють себе раніше.

Молекулярний механізм такої варіабельності на даному етапі вивчається. Найчастіше СН розвивається у період від 1 до 4 років біля двобічної адреналектомії, тому він вважається ятрогенним захворюванням.

Науково обґрунтованим визнається патогенез СН, який базується на порушенні в системі зворотного зв'язку між кортизоном в сироватці крові, гіпофізом та гіпоталамусом, оскільки відсутні органи-мішені для АКТГ — наднирники. СН може розвиватися навіть на фоні проведення замісної терапії препаратами гідрокортизону.

Здебільшого АКТГ-секретируючі пухлини гіпофіза є доброякісними і становлять 10–15% від усіх АГ [1, 3, 6–8, 11]. Карциноми гіпофіза виявляються рідко (0,1–0,2% від усіх пухлин гіпофіза) та характеризуються наявністю метастазів [2, 94]. Цікавим є факт, що АКТГ-секретируючі карциноми складають 40% від усіх карцином гіпофіза і значно частіше виявляються при СН [2, 94, 168, 173].

### **1.3. Особливості клінічних проявів хвороби Кушинга та синдрому Нельсона**

Не зважаючи на єдиний морфологічний субстрат ХК та СН, АКТГ-секретируючу АГ, клінічна картина вказаних захворювань принципово відрізняється. При ХК має місце гіперкортицизм, тоді як при СН — гіпокортицизм.

Основними клінічними проявами ХК є диспластичне ожиріння «павукоподібне», поява стрій, гіперпігментація шкіри в місцях природніх складок, симптоматична артеріальна гіпертензія, витончення шкіри, набряки нижніх кінцівок, проксимальна м'язова атрофія, алопеція, схильність до крововиливів на шкірі, статеві розлади, остеопороз, цукровий діабет, вторинний імунодефіцит, загальна слабкість та знижена працездатність, прогресуючі порушення з боку серцево-судинної та легеневої систем, психічні розлади [2, 12, 32, 37, 94, 120]. ХК має характерну послідовність розвитку клінічних симптомів. Ранніми ознаками захворювання є періодичне або відразу стійке підвищення артеріального тиску (АТ), диспластичне ожиріння, яке характеризується переважним відкладанням жиру в ділянці

обличчя, плечового поясу, над сьомим шийним хребцем (формування клімактеричного пагорбка), передньої черевної стінки на фоні схудненням верхніх і нижніх кінцівок за рахунок проксимальної міотрофії) та порушення з боку статеві системи: у жінок — розлади менструального циклу (від олігодисменореї до стійкої аменореї галакторея, зниження лібідо; у чоловіків зниження лібідо та потенції. Пізніше у хворих спостерігається виражена гіперемія та набряклість обличчя з формуванням типового для ХК «місяцеподібного» обличчя [120]. Шкіра стає сухою та витонченою, тургор її знижується, з'являються характерні широкі, синюшно-багряні або фіолетові стрії, що локалізуються на тулубі (нижні відділи живота, поперекова ділянка, під пахвами) та кінцівках (частіше на стегнах та плечах), гіперпигментація шкіри в місцях природних складок, потемніння слизових оболонок. У жінок виявляється різного ступеня гірсутизм, у обох статей виникає алопеція. Часто відмічається схильність до поганого загоєння ран, а також до грибкових уражень нігтьових пластин. На шкірі виявляються висипання по типу «*acne vulgaris*». Остеопороз зазвичай виявляється на більш пізніх стадіях захворювання і характеризується швидким розвитком з вираженим больовим синдромом (особливо при ураженні хребців) та патологічними переломами кісток, що виникають, як при найменшому навантаженні на кінцівки, так і спонтанно (ребра, хребці) [2, 54, 55, 94, 120].

Важливим інвалідизуючим фактором є розвиток на фоні швидко прогресуючої АГ недостатності кровообігу та серцево-судинних порушень навіть у пацієнтів молодого віку (до 35 років), а також поглиблення порушень вуглеводного обміну від порушень толерантності до глюкози до виникнення цукрового діабету другого типу, який при ХК часто потребує інсулінотерапії, а не лише застосування пероральних препаратів, які знижують рівень глюкози в крові [27, 32, 37]. Крім того, при швидкому прогресуванні ХК та у випадку її тяжкого перебігу у пацієнтів виникають ускладнення, пов'язані з поглибленням вторинного імунодефіциту:

пневмонії, пієлонефрит, поширені грибкові ураження, вторинні шкірні інфекції та інфекції слизових оболонок [2, 12, 37, 120].

Клінічна картина ХК доповнюється вираженим астено-депресивним синдромом, емоційною лабільністю, різкою загальною слабкістю, головним болем, який частіше пов'язаний з нестабільністю АТ, але також може носити діафрагмальний характер при збільшенні розмірів пухлини [66, 67, 87, 163]. У випадку, якщо АКТГ-секретуючі АГ досягають розмірів макроАГ, можуть виявлятися вогнищеві симптоми: зниження гостроти зору при супраселярному поширенні, окорухові розлади при параселярному поширенні (особливо у поєднанні з гіпофізарною апоплексією (ГА)), рухові розлади при ретроселярному поширенні АГ [6, 41, 62, 115].

Основними клінічними проявами СН є потемніння шкіри до бронзового або темно-фіолетового кольору, гіперпігментація слизових оболонок, схуднення, виражена м'язова атрофія, зниження АТ, хронічна втома та зниження працездатності [33, 94, 120, 144]. При СН гіперпігментація шкіри та слизових оболонок є більш вираженою ніж при ХК внаслідок підвищеної секреції кортикотрофами проопіомеланокортину, який є попередником, як для АКТГ, так і для меланоцитстимулюючого гормону [2, 94]. Схуднення пацієнтів та схильність їх до артеріальної гіпотензії обумовлені хронічною наднирничковою недостатністю. При некомпенсованих формах СН розвиваються так звані аддісонові кризи: різке зниження АТ аж до колапсу, втрата свідомості, різкі болі в попереку та животі, озноб, блювання, діарея [2, 33, 43]. При СН частіше виявляється ГА з відповідною клінічною симптоматикою (цефалічний синдром, нудота, блювання, окорухові розлади), а також вогнищева мозкова симптоматика, оскільки пухлини гіпофіза при СН переважно є макроаАГ та поводять себе об'ємно, щодо оточуючих їх мозкових структур [2, 38, 67].

#### **1.4. Лабораторна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

Серед лабораторних методів дослідження найбільш інформативним для підтвердження діагнозу АКТГ-секретуючої АГ є вимірювання в крові рівня базального АКТГ і кортизолу. В здоровому організмі існує зворотній зв'язок між рівнем кортизолу та АКТГ: високі рівні кортизолу пригнічують секрецію АКТГ клітинами гіпофіза, і навпаки, при недостатності кортизолу вироблення АКТГ підвищується [3, 37]. При виникненні АКТГ-секретуючої АГ функціонування механізму зворотного зв'язку значно знижується і рівень АКТГ постійно є високим або по верхній межі норми. Також відсутні циркадні ритми вироблення АКТГ, отже, інформативність аналізу не залежить від часу забору крові. АКТГ є чутливим до стресу гормоном тому проводити аналіз необхідно, коли пацієнт знаходиться у стані емоційного і фізичного спокою не менше 12 годин. Для діагностики рівня АКТГ використовується імунорадіометричний метод. Кров пацієнта виливається у попередньо охолоджено пробірку, яку розміщують в контейнері з льодом. Плазма потім швидко відсепарується та заморожується для запобігання деградації АКТГ протеазами крові. Різні лабораторії мають відмінні показники верхньої межі норми АКТГ, але у більшості пацієнтів з пухлиною гіпофіза цей рівень перевищує 52 пг/мл, при чому при СН показники АКТГ вище, ніж при ХК (50–150 пг/мл та 200–1500 пг/мл відповідно). Вимірювання АКТГ проводиться мінімум двічі протягом періоду встановлення діагнозу [2, 3, 37, 120]. Для діагностики ХК проводиться також визначення рівня кортизолу в крові (норма 9–23 мкг/л або 260–720 нмоль/л) та вільного добового кортизолу в сечі (10–100 мкг/24год). При СН рівні кортизолу крові зазвичай низькі, оскільки у пацієнтів виявляється хронічна наднирникова недостатність. Навіть при адекватній замісній терапії в більшості випадків рівень кортизолу не перевищує нижньої межі норми [33, 37, 94]. Ще одним важливим лабораторним показником для ХК є гіпокаліємія, яка часто

поєднується з дуже високими цифрами вільного кортизолу сечі [2, 3]. Це пов'язано з дією ниркової 11-бета гідроксистероїддегідрогеназою типу 2, яка знижує перетворення кортизолу в кортизон, результатом чого є зростання мінералокортикоїдної активності [66, 67, 94].

Допоміжними діагностичними тестами, особливо при проведенні диференційної діагностики АКТГ-секретуючої АГ з іншими варіантами ендогенного гіперкортицизму є велика і мала дексаметазонові проби. Суть методу полягає в тому, що у пацієнтів з пухлиною гіпофіза залишається незначна чутливість до зворотного впливу глюкокортикоїдів, хоча дози останніх мають бути значно вище за необхідні в умовах нормального функціонування механізму зворотного зв'язку [24, 69, 75, 94]. При великій дексаметазоновій пробі запровадженій Г. Ліддлом вимірюється рівень 17 гідроксистероїдів в сечі протягом 6 днів: 2 дні без прийому препаратів, 2 дні з прийомом 2 мг дексаметазону на добу в чотири прийоми та 2 дні з прийомом 8 мг на добу (2 мг кожні 6 годин). Зниження рівнів 17-гідроксистероїдів в сечі більше ніж на 50% у порівнянні з базальним рівнем є характерною для ХК. Менші рівні зниження вказують на наявність захворювання наднирників або синдрому ектопічної секреції АКТГ [69, 75, 108, 120].

Вказаний вище метод діагностики не є достатньо комфортним для пацієнтів, тому частіше використовується мала дексаметазонова проба. Рівень кортизолу крові визначають зранку, перед та після прийому одноразової дози дексаметазону 8 мг між 23:00 і 00:00. Характерним для ХК є зниження рівня кортизолу на 68% або більше. Інформативність дексаметазонових проб для діагностики ХК за даними літератури становить від 67–81% [2, 75, 108, 120]. На результати обстеження впливають індивідуальні особливості метаболізму дексаметазону, а також прийом медикаментів, які знижують або блокують печінковий кліренс. Тому дексаметазонові проби необхідно проводити 2–3 рази [2, 66, 108, 120].

Додатково використовують також визначення кортизолу в слині та проведення стимуляційного тесту з кортиколіберином або десмопресином. У хворих з пухлиною гіпофіза рівень АКТГ та кортизолу збільшується на 35–50% у відповідь на введення кортиколіберину або десмопресину [94, 108, 120].

### **1.5. Інструментальна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

Рентгенографія черепа (РГЧ) на сьогоднішній день має історичне значення. За даними рентгенограм можна виявити збільшення розмірів турецького сідла (ТС), появу другого контуру його дна, витончення спинки. Але, оскільки більшість АКТГ-секретуючих АГ не виходять за межі ТС, рентгенологічні зміни не виявляються [12, 94].

За даними аксіальної комп'ютерної томографії голови мікроАГ та ендоселярні АГ візуалізуються вкрай рідко, тому цей метод діагностики є інформативним тільки для виявлення пухлин більшого розміру, що переважно має значення для СН [15, 25, 42]. На сучасних 64-зрізових МСКТ при проведенні дослідження з внутрішньовенним введенням контрасту можливість виявлення мікроновоутворень гіпофіза досягає 70–80%. Такий діагностики є альтернативним для пацієнтів, у яких виявлено протипокази для проведення МРТ головного мозку (ГМ). МСКТ є інформативним методом для визначення типу будови основної пазухи та вивчення анатомічних особливостей розташування крипт в ній. Також за даними комп'ютерної томографії (КТ) виявляються геморагічно зміни в пухлині та відкладання вапна в ній [94, 136]. В післяопераційному періоді МСКТ використовується для виявлення можливих ускладнень — крововиливів в місці оперативного втручання, пневмоцефалії, гідроцефалії [2, 12, 94].

Історично, МРТ діагностика АГ розвивалася від нативного МРТ дослідження ГМ без контрасту наприкінці 80-х років до запровадження в

практику МРТ з внутрішньовенним введенням контрасту на початку 90-х років ХХ століття [94]. Первинно МРТ відіграло додаткову роль до КТ [94, 147]. На МРТ знімках краще виявлялися новоутворення гіпофіза, тоді як КТ залишалася більш інформативним методом для візуалізації змін кісток основи черепа, виявлення крововиливів та кальцинатів в пухлині [77, 94]. З початку 90-х років і по теперішній час, враховуючи широке впровадження в практику різноманітних режимів проведення МРТ, цей метод вважається золотим стандартом для діагностики пухлин гіпофіза [12, 77, 78, 94, 100, 120, 160].

Враховуючи те, що більша частина АКТГ-секретуючих АГ є мікроновоутвореннями, тобто розмір пухлини не перевищує 10 мм, для отримання детальнішої інформації проводиться не тільки оглядове МРТ ГМ, а також і прицільна МРТ гіпофіза в режимі градієнтного ехо [94, 146, 157]. Цей режим при товщині зрізів в 1 мм на 30% підвищує вірогідність виявлення мікроАГ ніж режим звичайного спин-ехо [94, 147, 157, 159]. Однак, такий високоінформативний режим використовується лише на невеликій кількості томографів [157, 159]. Інформативність звичайного МРТ, навіть з товщиною зрізів у 3 мм, для мікроАГ не перевищує 50–75%, що і обумовлює достатньо велику кількість МР-негативних досліджень [94, 128, 129, 131]. На знімках без введення контрасту в T1 режимі АГ, переважно, виявляються як ізоінтенсивні до тканини нормального гіпофіза новоутворення (окрім випадків, коли в пухлині наявні крововиливи) [101, 158, 159]. Також оцінюються непрямі ознаки наявності пухлини гіпофіза: латералізація стебла гіпофіза у бік протилежній АГ, зміна форми гіпофіза, збільшення розмірів ТС. Для АКТГ-секретуючих АГ, враховуючи те, що переважна їх чисельність представлена мікроАГ, більш інформативним для діагностики є T2 режим, на якому пухлини візуалізуються як дещо гіперінтенсивні новоутворення [147, 157, 159]. Справжнім проривом для діагностики мікроАГ було запровадження в рутинну практику МРТ з внутрішньовенним введенням контрасту [114, 120, 159]. Для цього методу



використовується гадолініум з розрахунку 0,2 мл/1 кг маси тіла [94, 147, 157, 159]. В переважній більшості випадків мікроАГ виявляються як дефект накопичення гадолініума на фоні більш законтрастованої тканини нормального гіпофіза [91, 94]. У випадку макроАГ, тканина пухлини, зазвичай, візуалізується як відокремлене від гіпофіза новоутворення, яке менше накопичує контраст [30]. Обстеження з гадолініумом також дає більше можливостей оцінити ступінь інвазії аденомою печеристої пазухи (ПП) [30, 147, 157].

У випадках, коли звичайне МРТ з контрастом не дає змогу виявити АКТГ-секретуючу мікроАГ використовується проведення динамічного МРТ дослідження гіпофіза, а також методика введення  $\frac{1}{2}$  контрасту. Динамічна МРТ з побудовою кривої вимивання контрасту з'явилася як нова методика в середині 90-х років [157, 159]. Е. Міку та ін. були першими, хто використав цю методику для діагностики макроАГ [79]. Потім М. Sakomoto та співавтори запровадили цю методику для діагностики як мікроАГ так і макроАГ гіпофіза [91]. Під час проведення динамічного МРТ дослідження гіпофіза за кожні 20–30 секунд під час введення контрасту отримується від 7 до 10 зображень. В першу чергу, приблизно на 20 секунді, накопичення контрасту виявляється у стеблі гіпофіза та задній долі. Далі контраст накопичується в передній долі гіпофіза від місця з'єднання його зі стеблом до периферичних відділів аденогіпофіза впродовж 80 секунд після введення контрасту. Пік накопичення контрасту в АГ спостерігається від 60 до 200 секунди, зазвичай після повного накопичення контрасту нормальним гіпофізом [79, 91, 157]. Однак, W.T. Yuh та співавтори, спостерігали у своїх дослідженнях випадки більш раннього накопичення контрасту аденомою ніж передньою долею гіпофіза. Це характерне для АГ, які мають пряме кровопостачання подібне до кровопостачання задньої долі гіпофіза [96]. За дослідженнями N. Hayashi та співавторів найвиразніший контраст між нормальним гіпофізом та аденомою спостерігається від 4-го до 8-го зображення, які виникають між 145 та 300 секундами від введення

гадолініума [91]. Показники первинного накопичення контрасту та максимального накопичення контрасту нормальним гіпофізом спостерігаються між 24 і 119 та 72 і 180 секундами відповідно (середній показник становить 43 та 111 секунд відповідно). Для мікроАГ показники первинного накопичення контрасту та максимального накопичення контрасту спостерігаються між 52 і 228 та 90 і 256 секундами відповідно (середній показник становить 105 та 188 секунд відповідно). Найкраще різниця між нормальним гіпофізом та аденомою спостерігається на 93 секунді [91, 96].

Методика МРТ з введенням  $\frac{1}{2}$  дози контрасту в T1 режимі була запроваджена в Німеччині у 2000 роках [147]. Суть методики полягає у тому, що мікроАГ розмірами до 4 мм погано візуалізуються на фоні законтрастованого гіпофіза при введенні цілої дози контрасту. При використанні половини дози гадолініума законтрастований гіпофіз виглядає менш яскраво, що дає змогу візуалізувати мікроАГ розмірами 2 мм.

Незважаючи на сучасні можливості діагностики біля 10% АКТГ-секретуючих АГ не виявляються за даними МРТ. В таких випадках для діагностики АГ та проведення диференційної діагностики з синдромом ектопічної секреції АКТГ використовується забір крові з нижнього каменистого синуса, ОФЕКТ з введенням радіофармпрепарату (РФП) туморотропним  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом та проведення МСКТ органів грудної, черевної порожнини та малого тазу (МСКТ-онкоскринінгу).

Забір крові з нижнього каменистого синуса дозволяє виявити сторону локалізації в гіпофіза АКТГ-секретуючої пухлини з вірогідністю 89–94% [2, 120], а також, за даними багатьох авторів, вважається золотим стандартом для проведення диференційної діагностики [120, 166, 179]. Методика полягає у встановленні катетеру у стегнову чи яремну вену та подальшому проведенні його під рентген-контролем до нижнього каменистого синуса, який є венозним дренажем для гіпофіза. Положення катетеру та особливості венозної анатомії мають визначатися за допомогою ангіографії протягом

усієї процедури. Зразки крові отримують до, та на 3, 5 і 10 хвилині після внутрішньовенного введення препаратів кортиколіберину (100 мг або 1 мг/кг) та визначають рівень зниження АКТГ [120]. Для ХК характерно більше зниження показників АКТГ в нижньому каменистому синусі у порівнянні з периферичними рівнями. Практично у всіх центрах для інтерпретації результатів дослідження використовується критерій Олдфільда (Oldfield's initial criteria) з підрахунком співвідношення рівня АКТГ в каменистому синусі та периферичним рівнем АКТГ. Співвідношення більше 1:2 до введення препаратів кортиколіберину, або більше 1 : 3 після підтверджує діагноз ХК [79, 120]. Більшість пацієнтів з ектопічними пухлинами, які секретують АКТГ мають співвідношення менше 1 : 2 [120]. Однак, таке високоінформативне дослідження має ризик розвитку серйозних ускладнень 0,2–0,5%, а саме — виникнення кровотечі під час проведення процедури, формування артеріовенозних фістул, порушення функції відвідного нерва, ураження стовбуру мозку.

В сучасній діагностиці АКТГ-секретуючих АГ та виявленні ектопічних пухлин, що секретують АКТГ важливу роль відіграє ОФЕКТ з введенням туморотропного  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротиду. Методика основана на експресії АКТГ-секретуючими пухлинами рецепторів соматостатину. АКТГ-секретуючі АГ виявляються як вогнища гіперфіксації РФП в ТС. При клінічній апробації  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротиду встановлено, що чутливість, специфічність та точність метода в діагностиці пухлин, що мають рецептори до соматостатину склали відповідно 82,6, 100 та 87,5% [31, 35]. Цей РФП має високу діагностичну цінність для виявлення як АГ, так і ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин.

У випадку, коли у хворого підозрюється синдром ектопічної секреції АКТГ, проте, пухлина на ОФЕКТ не виявляється або за технічних причин сцинтиграфію провести неможливо виконується МСКТ онкоскринінг [31].

## **1.6. Диференційна діагностика хвороби Кушинга та синдрому Нельсона**

Диференціювати ХК необхідно з синдромом Кушинга, синдромом ектопічної секреції АКТГ та псевдокушингоїдним синдромом.

У випадку синдрому Кушинга гіперкортицизм може бути як ендогенним так і екзогенним [37, 48]. Ендогенний гіперкортицизм найчастіше обумовлений аденомою наднирників (>50%) або адренокарциномою наднирників (<50%). Рідше зустрічається мікро- або макронодулярна гіперплазія наднирникових залоз [12]. Пухлини та гіперплазія наднирників діагностуються за допомогою ультразвукового обстеження (УЗО) або МСКТ органів черевної порожнини. Одним з прикладів рідкої форми ендогенного гіперкортицизму, що спостерігається в молодому віці є так звані «сімейні» форми, що характеризуються вузловою дисплазією надниркових залоз і зниженням секреції АКТГ [12, 120]. До основних проявів захворювання відносять остеопороз, низькорослість, уповільнення статевого розвитку, відставання кісткового віку від фактичного. При дослідженні функції системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози виявляється високий рівень кортизолу в плазмі упродовж доби та зниження рівня АКТГ, відсутність реакції кори надниркових залоз на введення препаратів АКТГ і дексаметазону, що вказує на автономність секреції гормонів корою надниркових залоз. Вважають, що ця форма синдрому пов'язана з генетичним дефектом [37]. Екзогенний гіперкортицизм розвивається при надмірну потраплянням глюкокортикоїдних гормонів (гідрокортизон, преднізолон) в організм. Найчастіше така ситуація розвивається при тривалому лікуванні аутоімунних захворювань (ревматоїдний артрит, червоний вовчак, розсіяний склероз, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Крона, дифузні форми псоріазу, міокардіти), а також при тривалій замісній гормональній терапії, наприклад, при пухлинах, що

проростають область третього шлуночка, викликаючи гіпопітуїтарні розлади [2, 32].

Синдром ектопічної секреції АКТГ зустрічається близько у 11% хворих з АКТГ-залежним гіперкортицизмом [98]. Переважна більшість ектопічних пухлин (пухлин APUD-системи) представлена чотирма різними нозологічними формами: дрібноклітинна карцинома легень (50%), пухлина з острівкових клітин підшлункової залози (10%), феохромоцитома (3%) та карциноїди (15%) [12, 98]. Карциноїди найчастіше розвиваються в легенях та тимусі і досить рідко в шлунково-кишковому тракті. В сучасних літературних джерелах описано біля 80 випадків карциноїдів бронхів та тимусу і лише один випадок карциноїда тонкого кишківника [67]. Для АКТГ-секретуючих пухлини APUD-системи характерною є експресія гену проопіомеланокортину, що призводить до значно вищих рівнів АКТГ ніж при ХК.

Псевдокушингоїдний синдром може спостерігатися при ожирінні, синдромі полікістозних яєчників, алкоголізмі, в період статевого дозрівання, під час вагітності. Ожиріння з розвитком псевдокушингоїдного синдрому найчастіше зустрічається у дорослих. При значному збільшенні маси тіла, особливо якщо це поєднується з розвитком повної клінічної картини метаболічного синдрому, як і при ХК у пацієнтів спостерігається артеріальна гіпертензія, порушення вуглеводного обміну, поява стрій, набряклість і гіперемія обличчя [32, 37]. Проте, в таких випадках відкладання жиру на тулубі носить більш рівномірний характер, а не «павукоподібний» як при ХК. Також не розвивається остеопороз та вторинний імунodefіцит. Вирішальне ж значення при встановленні диференційного діагнозу має визначення функції кори надниркових залоз. При ожирінні у хворих підвищується добова швидкість секреції кортизолу в 1,5–2 рази у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла [3, 66]. Гіперкортицизм при ожирінні називають ще реактивним, оскільки у разі зниження маси тіла функція надниркових залоз нормалізується [3, 67].

У жінок ХК потрібно диференціювати з синдромом полікістозних яєчників, при якому також спостерігається збільшення маси тіла, порушення менструального циклу, гірсутизм, алопеція, схильність висип на обличчі, грудях та спині по типу акне. Однак, для синдрому полікістозних яєчників не характерною є артеріальна гіпертензія, поява широких фіолетових «кушингоїдних» стрій та «місяцеподібна» форма обличчя з гіперемією [2, 66]. Для проведення диференційної діагностики важливим є виявлення класичної для синдрому полікістозних яєчників клініко-інструментальної тріади: порушення менструального, гіперандрогенія та інструментальна (ультразвукова) верифікація овариального полікістоза [67].

В період статевого дозрівання ХК необхідно диференціювати пубертатним диспітуїтаризмом, який розвивається внаслідок дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи. Для цього стану характерне рівномірне ожиріння, рожеві, тонкі стрії, артеріальна гіпертензія (найчастіше транзиторна). При захворюванні відсутні зміни кісткової структури, диференціювання та ріст скелета прискорені [37]. Для проведення диференціальної діагностики важливо брати до уваги характерні для пубертатного диспітуїтаризму лабораторні симптоми: спостерігається нормальна чи незначно підвищена швидкість секреції кортизолу, відсутність підвищення у сечі вмісту кортизолу та зниження 17-оксикетостероїдів після введення малих доз дексаметазону (8 мг препарату впродовж 2 діб) [37, 67].

При хронічному алкоголізмі розвивається так званий несправжній гіперкортицизм з клінічними проявами схожими на ХК («павукоподібне» ожиріння, набряки обличчя, артеріальна гіпертензія, зниження імунітету). Виникнення гіперкортицизму у при хронічному алкоголізмі пов'язують з порушенням функції печінки і зміненим метаболізмом гормонів [66]. Відмова від алкоголю інколи супроводжується зменшенням симптомів гіперкортицизму [3].

СН клінічно проявляє схожість з хворобою Аддісона, при якій хронічна надниркова недостатність є наслідком первинного ушкодження більш ніж

90% клітин коркового шару наднирників, внаслідок чого виникає значний дефіцит глюкокортикоїдних (та/або мінералокортикоїдних) гормонів у крові хворих [3, 32, 66, 67]. Однак, оскільки СН розвивається виключно після двобічної адреналектомії, виконаної з метою лікування ХК, то після збору анамнезу диференціальна діагностика не проводиться.

### **1.7. Лікування аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

Основним методом лікування АКТГ-секретуючих АГ беззаперечно є хірургічний, який полягає у видаленні пухлини гіпофіза, а при необхідності і повної аденогіпофізектомії [174, 176, 185, 189]. Першу трансназальну операцію для видалення АГ виконав Н. Schloffer у 1906 році: розріз було зроблено таким чином, що весь ніс відвертався вправо, видалялася вся носова перетинка (НП) та носові раковини [94, 149]. У 1907 році подібну операцію провів Anton von Eiselsberg, але ніс було відвернуто вниз [94]. У 1909 році Г. Кушинг виконав першу трансфеноїдальну операцію у хворого з акромегалією. Доступ проводився під відвернутою верхньою губою і був більш косметичним ніж у попередників Кушинга. Трансназальні операції у вигляді, подібному до сучасного, почали виконуватися у 1910 році О. Hirsch [94, 119], однак прицільне освітлення та мікроскоп вперше використалися лише після впровадження в хірургію нових технологій у 1956 році G. Guiot [94]. В подальшому метод трансназального-трансфеноїдального видалення пухлин гіпофіза удосконалювався його учнем I. Hardy [65, 121—123]. В більшості клінік, в яких проводяться мікрохірургічні трансназальні операції, протягом останніх 50 років основним є односторонній трансназальний-трансфеноїдальний доступ [1, 2, 60, 61, 65, 71, 74, 94].

На сьогоднішній день, окрім мікрохірургічного видалення пухлин гіпофіза та іншої селярної патології все більшого розвитку набуває ендоскопічний трансназальний доступ [2, 60, 63, 90, 103, 104, 117]. Навіть

при операції з приводу мікроАГ ендоскопічне видалення має низку своїх переваг, особливо при проростанні пухлиною ПП, або локалізації АГ у задніх відділах аденогіпофіза. Паралельно з розвитком ендоскопічної методики, яка підвищує радикальність видалення АГ, удосконалюються способи пластики при закритті джерел інтраопераційної ліквореї [70, 111, 125, 130]. Це має особливо важливе значення для пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ, оскільки вони є групою ризику для розвитку менінгіту через вторинний імунодефіцит [57, 107].

Після проведення операції важливим є визначення рівня АКТГ та кортизолу в крові протягом перших 7 днів. Однак, в літературних джерелах не наводяться чіткі критерії оцінки хірургічного лікування за показниками АКТГ, а відповідні показники кортизолу не є уніфікованими [94, 97, 150, 192]. Багато авторів, втім, крім післяопераційних рівні кортизолу, орієнтуються також на зниження АГ в найближчому післяопераційному періоді, особливо, у випадку колапсів, що вважається прогностично сприятливим фактором [51, 97, 110, 181]. При відсутності зниження рівня гормону багатьма авторами рекомендується проведення реоперацій, які, втім, не були впроваджені в нейрохірургічну практику в нашій країні. Відкладені терміни проведення реоперації на сьогоднішній день визнані не виправданими, оскільки формування післяопераційних рубців значно утруднює маніпуляції на пухлині та підвищує ризик післяопераційної назальної ліквореї, а, у випадку, проведення після першої операції радіологічного лікування, при повторному хірургічному втручанні також знижується надійність пластики дефекту супраселлярних цистерн [49, 59].

Не зважаючи на те, яким методом було проведено видалення АГ, головним критерієм є не тільки оцінка негайних результатів лікування та рівня хірургічних ускладнень, а і тривала ендокринна ефективність проведених втручань, тобто реальний рівень рецидивування хвороби [180, 181, 184]. Нами було вдалося проаналізовано найбільші хірургічні серії при ХК (табл. 1.7.1).



**Найбільші хірургічні серії лікування ХК, опубліковані в світовій літературі. Аналіз ремісій та рецидивів**

| Серія                              | Кількість хворих | Мікро-аденоми (%) | Частота ремісій (%) | Частота рецидивів (%) | Середня тривалість спостереження (роки) |
|------------------------------------|------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|---|
| Mampalam E. et al, 1988            | 216              | немає даних       | 79                  | 5                     | 3,9                                     |
| Fahlbusch R. et al, 1986           | 101              | 95                | 74                  | 7                     | 3,9                                     |
| Nakane T. et al, 1987              | 100              | 83                | 86                  | 9                     | 3,2                                     |
| Robert F. & Hardy J., 1991         | 78               | немає даних       | 77                  | 8                     | 6,4                                     |
| Guilhaume et al. 1988              | 60               | 94                | 70                  | 14                    | 2                                       |
| Ram A.F. et al. 1994               | 222              | немає даних       | 87                  | немає даних           | немає даних                             |
| European survey, 1995              | 688              | 80                | 76                  | 12,7                  | 3,9                                     |
| Semple P.L. & Laws E. R. Jr., 1999 | 105              | 100               | 89                  | немає даних           | немає даних                             |
| Shimon I., 2002                    | 82               | 96                | 78                  | 5                     | 4,2                                     |

Якщо АКТГ-секретуюча пухлина чітко відмежована від аденогіпофіза, то основною метою операції є її видалення разом з гістологічною псевдокапсулою, яка при проведенні операції є хірургічною капсулою, при

збереженні нормального гіпофіза [138, 148]. Проте, коли пухлина не має чітких контурів і викликає інфільтрацію гіпофіза виправданим є часткове або повне видалення передньої долі гіпофіза [184]. Це обумовлене значним інвалідизуючим впливом ХК на організм людини у порівнянні навіть з гіпопітуїтаризмом, який виникає після аденогіпофізектомії [169, 184]. Крім того, при проведенні часткової аденогіпофізектомії, функція збереженої частини залози у більшості пацієнтів відновлюється протягом 2 років після хірургічного втручання [76, 94].

У випадках неефективного хірургічного лікування (найчастіше при неможливості видалення аденоми з ПП) проводиться опромінення резидуальних елементів пухлини (радіотерапію чи радіохірургію). В найбільших серіях пацієнтів, яким було проведено вторинне опромінення після невдалої хірургії, рівень ремісії складав 53–83%, а частота рецидивів була 0–17% [83, 85, 143, 156]. Ефективність опромінення, як первинного лікування, не перевищувала 35–40% [81, 105]. На даний час, променева терапія вважається ефективним методом вторинного лікування в випадках невдалої хірургії для пацієнтів з ХК [153, 165, 170]. Як захід первинного лікування радіохірургія або опромінення гіпофіза («pituitary irradiation» в іноземній літературі) можуть бути використані тільки у пацієнтів з високим ризиком хірургічного втручання під загальним знеболенням [133, 143]. Для СН навіть поєднання хірургічного лікування та радіохірургії в післяопераційному періоді не забезпечує настання КЛР і є ефективним за даними різних авторів у 37–58% хворих [164, 188, 191, 194]. Крім того, необхідно пам'ятати про такі ускладнення радіохірургічного, як гіпопітуїтаризм, який може бути більш виражений і тривалий ніж після операції, а також можливі ускладнення з боку зорових та ококорухових нервів [112, 113, 182, 183].

Консервативне медикаментозне лікування АКТГ-секретуючих АГ є найбільш дискутабельним. За даними сучасних літературних джерел виділяється 6 груп препаратів (табл. 1.7.2).

**Препарати медикаментозної терапії хвороби Кушинга  
(дані по R.A. Felders [94]), et al.)**

| Препарат<br>(назва латиною) | Механізм дії   | Особливості застосування  |
|-----------------------------|--|---|
| Ketoconazole                | інгібітор синтезу стероїдів                            | антимікотичний засіб  |
| Metyrapone                  | інгібітор 1-бета-гідроксилази (дезоксикортикостерона)  | діагностичний засіб для оцінки гіпоталамо-гіпофізарної АКТГ активності  |
| Mitotane                    | інгібітор синтезу стероїдів (стероїдогенезу)           | застосовують в основному при карциномі наднирників  |
| Etomidate                   | інгібітор 11-бета-гідроксилази (дезоксикортикостерона) | анестетик загальної дії, препарат для анестезії   |
| Cabergoline                 | агоніст D2 дофамінових рецепторів                      | лікування гіперпролактинемії  |
| Pasireotide                 | агоніст соматропних рецепторів (тип 1, 2, 3, 5)        | лікування дорослих пацієнтів з ХК, яким хірургічне лікування протипоказано, або у яких воно було невдалим   |
| Mifepristone                | антагоніст глюкокортикостероїдних рецепторів 2 типу    | контроль гіперглікемії при вторинному гіперкортицизмі у дорослих пацієнтів з синдромом Кушинга и цукровимдіабетом 2 типа, яким хірургічне лікування протипоказано або у яких воно було невдалим |

Вказаний широкий спектр препаратів включає медикаменти, які не мають безпосереднього патогенетично-обґрунтованого впливу на пухлинну гіперсекрецію АКТГ і пригнічують не більше 10–20% рецепторів [35, 36, 45, 172, 175].

Найбільш перспективним в останні 5 років вважався селективний блокатор соматостатинових рецепторів 1, 2, 3 та 5 типів — пасереотид [19, 20, 154]. Однак, його реальна ефективність не перевищувала 25%, а серед основних ускладнень було виявлення цукрового діабету II типу у 50–60% пацієнтів, які його приймали у термін від 6 місяців до 2 років пасереотид [94]. Однак, це є перший препарат, винайдений за більш ніж сторічну історію вивчення ХК, який впливає безпосередньо на діяльність клітини АКТГ-секретуючої пухлини аденогіпофіза [19, 94].

Окремою невирішеною проблемою в літературі виділяють питання рецидивів захворювання. Більшість авторів відмічають значно нижчу ефективність повторних втручань при ХК. Деякі автори наполягають на проведенні гіпофізектомії при рецидивах захворювання, що виправдано, зважаючи на інвалідизацію внаслідок прогресування гіперкортицизму [120, 172]. Саме вивчення рецидивів захворювання призвело до формування сучасного мультидисциплінарного відношення до ХК, більшість таких хворих в світі отримує комплексну допомогу [157, 189]. Особливо це стосується СН, при лікуванні якого необхідний баланс правильно підібраної замісної стероїдної терапії та якісно проведеної післяопераційної радіотерапії. Така тактика є визначальною для тривалого прогнозу захворювання.

Незважаючи на невелику поширеність АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза в масштабах популяції питання лікування цих новоутворень є актуальною проблемою для багатьох медичних спеціальностей (нейрохірургії, нейроендокринології, радіології та фармакології). Комплексний аналіз результатів спостереження пацієнтів з ХК та СН виявляє серії пацієнтів з недостатньою ефективністю лікування, наявність великої

кількості запущених, а, іноді, навіть некурабельних випадків. Роботи, присвячені генетичним і морфологічним особливостям АКТГ-секретуючих АГ є одними з найбільш актуальних досліджень і показують велику кількість невирішених питань по даній патології, причому кількість публікацій в світовій літературі постійно збільшується [94]. Остаточні підходи до лікування АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза не зафіксовані в жорсткості міжнародні схеми та модифікуються залежно від обставин конкретної національної системи охорони здоров'я.

### **1.8. Підсумок**

Викладене вище підтверджує важливість для сучасної нейрохірургії питання діагностики та лікування АКТГ-секретуючих АГ, оскільки останні проявляють себе клінічно тяжкими нейроендокринними захворюваннями — ХК та СН. При впровадженні в рутинну практику розширених лабораторних та нейровізуалізуючих методів дослідження, важливим є визначення оптимального діагностичного комплексу для ХК, який би забезпечував співпрацю між нейрохірургами та ендокринологами і став основою для вибору адекватної тактики лікування, не допускаючи проведення необґрунтованих адреналектомій. Єдиним первинно ефективним методом лікування АКТГ-секретуючих АГ є транс назальна аденомектомія з використанням мікрохірургічної та ендоскопічної методики. Проте, залишається актуальним питання визначення критеріїв ефективності хірургічного лікування та особливостей ведення пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ в післяопераційному періоді.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота основана на вивченні 92 спостережень хворих на АКТГ-секретуючі АГ, які були оперовані в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2003 по 2013 рік (додаток А). Пацієнтів з хворобою Кушинга було 81 (88%) з синдромом Нельсона — 11 (12%).

Середній вік хворих становив 32,8 роки. Найстаршим був чоловік 67 років, наймолодшою була дівчинка віком 8 років. У нашому спостереженні жінок було в 5 разів більше ніж чоловіків, причому в групу пацієнтів з СН склали лише жінки. Середній вік в обох статевих групах практично не відрізнявся. Дані щодо розподілу хворих за статтю та середнім віком наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

#### Розподіл хворих з АКТГ-секретуючими АГ за статтю та віком

| Стать            | Вік хворих (років) |      |       |      |       |      |       |      |       |     |       |     |
|------------------|--------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-----|-------|-----|
|                  | <20                |      | 20–29 |      | 30–39 |      | 40–49 |      | 50–59 |     | 60–69 |     |
|                  | абс.               | %    | абс.  | %    | абс.  | %    | абс.  | %    | абс.  | %   | абс.  | %   |
| Жінки<br>n=78    | 8                  | 10,3 | 22    | 28,2 | 30    | 38,5 | 10    | 12,8 | 5     | 6,4 | 3     | 3,8 |
| Чоловіки<br>n=14 | 2                  | 14,3 | 4     | 28,6 | 4     | 28,6 | 2     | 14,3 | 1     | 7,1 | 1     | 7,1 |
| Всього<br>n=81   | 10                 | 10,9 | 26    | 28,3 | 34    | 37,0 | 12    | 13,0 | 6     | 6,5 | 4     | 4,3 |

За ступенем тяжкості захворювання досліджувані групи АКТГ-секретуючих АГ з ХК та СН були розподілена на 3 клінічні підгрупи: з легким перебігом захворювання 24 (26,1%) спостереження, з середнім — 47

(51,1%) пацієнтів та 21 (22,8%) з тяжким. Про критерії розподілу йтиметься нижче.

Всім хворим було проведене повне клініко-неврологічне та лабораторно-інструментальне обстеження, яке включало ретельне вивчення анамнезу хвороби, ендокринологічне, неврологічне, нейроофтальмологічне, отоневрологічне обстеження, застосовувались сучасні інструментальні нейровізуалізуючі методи діагностики, загальноклінічні, біохімічні та серологічні лабораторні дослідження. Переважна більшість хворих була направлена в Інститут ендокринологами районних та обласних центрів. Біля 60% пацієнтів спостерігалися до госпіталізації у ендокринологів від 6 місяців до 5–7 років без правильно виставленого діагнозу або без визначення адекватної тактики лікування. 11 (11,9%) хворим необґрунтовано призначався хлодитан без первинного направлення до нейрохірурга. 13 (14,1%) пацієнтам була проведена адреналектомія: в 11 — двобічна, у 2 — однобічна.

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 імуноферментного аналізу Гама-800 в ДУ «ІНХ НАМН», а також у приватних лабораторіях м. Києва. Рівень АКТГ вважався нормальним, якщо не перевищував 52 пг/мл, а рівень кортизолу до 720 нмоль/л [37, 94]. Рівень АКТГ було виміряно 84 (92,3%) пацієнтам. Визначення рівня кортизолу крові проведено 92 (100%) хворим. Також при необхідності визначалися рівні інших тропних гіпофізарних гормонів: соматотропіну, пролактину, тиреотропіну. У хворих з клінікою гігопітуїтаризму в післяопераційному періоді визначали рівні гормонів щитоподібної залози (Т3, Т4, вільний Т4). Стандартна РГЧ та МРТ ГМ виконана всім хворим. РГЧ апаратах РУМ-20 з УРИ та TUR D 800 (Німеччина). МРТ дослідження виконували на томографі

“Intera 1,5 T1” (Philips, Нідерланди) з індукцією магнітного поля 1,5Т в центрі радіології на радіохірургії та на томографі Concerto (Siemens, Німеччина) з індукцією магнітного поля 0,2 Т у відділенні нейровізуалізуючих досліджень ДУ «ІНХ НАМНУ». Результати оцінювалися у T1WI та T2WI. 49 хворим (53,3%) виконано МРТ з внутрішньовенним парамагнітним контрастуванням. В 31 випадку з введенням препаратів гадолінію з розрахунку 0,2 мл/1 кг (T1WI + Gd); 11 — дослідження з введенням ½ дози контрасту; 7 — МР-динамічні дослідження, під час яких за кожні 20–30 секунд при введенні контрасту отримується від 7 до 10 зображень. МСКТ виконана 12 пацієнтам на 64-зрізовому мультиспіральному комп’ютерному томографі “Brilliance CT 64 slices” (Philips, Нідерланди) в 3-х проекція та товщиною зрізів 1,25 мм. З метою диференційної діагностики ХК з синдромом ектопічної секреції АКТГ 5 пацієнтам проводилася МСКТ органів грудної, черевної порожнини та малого тазу з в/в введенням контрасту (онкоскринінг) та 7 хворим виконано ОФЕКТ з РФП туморотропним  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом на однофотонному емісійному комп’ютерному томографі.

Застосовувались методи ультразвукової діагностики, а саме доплерографія судин ГМ, МР-ангіографія, МРТ поперекового відділу хребта. Загальноклінічні обстеження проводились в стандартному обсязі і включали огляд терапевта, проведення електрокардіограми, при необхідності — додаткові рентгенологічні та ультразвукові обстеження (УЗО): оглядова рентгенографія органів грудної порожнини, УЗО органів черевної порожнини, УЗО щитовидної залози.

Дані про інструментальні дослідження, що були виконані хворим приведені в табл. 2.2.



**Характеристика методів обстеження, застосованих для діагностики  
АКТГ-секретуючих АГ**

| Методи дослідження                            | Кількість хворих |      |
|---|------------------|------|
|   | абс.             | (%)  |
| РГЧ в боковій проекції                        | 92               | 100  |
| МРТ ГМ  | 92               | 100  |
| Прицільна МРТ гіпофіза                        | 53               | 57,6 |
| МРТ ГМ з контрастом                           | 49               | 53,3 |
| МРТ гіпофіза з динамічним введенням контрасту | 7                | 7,6  |
| МРТ гіпофіза з ½ введенням контрасту          | 11               | 12   |
| ОФЕКТ (режим «whole body»)                    | 7                | 7,6  |
| МСКТ головного мозку                          | 12               | 13   |
| МСКТ — онкоскринінг                           | 5                | 16,3 |
| Допплерографія судин ГМ                       | 2                | 2,2  |
| МР-ангіографія                                | 1                | 1,1  |
| МРТ поперекового відділу хребта               | 3                | 3,3  |
| Рентгенографія органів грудної порожнини      | 24               | 26,1 |
| УЗО органів черевної порожнини                | 7                | 7,6  |
| УЗО щитовидної залози                         | 2                | 2,2  |

Люмбальну пункцію проведено в 21 (22,8%) хворому при гіпертермії, наявності менінгеального синдрому та при клінічних чи інструментальних ознаках субарахноїдального крововиливу. Ліквор досліджували в клінічній лабораторії рутинною методикою.

В нашій роботі у 92 хворих проведено 113 оперативних втручань. У 77 (83,7%) випадках виконано первинні операції, а 15 (16,3%) — повторні, з них у 3 (3,3%) хворих без настання КЛР проведено ранні повторні операції в перші 5 днів післяопераційного періоду.

За хірургічним доступом у 90 (97,8%) хворих операції виконувались лише трансфеноїдальним доступом, у 1 (1,1%) хворої — транскраніальним (одностороннім субфронтальним) і ще у 1 хворій проведено і трансназальне видалення пухлини і транскраніальну операцію з приводу ускладнень — встановлення зовнішніх вентрикулярних дренажів. Трансфеноїдальні операції проводились в умовах спеціалізованої рентгеноопераційної, оснащеної ЕОП (електронно-оптичний перетворювач) та операційним мікроскопом (OMPI Vario 700 Carl Zeiss із робочим збільшенням до 25 разів). 10 (10,8%) хворим проведено ендоскопічні хірургічні втручання з використанням HD-ендоскопу KARL STORZ: 7 операцій з використанням ендоскопічної асистенції, 3 операції повного ендоскопічного бінострального видалення АГ). Всі операції проводились із застосуванням мікрохірургічного або ендоскопічного інструментарію, а також сучасних гемостатичних матеріалів (препарати окисленої целюлози, гемостатичні губки). Для пластики дефекту супраселярних цистерн використовувався двохкомпонентний герметик.

У 88 (95,6%) хворих діагноз АГ підтверджений гістологічно. У 1 (1,1%) хворого мікроАГ була коагульована без видалення, у 1 (1,1%) пацієнтки через масивну кровотечу пухлина не видалялася. В 2 (2,2%) випадках отримано описовий гістологічний діагноз. Гістологічні зрізи забарвлювалися гематоксилін-еозином, гематоксилін-пікрофуксином. 30 (32,6%) пацієнтам проведено імуногістохімічне (ІГХ) дослідження: з антигеном до Ki-67 (клон МіВ-1) та з антигеном до АКТГ (Ab-1).

В нашому дослідженні померлих хворих було 2 (2,2%), обидва випадки при СН.

Результати втручань оцінювались за даними клініко-ендокринологічних та лабораторних обстежень зокрема, які визначали КЛР [84, 134, 141, 152]. Післяопераційні МРТ ГМ та гіпофіза проводилися в більшості випадків протягом 6 місяців.

Променева терапія призначена 10 (10,9%) хворим: 7 — радіотерапія, 3 — радіохірургія на залишки пухлини в ПП.

Загалом, катамнез наших спостережень склав від 5 до 168 міс, в середньому 32,7 місяців.

Бази даних при наборі інформації створені в програмі “Microsoft Excel 2007”. Для статистичної обробки використовувалася програма STATISTICA for Windows 7.0 (Statistica SoftR). З метою оцінки даних дослідження проводився підрахунок середніх значень та стандартних відхилень. Достовірність відмінності між групами оцінювалася при обчисленні t-критерію Ст’юдента. Аналіз кореляційних зв’язків отриманих даних проводилися з використанням методу Спірмена. Перед проведенням статистичного дослідження безперервних показників дані були перевірені на нормальність розподілу. Гіпотези приймалися при ступеню достовірності не нижче 95% ( $p < 0,05$ ).

## РОЗДІЛ 3

### ДІАГНОСТИКА АДЕНОМ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН

#### 3.1. Клінічна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон

Вся група пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ була розділена на 2 групи: I — пацієнти з ХК (81 випадок — 88%), II — пацієнти з СН (11 випадків — 12%). Клінічна картина вказаних нозологічних форм принципово відрізняється, оскільки СН розвивається після, не завжди патогенетично обґрунтованого, видалення обох наднирників з метою лікування ХК [31, 35, 86, 168, 193]. В основі клінічної картини СН є виникнення хронічної наднирникової недостатності, яка є наслідком гіпокортицизму, тоді як при ХК, навпаки, основним клінічним проявом є гіперфункція наднирникових залоз і обумовлений нею гіперкортицизм [2, 31, 94, 120, 169]. Тому клінічна картина ХК та СН буде розглянута окремо.

При проведенні клінічної діагностики АКТГ-секретуючих АГ нами було виділено ендокринологічні та неврологічні симптоми. Ендокринологічні симптоми виявлялися як наслідок гіперсекреції або гіпосекреції пухлиною гіпофіза АКТГ а неврологічні як наслідок об'ємного впливу АКТГ-секретуючих АГ на оточуючі структури ГМ.

##### 3.1.1. Клінічна картина хвороби Кушинга

Ендокринологічні симптоми ХК у нашому дослідженні були розділені на специфічні та неспецифічні [120]. До специфічних відносяться:

I. *Симптоми пов'язані з порушенням розподілення жиру («fat distribution»):*

- **диспластичне «павукоподібне» ожиріння** [2, 3, 12, 20], яке характеризується збільшенням маси тіла за рахунок відкладання жиру в області плечового поясу, надключичних ямок, шиї та над 6–7 шийним хребцем з формуванням «клімактеричного» горба) [2, 12, 32], — 81 випадок (100%);

- набряки та округлення обличчя з формуванням так званого «місяцеподібного обличчя» [2, 12, 32, 94, 120], з гіперемією щік — 75 (92,5%) випадок.

## II. *Симптоми пов'язані з порушення обміну білка («protein-wasting features») через хронічну гіперкортизолемію:*

- **стрії** темно-фіолетового або темно-рожевого кольору, які локалізувалися на животі, грудях і тулубі, рідше, на верхніх, нижніх кінцівках та під пахвами. Стрії виникають через перерозтягнення капілярів шкіри на фоні ожиріння. В нашому дослідженні виявлялися у 73 (90,1%) випадках;

- **проксимальна м'язова атрофія**, яка часто поєднується з **болями та судомми в литкових м'язах**, що виникають на фоні гіпокаліємії — 51 (62,9%) випадок;

- **витончення шкіри** — 68 (83,9%) випадок;

- **підвищена схильність до утворення синців** при найменших травмах — 31 (38,3%) випадок;

- **набряки нижніх кінцівок**, які є наслідком підвищеної проникності капілярів і часто помилково вважаються симптомом серцевої недостатності — 42 (51,8%) випадок;

- **погане загоєння ран** — 45 (55,5%) випадків;

- **алопеція** — 51 (62,9%) випадок;

- **остеопороз**, обумовлений руйнуванням білкових компонентів кісток та вторинною демінералізацією, мав місце у 39 (48,1%) випадках. Наслідком остеопорозу є виникнення спонтанних патологічних переломів,

яке було відмічено в нашому дослідженні у 8 хворих (20,5%, від усієї групи пацієнтів з остеопорозом);

- **нефролітіаз**, який розвивається через виведення великої кількості кальцію нирками на фоні катаболічних білкових порушень у кістковій тканині — 27 (33,3%) випадків;

- **вторинний імунодефіцит**, що проявився гнійничковими висипами на шкірі (51 (62,9%) випадків), грибковим ураженням нігтів (39 (48,1%) випадків), пієлонефритом (12 (14,8%) випадків) та бронхопульмональними інфекціями (1 (1,2%) випадок). Відмічається зниження активності всіх ланок клітинного імунітету (зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів), зміни гуморального імунітету, зниження активності фагоцитозу.

До неспецифічних симптомів ХК відносяться:

- **артеріальна гіпертензія**, що розвивається через центральні порушення регуляції судинного тону та потенціювання клюкокортикоїдами ефектів адреналіну та норадреналіну — 76 (93,8%) випадків;

- **зниження толерантності до глюкози** (15 (18,5%) випадків), результатом якої може бути розвиток цукрового діабету (17 (21% від усіх пацієнтів з ХК) випадків);

- **меланодерію**, яка обумовлена меланоцитстимулюючою активністю АКТГ — 42 (51,9%) випадки;

- **гірсутизм** (оволосіння за чоловічим типом) у жінок, який розвивається через надмірну секрецію андрогенів наднирниками — 68 (84%) випадки;

- **психологічні розлади** (депресія, психози, емоційна лабільність, розгальмованість) — 27 (33,3%) випадків;

- **зниження працездатності та підвищена втомлюваність** — 78 (96,3%) випадків;

- **статеві розлади**, пов'язані з пригніченням гонадотропної функції гіпофіза високими рівнями кортизолу та андрогенів, а також прямим впливом високих рівнів ендogenous кортикостероїдів на вироблення рилізінг-гормонів гіпоталамуса (порушення менструального циклу у жінок (63 (77,7%) випадки) та зниження потенції у чоловіків (11 (78,5% від усіх хворих чоловічої статі) випадків), зниження лібідо у обох статей (49 (60,6%) випадків), первинне та вторинне безпліддя, недорозвинення вторинних статевих ознак в пубертатному періоді, яке спостерігалось у всіх 5-ти (100%) підлітків у нашому дослідженні).

Неврологічні симптоми ХК, пов'язані з об'ємним впливом пухлини, рідко виявлялися у нашій роботі, оскільки більшість АГ при ХК не виходили за межі ТС. Серед неврологічних симптомів було відмічено головні болі діафрагмального характеру з локалізацією в потиличній та, рідше, в лобній області, зниження гостроти зору зі звуженням скроневих полів зору, двоїння в очах.

Частота виникнення неврологічних симптомів в групі пацієнтів з ХК представлена в табл. 3.1.1.1.

Таблиця 3.1.1.1

### Неврологічні симптоми при ХК

| Симптом   | Кількість пацієнтів з ХК<br>n=81 |      |
|---|----------------------------------|------|
|   | абс.                             | %    |
| Головні болі<br>діафрагмального характеру         | 15                               | 18,5 |
| Зниження гостроти зору зі<br>звуженням полів зору | 9                                | 11,1 |
| Порушення функції групи<br>окорухових нервів      | 2                                | 2,5  |

За ступенем тяжкості клінічного перебігу ХК пацієнти у нашому дослідженні були розподілені на 3 підгрупи: з легким перебігом, з перебігом середнього ступеня тяжкості, з тяжким перебігом [30, 35].

Легкий перебіг ХК спостерігався у 24 (29,6%) хворих, та характеризувався початковими проявами специфічних та неспецифічних симптомів ХК та непостійністю їх виявлення. Показники загальних клінічних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові були в межах норми. Ілюстрацією легкого перебігу ХК є наступне спостереження.

*Спостереження №82:* хвора Н-ка, жінка, 23 роки (історія хвороби №126413), скаржилася на збільшення маси тіла, появу стрій, набряки обличчя, підвищення АТ до 150/90, висипання на шкірі, схильність до появи синців при незначних травмах, випадіння волосся, посилений ріст волосся над верхньою губою та на руках, порушення менструального циклу. Вважала себе хворою з 2009 року, коли вперше почала відмічати збільшення маси тіла, набряки обличчя та порушення менструального циклу. Лікувалася у гінеколога-ендокринолога та терапевта, проте позитивного ефекту від лікування не відмічала. Хворій було проведено МРТ ГМ у 2010 році, за даними якого діагноз АГ інструменталістом та ендокринологом виставлений не був. Після наростання клінічних симптомів протягом наступних 3-х років та після проведення повторного МРТ ГМ та прицільно гіпофіза хвору було направлено в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

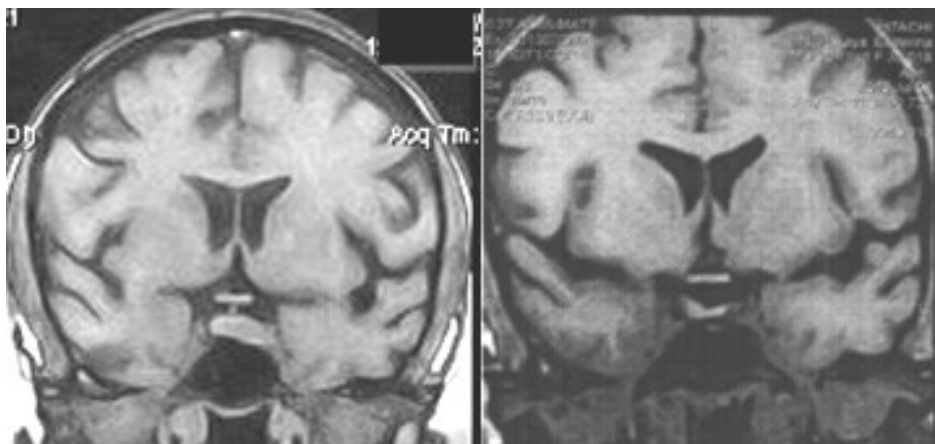
Дані об'єктивного обстеження. При огляді хворої виявлено «павукоподібний» тип ожиріння, який, проте, виражений помірно (збільшений живіт, наявний «клімактеричний» горб, кінцівки витончене незначно), набряки обличчя без гіперемії щік, стрії на животі та під пахвами, гірсутизм, гнійничковий висип на шкірі спини та зоні декольте, поодинокі синці (рис. 3.1.1.1).





**Рис. 3.1.1.1. Спостереження №82, хвора Н-ка, 23 роки (історія хвороби № 126413). Зовнішній вигляд пацієнтки з легким перебігом ХК до та після операції.**

АТ на момент огляду — 145/95 мм рт.ст. Порухення менструального циклу — олігодисменореї. За даними МРТ ГМ від 2010 року нами було виявлено мікроАГ біля лівої ПП, яку не було розпізнано інструменталістами за місцем проживання. На МРТ ГМ від 2012 року розміри мікроАГ збільшилися приблизно вдвічі (до 9 мм) і пухлина вже викликала інвазію ПП I ст. за Кноспом (рис. 3.1.1.2.).



**Рис. 3.1.1.2. Спостереження №82, хвора Н-ка, 23 роки (історія хвороби № 126413). Хвора з інвазивною АКТГ-секретуючою мікроАГ (зліва — до операції, справа — після).**

Дані лабораторних досліджень. Загальні аналізи крові та сечі, а також біохімічний аналіз крові — в межах вікової норми. Рівень АКТГ — 72 пг/мл, рівень пролактину — 22 нг/мл, рівень кортизолу — 417 нмоль/л.

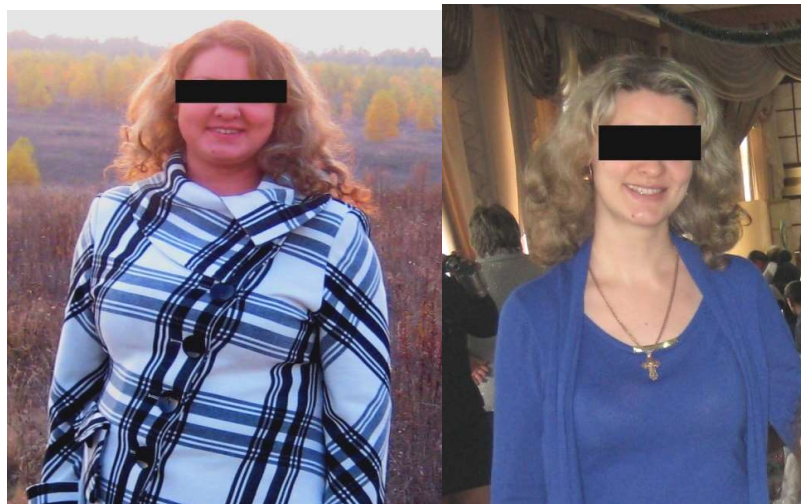
Операція проведена трансназальним-трансфеноїдальним доступом з використанням ендоскопічної асистенції. Доступ — мікрохірургічний. По ходу доступу відмічені особливості — септа в основній пазусі по середній лінії, незначне витончення ТС зліва. Після розкушування ТС відмічалася виражена інтраселярна гіпертензія, кровотеча з задньої міжпечеристої пазухи. Видалення пухлини проводилося з ендоскопом. Тверду мозкову оболонку (ТМО) розсічено Х-подібно. В лівій половині аденогіпофіза виявлено мікроАГ залозисто-тяжистої консистенції, сіро-жовтого кольору. Тканину пухлини ми видаляли кюреткою, мікробіоптером та аспіратором. По периферії мікроАГ візуалізовано тонку прозору капсулу, яка поширювалася в ліву ПП. Капсулу і залозисту тканину мікроАГ видалено тотально. Гемостаз за допомогою препаратів окисненої целюлози та гемо статичної губки.

В післяопераційному періоді ускладнень не було. Протягом першого тижня після операції відмічалася зменшення набряків обличчя, посвітління стрій, зниження АТ. Дані гістологічного дослідження — АГ перехідного типу (1430/12 від 29.11.12 р.). Післяопераційний рівень АКТГ — 3,7 пг/мл, кортизолу — 230 нмоль/л. Регрес порушень менструального циклу відмічено через 3 місяці, нормалізацію зовнішнього вигляду — протягом 6 місяців.

Перебіг ХК середнього ступеня тяжкості спостерігався у більшості хворих — 47 випадків (58%). Характерним був розгорнутий і постійний прояв всіх клінічних симптомів гіперкортицизму. За даними лабораторних досліджень виявлялися помірно виражена гіпокаліємія, зниження толерантності до глюкози, зміни в загальному аналізі сечі, характерні для хронічного пієлонефриту (лейкоцитурія, помірно виражена бактерійурія). Ілюстрацією ХК з перебігом середнього ступеня тяжкості є наступне спостереження.

*Спостереження №79.* Хвора С-юк, жінка, 24 роки (історія хвороби №122177), скаржилася на відсутність місячних, збільшення маси тіла, появу стрій на животі, стегнах, поперековій ділянці, набряки обличчя і почервоніння обличчя, підвищення АТ до 160/90, висипання на шкірі, схильність до появи синців при незначних травмах, випадіння волосся, підвищений ріст волосся над верхньою губою, на щоках та животі, болі в литкових м'язах, головні болі, болі в поперековому відділі хребта. Вважала себе хворою з 2010 року. Лікувалася в ендокринолога. Після появи головного болю хворій проведено МРТ ГМ та аналіз крові на АКТГ і направлено в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

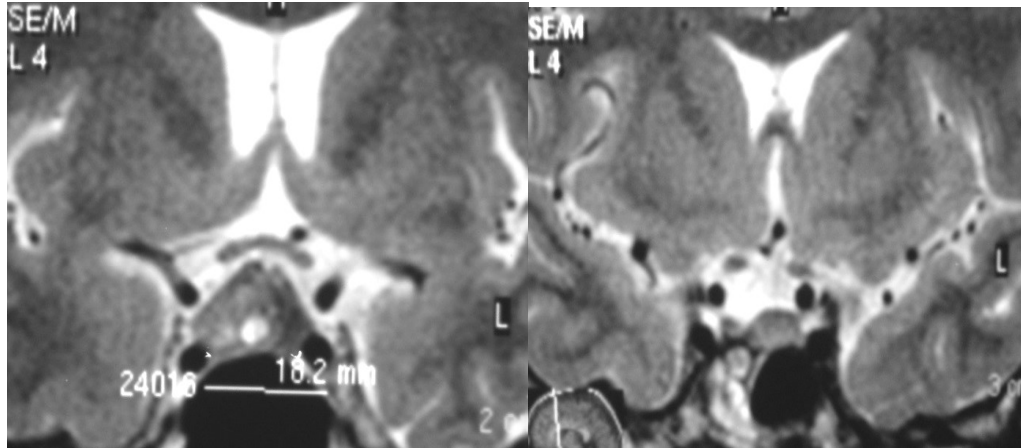
Дані об'єктивного обстеження. При огляді хворої виявлено «павукоподібний» тип ожиріння, «клімактеричний» горб, набряки обличчя та гіперемію обличчя, стрії, гнійничковий висип на шкірі обличчя та плечах, синці (рис. 3.1.1.3.)



**Рис. 3.1.1.3.** Спостереження №79, хвора С-юк, 24 роки (історія хвороби № 122177). Зовнішній вигляд пацієнтки з ХК середньому ступені тяжкості клінічного перебігу до та після операції.

АТ на момент огляду — 150/90 мм рт.ст. Порухення менструального циклу — аменорея. За даними МРТ ГМ виявлено ендосупрапараселярну АГ, розмірами 18\*11\*12 мм, неоднорідної структури з кистозним компонентом.

АГ викликала інвазію правої ПП I ст. за Кноспом (рис. 3.1.1.4.). За даними МСКТ органів черевної порожнини виявлено ознаки сечокам'яної хвороби нирок. За даними представленої денситометрії — остеопороз.



**Рис. 3.1.1.4. Спостереження №79, хвора С-юк, 24 роки (історія хвороби № 122177). Хвора з ендосупрапараселярною АГ (зліва — до проведення операції, справа — після).**

Дані лабораторних досліджень. Загальні аналіз крові — в межах вікової, в загальному аналізі сечі — білок 0,099 г/л, в біохімічному аналізі крові — глюкоза 6,4 ммоль/л, калій — 3,2 ммоль/л. Рівень АКТГ на момент госпіталізації — 54 пг/мл, що, на нашу думку, було пов'язано з перенесеною ГА. Рівні АКТГ за 2 місяці до госпіталізації — 98 пг/мл. Рівень кортизолу — 1710 нмоль/л.

Операція проведена ендоскопічним біностральним трансназальним-транссфеноїдальним доступом. По ходу доступу відмічені особливості — септа в основній пазусі справа від середньої, основа якої виводила на праву ПП. ТС збільшене в розмірах, витончене. ТМО розрізано Х-подібно. Виявлено АГ залозистої консистенції, сіро-фіолетового кольору, з кистою біля 1 мл (представлена темною гемолізованою кров'ю). Пухлину видалено екстракапсулярно тотально разом з інвагінацією її в праву ПП. Гемостаз за допомогою препаратів окисленої целюлози, гемостатичної губки.

В післяопераційному періоді ускладнень не було. Протягом першого тижня після операції відмічалось зменшення набряків та гіперемії, посвітління стрій, зниження АТ. Дані гістологічного дослідження — хромофорна АГ (460/12 від 03.05.12 р.). Післяопераційний рівень АКТГ — 17 пг/мл, кортизолу — 110 нмоль/л. Відновлення менструального циклу та нормалізація зовнішнього вигляду через 7 місяців. Через 1,5 роки після операції пацієнтка народила здорову дитину.

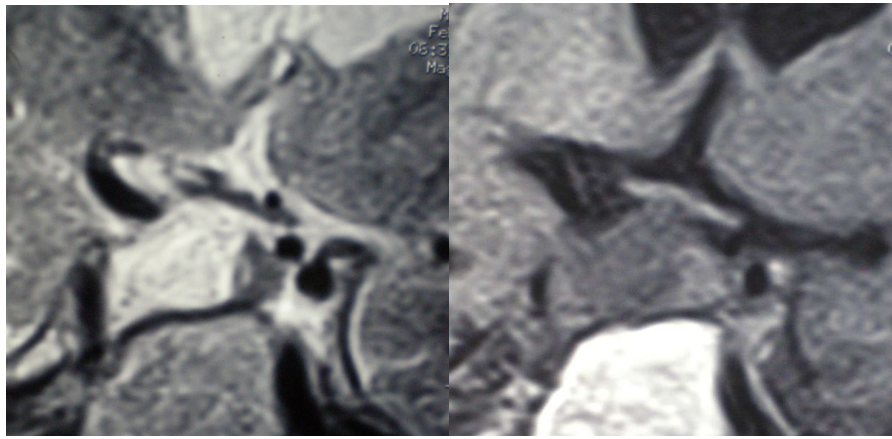
Тяжкий перебіг ХК спостерігався в нашому дослідженні у 10 (12,4%) випадках. Ми пов'язуємо це з тим, що пацієнти з нелікованою тяжкою ХК у 50–60% випадках не переживають 5 років і помирають від серцево-легеневих ускладнень та приєднання важких вторинних інфекцій [2, 3, 12, 32]. Для тяжкого ступеня перебігу ХК характерним було поглиблення всіх симптомів: злаякісна артеріальна гіпертензія, ожиріння II-III ступеня, стійкі набряки нижніх кінцівок, прогресуюча коагулопатія, глибокі психічні порушення (депресія, апатія, емоційна-лабільність). Основною відмінністю тяжкого ступеня перебігу ХК вважалася наявність ускладнень — серцево-легенева недостатність, цукровий діабет (часто вже інсулінозалежний), прогресуюча міопатія, патологічні переломи, приєднання вторинних інфекційних процесів. За даними лабораторних досліджень в загальному аналізі крові виявлялися зниження рівнів тромбоцитів, паличко-ядерних лейкоцитів, лімфоцитів та моноцитів; в загальному аналізі сечі виявлялися глюкоза, кетоніві тіла, білок, епітелій лейкоцити та бактерії у великій кількості. За даними біохімічного аналізу крові виявлялася виражена гіпокаліємія (рівня калію знижувалися до 1 ммоль/л), підвищення рівнів глюкози крові до 15–20 ммоль/л; Ілюстрацією ХК з тяжким перебігом є наступне спостереження.

*Спостереження №86.* Хворий Б-ик, чоловік, 60 рік (історія хвороби №120996). Первинна госпіталізація — лютий місяць 2012 року. Скаржився на головні болі, опущення правої повіки, двоїння предметів перед очима, зниження гостроти зору на праве око, збільшення маси тіла, появу стрій на животі та поперековій ділянці, набряки та почервоніння обличчя,

підвищення АТ до 220/115, задишку при фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, болі і судоми в литкових м'язах, висипання на шкірі, грибокве ураження нігтів, масивні крововиливи на шкірі, болі в поперековому та грудному відділах хребта. Вважав себе хворим 3 2011 року, симптоми прогресували дуже швидко. За тиждень до госпіталізації у хворого на фоні підвищення АТ до 220/150 раптового головного болю, розвинулося блювання, опустилася права повіка, виникло двоїння предметів перед очима. Лікувався у невропатолога. Після проведення МРТ ГМ та виявлення високого рівня АКТГ в крові хворого направлено в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Дані об'єктивного обстеження. При огляді хворого виявлено набряки та гіперемію обличчя, гіперпігментацію шкіри, птоз III-го ступеня справа, «павукоподібний» тип ожиріння, стрії, гнійничковий висип на шкірі обличчя, грудях та спині, грибокве ураження нігтів, масивні підшкірні крововиливи, набряки нижніх кінцівок, виражену м'язову атрофію. Терапевтичний діагноз: гіпертонічна хвороба III ст., кризовий перебіг; ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний аортокардіосклероз, постійна форма шлуночкової екстрасистолії, серцево-судинна недостатність I–II ст; цукровий діабет II тип, інсулінозалежний, стадія субкомпенсації; хронічний пієлонефрит; хронічний бронхіт курця. Офтальмологічні дані: Vis OD=0,7 Vis OS=1,0. Справа в поле зору — відносна темпоральна геміанопсія. Очне дно — ангіопатія сітківки обох очей. Парез III та IV пари окорухових нервів справа.

АТ на момент огляду — 170/100 мм рт.ст. За даними МРТ ГМ виявлено інвазивну ендоеінфрасупрапараселярну пухлину, розмірами 20\*18 мм, неоднорідної структури з ознаками крововиливу. АГ викликала інвазію правої ПП III-а ст. за Кноспом. та компресію оптикохазмального комплексу (рис. 3.1.1.5.) За даними МСКТ органів черевної порожнини виявлено гіперплазію обох наднирників. За даними представленої денситометрії та рентгенографії грудного і поперекового відділ хребта — системний остеопороз.



**Рис. 3.1.1.5. Спостереження №86, хворий Б-ик, 60 рік (історія хвороби № 120996). Пацієнт при ХК з ендоеінфрасупраселлярною АКТГ-секретуючою АГ при синдромом ГА.**

Дані лабораторних досліджень. Загальний аналіз крові — тромбоцити  $150 \cdot 10^9$ , палочко-ядерні лейкоцити — 1%, лімфоцити — 10%. Загальний аналіз сечі: питома вага 1010, білок 0,1 г/л, кетонів тіла «++», лейкоцити та бактерії густо покривають поле зору. Біохімічний аналіз крові — глюкоза 19,7 ммоль/л, калій — 2,1 ммоль/л. Рівень АКТГ на момент госпіталізації — 193 пг/мл, рівень кортизолу — 1620 нмоль/л.

Операція проведена мікросхірургічним трансназальним-транссфеноїдальним доступом. З особливостей доступу — преселлярний тип будови основної пазухи, широка сфенотомія проведена за допомогою високооборотних борів. ТС збільшене в розмірах, витончене більше справа. ТМО розрізано Х-подібно. Виявлено інвазивну пухлину залозистої консистенції, біло-фіолетового кольору, дуже кровоточиву, з крововиливами різної давнини, яка проростала стінку правої ПП. АГ видалено ендокансулярно, парціально. Невелику частину АГ (до 10%) залишено в правій ПП. Кансулу пухлини знято від спинки ТС та супраселлярних відділів, залишків її коагульовано. Діафрагма ТС опустилася в порожнину видалення. Гемостаз за допомогою препаратів окисленої целюлози, гемостатичної губка.

В післяопераційному періоді ускладнень не було. Протягом першого тижня після операції відмічалось зменшення набряків обличчя, повітління

шкіри, помірне зниження АТ, нормалізація рівня калію крові. Дані гістологічного дослідження — хромофобна АГ (214/12 від 02.03.12 р.). Післяопераційний рівень АКТГ — 137 пг/мл, кортизолу — 710 нмоль/л. Враховуючи парціальне видалення пухлини хворий отримав курс променевої терапії на лінійному прискорювачі дозою 50 Грей. Під час опромінення рівень АКТГ збільшився до 310 пг/мл, проте, через 1 місяць після закінчення курсу променевої терапії знизився до 45 пг/мл. Через 7 місяців після операції стан хворого значно покращився: маса тіла нормалізувалася, повітліла шкіра, відкрилося праве око, відновилося гострота зору, зникли набряки обличчя та ніг, регресувала коагулопатія, нормалізувався АТ, знизилися рівні глюкози крові, зменшилася задишка. Хворий працював за спеціальністю. Повторне погіршення стану наступило у вересні 2013 року, коли наростала клініка гіперкортицизму без окорухових та зорових порушень. При повторній госпіталізації в грудні 2013 року на МРТ голови виявлено продовжений ріст АГ з поширення пухлини у скронево-медіальну ділянку розмірами 22\*29\*25 мм, АКТГ — 103 пг/мл, кортизол 987 нмоль/л. Хворому повторно проведено операцію парціального видалення АГ мікросхірургічним трансназальним-трансфеноїдальним доступом. В п/о періоді стан хворого покращився, АКТГ нормалізувався (35 пг/мл). Через 1 місяць після операції в січні 2014 року хворому проведено радіохірургічне лікування на лінійному прискорювачі дозою 17,61 Гр. на резидуальні елементи пухлини і правій ПП. Після опромінення хворий почував себе задовільно, хоча відмічалася незначна задишка в спокої і при фізичному навантаженні. Хворого було виписано за місцем проживання.

Клінічна картину синдрому ГА не була поширена у пацієнтів з ХК, оскільки більшість пухлин в цій групі були мікроновоутвореннями або невеликими ендоселярними АГ. Кількість всіх пацієнтів з клінічною картиною синдрому ГА при ХК склала 5 (6,1%): при аденомах до 1 см — 2 спостереження, при аденомах більше 1 см — 3 спостереження. Вказані цифри стосуються лише хворих, які мали в клініці хоча б найменші



симптоми ГА (епізоди різкого головного болю, двоїння в очах, нудота, блювання, загальна слабкість). За даними нашого дослідження більшість пацієнтів легко переносили крововилив в невелику пухлину гіпофіза і не відмічали жодних симптомів ГА, хоча на операції крововилив в АКТГ-секретуючу АГ було діагностовано.

### 3.1.2. Клінічна картина синдрому Нельсона

Клінічна картина СН принципово відрізняється від такої при ХК, не дивлячись на наявність спільного морфологічного субстрату — АКТГ-секретуючої пухлини гіпофіза. Рівні АКТГ при СН вищі ніж при ХК, але у хворих з СН відсутні органи-мішені на які діє АКТГ (наднирники) і тому картини гіперкортицизму не розвивається, а, навпаки, має місце хронічний гіпокортицизм (хронічна наднирникова недостатність). В клінічній картині СН ми також виділяли ендокринологічні та неврологічні симптоми.

Ендокринологічні симптоми СН обумовлені впливом двох факторів — наявністю АКТГ-секретуючої АГ, яка також надмірно продукує меланоцитстимулюючий гормон, та розвитком хронічної некомпенсованої наднирникової недостатності [2, 3, 33].

Серед ендокринологічних симптомів у нашому дослідженні виявлялися:

- **гіперпігментація** шкіри та слизових оболонок від бронзового до коричнево-фіолетового відтінку, більше виражена ніж при ХК через вищі рівні попередника АКТГ та меланоцитстимулюючого гормону проопіомеланокортину — 11 (100%) випадків;
- **артеріальна гіпотензія**, як прояв хронічної наднирникової недостатності — 9 (81,8%) випадків;
- **слабкість, сонливість** — 9 (81,8%) випадків;

- **аддісонові кризи**, як прояв різко наростаючої декомпенсованої наднирникової недостатності, які проявлялися болем в животі, нудотою, блюванням, діареєю, гіпертермією — 6 (54,5%);
- **схуднення**, яке виникало через втрату апетиту на фоні тривалої наднирникової недостатності — 5 (45,4%).

Неврологічні симптоми при СН спостерігалися набагато частіше ніж при ХК, оскільки всі АКТГ-секретуючі АГ у хворих з СН у нашому дослідженні мали екстраселярне поширення та поводити себе об'ємно. В цій групі пацієнтів виявлялися наступні неврологічні симптоми:

- **головні болі діафрагмального характеру** — 10 (90%) випадків;
- **зниження гостроти зору зі звуженням полів зору** — 7 (63,6%) випадків;
- **порушення функції окорухових нервів** — 3 (27,2%) випадків.

В якості прикладу клінічної картини СН приводимо наступне спостереження.

*Спостереження №76.* Хвора Р-ко, жінка, 53 роки (історія хвороби №115450), скаржилася на головні болі в потиличній та скроневій області, зниження гостроти зору та звуження скроневого поля зору справа, відчуття періодичного жару у всьому тілі, постійну прогресуючу загальну слабкість, відсутність місячних. Вважала себе хворою з 2000 року, коли вперше було виявлено гіперглікемію. Лікувалася у ендокринолога з приводу цукрового діабету, хоча вже на той момент, зі слів хворої, у неї розвинулася вся симптоматика гіперкортицизму: «павукоподібне» ожиріння, стрії, артеріальна гіпертензія, аменорея, випадіння волосся на голові, гірсутизм, остеопороз з патологічним переломом шийки стегнової кістки. У 2003 році лікарем-ендокринологом було встановлено діагноз «синдром Кушинга», хоча МРТ ГМ не проводилося. Хворій було видалено правий наднирник. В п/о періоді призначено хлодитан. Однак, стан хворої не покращився і через 6 місяців їй було видалено лівий наднирник. В п/о періоді рівень кортизолу знизився, симптоматика гіперкортицизму регресувала, але у хворої

виникла гіперпигментація шкіри. Пацієнтка отримувала замісну терапію кортизоном та флудрокортизоном. Рівні АКТГ не контролювалися. З 2010 року хвора почала втрачати вагу (10 кг за рік), шкіра потемніла до бронзово-фіолетового кольору, частішали епізоди зниження АТ до 70/10 та різкі болі в животі, почала знижуватися гострота зору. Було проведено МРТ ГМ і виявлено пухлину гіпофіза. Рівень АКТГ — становив 1250 пг/мл. Хвору до нейрохірурга не направляли. В липні 2011 року у пацієнтки відбувся епізод різкого головного болю з нудотою і блюванням, двоїння предметів перед очима, звуження полів зору. З підозрою на крововилив в пухлину гіпофіза хвору було направлено в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Дані об'єктивного обстеження. При огляді хворої виявлено гіперпигментацію шкіри до бронзово-фіолетового кольору, знижену масу тіла (при зрості 172 см, вага 49 кг), стрії на животі та боках.

АТ на момент огляду — 90/60 мм рт.ст. Порухення менструального циклу — аменорея. Терапевтом діагностовано цукровий діабет II типу, середнього у ступеня важкості в стадії субкомпенсації. За даними МРТ ГМ виявлено ендоефітасупрапараселлярну пухлину, розмірами 22\*19\*24 мм з ознаками ГА. АГ викликала інвазію лівої ПП II ст. за Кноспом.

Дані лабораторних досліджень. Загальні аналіз крові — тромбоцитопенія ( $159 \cdot 10^{12}$ ), в загальному аналізі сечі — без патологічних змін, в біохімічному аналізі крові — глюкоза 7,4 ммоль/л. Огляд окуліста: visus OD=0,8 visus OS=0,8, в полі зору — бітемпоральна геміанопсія, на очному дні — ангіопатія сітківки обох очей. Рівень АКТГ на момент госпіталізації не визначався. Рівень АКТГ за 3 місяці до госпіталізації — 1300 пг/мл. Рівень кортизолу — 164 нмоль/л.

Операція мікрохірургічним трансназальним-трансфеноїдальним доступом. При проведенні сфенотомії виявлено септу основної пазухи по середній лінії. Доступ до ТС без особливостей. ТС витончене. ТМО з ознаками пухлинної інвазії, розрізано підковоподібно. Виявлено залозисту-

тяжисту АГ, сіро-фіолетового кольору, геморагічно просочену, з крововиливами різної давнини. Кровоточивість пухлини помірна. Відмічалася інвазія аденомою лівої ПП, звідки пухлину видалено тотально до візуалізації лівої внутрішньої сонної артерії (ВСА). При відділенні капсули АГ від супраселярних цистерн, виявлено дефект в останніх через пухлинну інвазію. Дефект діафрагми ТС та супраселярних цистерн прикрито жиром та фасцією зі стегна хворої. Об'єм видалення АГ — екстракапсулярний. Гемостаз за допомогою препаратів окисленої целюлози, гемостатичної губки

Післяопераційний період не ускладнений. Хворій двічі проводилися розвантажувальні люмбальні пункції з метою зниження внутрішньочерепного тиску та забезпечення ефективності пластики дефекту діафрагми ТС та супраселярних цистерн. Протягом першого тижня після операції відмічалася посвітління шкіри, покращення гостроти зору. За даними п/о огляду окуліста:  $\text{visus OD}=0,9$   $\text{visus OS}=0,8$ , в полі зору — без обмежень, на очному дні — ангіопатія сітківки обох очей. Післяопераційний рівень АКТГ — 150 пг/мл, рівень кортизолу — 88 нмоль/л. Хвора отримувала замісну терапію гідрокортизоном 20 мг 2 рази на добу. Дані гістологічного дослідження — АГ змішаного типу (1214/12 від 06.10.11 р.). Хвора в ранньому п/о періоді отримала курс фракційної променевої гама-терапії за місцем проживання (54 Грей). Через 2 дні після завершення опромінення рівень АКТГ — 178 пг/мл, через 3 місяці — 98 пг/мл, через 12 місяців 50 пг/мл. На контрольному огляді через 15 місяців у хворої відмічався нормальний колір шкіри, стабільний АТ на замісній терапії гідрокортизоном (100/60–110/70 мм рт.ст), відсутність головних болей та зорових розладів. Рівень АКТГ — 53 пг/мл, рівень кортизолу — 140 нмоль/л.

Вказаний клінічний випадок ілюструє досить «м'яку» клінічну картину СН. Однак, майже у третини хворих з СН за даними, як світової [2, 33, 94, 120, 161,168, 169] так і нашого дослідження, виявляється більш важка клінічна симптоматика хронічної наднирникової недостатності з частими

аддісоновимими кризами (1–2 рази на місяць) та важким перебігом ГА внаслідок повторних крововиливів в АКТГ-секретуючу АГ.

Що ж стосується частоти виявлення ГА при СН, то необхідно відмітити, що внаслідок більших розмірів АКТГ-секретуючих АГ при цій патології у порівнянні з ХК, крововилив в пухлину гіпофіза виявлявся у 8 разів частіше (6 (54,5%) випадків). Хворі з СН важче переносили ГА ніж пацієнти з ХК, оскільки крововилив в АГ ще більше поглиблював гормональну недостатність, а більші розміри пухлини частіше призводили до нестерпного головного болю з багаторазовим блювання і вираженою загальною слабкістю, окорухових та зорових порушень.

Узагальнюючі вищевказане щодо клінічної картини АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза, необхідно відмітити, що ХК та СН суттєво відрізняються в своїй симптоматиці, хоча морфологічним субстратом обох нозологічних одиниць є АКТГ-секретуюча АГ. Клінічно найскладнішими є пацієнти з важким перебігом ХК та пацієнти з СН. І в першому, і в другому випадку завжди існує ризик розвитку гострої серцево-легеневої недостатності.

### **3.2. Лабораторна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

Всім пацієнтам проведено повний комплекс клінічних досліджень: загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, визначення групи крові та резус-фактора. Виявлялися наступні характерні для АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза лабораторні зміни — лімфоцитопенія, тромбоцитопенія та анемія (при тяжких формах), гіпокаліємія, гіперглікемія, глюкозурія та кетонурія, як прояв порушення толерантності до глюкози або цукрового діабету, збільшення кількості лейкоцитів в сечі та виявлення бактерій, як прояв пієлонефриту.

Детальний розподіл вказаних лабораторних змін представлений в табл.

3.2.1.

Таблиця 3.2.1

**Лабораторні зміни при АКТГ-секретуючих АГ**

| Аналіз                          | ХК<br>n=81 |      | СН<br>n=11 |      |
|---------------------------------|------------|------|------------|------|
|                                 | абс.       | %    | абс.       | %    |
| <i>Загальний аналіз крові</i>   |            |      |            |      |
| Лімфопенія                      | 48         | 59,2 | 11         | 100  |
| Тромбоцитопенія                 | 14         | 17,2 | 8          | 72,7 |
| Анемія                          | 6          | 7,4  | 5          | 45,4 |
| <i>Загальний аналіз сечі</i>    |            |      |            |      |
| Глюкозурія                      | 7          | 20,9 | 1          | 9,1  |
| Кетонурія                       | 11         | 13,5 | 1          | 9,1  |
| Збільшена кількість лейкоцитів  | 12         | 14,8 | 5          | 45,4 |
| Бактерії                        | 10         | 12,3 | 5          | 45,4 |
| <i>Біохімічний аналіз крові</i> |            |      |            |      |
| Гіпокаліємія                    | 24         | 29,6 | 4          | 36,3 |
| Гіперглікемія                   | 32         | 39,5 | 3          | 27,2 |

Серед гормональних досліджень головну роль відіграло визначення рівнів АКТГ та кортизолу в крові. Крім того визначалися наступні гормони: пролактин, соматотропний гормон, тиреотропний гормон, вільний тироксин.

Рівні АКТГ в крові були виміряні в передопераційному періоді 73 (90,1%) пацієнтам з ХК та 11 (100%) пацієнтам з СН. При ХК рівні АКТГ становили від 31,2 пг/мл до 137,0 пг/мл, при СН — від 290,0 пг/мл до 3500,0 пг/мл. Рівні кортизолу були виміряні усім пацієнтам з ХК та СН у передопераційному періоді і становили від 206,0 нмоль/л до 2080,0 нмоль/л та від 15,0 нмоль/л до 708,0 нмоль/л відповідно. Нормальні рівні АКТГ і

кортизолу спостерігалися у 6 пацієнтів з ХК (6,5% від усієї групи АКТГ-секретуючих пухлин). Це, на нашу думку, було обумовлено синдромом ГА, яка призводила до часткової втрати гормональної активності пухлиною гіпофіза. В післяопераційному періоді рівні АКТГ в крові були виміряні 77 (91,4%) пацієнтам з ХК та 10 (95,1%) пацієнтам з СН і становили від 1,2 пг/мл до 174,0 пг/мл та від 35,0 пг/мл до 970,0 пг/мл відповідно. Післяопераційні рівні кортизолу були виміряні у 80 (98,8%) пацієнтів з ХК та 11 (100%) пацієнтам з СН і склали в середньому від 10,0 нмоль/л до 1940,0 нмоль/л та від 29,0 нмоль/л до 534,0 нмоль/л відповідно.

У всіх чоловіків у нашому дослідженні рівень пролактину був в межах норми. У 13 жінок відмічалось підвищення рівня пролактину в від 29,0 нг/мл до 69,0 нг/мл, що, на нашу думку, було пов'язано з синдромом подразнення стебла гіпофіза, та спостерігалось при макроаденомах у 11 (14,1%) випадках та при задньому варіанті розташування мікроаденом у 2 (2,6%) випадках [94]. Рівні соматотропного гормону та тиреотропного гормону у всіх пацієнтів в нашому були в межах норми. Рівні вільного тироксину були в межах норми у 80 (86,9%) пацієнтів. У 12 (13%) хворих відмічалось зниження рівня вільного тироксину в середньому від 1,8 пмоль/л до 10,0 пмоль/л.

Додатковим діагностичним методом дослідження для ХК є проведення великої дексаметазонової проби, чутливість якої за даними літератури досягає 87–98% [159, 169, 179]. В нашому дослідженні ми проводили велику дексаметазонову пробу у 11 (13,5%) пацієнтів з ХК у випадку МР-негативних пухлин гіпофіза. Проба виконувалася за наступним алгоритмом. В перший день о 8<sup>00</sup> у пацієнта набрали кров для визначення вихідного рівня кортизолу, а о 23<sup>00</sup> пацієнт приймав 8 мг (16 таблеток) дексаметазону per os. На другий день о 8<sup>00</sup> у пацієнта повторно набирали кров для визначення рівня кортизолу. У всіх 11 (100%) хворих у нашому дослідженні рівень кортизолу знизився більше ніж на 50%, що свідчило на користь ХК. Для діагностики СН велика дексаметазонова проба не використовується.

Підсумовуючи викладене вище стосовно лабораторної діагностики АКТГ-секретуючих АГ необхідно відмітити, що основним діагностичним критерієм для ХК є підвищення рівня в крові АКТГ та кортизолу. При СН рівні АКТГ в крові підвищуються в 10–11 разів більше ніж при ХК, але рівні кортизолу, навпаки, виявляються низькими через наявність у хворих з СН хронічної наднирничкової недостатності. Виявлення змін в загальних аналізах крові та сечі, змін в біохімічному аналізі крові та проведення великої дексаметазонової проби є лише додатковими методами для діагностики АКТГ-секретуючих АГ.

### **3.3. Інструментальна діагностика аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

Основним методом діагностики АКТГ-секретуючих АГ було МРТ ГМ, МРТ гіпофіза. На сьогоднішній день саме МРТ є методикою вибору для виявлення патології гіпофіза та оцінки інвазії ПП [187–192]. Додатковими методиками обстеження були рентгенографія ТС, КТ та ОФЕКТ.

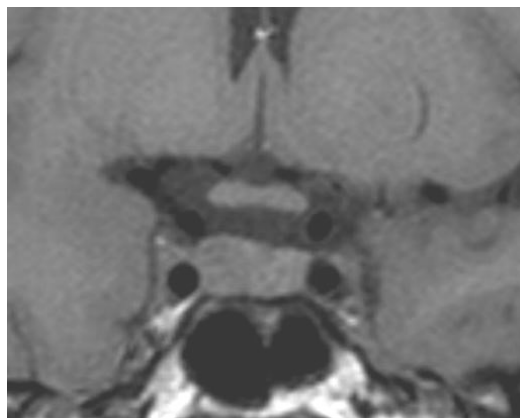
#### **3.3.1. Магнітно-резонансна томографія при аденомах гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

В нашому дослідженні МРТ ГМ було проведено всім 92 (100%) пацієнтам. МРТ гіпофіза проводилося 53 (57,6%) хворим. Для мікроАГ важливим було оцінювати сумарні дані від коронарних та сагітальних зрізів, оскільки пухлини маленьких розмірів не завжди вдавалося виявляти в обох проєкціях.

В нашому дослідженні було виявлено, що обстеження в Т1 режимі без контрасту не завжди було достатньо інформативним для діагностики АКТГ-секретуючих мікроАГ. Як новоутворення гіпоінтенсивні до нормальної тканини гіпофіза виявлялися лише 4 (4,3% від усієї групи АКТГ-секретуючих АГ) мікропухлини (рис. 3.3.1.1). У 41 випадку (44,5% від усієї групи АКТГ-



секретуючих АГ) виявлялися непрямі ознаки пухлини гіпофіза: латералізація стебла гіпофіза у бік протилежний мікроАГ, збільшення розмірів гіпофіза на боці пухлини (рис. 3.3.1.2). За даними обстежень без контрасту в Т1 режимі у 33 (35,8% від усієї групи АКТГ-секретуючих АГ) випадках макроАГ діагностувалися як ізоінтенсивні до нормальної тканини гіпофіза новоутворення (рис. 3.3.1.3). В Т2 режимі без контрасту як мікро- так і макроАГ виявлялися як гіперінтенсивні або гіпоінтенсивні до нормального гіпофіза новоутворення в 10 (10,8% від усієї групи АКТГ-секретуючих АГ) та в 33 (35,8% від усієї групи АКТГ-секретуючих АГ) випадках відповідно (рис. 3.3.1.4, 3.3.1.5). Навіть на знімках без контрасту в Т1 і в Т2 режимі завжди виявлялися зміни, характерні для перенесеного крововиливу в пухлину: неоднорідність структури АГ, кистозні включення в пухлині, кистозний характер пухлини (рис 3.3.1.6, 3.3.1.7). Таких спостережень в нашому дослідженні було 23 (25%).



**Рис. 3.3.1.1. Спостереження № 88. Хвора М-ка, 24 років (історія хвороби № 135734). МРТ Т1 зважені зображення (33) хворої з мікроАГ у правій половині аденогіпофіза (гіпоінтенсивне до гіпофіза новоутворення).**



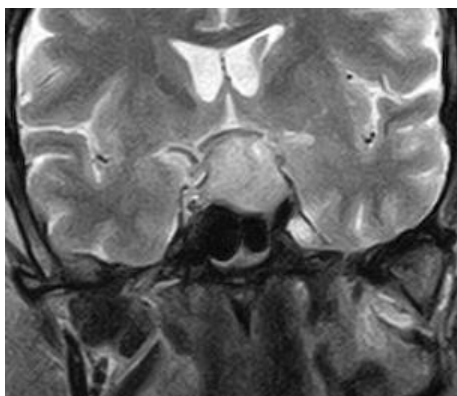
**Рис. 3.3.1.2. Спостереження №80. Хвора Ш-га, 24 років (історія хвороби № 126278). МРТ T2 ЗЗ хворої з мікроАГ у правій половині аденогіпофіза (зміщення стебла гіпофіза пухлиною вліво).**



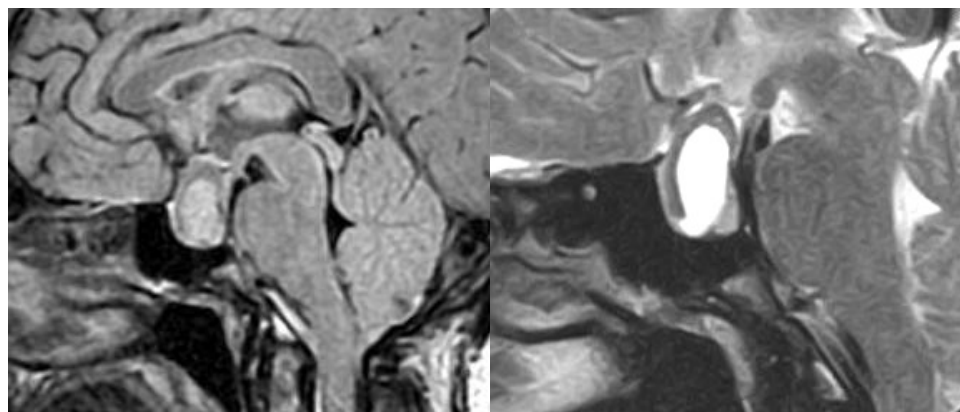
**Рис. 3.3.1.3. Спостереження №74. Хвора Г-за, 33 років (історія хвороби № 115763). МРТ T1 ЗЗ хворої з макроАГ гіпофіза (ізоінтенсивне до гіпофіза новоутворення).**



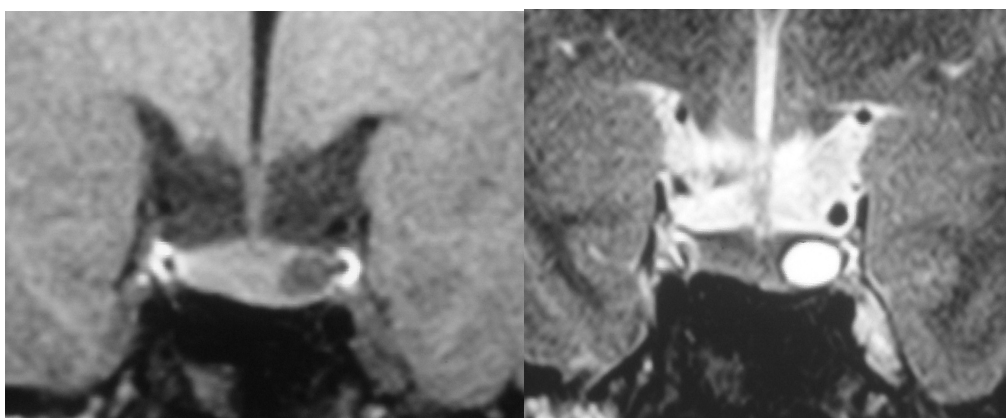
**Рис. 3.3.1.4. Спостереження №85. Хвора П-та, 35 років (історія хвороби № 120724). МРТ T2 ЗЗ хворої з мікроАГ (гіпоінтенсивне до гіпофіза новоутворення).**



**Рис. 3.3.1.5. Спостереження №84. Хвора Т-к, 34 років (історія хвороби № 123203). МРТ T2 ЗЗ, хворого з макроАГ (гіперінтенсивне до гіпофіза новоутворення).**



**Рис. 3.3.1.6. Спостереження №66. Хвора С-ва, 64 років (історія хвороби № 3411). МРТ T1 та T2 ЗЗ хворої з макроАГ, яка містила в собі кисту (неоднорідна структура пухлини).**



**Рис. 3.3.1.7. Спостереження № 87. Хвора Х-ва, 20 років (історія хвороби № 132275). МРТ T1 та T2 ЗЗ хворої з кистозною мікроАГ гіпофіза (кистозне характер пухлини).**

МРТ обстеження з контрастом виконано 49 хворим (53,3%) при виявленні клінічних та лабораторних змін характерних для ХК та СН, але недостатності інформаційних даних на користь мікроАГ, а також з метою детальної оцінки ступеня інвазії пухлини в ПП згідно класифікації Е. Knosp. АКТГ-секретуючі пухлини гіпофіза виявлялися як дефект накопичення контрасту.

З метою верифікації наявності АКТГ-секретуючої мікроАГ в нашому дослідженні використовувалося 3 методики введення контрасту. Рутинне введення гадолініума (0,2 мл/1 кг) застосовувалося в 31 випадку; мікроАГ було діагностовано у 22 (70,9%) хворих. Динамічне введення контрасту, під час якого за кожні 20–30 секунд при введенні контрасту отримувалося від 7 до 10 зображень проведено у 7 випадках; мікроАГ вдалося діагностувати у 6 (85,7%) випадках. Вказана методика, хоча і є високоінформативною, однак, на нашу думку, все ж вважається витратною за часом та економічно не вигідною. Тому, в нашому дослідженні було вперше в Україні використано методику введення  $\frac{1}{2}$  дози гадолініуму 11 хворим. МікроАГ було візуалізовано у 9 (81,8%) випадках. Особливістю вказаного методу було отримання зображень законтрастованого гіпофіза з меншою зернистістю ніж при рутинному введенні гадолініума і менша тривалість самого обстеження ніж у випадку динамічного введення контрасту.

Окрім безпосередньо виявлення АКТГ-секретуючої АГ за даним МРТ ГМ оцінювалися розміри та поширення АГ, які детально представлено в табл. 3.3.1.1.

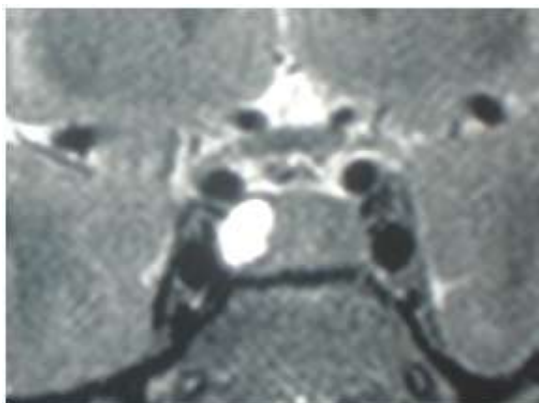
**Виявлення, розміри та поширення АКТГ-секретуючих АГ за даними  
МРТ**

| Виявлення, розміри та напрямок поширення АГ | Загальна кількість спостережень |              |                  |
|---|---------------------------------|--------------|------------------|
|   | ХК<br>(n=81)                    | СН<br>(n=11) | Всього<br>(n=92) |
| МР-негативні                                | 11                              | 1            | 12               |
| МікроАГ                                     | 46                              | 1            | 47               |
| Ендоселярні                                 | 7                               | 0            | 7                |
| Ендосупраселярні                            | 9                               | 1            | 10               |
| Ендопараселярні                             | 2                               | 2            | 4                |
| Ендосупрапараселярні                        | 3                               | 3            | 6                |
| Ендоінфрасупраселярні                       | 1                               | 1            | 2                |
| Ендоінфрасупрапараселярні                   | 2                               | 2            | 4                |

Важливо зауважити, що кількість МР-негативних АГ в нашому дослідженні становить 12 (13%) випадків, однак у 7 пацієнтів обстеження було проведено на томографах з низьким напруженням магнітного поля без контрастування, а на операціях пухлини не доводилося шукати в межах незміненого гіпофіза, оскільки вони виявлялися відразу після розрізу капсули. МікроАГ, які не виявлялися при проведенні досліджень на томографах з напругою 1,5 Т при різних методах введення контрасту було лише (8,5% від усіх мікроАГ, виявлених за даним МРТ в нашому дослідженні). Такий показник відповідає даним світової літератури [68, 94, 120].

Також за даними МРТ ми оцінювали інвазивність АКТГ-секретуючих пухлин та вимірювали відстань між ділянками ВСА в порожнині ПП. В нашій роботі навіть при мікроАГ на МР-знімках виявлялася інвазія пухлинами стінок ПП або стебла гіпофіза, що свідчило про агресивну

поведінку АКТГ-секретуючих АГ навіть на етапі мікроновоутворень (рис. 3.3.1.8).



**Рис. 3.3.1.8. Спостереження №70. Хвора Д-ко, 30 років (історія хвороби № 114658). МРТ Т1 ЗЗ хворого з кистозною мікроАГ (інвазія лівої ПП І ст. за Кноспом).**

Характеристика інвазивності пухлин за даними МРТ в залежності від розміру у нашому дослідженні представлена в табл. 3.3.1.2.

Таблиця 3.3.1.2

**Характеристика інвазивності АКТГ-секретуючих АГ за даними МРТ в залежності від розміру**

| Розмір пухлини | Загальна кількість спостережень |      |            |      |
|----------------|---------------------------------|------|------------|------|
|                | ХК<br>n=81                      |      | СН<br>n=11 |      |
|                | абс.                            | %    | абс.       | %    |
| МакроАГ        | 12                              | 14,8 | 9          | 81,8 |
| МікроАГ        | 3                               | 3,7  | 1          | 9,1  |

Викладене вище вказує на провідну роль МРТ в діагностиці АКТГ секретуючих АГ особливо при ХК, при якій мікроАГ гіпофіза, включно з

МР-негативними формами, складають 70–90%, а макроАГ — 10–30% [193–198]. За даними нашого дослідження АКТГ-секретуючі мікроАГ, включно з МР-негативними формами при ХК виявлялися у 57 випадках (70,4% від усіх АГ при ХК), а макроАГ у 24 випадках (29,6% від усіх АГ при ХК). При СН навпаки основна частина (65–95%) АКТГ-секретуючих пухлин представлена макроАГ [177, 178]. У нашому дослідженні мікроАГ при СН, включно з 1 випадком МР-негативної пухлини (за даними МРТ, проведеної на томографі з напругою магнітного поля 0,2 Т), було виявлено 2 (18,2% від усіх АГ при СН), тоді як макроАГ виявлялися у 9 (81,8% від усіх АГ при СН) пацієнтів. Що стосується контрастних методів дослідження, то діагностична цінність рутинного методу введення контрасту для візуалізації АКТГ-секретуючих мікроАГ склала у нашому лише 70,9%, тоді як при введенні  $\frac{1}{2}$  дози контрасту та проведенні динамічного МР-дослідження діагностична цінність зросла до 81,8 та 85,7% відповідно, що відповідає з даним світової літератури [171–174, 196, 199, 200].

### **3.3.2. Рентгенографія черепа та комп'ютерна томографія при аденомах гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

РГЧ проведена всім пацієнтам — 92 (100%) випадки. За даними РГЧ в боковій проекції оцінювали зміни ТС: збільшення його розмірів, формування другого контуру дна, витончення спинки (рис. 3.3.2.1). У групі пацієнтів з ХК змінене ТС виявлялося у 18 (22,2%) випадках, а у групі хворих з СН — у 9 (81,8%), що обумовлене різною частотою виявлення АКТГ-секретуючих макроАГ у вказаних групах.



**Рис. 3.3.2.1. Спостереження №90. Хвора М-к, 35 років (історія хвороби № 133946). РГЧ в лівій боковій проекції. Відмічається формування другого контуру дна ТС.**

МСКТ голови проведена в нашому дослідженні 12 (13%) хворим: 9 пацієнтам до операції та 3-м пацієнтам в післяопераційному періоді. За даними МСКТ ми проводили оцінку особливостей пневматизації пазухи клиноподібної кістки (селярний, преселярний або конхальний тип), наявність в ній септ. Це мало значення в подальшому плануванні хірургічного доступу.

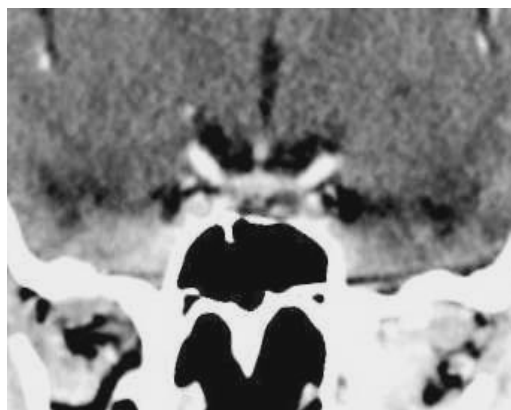
Особливості будови пазухи клиноподібної кістки у хворих з АКТГ-секретуючими АГ в нашому дослідженні представлена в табл. 3.3.2.1.



**Особливості будови пазухи клиноподібної кістки при АКТГ-секретуючих АГ**

| Особливості будови пазухи<br>клиноподібної кістки | Загальна кількість спостережень |      |            |      |
|---|---------------------------------|------|------------|------|
|   | ХК<br>n=81                      |      | СН<br>n=11 |      |
|   | абс.                            | %    | абс.       | %    |
| Конхальний тип                                    | 10                              | 12,3 | 2          | 18,2 |
| 1 септа по середній лінії                         | 26                              | 32,1 | 3          | 27,3 |
| 1 латералізована септа                            | 19                              | 23,5 | 2          | 18,2 |
| 2 і більше вертикальні септи                      | 13                              | 16   | 3          | 27,3 |
| 1 і більше горизонтальні септи                    | 5                               | 6,2  | 0          | 0    |
| Відсутні септи                                    | 8                               | 9,9  | 1          | 9    |

Важливо зазначити, що при впровадженні в практику сучасних 64-зрізових комп'ютерних томографів ми отримали можливість виявляти навіть мікроновоутворення гіпофіза (рис. 3.3.2.2), що відповідає і даним світової літератури [89]. Отже, цей метод діагностики може бути альтернативним для пацієнтів, у яких виявлено протипоказання для проведення МРТ ГМ.



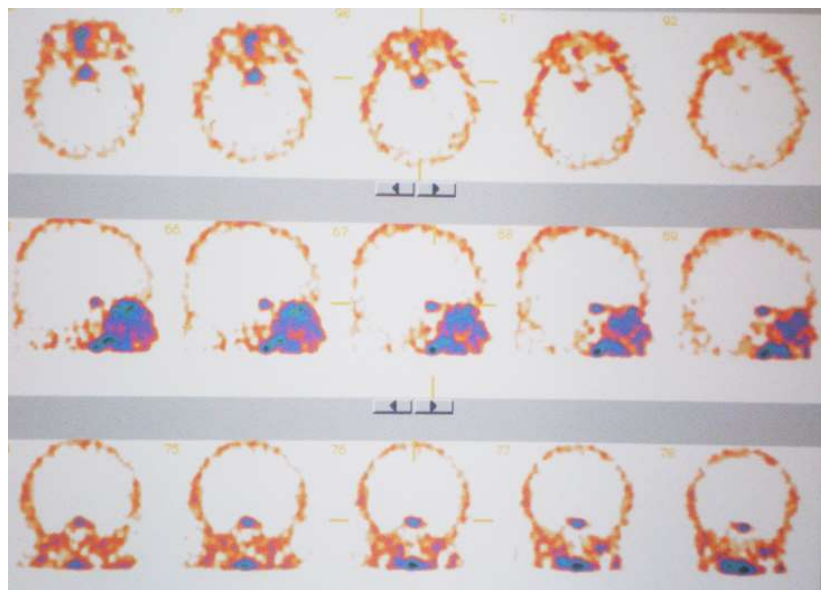
**Рис. 3.3.2.2. АКТГ-секретуюча мікроАГ в правій половині гіпофіза.**

З метою диференційної діагностики ХК з синдромом ектопічної секреції АКТГ 5 (6,2%) пацієнтам проводилася МСКТ органів грудної,

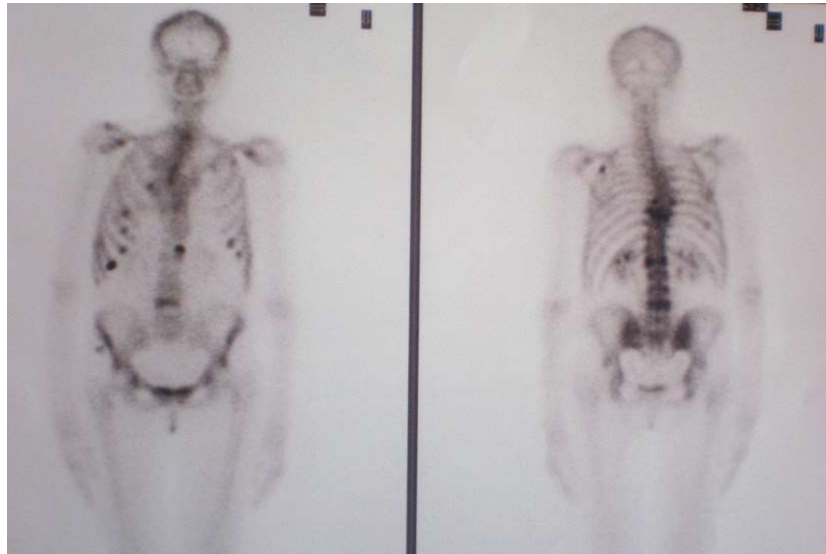
черевної порожнини та малого тазу з в/в введенням контрасту (онкоскринінг). У всіх випадках не було виявлено ектопічної пухлини, яка б секретувала АКТГ.

### **3.3.3. Значення однофотонної емісійної комп'ютерної томографії для діагностики та диференційної діагностики аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

За даними світової літератури діагностична цінність ОФЕКТ з введенням РФП туморотропним  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом складає від 73 до 87% [126, 171]. В нашому дослідженні для первинної діагностики АКТГ-секретуючих АГ, на жаль, цей метод сцинтиграфії не використовувався через високу вартість даного обстеження. З метою диференційної діагностики з синдромом ектопічної секреції АКТГ сцинтиграфія з туморотропним РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом проводилася 7 (7,6%) хворим. У всіх цих хворих було виявлено гіперфіксацію РФП в проекції ТС (рис. 3.3.3.1). У 4 (30,7%) пацієнтів також виявлялася гіперфіксація РФП в місцях патологічних переломів: ребра, хребці, кістки стоп (рис. 3.3.3.2).



**Рис. 3.3.3.1. Спостереження №83. Хвора Г-за, 33 років (історія хвороби № 115763). Сцинтиграфія. Відмічається гіперфіксація РФП в проекції ТС.**



**Рис. 3.3.3.2. Спостереження №23. Хвора Ф-іс, 20 років (історія хвороби № 115252). Сцинтиграфія. Відмічається гіперфіксація РФП в місцях патологічних переломів та вираженої остеомалачії.**

### **3.3.4. Додаткові методи інструментальної діагностики для дообстеження хворих з аденомами гіпофіза, що секретують аденокортикотропний гормон**

В якості додаткового обстеження 24 (26,1%) хворим було проведено рентгенографію органів грудної порожнини.

У 17 пацієнтів патологічних зміни виявлено не було, у 3-х виявлено гіпертрофію лівого шлуночка, у 2-х посилення легеневого малюнка і ще у 2-х хворих патологічні переломи ребер.

За даними УЗО органів черевної порожнини, яке було проведено 7 (7,6%) хворим виявлялися гіперплазія наднирникових залоз у 4 хворих, конкременти в нирках у 3 хворих. 2 (2,2%) пацієнтам проводилося УЗО щитовидної залози, за даними якого було виявлено гіперплазію останньої.

З хворим з корінцевим синдромом проведено МРТ поперекового відділу хребта і виявлено килі міжхребцевих дисків на рівні L4-L5 та L5-S1.

МР-ангіографія виконана одному пацієнту з метою проведення диференційної діагностики з артеріальною аневризмою.

В проведеному дослідженні не виконувався забір крові з нижнього каменистого синуса, оскільки ми вважаємо цю методику інвазивною та інструментально обтяжливою для пацієнта. В жодному зі спостережень не було встановлено показів для застосування вказаної методики.

На основі аналізу проведеного нами дослідження запропоновано використання наступного удосконаленого діагностичного комплексу для ХК, який передбачає тісну та продуктивну співпрацю між нейрохірургами, ендокринологами та хірургами онкологами (рис. 3.3.4.1).



**Рис. 3.3.4.1. Діагностичний комплекс для хвороби Кушинга.**

Підсумовуючи дані інструментального дослідження, слід ще раз наголосити, що основним методом діагностики АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза є МРТ ГМ та прицільне МРТ гіпофіза. За даними МРТ оцінюються

розміри АГ на напрямок її інвазивного росту, вимірюється відстань між ділянками ВСА в порожнині ПП. При підозрі на АКТГ-секретуючу мікроАГ ми рекомендуємо проводити МРТ з контрастом за методикою введення  $\frac{1}{2}$  дози гадолініуму, оскільки вказане дослідження є більш інформативним ніж методика рутинного введення гадолініуму та менш витратна за часом і економічно вигідніша ніж методика динамічного введення контрасту. У випадку встановлення протипоказів до проведення МРТ або технічної неможливості її виконання, інформативним методом діагностики, навіть для мікроАГ, є МСКТ голови з в/в контрастуванням, виконана на сучасних 64-зрізових мультиспіральних комп'ютерних томографах. РГЧ на сучасного етапі розвитку нейровізуалізуючих досліджень має історичне значення. З метою диференційної діагностики між ХК та синдромом ектопічної секреції АКТГ доцільно проводити як МСКТ — онкоскринінг, так і сцинтиграфію з РФП туморотропним  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом, оскільки вказані методики доповнюють одна одну. Інші діагностичні обстеження так як МРТ поперекового відділу хребта, рентгенографія органів грудної порожнини, УЗО органів черевної порожнини та щитовидної залози мають значення для виявлення наслідків ендокринологічних розладів при АКТГ-секретуючих АГ.

## РОЗДІЛ 4

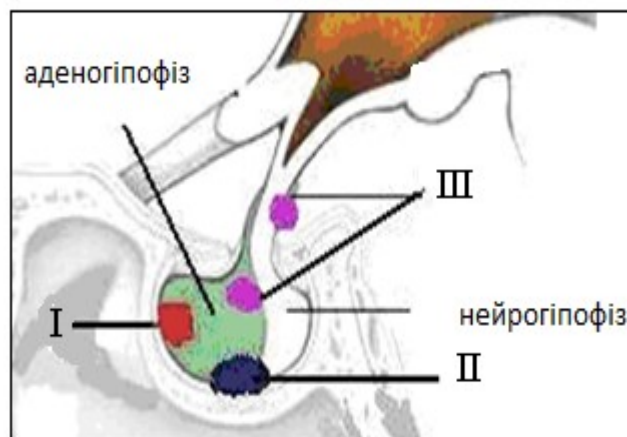
### ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ АНАТОМІЇ ТА МОРФОЛОГІЇ АДЕНОМ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ АДЕНОКОРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН

#### **4.1. Хірургічна анатомія та інтраопераційні структурні особливості аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

В хірургії АКТГ-секретуючих АГ, враховуючи недостатню інформативність даних нейровізуалізуючих методів обстеження про варіанти взаємовідносин пухлини гіпофіза з нормальною залозою (наявність чи відсутність капсули аденоми, інфільтрація пухлиною гіпофіза), ми вважали за потрібне на основі власних досліджень провести вивчення хірургічної анатомії АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза. Це дослідження включало, як комплексну оцінку даних нейровізуалізуючих обстежень (МРТ ГМ та прицільна МРТ гіпофіза в T2 режимі та з введенням контрасту за вказаними вище методиками), так і вивчення інтраопераційно, як структурних особливостей АКТГ-секретуючих АГ, так і нюансів їх інвазивного росту. Отримані дані включали в себе важливі аспекти нормальної анатомії селярної ділянки, маючи найбільше значення при операціях з при воду мікроАГ. Це варіативність септ пазухи клиноподібної кістки, анатомії ПП, вираженість і особливість локалізації міжпечеристих пазух, кровопостачання гіпофіза. На основі співставлення даних нейровізуалізуючих методів дослідження з даними інтраопераційної візуалізації високої здатності (HD-ендоскоп, сучасний мікроскоп) нами було уточнено варіанти хірургічної анатомії мікроАГ, особливості їх розташування по відношенню до нормального гіпофіза та його стебла (запропоновано класифікаційний підхід) та макроскопічних критеріїв інвазивності.

Для оцінки розмірів пухлин гіпофіза та ступеня їх екстраселярного поширення ми використовували класифікацію J. Hardy.

Однак, для оцінки варіантів, АКТГ-секретуючих мікроАГ в нашому дослідженні (58 (63%) випадків) вказаної класифікації було недостатньо, тому ми запропонували власну схему варіантів локалізації мікроАГ гіпофіза. (рис. 4.1.1):



**Рис. 4.1.1. Схематичне зображення варіантів локалізації мікроАГ.**

**I. - Передній варіант локалізації пухлини — 33 (57,9% від усіх випадків мікроАГ);**

**II. – Нижній варіант локалізації пухлини — 18 (31,6% від усіх випадків мікроАГ);**

**III. - Задній варіант локалізації пухлини — 6 (10,5% від усіх випадків мікроАГ).**

До вказаного розподілу включені мікроАГ, яки виявлялися як за даними МРТ, так і інтраопераційно. Таких мікроАГ всього було 57. Одне спостереження в якому видалення пухлини через кровотечу на доступі не проводилося нами в розподіл включено не було, оскільки не було відомо достовірно локалізацію мікроАГ. Однак, на нашу думку, це була мікроАГ I типу, оскільки після коагуляції ТМО рівні АКТГ в плазмі крові в найближчому післяопераційному періоді нормалізувалися. Це може свідчити

про те, що і на пухлину, розташовану по передній поверхні аденогіпофіза поширилася термодеструкція.

Детальне співставлення даних такої класифікації з особливостями хірургії АКТГ-секретуючих мікроАГ буде представлено в розділі 5. При дослідженні хірургічної анатомії АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза в наших хворих була відсутня кореляція між розмірами АГ та інвазивністю ( $p > 0,05$ ). Виявлялася інвазія АКТГ-секретуючими мікроАГ стінок ПП I ступеня за Кноспом (частіше при нижньо-латеральному варіанті локалізації), а також ТМО і стебла гіпофіза при задньому варіанті розташування пухлини.

Структура пухлин при ХК і СН представлена в табл. 4.1.1

Таблиця 4.1.1

### Розподіл пухлин при ХК та СН за структурою

| Структура           | ХК           |            |              |            | СН           |            |              |            |
|---------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|                     | Мікроаденоми |            | Макроаденоми |            | Мікроаденоми |            | Макроаденоми |            |
|                     | абс.<br>n=57 | %<br>n=100 | абс.<br>n=24 | %<br>n=100 | абс.<br>n=1  | %<br>n=100 | абс.<br>n=10 | %<br>n=100 |
| Залозисті           | 48           | 84,2       | 13           | 54,2       | 1            | 100        | 2            | 20         |
| Залозисто-тяжисті   | 2            | 3,5        | 11           | 45,8       | 0            | 0          | 2            | 20         |
| Щільно-еластичне    | 5            | 8,7        | 0            | 0          | 0            | 0          | 4            | 40         |
| Фрагменти крові     | 1            | 1,8        | 0            | 0          | 0            | 0          | 1            | 10         |
| Пухлину не видалено | 1            | 1,8        | 0            | 0          | 0            | 0          | 1            | 10         |

Як видно з табл. 4.1.1 біля 75% пухлини при ХК мають м'яку, залозисту структуру, причому це характерно як для мікроАГ, так і для



макроАГ. При СН, навпаки, більш ніж 60% АКТГ-секретуючих пухлин є щільно-еластичними та тяжистими.

#### **4.2. Морфологічні особливості аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

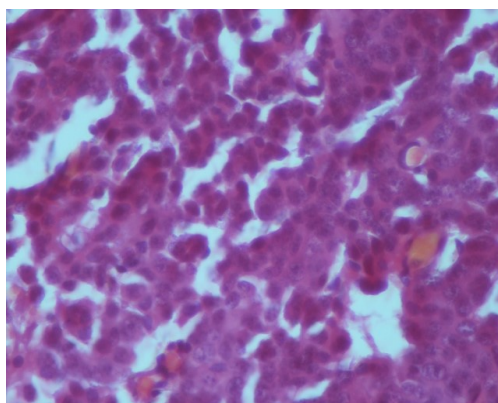
В нашій роботі 88 (95,7%) випадків АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза були підтверджені гістологічно і вони розподілилися наступним чином: АГ перехідного типу — 42 (45,7%) випадки, хромофобні АГ — 36 (39,1%) випадків, еозинофільні АГ — 8 випадків, базофільні АГ — 2 (2,2%) випадки (табл. 4.2.1). 2 хромофобні пухлини гіпофіза та 1 АГ перехідного типу мали ознаки “фетальної” будови. В 1 випадку в структурі АКТГ-секретуючої пухлини було виявлено атипові клітини. В 1 (2,2%) випадку у пацієнтки з ХК при мікроАГ з крововиливом за даними гістології отримані лише згортки крові (спостереження №16). Це, на нашу думку, можна пояснити тим, що при крововиливі в мікроаденому «жива» тканини виявляється частково зруйнована і технічно важко зібрати її на біопсію. Ще в 1 випадку (спостереження №77) у пацієнтки з СН і некротичними змінами в АКТГ-секретуючій АГ після перенесеної ГА гістологічно було виявлено фібрин і некротичні маси без фрагментів «живої» тканини пухлини. Крім того, ще у двох випадках спостереженнях (спостереження №44 та спостереження №66) взагалі не було отримано біопсійного матеріалу, оскільки через кровотечу на доступі не проводилося видалення АГ, а у однієї хворої було проведено діатермічну деструкцію передньої долі гіпофіза через не розрізану ТМО.

Таблиця 4.2.1

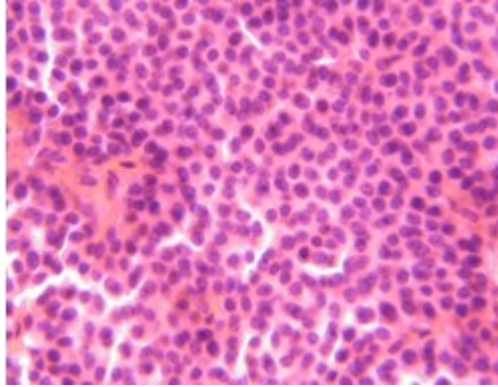
**Розподіл АКТГ-секретуючих АГ за гістологічною структурою**

| Гістологічні дані                | Кількість спостережень |            |
|----------------------------------|------------------------|------------|
|                                  | абс.<br>n=88           | %<br>n=100 |
| Хромофобна аденома               | 36                     | 39,1       |
| Аденома перехідного типу         | 42                     | 45,7       |
| Еозинофільна аденома             | 8                      | 8,6        |
| Базофільна аденома               | 2                      | 2,2        |
| Інше                             | 2                      | 2,2        |
| Гістологічний матеріал відсутній | 2                      | 2,2        |

При світловій мікроскопії дослідження біопсійного матеріалу із забарвленням гематоксилин-еозином візуалізуються клітини АКТГ-секретуючої пухлини зі слабобазофільною цитоплазмою, крупним округлим ядром з дрібнодисперстним розподілом хроматину та декількома виразними ядерцями (рис. 4.2.1, 4.2.2).

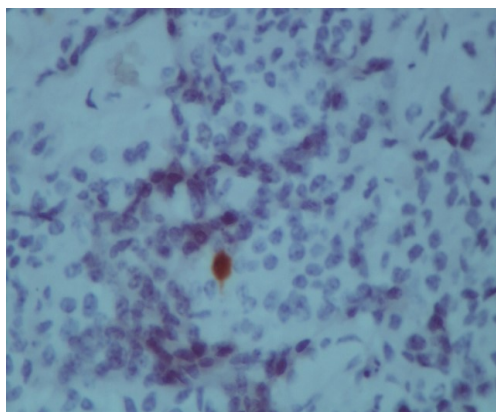


**Рис. 4.2.1. Фарбування гематоксилин-еозин, збільшення 10/40. Візуалізуються солідні пласти відносно мономорфних крупних аденоматозних клітин.**

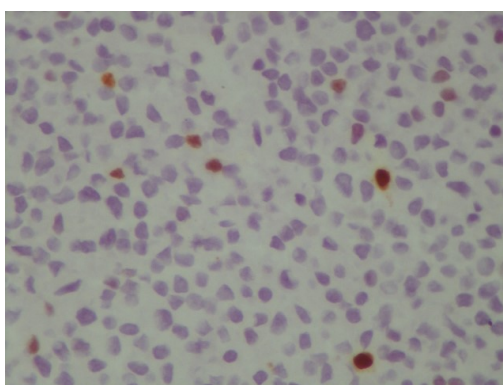


**Рис. 4.2.2. Фарбування гематоксилин-еозин, збільшення 10/40. Пухлина, що формує клітинно-судинні комплекси навколо широких судин синусоїдного типу; клітини крупні, окремі з них зі світлою «оптично пустою» цитоплазмою («фетальний» тип будови).**

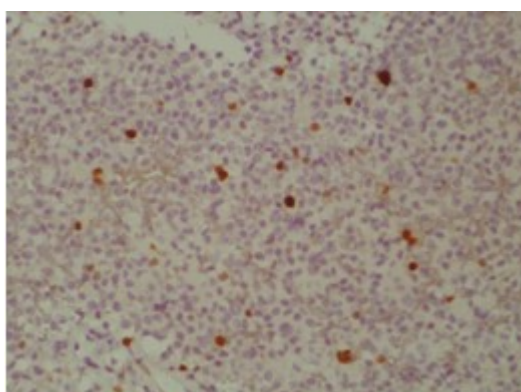
В 30 (32,6%) спостереженнях, 20 (21,7%) при ХК та 10 (10,9%) при СН, проведено імуногістохімічне дослідження з антигеном до Ki-67, який об'єктивізує показники проліферації клітин в тканині пухлини та з антигеном до АКТГ, який характеризує секреторну активність пухлини. Виявлено коливання показника проліферації за реакцією з антигеном до Ki-67 від 1 до 7%, що характеризувало особливості активності пухлини в кожному індивідуальному випадку. При синдромі Нельсона рівень Ki-67 4–7% і більше виявлявся у 8 (80%) випадках менше 1–4% — у 2 (20%) випадках. При хворобі Кушинга цей показник був менше 1–4% у 11 (55%) спостереженнях, а 4–7% — у 9 (45%) спостереженнях (рис. 4.2.3., 4.2.4., 4.2.5). Дослідження зі специфічним антигеном до АКТГ дозволяло візуалізувати гранули з АКТГ в цитоплазмі аденоцитів, у всіх 30 випадках виявлялася дифузно позитивна реакція (рис. 4.2.6).



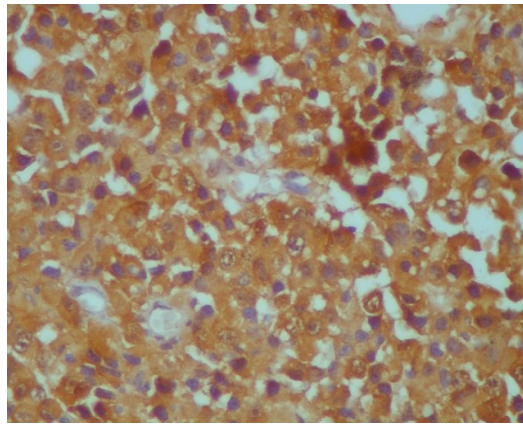
**Рис. 4.2.3. Спостереження №83. Імунне фарбування з антигеном до Кі-67. Мікрофотографія, об.20, ок.10. ІМ<1% (низька проліферативна активність пухлини).**



**Рис. 4.2.4. Спостереження №88. Імунне фарбування з антигеном до Кі-67. Мікрофотографія, об.20, ок.10. ІМ 2% (середня проліферативна активність пухлини).**



**Рис. 4.2.5. Спостереження №74. Імунне фарбування з антигеном до Кі-67. Мікрофотографія, об.20, ок.10. ІМ Кі-67>4% (висока проліферативна активність пухлини).**



**Рис. 4.2.6. Спостереження №70. Імунне фарбування до АКТГ, мікрофотографія, об.40, ок.10. Виражена дифузно позитивна реакція.**

Окрім вказаних вище морфологічних досліджень нами також проводилося вивчення інвазивності АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза. Термін «інвазивність», з морфологічного погляду, характеризує проростання пухлиною гіпофіза стінок ПП, діафрагми ТС або дна ТС (рис. 4.2.7, 4.2.8, 4.2.9). Слід зазначити, що це проростання ми також завжди виявляли інтраопераційно. Як вже було вказано вище, у випадку АКТГ-секретуючих АГ інвазивний ріст є характерним як для мікро-, та і для макроновоутворень. Для оцінки інвазивності використовувалося спеціальне забарвлення біопсійного матеріалу гематоксилином-пікрофуксіном.

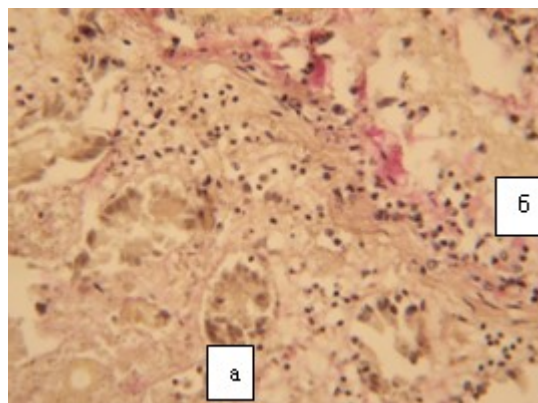
Інвазивний ріст АГ при ХК виявлено з переважанням поширення у наступних напрямках:

1. Проростання стінки ПП — 22 (65%) спостереження, 13 (38,2%) макроАГ та 9 (26,5%) мікроАГ.
2. Проростання діафрагми ТС, супраселярних цистерн — 12 випадків, 8 макроАГ та 4 (12%) мікроАГ, в т.ч. 3 з інвазією стебла гіпофіза.
3. Проростання ТС та пазухи клиноподібної кістки — 3 (9%) спостереження макроАГ.

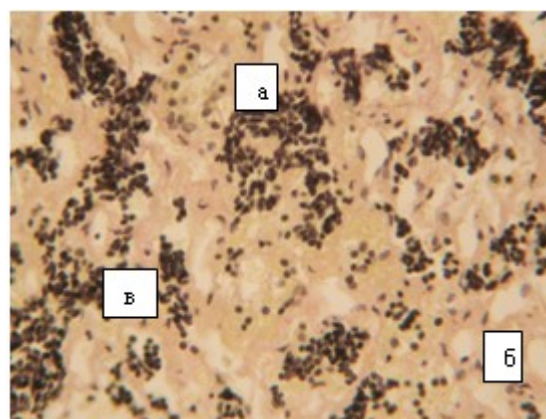
При СН у всіх 11 (100%) випадках АГ виявлявся інвазивний ріст пухлини, причому в 10 (91%) випадках у більш ніж одному напрямку.

Інвазивний ріст АГ при НС виявлено з переважанням поширення у наступних напрямках:

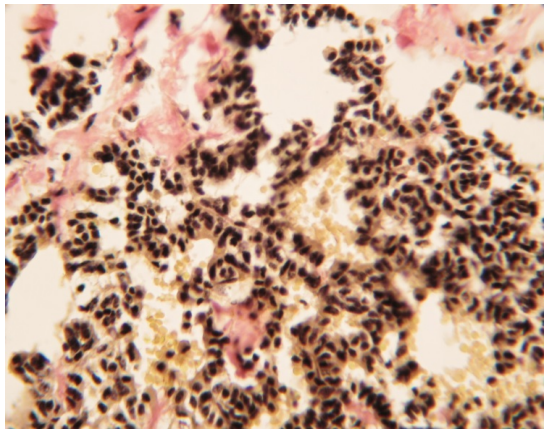
1. Проростання ПП — 9 (82%) спостережень, 8 (73%) макроАГ та 1 (9,1%) мікроАГ.
  2. Проростання діафрагми ТС, супраселярних цистерн — 4 (36,5%) випадки макроАГ.
  3. Проростання ТС та пазухи клиноподібної кістки — 2 (18,2%) випадки макроАГ, в т.ч. 1 (9,1%) інвазія в слизову оболонку порожнини носа.
- Вцілому, інвазивний ріст АГ при СН виявлявся в 2,5 рази частіше, ніж при ХК.



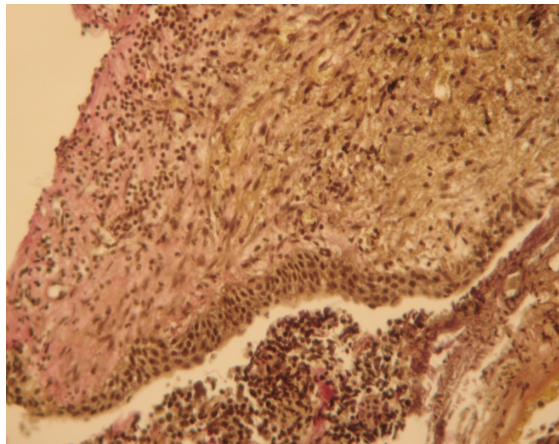
**Рис 4.2.7. Спостереження №44, інвазія пухлиною гіпофіза ТМО. Фарбування гематоксилин-пікрофуксін, збільшення 10/40. Аденоматозні комплекси (а) та лімфоцитарна інфільтрація (б).**



**Рис. 4.2.8. Спостереження №12, інвазія пухлиною гіпофіза ТМО супраселярних відділів. Фарбування гематоксилин-пікрофуксін, збільшення 10/40. Аденоматозні комплекси (а), волокнисті структури ТМО, гістіоцитарна реакція (в).**



**Рис. 4.2.9. Спостереження №72 Інвазія пухлиною гіпофіза стінки ПП. Чорні структури — аденоматозні комплекси, білі і жовті — судинні порожнини.**



**Рис. 4.2.10. Спостереження №78, інвазія пухлиною гіпофіза ТМО. Фарбування гематоксилин-пікрофуксін, збільшення 10/20.**

В цьому розділі ми виклали вищезгадані дані про варіативність патологічної анатомії при АКТГ-секретуючих АГ і доповнили їх вивченням морфологічних особливостей та інвазивності. Використання класифікаційного підходу, який був розроблений в нашій клініці має високе практичне значення для оцінки особливостей хірургічної анатомії мікроновоутворень гіпофіза, які складають найбільшу групу серед АКТГ-секретуючих пухлин. Що ж стосується інтраопераційних структурних особливостей АКТГ-секретуючих як мікроАГ та і макроАГ, то нами виявлено, що м'якими і залозистими є переважна більшість пухлин при ХК

(майже 75%), а при СН АКТГ-секретуючі пухлини здебільшого тяжисті і фіброзні (біля 60%). При мікроАГ більше 80% новоутворень мали м'яку залозисту структуру, тоді як макроАГ були залозисто-тяжистими та щільно-еластичним у половині випадків. При вивченні біопсійних матеріалів із забарвленням гематоксилином-еозином найбільшу частину склали АГ змішаного типу та хромофорні АГ. Однак, на нашу думку розподіл АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза за даними світлової мікроскопії не має особливого клінічного сенсу, оскільки колір забарвлення ніяк не корелює зі ступенем вироблення АКТГ, а припущення, що всі АГ при ХК базофільні, є хибним. Для оцінки гормональної та проліферативної активності використовуються імуногістохімічні дослідження з антигенами та Ki-67 та АКТГ. Імуногістохімічна реакція є додатковим прогностичним маркером і дозволяє оцінювати ступінь агресивності пухлин гіпофіза. Найбільші рівні ІМ Ki-67 виявлялися нами при СН (від 4 до 10%). Крім того, в 29,8% АКТГ-секретуючих АГ виявлялися непрямі ознаки агресивності пухлини — ядерний поліморфізм, ділянки „фетального” типу будови, інвазивний характер росту. Інвазивний характер росту майже в 2,5 рази частіше виявлявся при СН. Також відмічено, що більшість інвазивних АГ проростають ПП. Всього інвазивних мікроАГ в нашому дослідженні виявлено 14 (24,1% від усієї групи АКТГ-секретуючих мікроАГ), а інвазивних макроАГ — 32 (94,1%). Отже, схильність до інвазивного росту не залежить від розміру АКТГ-секретуючої пухлини.



## РОЗДІЛ 5

### ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ АДЕНОМ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНИЙ ГОРМОН

#### 5.1. Загальна характеристика оперативних втручань у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують аденокортикотропний гормон

В нашому дослідженні були прооперовані всі 92 (100%) пацієнти. В усіх випадках операції проведені з приводу АКТГ-секретуючих АГ. У 91 (97,8%) хворих видалення пухлини проведено трансназальним-транссфеноїдальним доступом. Транскраніальну видалення АКТГ-секретуючої пухлини було проведено в 1 (1,1%) випадку у хворої з СН при продовженому рості АГ із синдромом ГА, яка первинно була оперована біфронтальним доступом в м. Донецьк.

92 хворим проведено 113 оперативних втручань. У 77 (83,7%) випадках виконано первинні операції з приводу видалення АКТГ-секретуючих АГ, а в 15 (16,3%) — повторні: у 13 хворих з продовженим ростом пухлин, а у 3-х хворих виконано 3 ранні повторні ревізії в перші 7 днів післяопераційного періоду, через відсутність знак КЛР. В 4-х спостереженнях проведено 6 оперативних втручань з приводу хірургічних ускладнень первинних операцій: 1 — видалення гематоми в порожнині ТС в найближчому післяопераційному періоді, 1 — встановлення вентрикулярних дренажів, 1 — нижня трахеостомія, 1 — операція з приводу назальної ліквореї (пластика дефекту супраселярних цистерн), 1 — встановлення люмбального дренажу, 1 — операція з приводу гнійного сфеноїдиту.

Хірургічне втручання пацієнтам у нашому дослідженні проводилося в строки від 3 місяців до 31 року від початку захворювання. В групі пацієнтів з ХК в термін від 3-х до 12 місяців від початку виявлення перших клінічних симптомів гіперкортицизму операції проводилися 26 (32,1%) пацієнтам, від 13 місяців до 3 років — 46 (56,8%) хворим та в термін від 6 до 19 років — 9

(11,1%) пацієнтам. Тобто, операції при ХК майже 90% пацієнтів проводилися у перші 5 років від початку захворювання. В групі пацієнтів з СН операції проводилися у більш віддалені строки від початку виявлення перших симптомів: від 7 до 8 років — 2 (18,2%) хворим, від 9 до 19 років — 5 (45,5%) хворим та в термін від 19 до 31 років — 4 (36,3%) хворим. Тобто біля третини хворих оперувалися більше ніж через 20 років від початку хвороби!

## **5.2. Покази та протипокази до оперативних втручань у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

Як для групи пацієнтів з ХК, так і для групи хворих з СН основним показом до операції було виявлення характерного для АКТГ-секретуючих АГ симптомокомплексу: клінічна картина гіперкортицизму або гіпокортицизму, збільшення рівня АКТГ в сироватці крові та візуалізація пухлини за даними МРТ. При наявності всіх складових симптомокомплексу було оперовано 74 (91,4%) пацієнти. У 6 хворих (6,5% від усієї групи АКТГ-секретуючих пухлин) не було виявлено рівнів АКТГ, які б перевищували норму. На нашу думку, це було обумовлене крововиливом в АГ, коли пухлина частково втрачає здатність до вироблення типових для неї рівнів гормону. У вказаних випадках операції проводилися за загальними показами при синдромі ГА [8, 11, 16, 158] в перші 2 доби з моменту госпіталізації. В 12 (13%) випадках, особливо при обстеженні на старих томографах та при спостереженнях, які віднесені до МР-негативних АГ, пухлину виявлено не було, а непрямі ознаки її наявності за даними МРТ були непереконливими. У таких хворих операції були проведені за ендокринними показами при виявленні клінічної картини гіперкортицизму або гіпокортицизму та високих цифр АКТГ.

59 (64,1%) пацієнту операції проведені в перші 3 доби від моменту госпіталізації. 33 (35,9%) пацієнти потребували підготовки до оперативного втручання, в тому числі через низькі рівні калію в крові, декомпенсований інсулінозалежний цукровий діабет, виражену артеріальну гіпер- або

гіпотензію та наявність серцевої недостатності. Корекція вказаних порушень проводилася протягом 3–14 діб, причому пацієнти з серцевою недостатністю госпіталізувалися в нашу клініку після лікування у кардіологічному стаціонарі.

Абсолютних протипоказів до хірургічного лікування жодному з наших пацієнтів виставлено не було. Ми це пов'язуємо з тим, що навіть важкі соматичні ускладнення, які виникають при АКТГ-секретуючих АГ не можуть бути остаточно відкориговані консервативною терапією без видалення пухлини гіпофіза. Пацієнти з тяжкою та фульмінантною формами ХК часто гинуть ще до становлення діагнозу і не потрапляють в спеціалізований стаціонар [3, 20, 32, 33, 35, 66, 67]. З іншого боку, значно зростали ризики оперативного втручання у хворих з соматичними ускладненнями.

### **5.3. Особливості передопераційної підготовки та анестезіологічного забезпечення у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

Враховуючи те, що клінічна симптоматика у пацієнтів з ХК та СН мала відмінність, підготовка до оперативних втручань також відрізнялася. Найчастішою проблемою при підготовці пацієнтів з ХК була необхідність корекції АГ (76 хворих (93,8% від усіх пацієнтів з ХК)). Оскільки підвищення АГ було безпосередньо пов'язано з наявністю АКТГ-секретуючої пухлини, його надзвичайно важко було відкоригувати медикаментозно. Більшість пацієнтів поступали вже з призначеними терапевтами схемами антигіпертензивної терапії, однак, майже в 70% випадків вони не були достатньо ефективними. З метою корекції АГ в стаціонарі до операції додатково призначалися салуретики, бета-блокатори та інгібітори АПФ. Проте, навіть після підготовки антигіпертензивними препаратами біля половини пацієнтів з ХК потрапляли на операцію з підвищеним АТ. При СН натомість у хворих до операції необхідно було

корегувати артеріальну гіпотензію (9 випадків (81,8% від усіх пацієнтів з СН)), що було обумовлено недостатньою дозою замісної гормональної терапії, призначеної хворим ендокринологами за місцем проживання. Для корекції зниженого АТ ми використовували препарати гідрокортизону в ін'єкційній та таблетованій формі з розрахунку 250–300 мг на добу. У важких випадках призначалися препарати пролонгованої дії в дозі від 500 до 1500 мг на добу. У випадку виявлення недостатнього рівня в крові вільного тироксину в обох групах пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ було призначено замісну терапію препаратами синтетичного ізомеру тироксину.

Як при ХК та і при СН проводився контроль водно-електролітного балансу, з корекцією гіпокаліємії препаратами калію та нецукрового діабету з препаратами синтетичного антидіуретичного гормону. Крім того, пацієнтам зі зниженою толерантністю до глюкози та цукровим діабетом проводився моніторинг рівня глюкози в крові протягом доби. При необхідності хворим, які до госпіталізації приймали лише цукрознижуючі препарати призначався інсулін. При виявленні глюкозурії та кетонурії пацієнти крім інсуліну отримували дезінтоксикаційну терапію. У випадку виявлення в сечі хворих підвищеної кількості лейкоцитів або бактерій як до операції, так і в післяопераційному періоді призначалися препарати нітрофуранового ряду або фторхінолони.

Особливості передопераційної підготовки формували особливості анестезіологічне забезпечення хірургічних втручань. Основними вимогами були контроль адекватного для моменту операції АТ (на доступі 70–80 мм рт.ст), вчасна замісна гормональна терапія на момент зниження рівня АКТГ в крові після видалення пухлини гіпофіза та підбір антибактеріальної терапії, враховуючи вторинний імунодефіцит, прояви якого були майже у 63% пацієнтів. Усім хворим на АКТГ-секретуючі АГ операції проводилися із загальним внутрішньовенним знеболенням. Дихання забезпечувалося апаратом ШВЛ після проведення інкубації. У пацієнтів з ХК проведення інкубації ускладнювалося через ожиріння верхньої частини тулуба та шиї, а

також через формування клімактеричного горба, що заважало нормальному розгинанню шиї. На етапі доступу до ТС було важливим проведення адекватної артеріальної гіпотензії для зменшення кровоточивості слизової оболонки носу. У хворих з АГ адреналін для гідропрепаровки не використовувався. Замість нього використовувалося закладання турунд в носові ходи з судиннозвужуючими препаратами протягом 5–10 хвилин. Крім того, у 24 (29,6%) пацієнтів з ХК відмічалася інтраселярна гіпертензія на етапі формування кісткового вікна в ТС, що обумовлювало введення додаткової кількості гемостатичних препаратів та проведення керованої артеріальної гіпотензії.

Особливістю операцій при АКТГ-секретуючих АГ є відносно довша їх тривалість ніж при інших видах пухлин гіпофіза, особливо у групі мікроАГ та ендоселярних пухлин, в середньому біля 2-х годин. Це обумовлено більш тривалим гемостазом на етапі доступу до пухлини через кровотечу з між печеристих пазух, необхідністю пошуку пухлини при МР-негативних АГ, важливістю ретельного відділення капсули, інвазивним характером росту АКТГ-секретуючих пухлин, що обумовлювало необхідність проведення радикального видалення вказаних новоутворень для забезпечення КЛР.

#### **5.4. Методика та техніка проведення оперативних втручань з приводу аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

В нашій роботі 91 (98,9%) хворому було проведено трансназальне видалення АКТГ-секретуючої пухлини. Такий підхід до видалення АКТГ-секретуючих АГ відповідає світовим тенденціям лікування даної патології [103, 132, 135, 136, 190]. Переважна більшість АКТГ-секретуючих АГ є мікроАГ або невеликими, переважно ендоселярними пухлинами [96, 98, 100, 120, 127]. Навіть у випадку інвазивних АКТГ-секретуючих пухлин з проростанням стінок III та супраселярним поширенням досягнення сучасної мікрохірургічної та ендоскопічної методики, значно розширюють

можливості трансназального видалення цих пухлин та нівелюють переваги транскраніальних операцій при АКТГ-секретуючих АГ. Основною метою хірургічного лікування при АКТГ-секретуючих АГ є їх радикальне видалення з капсулою, оскільки вказані пухлини, навіть на етапі мікроновоутворень, можуть бути дуже агресивними та інвазивними, а залишки, як клітин пухлини, так і її капсули можуть бути причиною подальшої підвищеної секреції АКТГ та джерелом продовженого росту АГ [134, 140, 148, 149, 151]. Транскраніальна операція проведена в 1 (1,1%) пацієнтки з продовженим ростом АКТГ-секретуючої АГ при СН.

#### **5.4.1. Мікрохірургічні трансназальні операції з приводу аденом гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

В нашому дослідженні мікрохірургічне транс назальне-транссфеноїдальне видалення АКТГ-секретуючих АГ було проведено 78 хворим (85,7% від усіх пацієнтів прооперованих трансназально). Для мікрохірургічного видалення пухлин ми застосовували прямий трансназальний-транссфеноїдальний доступ [116, 176]. Цей доступ несе менше ризиків для виникнення інфекційних ускладнень та є більш косметичним ніж, наприклад, сублабіальний [42, 106]. Крім того, цей доступ є достатньо швидким, комфортний для хірурга щодо орієнтування по середній лінії і достатньо технічно відпрацьованим протягом більш ніж 20 років у нашій клініці. Трансназальні операції хворим на АКТГ-секретуючі АГ проводилися в положенні пацієнта лежачі на спині з піднятим головним кінцем відносно рівня серця (приблизно на 30°) і розігнутим положенням голови. На етапі доступу до передньої стінки пазухи клиноподібної кістки положення хірурга було справа від тулуба хворого, обличчям до його голови. Доступ до середньої лінії здійснюється хірургом з налобним розширювачем без використання оптичного збільшення. Після виділення середньої лінії і

переходу на мікрохірургічний етап хірург змінював положення і розташовувався за головою хворого.

Безпосередньо хірургічне втручання розпочиналося з обробки шкіри носа 10% розчином повідон-йоду та обкладання операційного поля стерильною білизною, також проводилася обробка слизової оболонки носу 0,1% водним розчином мірамістину. Далі проводився огляд порожнини носа пацієнта за допомогою короткого носового дзеркала. Оцінювався стан слизової оболонки вздовж НП (гіпертрофія, атрофія, рубцеві зміни). У 8 хворих при мікрохірургічному видаленні виявлялися викривлення НП та поліпозні розростання слизової оболонки, які ускладнювали етап доступу до середньої лінії. У пацієнтів з ХК через можливе різке підвищення АТ субмукозно в НП вводився тільки 1% розчин лідокаїну з метою зменшення больової імпульсації від слизової оболонки та її гідропрепаровки і полегшення подальшого відшаровування. У хворих з СН вводився 1% розчин лідокаїну з адреналіном в розведенні 1 : 80000 з метою як гідропрепаровки, так і зменшення кровоточивості слизової оболонки. У 87 хворих підхід здійснювався через ліву ніздрю. У 2 хворих з великими середніми раковинами та локалізацією АКТГ-секретуючої пухлини біля лівої ПП доступ виконувався через праву ніздрю. Розріз слизової оболонки проводився на межі хрящової та кісткової частин НП. При невеликому розмірі ніздрі проводилося одно- або двостороннє розрізання крила носу. Коли слизова оболонка була відділена від НП, кісткова частина НС заломлювалася довгим носовим дзеркалом і виконувалася її підслизова резекція до гребеня клиноподібної кістки. Орієнтиром середньої лінії була перпендикулярна пластинка етмоїдальної кістки, яка дозволяла хірургу чітко вийти на гребінь клиноподібної кістки. Атрофічні зміни слизової оболонки носа та її адгезивне прирощення до кісткових і хрящових утворень, а також, наявність рубцевих змін при повторних операціях ускладнювало проведення етапу доступу. З метою профілактики післяопераційних запальних ускладнень ми завжди намагались зберегти цілісність слизової оболонки

задніх відділів перетинки носа. Бранші носового розширювача встановлювалися на вході в пазуху клиноподібної кістки. Таке розташування розширювача давало можливість зміщувати його під час операції в залежності від необхідного кута хірургічної атаки. Після фіксації розширювача орієнтиром середньої лінії вважалися залишки гребня клиноподібної кістки, тому ми завжди намагались зберігати частинки гребня зверху і знизу після проведення формування кісткового вікна на рівні пазухи клиноподібної кістки — сфенотомії. Сфенотомія проводилася носовими кусачками по Найту (конхотом) і кусачками Керрісон, при необхідності, наприклад, у випадку конхального типу будови пазухи клиноподібної кістки, високообертвовим бором. В цих випадках інколи використовувався рентген-контроль за допомогою ЕОП. Далі з пазухи клиноподібної кістки видалялися всі септи та її слизова оболонка. У 6 хворих при інфраселярному поширенні АКТГ-секретуючої пухлини, частина АГ виявлялася вже в порожнині пазухи клиноподібної кістки, оскільки пухлина проростала як ТС так і кістки пазухи (зруйновані кісткові структури виявлялися у вигляді тонких уламків). Після проведення сфенотомії під мікроскопом візуалізували, верхні відділи схилу, ТС, пагорбки обох ВСА та перехід на пагорбок ТС. В деяких спостереженнях при розташуванні АКТГ-секретуючих пухлин по нижній поверхні гіпофіза або досягненні пухлиною розміру макроАГ відмічались зміни ТС у вигляді його локального витончення або збільшення по всій площині. У 6 пацієнтів з макроАГ із значним екстраселярним поширенням пухлини ТС було практично зруйноване, або представлене кістковими уламками, які виявлялися поміж частинками АГ, яка поширювалася в пазуху клиноподібної кістки. У випадку збереженого ТС формування вікна в ньому проводилося бором з подальшим розширюванням кусачками Керрісон та кістковим ронжером. При витонченні ТС достатньо було натиснути на кістку гачком або распатором і від місця розлому далі проводилося розширення кісткового вікна. ТС розкушувалося максимально широко як в сторони, до візуалізації переходу ТМО обох ПП на ТМО сідла, так і вниз з резекцією спинки сідла до



візуалізації задньої міжпечеристої пазухи, а також вгору до візуалізації передньої міжпечеристої пазухи. Виділення передньої та задньої міжпечеристих пазух з подальшою їх коагуляцією ми вважаємо необхідним на етапі доступу до пухлини, оскільки ці венозні колектори є основною причиною інтраселярної гіпертензії у пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ. Гіпертрофовані міжпечеристі пазухи в поєднанні з інтраселярною гіпертензією виявлялися у 68 пацієнтів в групі АКТГ-секретуючих АГ, які видалялися мікрохірургічним доступом. В усіх випадках відмічалася виражена венозна кровотеча з вказаних колекторів, яка зупинялася коагуляцією, гемостатичною губкою, препаратами окисленої целюлози у вигляді сіточки, вати та гемостатичної матриці. Хоча при мікрохірургічному видаленні АКТГ-секретуючих АГ препарати окисленої целюлози у вигляді гемостатичної матриці використовувалися в нашій роботі лише у 5 пацієнтів, можна констатувати що гемостатичні можливості даного матеріалу значно вищі, ніж всіх вищеперерахованих. Час витрачений на гемостаз скорочується до 3–4 хвилин, навіть якщо не вдається одномоментно повністю закоагулювати міжпечеристу пазуху.

Після формування кісткового вікна в ТС та зупинки кровотечі з міжпечеристої пазухи розрізалася ТМО. Для мікроАГ та невеликих ендоселярних пухлин з чітко визначеною за даними МРТ локалізацією ми застосовували тип розрізу «open-book» за Е.Н. Oldfield, коли ТМО розрізалася як по контуру книги і відверталася в бік, протилежній пухлині. Такий тип розрізу дозволяє після видалення АГ провести закриття ТМО більш герметично, що особливо важливо у випадку виникнення назальної ліквореї. При МР-негативних АГ та макроАГ з екстраселярним поширенням використовувався Х-подібний розріз ТМО. У випадку МР-негативних АГ такий розріз створював оптимальні умови для ревізії всієї порожнини ТС та пошуку мікроаденоми. Для макроАГ з екстраселярним поширенням Х-подібний розріз ТМО призводив до швидкого опущення тканини пухлини вниз, а в процесі видалення розширював можливості візуалізації стінок ПП та

супраселярних відділів. Після розрізу ТМО у 4-х випадках повторно виникала незначна кровотеча з міжпечеристої пазухи, яка була зупинена коагуляцією. Подальші особливості процесу видалення АКТГ-секретуючої пухлини залежали від розміру та локалізації АГ. В залежності від цього виділено 2 групи пухлин (вказане розділення на групи поширюється на всіх пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ, які були оперовані в нашому дослідженні як трансназальним-трансфеноїдальним доступом, так і транскраніальним доступом).

До I-ої групи нами були віднесені **50 мікроАГ** та **8 ендоселярних АГ**, що складало, відповідно, 54,3 та 8,7% від усіх прооперованих АКТГ-секретуючих АГ в нашому дослідженні. Ми об'єднали вказані 2 групи пухлин, оскільки в нашій роботі не відмічалось принципових розбіжностей у видаленні мікроАГ 8–9 мм та ендоселярних макроАГ, які не мають екстраселярного поширення. До цієї групи увійшли і 12 спостережень МР-негативних АГ. Причому, 7 з них, на нашу думку, класифікувалися як МР-негативні через недосконале проведення інструментальної діагностики, оскільки для їх інтраопераційного пошуку не потребувалося дослідження гіпофіза. Такі пухлини знаходилися на передній поверхні залози (6 виявилися мікроАГ і 1 — ендоселярною). Інші 5 МР-негативних АГ не вдалося виявити навіть при проведенні прицільної МРТ гіпофіза з внутрішньовенним введенням контрасту. При видаленні таких АКТГ-секретуючих пухлин нами проводилося хірургічне дослідження гіпофіза («*pituitary exploration*») за Е.Н. Oldfield та Е.Р. Laws [72, 135, 136, 162]. Після розрізу ТМО окремо від власної капсули гіпофіза проводилися вертикальні розрізи тканини гіпофіза скальпелем або телескопічним ножом (за П. Капаб'янкою). Подальша диссекція виконувалася гострим диссектором або лопаткою до виявлення пухлини. Мікроаденоми виявлялися між трабекулами нормального гіпофіза залозистими новоутвореннями білувато-сірого кольору розмірами до 5 мм. Капсула мікроАГ інколи виглядала, як прозора, тоненька, не завжди добре виражена сполучнотканинна оболонка, яка оточувала пухлину. Якщо АКТГ-

секретуючу АГ не вдавалося візуалізувати в межах нормального гіпофіза, проводилася ревізія між залозою та стінками ПП з обох боків, а також у супраселлярному напрямку ближче до стебла гіпофіза. У всіх випадках хірургічного дослідження гіпофіза діагноз АКТГ-секретуючої пухлини було підтверджено. Аденоми видалялися за допомогою мікрокюретки, енуклеатора та мікробіоптера. **Нижній варіант локалізації** мікроаденом виявлений у 4-х випадках, **задній** — у 1 випадку. При відділенні інвазивних мікроАГ від стінки ПП у 2-х випадках виникала венозна кровотеча, яка була зупинена препаратами окисленої целюлози. В усіх 5 випадках пухлини були видалені тотально, тобто вся тканина пухлини разом з капсулою (4 випадки) і частиною інфільтрованого аденомою аденогіпофіза (1 випадок). АКТГ-секретуючі АГ, для яких не потребувалося хірургічне дослідження гіпофіза, розподілилися наступним чином. **Передньо-латеральний варіант локалізації** мікроАГ діагностувався у 33 випадках після розрізу ТМО. Здоровий гіпофіз був зміщений пухлиною до протилежної ПП. Ще на початку видалення аденоми ми завжди намагалися знайти площину диссекції між тоненькою капсулою пухлини і нормальною тканиною гіпофіза. При візуалізації порожнини диссекції АГ відділялася з усіх боків від гіпофіза, ТМО спинки та ПП (в 5 випадках відмічалася інвазія в ПП). При вказаній локалізації тотально було видалено 32 АКТГ-секретуючі мікроАГ, включно з 5 частковими гіпофізектоміями при виявленні інфільтрації пухлиною нормального гіпофіза. У 2 випадках мікроаденоми мали кистозний характер. В 1 (1,1%) спостереженні було проведено часткове видалення пухлини та коагуляцію її залишків. Окремо виділено Окремо виділено спостереження №44 хворої, Д-ич С.В., 35 років, яке не віднесено до I групи, оскільки пухлина не була видалена через масивну кровотечу з між печеристої пазухи на етапі доступу. Було проведено лише коагуляцію ТМО та, як ми вважаємо, і прилеглої до неї частини аденогіпофіза. У 11 спостереженнях нами було виявлено **нижньо-латеральний варіант локалізації** АКТГ-секретуючих мікроАГ. При такому розташуванні пухлин необхідно було спочатку

розрізати гіпофіз у нижніх відділах і дещо відвести його вгору. Інвазія ПП відмічалася в 1 спостереженні. Пухлини були видалені тотально у 8 випадках, причому в 3-х випадках було проведено часткову гіпофізектомію, а в 1 — повне видалення передньої долі гіпофіза, оскільки вся вона була інфільтрована пухлиною. Часткове видалення АКТГ-секретуючої АГ з термокоагуляцією візуалізованих залишків пухлин при нижньо-латеральній локалізації проведено у 3-х випадках, коли пухлини були дуже щільні. В 1 випадку в цій групі відмічалася геморагічне просочення пухлини. В 1 спостереженні мікроаденома знаходилася на задній поверхні гіпофіза і це був найбільш несприятливий варіант для тотального видалення, оскільки пухлина була пов'язана зі стеблом гіпофіза. Для видалення пухлини ми зміщували здоровий гіпофіз дещо донизу і в бік, протилежній аденомі. АГ було видалено радикально з проведенням повного видалення аденогіпофіза із збереженням стебла гіпофіза.

Видалення ендоселярних АКТГ-секретуючих АГ, хоча і не відрізнялося принципово від видалення макроаденом, однак мало свої особливості. МакроАГ більше зміщували нормальну залозу в бік, протилежний від них. Капсула при макроАК виявлялася як більш щільна структура ніж при мікропухлинах і була для нас основним орієнтиром для тотального видалення. Крім того, досить умовною видається межа між мікроАГ та макроАГ. В нашому дослідженні були випадки поширення АГ від правої ПП до лівої вздовж всієї нижньої поверхні ТС, що перевищувало розмір 10 мм, або повна інфільтрація пухлиною всієї передньої долі гіпофіза. Тотально разом з капсулою було видалено 5 АГ, серед них часткова гіпофізектомія проведена в одному спостереженні. В 2-х випадках фрагменти капсули пухлини були залишені на стінці ПП і коагульовані. В 1 випадку фіброзної АГ було проведено часткове видалення. Переважна більшість пухлин в II групі була сіро-фіолетового кольору, залозистої, залозисто-тяжистої або фіброзної консистенції. При ендоселярних аденомах в 3 випадках виявлявся крововилив в пухлину, тому вже на етапі огляду ТМО відмічалися зміни,

характерні для синдрому ГА: витончення ТМО, «просвічування» синюшною пухлини через оболонку. Під час видалення АГ при синдромі ГА нами було виявлено геморагічне просочування пухлини у 2 випадках та гематому в ТС з розпластаним по спинці гіпофізом в 1 випадку. В І групі інтраопераційна лікворея під виникла в 3 спостереженнях: в двох випадках при відділенні пухлини гіпофіза від стебла і супраселярних цистер та в одному при проведенні гіпофізектомії. Пластика в перших двох випадках проведена гемостатичною губкою та двохкомпонентним герметиком 3 мл, у другому — жиром і фасцією зі стегна хворого та двохкомпонентним герметиком 5 мл. В І групі було виконано 2 ранні ревізії (див. підрозділ результати хірургічного лікування).

В ІІ групу в нашому дослідженні включені **22 (24%) спостереження АКТГ-секретуючих макроАГ, які поширювалися за межі ТС** в інфра-, пара-, супраселярному напрямках, або мали поєднання вказаних напрямків росту. Після розрізу ТМО Х-подібно ми також завжди намагалися візуалізувати капсулу пухлини та відділити її від оболонки для екстракапсулярного видалення АГ, яке вважається радикальним. При мікрохірургічних операціях це вдалося зробити лише у 9 випадках. У цих спостереженнях ми обходили пухлини по периферії одномоментно проводячи часткову ендокансулярну декомпресію. В останній момент капсула відділялася від супраселярних цистерн. При неможливості відділити капсулу пухлини від ТМО через її погану вираженість, прирощення до ТМО або наявність рубцевих змін у 11 спостереженнях проводилася ендокансулярна резекція АКТГ-секретуючої АГ. Спочатку пухлина видалялася з нижніх відділів до візуалізації спинки ТС. Потім видаляли параселярні частини аденоми, які прилягали до стінок ПП. У випадку залозистих пухлин гіпофіза на цьому етапі вже починали опускатися супраселярно розташовані ділянки аденоми. При щільних, фіброзних пухлинах, які були більше характерні для пацієнтів з СН, супраселярні відділи пухлини необхідно було відділяти кюреткою. Опущення

супраселярних відділів завжди виконувалося повільно, без форсованих рухів. Ще раз відзначимо, що тотальною резекцією АГ в III групі вважалося лише екстракапсулярне видалення пухлини, оскільки капсула АКТГ-секретуючих АГ може бути, як джерелом продовженого росту, так і причиною не досягнення КЛР в післяопераційному періоді. При видаленні всієї тканини аденоми, але залишенні капсули об'єм видалення розцінювався, як ендокансулярний. Залишаючи капсулу пухлини, або її фрагменти ми завжди намагалися коагулювати резидуальні елементи. При інвазії ПП IV ступеня за Е. Кноспом при фіброзному характері АГ в одному спостереженні вдалося видалити лише частину пухлини з порожнини ПП. Також в одному випадку пухлина взагалі не видалялася, оскільки на етапі доступу виникла артеріальна кровотеча і різке зниження АТ у пацієнтки, що унеможливило подальші хірургічні маніпуляції (спостереження №66). Після видалення пухлини проводився ретельний гемостаз турундами з перекисом водню, гемостатичну губкою та препаратами окисленої целюлози. Гемостаз в II групі був більш довшим ніж у I і тривав від 20 хвилин до 1,5 години. В 14 випадках виявлялися геморагічні зміни в тканині АГ, що свідчило про перенесену ГА: 9 пухлин з геморагічним просоченням, 4 пухлини, які містили у своєму складі кисту і 1 випадок, де практично вся пухлина була представлена гематомою в товстій від багаторазових крововиливів капсулі. Інтраопераційна назальна спостерігалася у вказаній групі найчастіше — 6 випадків. Це пов'язано як з безпосередньою інвазією пухлиною гіпофіза супраселярних відділів, так і необхідністю відділяти капсулу макроаденом з більшої частини супраселярних цистерн, ніж у I групі. Для пластики нами використовувалася техніка «multilayer», запропоновано італійськими нейрохірургами та оториноларингологами [70, 88, 104, 137, 177, 178]. Спочатку під вільні краї ТМО заводився фрагмент широкої фасції зі стегна хворого, потім екстрадурально викладався шар жиру зі стегна хворого (4 випадки) або штучної мозкової оболонки (2 випадки). Під краї кісткового вікна заводився другий фрагмент фасції, який зі сторони

пазухи підпирався жиром і двокомпонентним герметиком 3 мл (3 випадки), жиром і, або балон-катетером типу Foley (2 випадки), або тільки двокомпонентним герметиком 5 мл. У 3-х випадках додатково встановлювався люмбальний дренаж. В II групі у 3 хворих було проведено операції з приводу продовженого росту АКТГ-секретуючої пухлини. Особливістю операцій при продовженому рості АКТГ-секретуючих АГ ми вважаємо ускладнене відділення рубцево-зміненої капсули пухлини від ТМО та вищі ризики кровотечі з ВСА при маніпуляції з ПП через рубцеві зміни в порожнині останнього. В II групі була проведена 1 рання ревізія.

Після проведення гемостазу і пластики подальший етап операції був однаковим для двох вказаних груп. Носовий розширювач видалявся, залишки НП поверталися в серединне положення і на них вистелялася слизова оболонку, яка під час операції була відведена браншами розширювача латерально. Потім виконувалася тампонада обох носових ходів марлевими турундами з антибакреліальною маззю. Якщо на початку операції крило носа надрізалось накладалися шви атравматичним шовним матеріалом, а потім пов'язка.

#### **5.4.2. Ендоскопічні трансназальні операції при аденомах гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон**

В нашій серії спостережень ендоскопічні хірургічні втручання проведено в 10 випадках (11% від усіх трансназальних операцій): 7 операцій з використанням ендоскопічної асистенції та 3 (3,3% від усіх трансназальних операцій) повноцінні біностральні ендоскопічні операції видалення АКТГ-секретуючих пухлин. На даному етапі розвитку нейрохірургії ми вважаємо, що саме ендоскопічна хірургія має ряд переваг при видаленні АКТГ-секретуючих АГ, а саме — панорамне освітлення операційного поля, краще освітлення у порівнянні з мікроскопом, можливість працювати «в чотири руки» через обидві ніздрі, відсутність необхідності рентгенівського

контролю. В нашій клініці використовується HD ендоскопічна стійка фірми KARL STORZ (Німеччина) з ендоскопічною оптикою 0°, 30° і 45°. Хірургічні втручання ми проводимо з набором ендоскопічних інструментів за Е. Касамом і М. Гаабом, моно- і біполярною коагуляцією, високообертвовим назальним бором та шейвером.

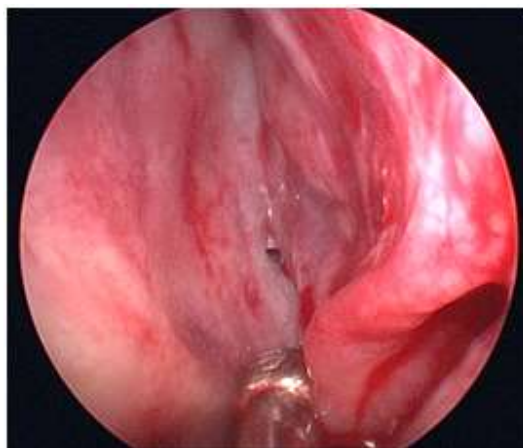
Операції з ендоскопічною асистенцією були в нашій роботі перехідним етапом від мікрохірургії до ендоскопії. Доступ до ТС робився під мікроскопом, а на подальший етап — з ендоскопом, який фіксувався в носовому ході за допомогою спеціального механічного фіксатора (механорука). Таким підходом було прооперовано 10 хворих. До I групи (див. розподіл пухлин за технікою видалення в попередньому підрозділі) віднесено **5 (5,3%) мікроАГ**: 2 нижньо-латеральний варіант і 3 задній варіант. Всі пухлини було видалено тотально з використанням як 0° так і 30° ендоскопу. При нижньо-латеральному варіанті розташування пухлини були залозисті, білувато-сірого кольору, з добре вираженою капсулою, яка в одному випадку проростала ліву ПП. При задньому варіанті локалізації 1 пухлина була залозиста, а 2 досить щільні і тяжисті, без чітко вираженої капсули. В таких випадках було проведено повне видалення аденогіпофіза, який видавався зміненим. В одному спостереженні при маніпуляціях біля стебла гіпофіза виникла інтраопераційна лікворея. Пластику було проведено фрагментом кістки НП та гемостатичною губкою. До II групи віднесено **2 (2,2%) макроАГ з екстраселярним поширенням**. При ендопараселярному поширенні з інвазією лівої ПП II ст. за Е. Кноспом було проведено 1 тотальне видалення залозисто-тяжистої пухлини за допомогою оптики 45°. При маніпуляції біля ПП виникла венозна кровотеча, яка була зупинена за допомогою використання препаратів окисленої целюлози. При ендосупраселярному поширенні тотально було видалено також 1 пухлину, яка була залозистою, з дрібними кистами. При її видаленні використовувалася оптика 30° на етапі відділення від супраселярних цистерн. В момент



видалення капсули виникла назальна лікворея. Пластику проведено за технікою «multilayer».

При виконання повних ендоскопічних операцій в нашій клініці ми використовували біностральний доступ (через обидві ніздрі). Для зменшення інфекційних ускладнень нами до операції використовувалася тампонада носу з антибактеріальною маззю. Як і при мікрохірургічних операціях, при ендоскопічних втручаннях з цією ж метою використовувалися антибіотики широкого спектра дії (фторхінолон, тетрациклін).

При виконання ендоскопічних операцій можливі наступні варіанти укладки хворого на операційному столі: горизонтально з напівповоротом голови в бік хірурга, з припіднятим і дещо розігнутим головним кінцем та у позиції «semi-sit» (напівсидячи). Останнім часом ми надаємо перевагу «semi-sit» положенню хворого, яке забезпечує зменшення інтенсивності венозної кровотечі під час операції, що особливо актуально для хворих з АКТГ-секретуючими АГ в яких відмічається інтраселярна гіпертензія [51, 197]. Хірург знаходиться справа від хворого обличчям до нього. В залежності від уподобань основного хірурга асистент може розташовуватися біля хірурга зліва за американською школою, або через стіл та зліва від пацієнта за італійською школою. Хірург і асистент працюють під час операції одночасно, тому фіксатор для ендоскопу при повних ендоскопічних операціях нами не використовувався. Ендоскопічний монітор розташований на рівні очей хірурга та асистента. Ендоскопічні втручання розпочиналися з обробки шкіри носа та слизової оболонки 10% розчином повідон-йоду (попередньо видалялися туруни з маззю і на 15 хвилин заводилися туруни повідон-йоду) та обкладання операційного поля стерильною одноразовою білизною. Безпосередньо перед початком хірургічних маніпуляцій в носові ходи закладалися туруни з 1% розчином лідокаїну та розчином адреналіну (1 : 80000) з метою зменшення кровоточивості слизової оболонки на доступі (рис. 5.4.2.1).



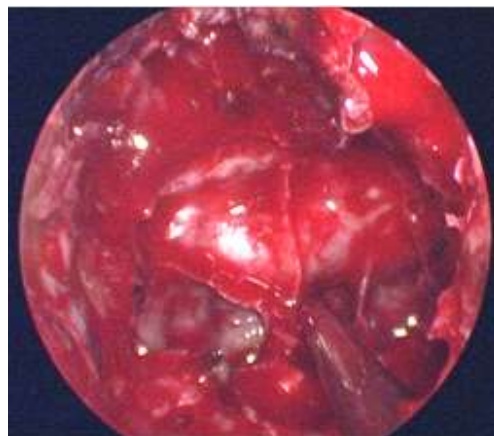
**Рис. 5.4.2.1. Спостереження №80. Доступ до пазухи клиноподібної кістки при ендоскопічній операції. Лівий носовий хід. Візуалізовано бліду слизову оболонку НП зліва, остіум пазухи та середню носову раковину справа.**

Огляд і оцінка змін слизової оболонки носу проводилося під ендоскопом з обох сторін за допомогою 0° оптики. Робота розпочиналася з правого носового ходу. Середні носові раковини обережно відводилися лопаткою в сторони для розширення доступу до природнього отвору пазухи клиноподібної кістки — остіума, який далі розширювався за допомогою монокоагуляції та кусачок по Найту (рис. 5.4.2.2) При вираженій кровоточивості слизової оболонки використовувалася також біполярна коагуляція.



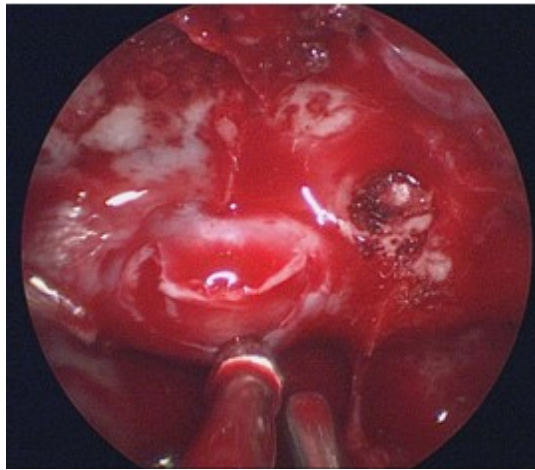
**Рис. 5.4.2.2. Спостереження №80. Доступ до пазухи клиноподібної кістки при ендоскопічній операції. Правий носовий хід. Візуалізовано НП справа та остіум пазухи.**

Остіум розширювався до середньої лінії (місце з'єднання гребня пазухи клиноподібної кістки з кістковою частиною НП). Далі кісткова частина перетинки видалялася кусачками по Найту і кусачками Керрісон. В одному випадку при дуже щільній передній стінці пазухи і гребеня використовувався бор. Слизова оболонка пазухи клиноподібної кістки та НП коагулювалася і видалялася кусачками Блекслі. Остіум розширювався також і з лівого носового ходу. Для формування остаточно бінострального доступу нижня частина НП разом зі слизовою видалялася кусачками Стаммбергера. Проводилася широка сфенотомія, межами якої були вгорі — площадка клиноподібної кістки, знизу — дно пазухи клиноподібної кістки, по боках — верхні носові раковини. На етапі сфенотомії важливим було не втратити орієнтир середньої лінії та не сприймати за нього септи в пазусі клиноподібної кістки, які у 2-х випадках знаходилися латеральніше від залишків гребня. У всіх випадках ми повністю видаляли слизову оболонку пазухи клиноподібної кістки для кращої візуалізації анатомічних структур. Далі проводився огляд дна ТС (рис. 5.4.2.3), візуалізація пагорбків ВСА в порожнині ПП та паракливальних відділів ВСА, пагорбків зорових нервів, опто-каротидних рецесусів, переходу та скат.



**Рис. 5.4.2.3** Спостереження №80. Доступ до ТС. Етап біностральної візуалізації. Септи в пазусі клиноподібної кістки на дні ТС.

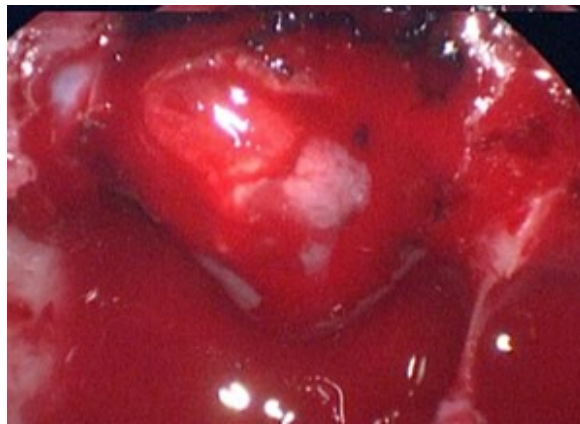
У 2 пацієнтів ТС було незмінене і формування кісткового вікна в ньому виконувалося бором з подальшим розширенням кусачками Керрісона. В 1 випадку ТС було збільшене в розмірах, дно його витончене, тому після видалення септи в пазусі клиноподібної кістки в ТС візуалізувався дефект біля 6 мм, від якого і було далі сформовано кісткове вікно. ТМО розрізалася Х-подібно або U-подібно (рис. 5.4.2.4), в усіх випадках коагулювалися виражені між печеристі пазухи. Техніка маніпуляцій безпосередньо з пухлинами в групі ендоскопічних біностральних операцій принципово не відрізнялася від мікрохірургічних операцій і також залежала від розмірів і поширення АКТГ-секретуючої АГ та напрямку інвазивного росту.



**Рис. 5.4.2.4. Спостереження №80. U-подібний розріз ТМО.**

Було виявлено **2 (2,2%) мікроАГ** (II група) з II і III варіантом розташування, а також **1 (1,1%) макроАГ ендосупрапараселярної локалізації з інвазією правої ПП I ст. за Кноспом** (III група). Всі пухлини були залозистої консистенції, білувато-фіолетові. Тканина макроаденоми була просочена кров'ю і містила у своїй структурі кисту. Всі АКТГ-секретуючі АГ було видалено тотально. При задньому варіанті локалізації мікроАГ було також видалено частину аденогіпофіза з пухлинною інфільтрацією. Це був найважчий анатомічний варіант для хірургії, оскільки після розрізу ТМО і власної капсули гіпофіза по всій передньо-нижній поверхні було візуалізовано нормальну залозу, спроби змістити яку були

невдалі, тому було проведено поперечне розсічення гіпофіза, а вже потім його зміщення донизу і кюретаж пухлини (рис. 5.4.2.5). У випадку АКТГ-секретуючої макроАГ на етапі відділення пухлини і капсули від правої ПП використовувалася ендоскопічна оптика 30°. Гемостаз і тампонада проводилися як і при мікрохірургічних операціях за допомогою різноманітних препаратів окисленої целюлози. Інтраопераційної ліквореї у випадках біностральних ендоскопічних операцій виявлено не було.



**Рис. 5.4.2.5. Спостереження №80. Візуалізовано м'яку, залозисту тканину пухлини, яка самостійно витікала після розрізу ТМО. Зліва — гіпофіз, справа — пухлина.**

### **5.4.3. Транскраніальні операції з приводу аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон**

В нашому дослідженні одна хвора з СН була прооперована транскраніально, в якій АКТГ-секретуюча пухлина первинно видалялася біфронтальним доступом. Для цієї операції нами було використано односторонній субфронтальний доступ, який ми обрали як менш травматичним, однак, з можливістю для оператора широкого огляду супраселярної ділянки при мінімальному ризику ушкодження зорових нервів і ВСА. Проте, в нашому дослідженні транскраніальна операція була варіантом виключення і була проведена лише з тих міркувань, що видавалося більш ризикованим, в першу чергу для зорової функції хворої, після

первинної транскраніальної операції проводити повторне хірургічне втручання через ніс. Вказана операція проведена у спостереження №15, хвора В-ва, 42 роки. В положенні хворої лежачі на спині з припіднятим головним кінцем проведено розріз шкіри і м'яких тканин по рубцю від попередньої операції біфронтально. В правій лобовій ділянці базально сформовано трепанаційне вікно 0,5×3,3 см, частково через старий кістковий клапоть. Відкрита пазуха лобної кістки. Підковоподібно проведено розріз ТМО. Аспіровано ліквор з базальних цистерн. Виявлено культю правого нюхового нерва. Правий зоровий нерв розпластаний на аденомі та ротований нею латерально з вираженими дистрофічними змінами. Візуалізована тканина пухлини сіро-синюшнього кольору, щільної консистенції з багатьма тяжами. Капсула пухлини тонка, прозора погано виражена. Після часткового видалення супра- та антеселярної частини АГ візуалізовано лівий зоровий нерв, який також був відтиснутий пухлиною латерально. Проведено видалення аденоми з порожнини ТС кюреткою, біоптером та аспіратором. Нерухома супраселярна частина аденоми частково коагульована, не видалялася. Проведено ушивання ТМО, фіксовано кістковий клапоть. Накладено пошарові шви на м'які тканини та шкіру за допомогою атравматичного шовного матеріалу. В післяопераційному періоді у хворої знизився рівень АКТГ з 840 до 169 пг/мл, зір не покращився.

## **5.5. Результати хірургічного лікування у хворих на аденоми гіпофіза, що секретують аденокортикотропний гормон**

### **5.5.1. Розподіл спостережень хворих на аденоми гіпофіза, що секретують аденокортикотропний гормон за об'ємом видалення**

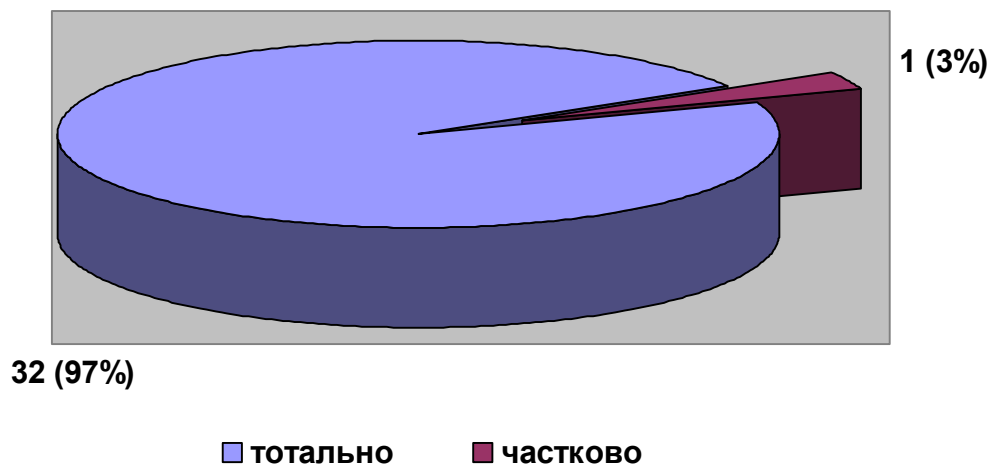
Розподіл наших спостережень за об'ємом видалення АКТГ-секретуючих АГ в залежності від їх розміру та поширення в табл. 5.5.1.1.

**Розподіл спостережень за об'ємом видалення АКТГ-секретуючих АГ в залежності від їх розміру та поширення**

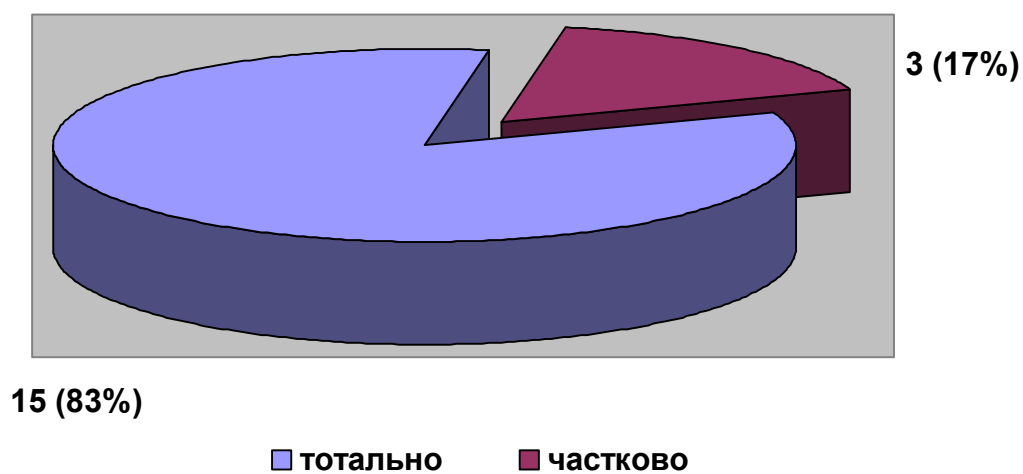
| Розмір і напрямок поширення АГ     | Об'єм видалення |                 |          |                |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|----------|----------------|
|                                    | Тотальне        | Ендо-капсулярне | Часткове | АГ не видалена |
| МікроАГ<br>(n=58)                  | 53              | 0               | 4        | 1              |
| Ендоселярні<br>(n=8)               | 5               | 2               | 1        | 0              |
| Ендосупраселярні<br>(n=10)         | 5               | 4               | 1        | 0              |
| Ендопараселярні<br>(n=4)           | 3               | 1               | 0        | 0              |
| Ендосупрапараселярні<br>(n=6)      | 1               | 2               | 2        | 1              |
| Ендоінфраселярні<br>(n=2)          | 0               | 2               | 0        | 0              |
| Ендоінфрасупрапараселярні<br>(n=4) | 1               | 2               | 1        | 0              |

Як видно з таблиці 5.5.1.1 об'єм видалення АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза залежав від їхнього розміру і поширення. Найбільшій частину пухлин (63%), які були видалені тотально склали мікроАГ та ендоселярні пухлини. Найскладнішими випадками для радикального видалення були АКТГ-секретуючі АГ, які мали супраселярне поширення, особливо у поєднанні з параселярною інвазією.

Окремо ми також дослідили залежність об'єму видалення мікроАГ від їх локалізації згідно запропонованого нами в розділі 4 класифікаційного підходу (рис. 5.5.1.1.А–5.5.1.1.В).

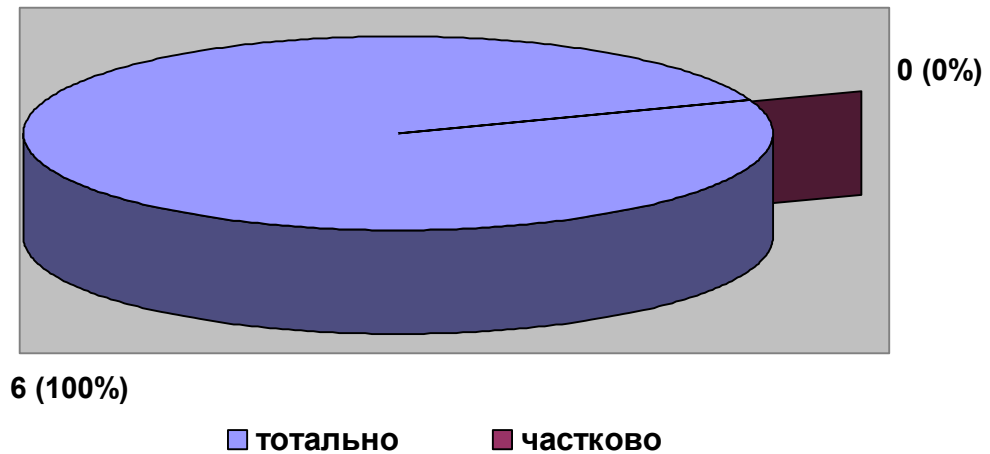


**Рис. 5.5.1.1.А. Розподіл мікроАГ I типу за об'ємом видалення.**



**Рис. 5.5.1.1.Б. Розподіл мікроАГ II типу за об'ємом видалення.**





**Рис. 5.5.1.1.В. Розподіл мікроАГ II типу за об'ємом видалення.**

До АКТГ-секретуючих мікроАГ у вказаному розподілі віднесені 57 випадків мікроновоутворень діагностованих інтраопераційно. Одне спостереження (№44), в якому ТМО через кровотечу на доступі не розрізалася, а лише була коагульована, не віднесене нами до вказаної групи мікроАГ, оскільки достовірно локалізацію пухлини визначити на операції не вдалося.

Як видно з рис. 5.5.1.1. найчастіше радикально видалялися мікроАГ III типу, не дивлячись на те, що це найбільш складний варіант для хірургії варіант локалізації мікроАГ. Вказана група є найменш численною. Виділення та розуміння такого топографічного варіанту мікроАГ, а також, їх ефективне хірургічне лікування стали можливими лише останнім часом при застосуванні ендоскопічної методики та розширених трансназальних-транссфеноїдальним доступів. Візуалізація пухлин III типу стала доступною при розширенні технічних можливостей нашої клініки (впровадження в практику сучасного мікроскопа та HD-ендоскопа). Необхідно відзначити, що за даними нашого дослідження, при АКТГ-секретуючих мікроАГ III типу найчастіше виявлялася інфільтрація пухлиною аденогіпофіза і доводилося первинно розширювати радикальність операції до аденогіпофізектомії. Це стало результатом найбільшого числа гіпофізектомій при мікроаденомах III

типу (83,3%). Розподіл всіх гіпофізектомій при мікроАГ та макроАГ в нашому дослідженні представлений в табл. 5.5.1.

Таблиця 5.5.1.2

**Розподіл гіпофізектомій у пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ**

| Розмір<br>АГ/Гіпофізектомія     | МікроАГ       |      |                |      |            |      | МакроАГ<br>n=34 |     |
|---------------------------------|---------------|------|----------------|------|------------|------|-----------------|-----|
|                                 | I тип<br>n=33 |      | II тип<br>n=18 |      | III<br>n=6 |      |                 |     |
|                                 | абс.          | %    | абс.           | %    | абс.       | %    | абс.            | %   |
| Тотальна<br>аденогіпофізектомія | 0             | 0    | 2              | 11,1 | 3          | 50   | 0               | 0   |
| Часткова<br>аденогіпофізектомія | 5             | 15,2 | 3              | 16,6 | 2          | 33,3 | 1               | 2,9 |

З даними нашої роботи при хірургічному лікуванні АКТГ-секретуючих АГ відмічаються певні відмінності пухлин у пацієнтів з ХК та СН, які впливали на об'єм видалення. При ХК переважна більшість АКТГ-секретуючих АГ були мікроаденомами та ендоселярними пухлинами (57 (70,4%) випадків), тоді як при СН практично всі пухлини мали екстраселярне поширення (9 (81,8%) випадків), що, як вже було зазначено вище, безпосередньо впливало на об'єм видалення АГ. Пухлини гіпофіза при ХК були в основному залозистими і м'якими і, навіть у випадку інвазивного

росту, більш сприятливі для радикального видалення. При СН аденоми часто мали фіброзний характер (5 (45,5%) випадків), були більш кровоточиві, викликали виражену інвазію ПП та супраселярних відділів, тому радикальне видалення їх в нашому дослідженні було неможливим. Окрім того, серед прооперованих хворих при СН частіше ніж при ХК виявлявся продовжений ріст АКТГ-секретуючих АГ (45,5 проти 8,64%), що також було причиною інтраопераційних труднощів при спробі тотального видалення пухлин через рубцеві зміни в пазусі клиноподібної кістки, ТС та безпосередньо в тканині пухлини.

Розподіл пухлин при ХК і СН за радикальністю видалення представлений в табл. 5.5.1.3.

Таблиця 5.5.1.3

**Розподіл пацієнтів з ХК і СН в залежності від радикальності видалення АГ**

| Клінічна група/Об'єм видалення       | ХК<br>n=81 (88%) |      | СН<br>n=11 (12%) |      |
|--------------------------------------|------------------|------|------------------|------|
|                                      | абс.             | %    | абс.             | %    |
| Тотальне (включно з гіпофізетоміями) | 65               | 80,2 | 0                | 0    |
| Ендокапсулярне                       | 9                | 11,1 | 6                | 54,5 |
| Часткове                             | 6                | 7,5  | 4                | 36,4 |
| Пухлина не видалялася                | 1                | 1,2  | 1                | 9,1  |

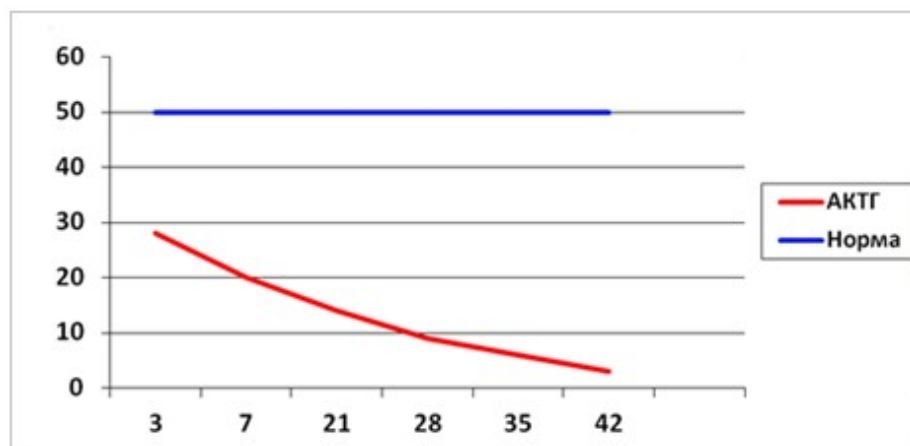
**5.5.2. Результати хірургічного лікування хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон в найближчому післяопераційному періоді**

Ми оцінювали найближчі результати хірургічного лікування пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ вже в перші 5–7 днів післяопераційного періоду на основі аналізу клінічної картини та даних лабораторних досліджень. Необхідно зазначити, що саме регрес клінічної симптоматики ХК та СН у поєднанні з нормалізацією рівня АКТГ і кортизолу при ХК та АКТГ при СН формують картину КЛР. Регрес головного болю діафрагмального характеру, покращення зорової функції та зменшення окорухових розладів у хворих з АКТГ-секретуючими гіпофіза беззаперечно є позитивним результатом операції, але саме-по-собі не може бути розцінено як досягнення КЛР, оскільки ніяк не характеризує динаміку змін ендокринологічних симптомів.

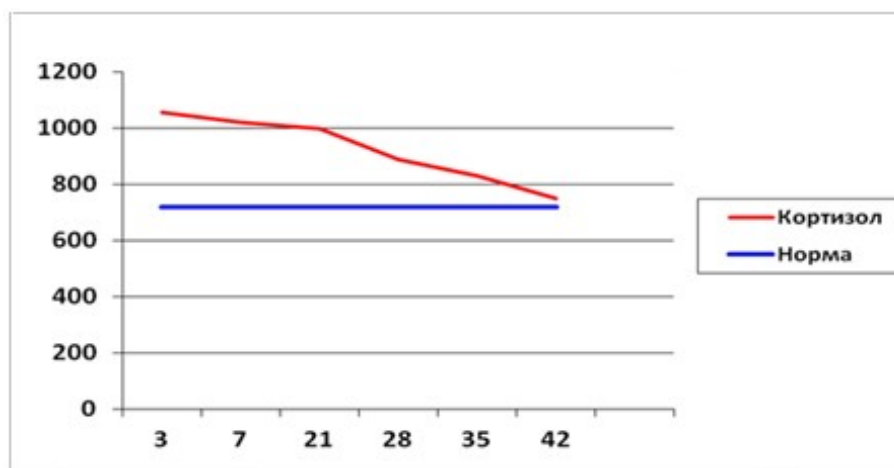
В найближчому післяопераційному періоді за даними літератури рівні АКТГ починають знижуватися вже в перші 1–3 доби після видалення АКТГ-секретуючої АГ гіпофіза [2, 66, 120]. Однак, враховуючи післяопераційний стрес у пацієнтів, а також розведення крові внаслідок використання інфузійних розчинів під час операції, ми проводили вимірювання рівнів АКТГ на 5–7 добу після хірургічного втручання. Рівні АКТГ крові були виміряні в п/о періоді 77 (91,4%) пацієнтам з ХК та 10 (95,1%) пацієнтам з СН. Рівні п/о АКТГ склали від 1,2 пг/мл до 174,0 пг/мл та від 35,0 пг/мл до 970,0 пг/мл відповідно. Рівні кортизолу у пацієнтів з ХК в п/о періоді визначалися на 7–8 добу, оскільки кортизол нормалізується в крові повільніше за АКТГ. Це обумовлено наявністю депо кортизолу у жировій тканині хворих. Рівні кортизолу в післяопераційному періоді у пацієнтів з СН визначався на 2–3 добу, оскільки до операції в більшості випадків відмічався гіпокортицизм і важливо було вчасно визначити дози замісної терапії гідрокортизоном після видалення пухлини. Після операції рівні кортизолу були виміряні всім 92 (100%) пацієнтам з АКТГ-секретуючими АГ і склали в середньому від 10,0 нмоль/л до 1940,0 нмоль/л у пацієнтів з ХК та від 29,0 нмоль/л до 534,0 нмоль/л у хворих з СН. Після проведення радикальних операцій у пацієнтів з ХК рівня АКТГ відразу знижуються нижче нижніх показників норми. При СН, оскільки радикальне видалення АКТГ-

секретуючих АГ, не було досягнуто в нашому дослідженні, рівні АКТГ, хоча і знижувалися, але ніколи не падали нижче нижньої границі норми.

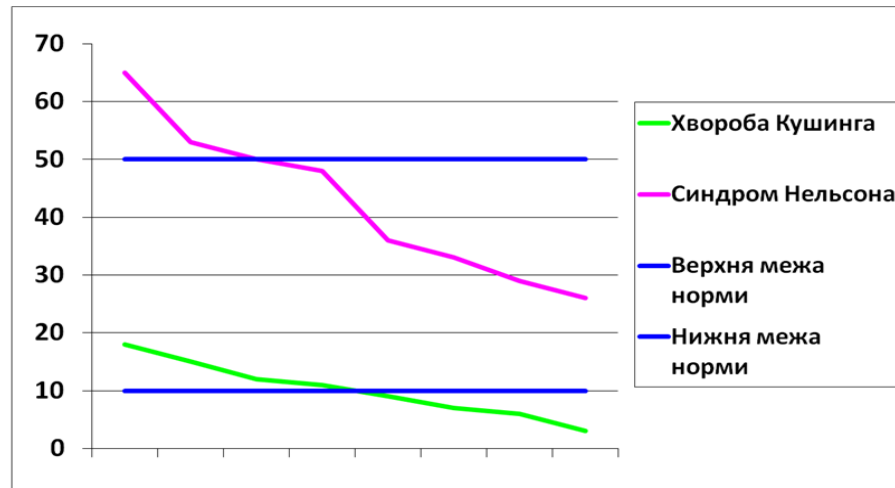
Динаміка зниження рівнів АКТГ і кортизолу при ХК та АКТГ при СН, а також порівняння динаміки зниження АКТГ при ХК і СН представлено на рис. 5.5.2.1–5.5.2.3.



**Рис. 5.5.2.1.** Динаміка зниження рівня АКТГ при ХК в післяопераційному періоді.



**Рис. 5.5.2.2.** Динаміка зниження рівня кортизолу при ХК в післяопераційному періоді.



**Рис. 5.5.2.3. Порівняння динаміка зниження рівня АКТГ при СН в післяопераційному періоді.**

Нами також було проведена оцінка змін ендокринологічних симптомів у пацієнтів з ХК в найближчому післяопераційному періоді. Серед ендокринологічних клінічних симптомів, які почали регресувати в найближчому післяопераційному періоді виявлено наступні:

- Зниження АТ у 73 хворих з 76, що склало 96,1%;
- Посвітління стрій у 69 хворих з 73, що склало 94,5%;
- Зменшення гіперемії та набряків обличчя у 70 хворих з 75, що склало 93,3%;
- Посвітління шкіри у 36 хворих з 42, що склало 85,7%;
- Зменшення болю в литкових м'язах у 30 хворих з 51, що склало 58,8%;
- Зменшення набряків нижніх кінцівок у 10 хворих з 42, що склало 23,8%.

Вказану групу склали не лише пацієнти, яким було проведено радикальне видалення АКТГ-секретуючої АГ, а і ті, у кого пухлини видалялися ендокансулярно або частково, а також 1 випадок (спостереження №44), коли через кровотечу на доступі було лише коагульовано її ТМО без розрізу і візуалізації АГ. Цей факт свідчить про те, що для зниження АКТГ

до верхньої границі норми (52 пг/мл) відбувається навіть при нерадикальному видаленні АКТГ-секретуючої АГ, при її коагуляції або у випадку часткового видалення тканини нормального гіпофіза, без радикального видалення АГ, наприклад, при маніпуляції з мікроАГ ІІІ типу (при локалізації біля стебла гіпофіза). Однак, такий показник АКТГ не може бути розцінений, як ефективний для прогнозування настання повної КЛР в майбутньому, оскільки він свідчить про наявність залишків субстрату для продовженого росту пухлини — частини АГ або її капсули. В нашій роботі показником ефективного зниження АКТГ виявлено рівень  $\leq 20$  пг/мл. Для кортизолу виявилось важче знайти таке граничне значення, але з ефективними рівнями зниження АКТГ в наших спостереженнях корелювали показники кортизолу нижчі за нижню межу норми (менше 260 нмоль/л в ранковий час). Вказані післяопераційні рівні гормонів були виявлені у 58 пацієнтів з ХК (75,3% від усіх випадків відомих рівнів АКТГ п/о). Таких результатів вдалося досягти у пацієнтів при радикальному видаленні АКТГ-секретуючої АГ та при ендокapsулярному видаленні пухлини з коагуляцією всіх залишків капсули останньої.

У випадку виявлення недостатнього зниження рівня АКТГ і кортизолу при ХК в останні роки в нашій клініці запроваджена практика проведення ранніх ревізій. Такі операції були проведені 3 хворим (спостереження №91, №81, №68). В спостереженні 91 у хворого з мікроАГ ІІ типу (нижньолатеральний варіант з поширенням вліво) первинно не було виявлено інвазії пухлини в ПП та інфільтрації нею тканини нормального гіпофіза. Зміни гіпофіза були розцінені, як порушення кровопостачання в ньому при коагуляції ТМО. Рівень АКТГ після першої операції знизився на 4-ту добу зі 145 пг/мл до 50 пг/мл, АТ не нормалізувався. На 6-ту добу було виконано повторну операцію з видаленнями частини тоненької капсули пухлини від стінки лівої ПП та проведенням повного видалення передньої долі гіпофіза, яка виявилася вся інфільтрована аденомою. Рівень АКТГ на 3-тю добу після реоперації знизився до 6 пг/мл, АТ нормалізувався з тенденцією до гіпотонії,

шкіра посвітліла, зменшилася гіперемія обличчя. В спостереженні №81 при ендопараселярній АГ на першій операції не було видалено капсулу пухлини від правої ПП. На 3-тю післяопераційну добу АКТГ знизився з 92 пг/мл до 64 пг/мл, АТ залишався високим, хоча шкіра на обличчі дещо посвітліла. На 5-ту добу було проведено ревізію, на якій окрім капсули аденоми виявлено і видалено також фрагмент залозистої тканини пухлини в правій ПП. На 7-му післяопераційну добу рівень АКТГ знизився до 7, АТ нормалізувався з тенденцією до гіпотонії, шкіра і стрії значно посвітліли. У спостереженні № 68 мікроАГ знаходилася на задній поверхні гіпофіза і була інтимно спаяна зі стеблом. На першій операції було видалено залозисту частину пухлини і частину інфільтрованого гіпофіза, але практично повністю залишено капсулу, з метою травми стебла та розвитку нецукрового діабету в післяопераційному періоді. На 5-ту добу після проведення хірургічного втручання показник АКТГ зі 100 пг/мл зменшився до 93 пг/мл, АТ зі 190/120 знизився до 160/100, шкіра у хворої не посвітліла, гіперемія обличчя не зменшилася. На 7-му добу проведено повторну операцію і видалено всю капсулу мікроАГ від стебла гіпофіза, а також всі залишки аденогіпофіза. На 4-ту добу рівень АКТГ знизився до 3 пг/мл, АТ нормалізувався, зменшилися набряки і гіперемія обличчя.

Всі три клінічні випадки ілюструють викладену вище закономірність, що зниження рівня АКТГ в найближчому післяопераційному періоді, яке не досягає  $\leq 20$  пг/мл, навіть при наявності регресу деяких клінічних симптомів, не може вважатися ефективним і таким хворим необхідно проводити ранні ревізії.

Вказані показники ефективності операції, як і сам термін КЛР, які використовуються при нами для ХК неможливо застосовувати до СН. При СН має місце агресивний та більш інвазивний варіант АКТГ-секретируючих АГ, що унеможливило радикальне видалення цих пухлин, тому визначити чіткі критерії ефективності хірургічного лікування не вдалося. Частковий регрес клінічної симптоматики — посвітління шкіри, зменшення



частоти аддісонових кризів, зменшення загальної слабкості, відновлення менструального циклу — відмічався у хворих з СН при зниженні рівня АКТГ в плазмі крові до  $\leq 100$  пг/мл, що виявлялося в 6 випадках (60% від усіх спостережень хворих з СН з відомим рівнем АКТГ в найближчому післяопераційному періоді). Однак, вказана ремісія не завжди була тривалою (див. підрозділ віддалені результати хірургічного лікування).

Крім регресу ендокринологічних симптомів, в найближчому післяопераційному періоді оцінювався також зміни неврологічних симптомів при АКТГ-секретуючих АГ. Головні болі регресували в перші 7 днів у 38 хворих з 55 (69,1%). Триваліший больовий синдром був пов'язаний з відсутністю регресу артеріальної гіпертензії, або, навпаки, з виникненням різкого зниження А, аж до колапсів, зниженням внутрішньочерепного тиску через необхідність прийому діуретинів з метою профілактики ліквореї або розвитком ускладнень (ішемія, менінгіт). Покращення гостроти зору і розширення полів зору відмічалось у 13 хворих з 16 (81,23%), причому у пацієнтів з ХК покращення зорової функції відмічалось у всіх випадках, тоді як у хворих з СН у 4 (57,1% від усіх пацієнтів з зоровими порушеннями при СН). Ми пов'язуємо це з тим, що пухлини при ХК, як вже наголошувалося раніше, були переважно залозисті, і навіть при нерадикальному видаленні АГ вдавалося досягти декомпресії опто-хіазмального комплексу після базального зміщення супраселлярних відділів пухлини гіпофіза. При СН у 2-х хворих зір не покращився взагалі, оскільки аденоми були фіброзні і після видалення ендоінфраселлярної частини супраселлярні відділи пухлини не опускалися, оскільки були дуже щільні і погано піддавалися кюретажу, а, отже, і декомпресії опто-хіазмального комплексу не було досягнуто. Окорухові порушення регресували у 3-х хворих з 5 (60%), причому при ХК птоз і диплопія регресували у всіх спостереженнях, а при СН в одному випадку з 3 (33,3%). Крім того, в однієї хворої з СН (спостереження №15) було погіршення очорухових розладів після операції. Достатньо високий відсоток регресу очорухових порушень пов'язаний з тим, що всі вони

виникали в наслідок синдрому ГА, а, отже, видалення геморагічно-просоченої тканини АГ, кисти або ділянки некрозу в ТС давало гарний ефект декомпресії окорухових нервів.

Також в найближчому післяопераційному періоді проводився аналіз ускладнень після проведення хірургічних втручань.

Загальна кількість ускладнень у хворих на АКТГ-секретуючі АГ виявлених в ранньому післяопераційному періоді представлена в табл. 5.5.2.1.

Таблиця 5.5.2.1

**Ускладнення хірургічного лікування у пацієнтів з АКТГ-секретуючі АГ в найближчому післяопераційному періоді**

| Ускладнення   | ХК<br>(n=81) |      | СН<br>(n=11) |      | Всі<br>(n=92) |      |
|---|--------------|------|--------------|------|---------------|------|
|   | абс.         | %    | абс.         | %    | абс.          | %    |
| Гіпопітуїтаризм   | 24           | 29,6 | 5            | 45,5 | 29            | 31,5 |
| Назальна лікворея   | 3            | 3,7  | 1            | 9,1  | 4             | 4,3  |
| Менінгіт  | 1            | 1,2  | 0            | 0    | 1             | 1,1  |
| Окорухові порушення   | 2            | 2,5  | 2            | 18,2 | 4             | 4,3  |
| Зниження гостроти зору  | 1            | 1,2  | 1            | 9,1  | 2             | 2,2  |
| Геміпарез   | 1            | 1,2  | 0            | 0    | 1             | 1,1  |
| Гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом в басейні лівої середньої мозкової артерії | 1            | 1,2  | 0            | 0    | 1             | 1,1  |
| Гостре порушення мозкового кровообігу за змішаним типом в басейні правої середньої мозкової артерії | 1            | 1,2  | 0            | 0    | 1             | 1,1  |

|                              |   |     |   |      |   |     |
|------------------------------|---|-----|---|------|---|-----|
| Крововилив в залишки пухлини | 1 | 1,2 | 2 | 18,2 | 3 | 3,3 |
|------------------------------|---|-----|---|------|---|-----|

Серед гіпопітуїтарних порушень у наших хворих відмічалися нецукровий діабет (у 7 пацієнтів з ХК та у 2 з СН), зниження рівня кортизолу і/або зниження рівня вільного тироксину нижче нижньої межі норми (у 12 пацієнтів з ХК і у 1 з СН) та пангіпопітуїтаризм (5 пацієнтів з ХК). У 9 пацієнтів в найближчому післяопераційному періоді виникали колапси з втратою свідомості. Виникнення гіпопітуїтарних розладів обумовлене проведенням часткових або повних аденогіпофізектомій з метою підвищення радикальності хірургічного втручання. З метою корекції гіпопітуїтаризму хворим призначалися препарати гідрокортизону в ін'єкційній або таблетованій формі, препарати синтетичного ізомеру тироксину та синтетичного вазопресину (в таблетованій формі або в назальному спреї). Ми вважаємо за необхідне для покращення якості життя хворих призначати замісну гормональну терапію відразу після виявлення зниження рівня гормонів в ранньому післяопераційному періоді, не очікуючи швидкого відновлення функції оперованого гіпофіза. Відсутність компенсації гіпопітуїтаризму призводить до таких ускладнень як тривала гіпертермія, постійне зниження АТ з високим ризиком виникнення колапсів, виражена загальна слабкість та сонливість, відсутність апетиту.

Назальна лікворея в післяопераційному періоді у наших хворих лікувалася переважно консервативно: призначалися діуретики в таблетковій та ін'єкційній формах або поєднання діуретинів та серцевих глікозидів (схема для зменшення продукції ліквору). Всім хворим проводилися люмбальні пункції з метою зниження внутрішньочерепного тиску. Одній хворій з було встановлено люмбальний дренаж на 7 днів. Менінгіт розвинувся у одного пацієнта, який отримав антибактеріальну терапію препаратами широкого спектра дії (фторхінолони, аміноглікозиди) та якому проводилися люмбальні пункції з введенням 0,1% розчину діоксидину. В результаті лікування вдалося досягти санації ліквору.

Зниження гостроти зору, окорухові та рухові порушення були пов'язані у наших пацієнтів з геморагічним або ішемічними ускладненням в післяопераційному періоді, найчастіше з крововиливом з залишки пухлини. При СН такі ускладнення виникали в 5 разів частіше ніж при ХК (45,3 проти 8,6%). На нашу думку, це обумовлено тим, що при СН пухлини не видалялися тотально, були дуже інвазивні і кровоточиві, що підвищувало ризик геморагічних ускладнень в післяопераційному періоді. Крім того, при СН частіше проводилися операції з приводу продовженого росту АКТГ-секретуючих АГ, а маніпуляції на тканині пухлини з рубцевими змінами також підвищує ризик кровотечі, оскільки не всі дрібні судини вдається візуалізувати. З приводу геморагічних ускладнень було прооперовано дві пацієнтки з СН, в яких виявлено макроАГ з екстраселярним поширенням. В першому випадку (спостереження №66) на восьму післяопераційну добу було проведено видалення гематоми з ТС. В другому випадку (спостереження №1) на наступний день після операції за даними МСКТ було діагностовано крововилив в залишки пухлини з проривом крові з шлуночкову систему та розвитком оклюзивної гідроцефалії. Було встановлено вентрикулярні дренажі, а на 7 післяопераційну добу проведено нижню трахеостомію. Обидві пацієнтки померли.

### **5.5.3. Результати хірургічного лікування хворих на аденоми гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон у віддаленому післяопераційному періоді**

В нашій роботі відстрочені катамнестичні дані були відомі про 82 (89,1%) пацієнтів з АКТГ-секретуючими АГ (табл. 5.5.3.1). Видалені результати лікування оцінювалися у більшості хворих вперше через 6 місяців після видалення АКТГ-секретуючої пухлини гіпофіза. Середній катамнез склав 32,7 місяців.

### Катамнестичні дані про хворих на АКТГ-секретуючі АГ гіпофіза

| Строки катамнезу       | Кількість випадків з відомим катамнезом<br>n=82 (100%) |      | Кількість випадків продовженого росту<br>n=12 (100%) |      |
|------------------------|--|------|--|------|
|                        | абс.   | %    | абс.   | %    |
| До 6 міс.              | 13   | 15,9 | 0  | 0    |
| Від 7 міс до 2 років   | 39   | 47,5 | 3  | 25   |
| Від 2 років до 4 років | 24   | 29,3 | 5  | 41,4 |
| Більше 4 років         | 6  | 7,3  | 4  | 33,3 |

Як видно з табл. 5.5.3.1 відсоток виявлення продовженого росту АКТГ-секретуючих зростає при спостереженні хворих від 2 років і більше, що відповідає даним світової літератури [73, 82, 99,139]. Це факт ще раз свідчить про те, що для адекватної оцінки ефективності хірургічного лікування недостатньо одного візиту пацієнта в післяопераційному періоді. Необхідними є повторні огляди через 6, 12, 24 місяці, а далі кожні 1,5–2 роки з дотриманням принципів мультидисциплінарного спостереження, які передбачають співпрацю нейрохірургів, ендокринологів, радіологів, оториноларингологів та нейроофтальмологів.

Крім виявлення клінічних змін у пацієнтів з ХК та СН для оцінки лабораторної ремісії вимірювалися в динаміці (кожні 2–3 місяці) рівні АКТГ, кортизолу, а у випадку гіпопітуїтаризму, вільного тироксину та статевих гормонів оцінювалися кожні 2–3 місяці.

Групу пацієнтів при ХК з підтвердженою КЛР (нормальні рівні АКТГ та кортизолу при відсутності клінічної симптоматики гіперкортицизму) на контрольному огляді від 5 місяців до 4 років включно склали спостереження, у яких в найближчому післяопераційному періоді рівні АКТГ в плазмі крові були  $\leq 20$  пг/мл, а рівні кортизолу в крові  $< 260$  нмоль/л, а також пацієнти, яким своєчасно було проведено ранні ревізії. Розподіл пацієнтів з КЛР у

відстрочені терміни хірургічного лікування при ХК в залежності від показників АКТГ в ранньому післяопераційному періоді представлена в табл. 5.5.3.2.

Таблиця 5.5.3.2

**Розподіл пацієнтів з ХК, у яких виявлялася КЛР у віддаленому післяопераційному періоді в залежності від показників АКТГ у найближчому післяопераційному періоді**

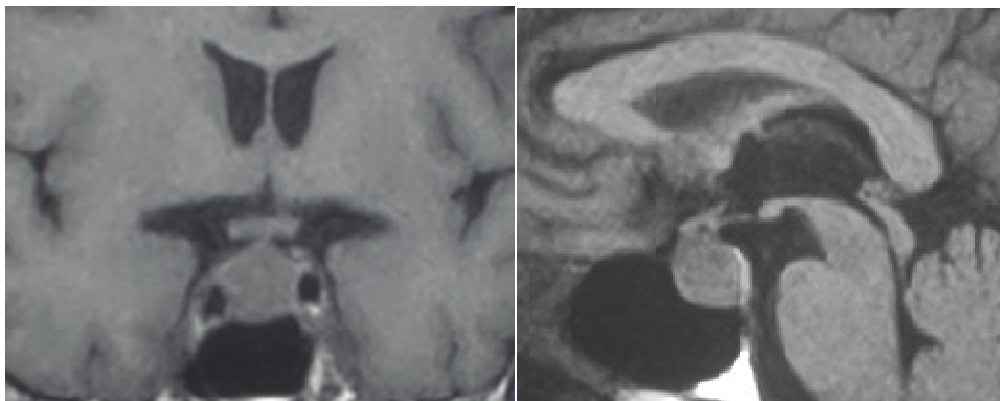
| Показник АКТГ в ранньому післяопераційному періоді, пг/мл | Кількість пацієнтів з ХК з відомим рівнем АКТГ після операції або ранньої ревізії<br>n=77 (100%) |       | Кількість спостережень з КЛР у відстрочений період<br>n=68 (100%) |     |
|---|--|-------|---|-----|
|   | абс.   | %     | абс.  | %   |
| ≤20   | 67   | 87,0% | 67  | 100 |
| 21–52   | 7  | 9,1%  | 0   | 0   |
| >52   | 3  | 3,9%  | 0   | 0   |

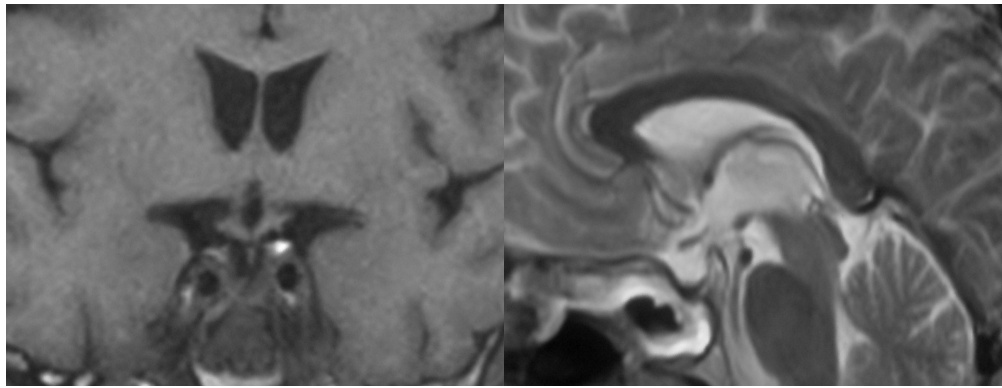
Як видно з табл. 5.5.3.2, у пацієнтів з ХК досягнення рівнів АКТГ ≤20 пг/мл в перші 5–7 днів після первинної операції, проведення ранньої ревізії або повторної операції при продовженому рості корелює з настанням КЛР у віддаленому післяопераційному періоді ( $p < 0,05$ ). У хворих, в яких у найближчому післяопераційному періоді показник АКТГ, досягав межі

норми, але перевищував значення 20 пг/мл, КЛР у віддаленому післяопераційному періоді не виявлялася.

При аналізі даних лабораторних досліджень у хворих на АКТГ-секретуючі АГ було виявлено, що 8 пацієнтів (8,9% від усіх хворих, з відомим катамнезом) з гіпопітуїтарним синдромом потребували постійної замісної гормональної терапії препаратами гідрокортизону, синтетичного адіупресину та тироксину. У 8 жінок з діагностованою КЛР не відновився регулярний менструальний цикл і вони знаходилися на спостереженні у гінекологів-ендокринологів. Ми це пов'язуємо з пангіпопітуїтаризмом в структурі якого знижуються рівні статевих гормонів. Однак, навіть такий серйозний прояв гіпопітуїтарного синдрому, менше відображається на якості життя пацієток, ніж прогресуюча ХК, особливо при приєднанні тяжких ускладнень гіперкортицизму.

82 (89,1%) пацієнтам з АКТГ-секретуючими АГ, яким не проводилося радіологічне лікування у віддаленому післяопераційному періоді та які прибували в стаціонар для контрольного огляду, МРТ ГМ та прицільна МРТ гіпофіза проводилися через 6 (рис. 5.5.3.1) місяців після хірургічного втручання. У випадку планування радіохірургічного лікування МРТ проводилася через 1–2 місяці після операції, а потім у терміни 3–6–12 місяців.





**Рис. 5.5.3.1. Спостереження №18. Хворий М-ко, 25 років (історія хвороби № 5956), з ендоеінфрараселярною АГ. МРТ до операції — верхній ряд, МРТ через 6 місяців після операції — нижній ряд.**

При ХК продовжений ріст виявлявся у 8 випадках (10% від усіх спостережень при ХК). В 3 спостереженнях це були пацієнти з АКТГ-секретуючими макроАГ, які інвазували ПП (12,5% від усіх випадків макроАГ при ХК). В 5 випадках при продовженому рості виявлялися мікроаденоми (8,7% від усіх випадків мікроАГ при ХК), особливостями росту яких була інфільтрація гіпофіза. На нашу думку, це було обумовлене тим, що під час першої операції видалялася лише АКТГ-секретуюча пухлина, тоді як при повторному втручанні, проводилася часткова або повна аденогіпофізектомія, що покращувало результати хірургічного лікування у порівнянні з первинними операціями — у всіх випадках було досягнуто КЛР у віддаленому післяопераційному періоді. Всього у 6 хворих з продовженим ростом АКТГ-секретуючих АГ при ХК після повторної операції відмічалася КЛР у терміни 12 міс — 2 роки (в т.ч. у однієї хворої, якій після другої операції проведено радіохірургію). Загальна кількість пацієнтів з ХК, у яких було виявлено КЛР у відділеному післяопераційному періоді склала 67 (87%) випадків.

Двом пацієнтам з АКТГ-секретуючими АГ при ХК, в гістологічному дослідженні яких виявлявся «фетальний» тип будови та одному пацієнту з ХК після часткового видалення АГ було проведено фракційну променеву терапію 45–54 Грей. КЛР наступила в перших двох випадках, коли



радіологічне лікування було додатковим після радикального видалення АГ. Двом пацієнтам з ХК було проведено радіохірургію на залишки аденоми в ПП, після якої було досягнуто зниження рівня АКТГ до норми, але не нижче 20 пг/мл. Клінічна симптоматика хвороби не регресувала в повному об'ємі.

Що ж стосується хворих з СН, то у 6 випадках (60% від усіх спостережень хворих СН з відомим рівнем АКТГ в найближчому післяопераційному періоді), при яких рівень АКТГ в найближчому післяопераційному періоді був <100 пг/мл, клінічне покращення відмічалось нами у терміни 1–2 роки після операції. В інших 4 випадках (36,5% від усіх спостережень хворих з СН з відомим рівнем АКТГ в найближчому післяопераційному періоді) клінічного покращення виявлено не було. Продовжений ріст при СН було виявлено в 4 спостереженнях (36,6% від усіх хворих з СН) у термін від 1 до 7 років. В одному випадку після другої операції відмічалось зменшення клінічних проявів СН у термін від 6 до 12 місяців. Загалом, у 7 хворих з СН відмічалось з часткове зменшення клінічних проявів хвороби, однак, лише протягом 1–2 років.

При СН фракційна променева гама-терапія проведена 4 (36,5%) хворим. Це були випадки агресивних та інвазивних АКТГ-секретуючих пухлини, з високою проліферативною активністю (ІМ Кі-67 становив 4–10%).

Серед повторних операцій у хворих з АКТГ-секретуючими АГ у віддаленому післяопераційному періоді проведено 3 втручання, які не були пов'язані з продовженим ростом пухлини гіпофіза. Одній хворій було встановлено люмбальний дренаж з приводу назальної ліквореї, яка виникла через 3 місяці після операції. У однієї пацієнтки через 5 місяців після видалення АГ була проведена пластика дефекту ТМО жиром і фасцією зі стегна, а ще через 3 місяці проведено операцію санації пазухи клиноподібної кістки через розвиток гнійного сфеноїдиту.

В нашій роботі померло 2 пацієнтки з АКТГ-секретуючими АГ при СН. Летальність склала 2,2% для всієї групи АКТГ-секретуючих АГ в нашому

дослідженні та 18,2% для групи хворих з СН. На нашу думку, це пов'язано з агресивною поведінкою та інвазивним ростом пухлин при СН, їх великим, як для АКТГ-секретуючих АГ, розмірами та більшою частотою випадків продовженого росту.

Підсумовуючи викладене в цьому розділі необхідно наголосити, що основним методом лікування АКТГ-секретуючих АГ є транс назальне-трансфеноїдальне видалення пухлини, яке може бути виконано мікрохірургічним або ендоскопічним методом. На нашу думку, для видалення мікроАГ, які в переважній більшості знаходяться на передній поверхні залози, ендоскопічна методика не має принципових переваг. Однак, її доцільність виявляється при видаленні мікроАГ III та на макроАГ, особливо з супра- та параселярним поширенням. Для досягнення КЛР важливо при першому хірургічному втручанні провести селективну мікроаденомектомію в межах нормального гіпофіза у випадку мікроАГ та екстракапсулярне видалення пухлини зі збереженням залишків гіпофіза у випадку макроАГ. При виявленні інфільтрації пухлиною аденогіпофіза об'єм операції слід розширити до проведення повної або часткової аденогіпофізектомії. Інтраопераційно, 66 (71,7%) АКТГ-секретуючі АГ виявлялися невеликими новоутвореннями (мікроАГ, ендоселярні АГ), які не виходили за межі ТС. При ХК пухлинам притаманна м'яка щільність та залозиста структура, що є сприятливим фактором для радикального видалення. Однак, особливістю АКТГ-секретуючих мікроАГ полягає в схильності інфільтрувати аденогіпофіз. При СН пухлини, навпаки, частіше були фіброзні та інвазивні, мали екстраселярне поширення, що значно ускладнювало радикальне видалення.

Ефективність хірургічного лікування АКТГ-секретуючих АГ, в першу чергу, оцінюється за настанням КЛР, обов'язковими умовами якої є регрес клінічних проявів ХК чи СН та нормалізація рівня АКТГ і кортизолу в плазмі крові при ХК та АКТГ при СН. Для ХК виявлено ефективне значення зниження рівня АКТГ до  $\leq 20$  пг/мл, з яким корелювали рівні кортизолу  $< 260$

нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Вказані показники виявляються вже протягом першого тижня після операції. При відсутності клінічних змін у пацієнтів з ХК та недостатньому зниженні рівнів АКТГ і кортизолу необхідно проводити ранні ревізії, при необхідності, з аденогіпофізектомією, не чекаючи формування післяопераційних рубців, які унеможливають маніпуляції на гіпофізі. Видалення частини аденогіпофіза або всієї залози ми вважаємо виправданим, оскільки недосягнення КЛР призводить до прогресування ХК, що більше відображається на якості життя хворих, ніж гіпопітуїтаризм. Для СН не було виявлено чітких ефективних показників зниження АКТГ, однак, у 6 пацієнтів (60% від усіх хворих з СН із відомим післяопераційним рівнем АКТГ) зменшення клінічних симптомів СН відмічалось при рівні АКТГ  $< 100$  пг/мл.

За даними нашого дослідження у всіх 67 пацієнтів з ХК (87% від усіх пацієнтів з ХК із відомим післяопераційним рівнем АКТГ), в яких у найближчому післяопераційному періоді рівень АКТГ знижувався до ефективного, у віддаленому післяопераційному періоді наступала КЛР ( $p < 0,05$ ). При СН у віддаленому післяопераційному періоді наступав лише частковий і нетривалий регрес клінічної симптоматики.

Продовжений ріст у хворих на АКТГ-секретуючі АГ в 3,5 рази частіше виявлявся при СН ніж при ХК, що пов'язано з агресивною поведінкою та інвазивним характером пухлин при СН (100% АГ при СН були інвазивні).

При недостатній ефективності хірургічного лікування та у випадку АГ з «фетальним» типом будови 5 пацієнтам з ХК проводилася променева терапія або радіохірургію у віддаленому післяопераційному періоді. При СН променева терапія проведена в 4 випадках. Ми вважаємо це недостатнім, оскільки всі хворі з СН потребують радіологічного лікування в післяопераційному періоді через агресивність та інвазивність таких АГ і неможливість їх радикального видалення.

Адекватне ведення хворих на АКТГ-секретуючі АГ в післяопераційному періоді, враховуючі необхідність вирішення питання щодо променевої терапії, контролю гормональної функції, а також оцінки

післяопераційного стану носової порожнини (в т.ч. з метою контролю назальної ліквореї) та зорової функції, можливе лише при збереженні принципів мультидисциплінарного підходу та співпраці нейрохірургів, ендокринологів, оториноларингологів та нейроофтальмологів.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

Наше дослідження присвячене актуальній для нейрохірургів темі діагностики та лікування АКТГ-секретуючих АГ, які клінічно проявляють себе ХК та СН. Спільним для вказаних двох нозологічних груп є етіологічний субстрат — пухлина гіпофіза, яка секретує АКТГ. Відмінною є клінічна картина. При ХК головний синдромом є гіперкортицизм, обумовлений гіперпродукцією АКТГ, яка викликає гіперфункцію наднирникових залоз. СН є феноменом бурхливого росту інвазивної та агресивної АКТГ-секретуючої АГ після двобічної адреналектомії, яка проведена з метою патогенетично необґрунтовано лікування ХК. Отже, основою клінічної картини СН є розвиток хронічної надниркової недостатності.

Не дивлячись на те, що група АКТГ-секретуючих АГ не є найбільш численною серед усієї гіпофізарної патології (10 до 12% від усіх АГ), соціальне значення цієї патології полягає в ураженні переважно людей молодого та середнього працездатного віку (середній вік хворих в нашому дослідженні 32,8 роки), причому жінки хворіють в 6 раз частіше за чоловіків. Нами було виявлено 11 (12%) випадків діагностування СН за період з 2003 по 2013 роки, що є надзвичайно високим відсотком, у порівнянні з даними світової літератури [9, 94, 109, 167, 168] і пов'язано з великою кількістю не виправдано проведене них адреналектомій при первинному лікуванні ХК, що свідчить про недостатню співпрацю між нейрохірургами та ендокринологами. Необхідно також зазначити, що, в нашій країні взагалі, виявлення ХК та СН проводиться із запізненням і вже тоді, коли у хворих виникають тяжкі ускладнення. Лише 32,1% пацієнтів з ХК були оперовані протягом першого року від початку розвитку захворювання і це є серйозною медичною проблемою, оскільки, біля половини пацієнтів з нелакованою ХК помирають від соматичних ускладнень протягом перших 5 років. При СН,

взагалі, біля третини хворих були прооперовані більше ніж через 20 років від моменту виявлення перших клінічних симптомів ХК.

Після встановлення діагнозу ХК, пацієнтів було розподілено за ступенем тяжкості перебігу захворювання на 3 клінічні підгрупи: з легким перебігом 24 (29,6%), середнім 47 (58%) та тяжким 10 (12,4%). При легкому перебігу ХК виявлялися лише початкові і не постійні симптоми гіперкортицизму. У випадку перебігу ХК середнього ступеня тяжкості характерним було виявлення всіх основних клінічних симптомів гіперкортицизму: диспластичного ожиріння, формування «місяцеподібного» обличчя з гіперемією, артеріальної гіпертензії, витончення шкіри та появи стрій, м'язової атрофії, болю і судом в литкових м'язах, алопеції, висипів на шкірі, грибкового ураження нігтів, болю в кістках та суглобах, схильності до підшкірних крововиливів, гірсутизму у жінок, статевих розладів (порушення менструального циклу у жінок, зниження лібідо у жінок і чоловіків, зниження потенції у чоловіків), емоційної лабільності, загальної слабкості та зниженої працездатності. При тяжкому перебігу ХК характерним було прогресування всіх клінічних симптомів гіперкортицизму та появи ускладнень, основними з яких були серцево-легенева недостатність, цукровий діабет, патологічні переломи кісток, приєднання вторинних інфекційних процесів через поглиблення імунодефіциту, важкі психічні порушення. В клінічній картині СН основними симптомами були меланодермія, артеріальна гіпертензія зі схильністю до колапсів, головні болі, загальна слабкість на знижена працездатність.

Основним методом лабораторної діагностики в нашому дослідженні було вимірювання рівнів АКТГ і кортизолу в плазмі крові. До операції рівні АКТГ визначені у 73 (90,1%) пацієнтів з ХК та 11 (100%) хворих СН, а рівні кортизолу у всіх хворих. Для ХК характерним було підвищення рівня кортизолу, тоді як при СН, навпаки, значне його зниження. Рівні АКТГ були вищими за норму в обох групах, однак, при СН вони в 10–11 разів

перевищували значення при ХК. Незначне підвищення рівнів АКТГ і кортизолу або взагалі їх нормальні рівні при ХК було пов'язано з перенесеною ГА. При СН рівні АКТГ завжди були високими.

Проведення дексаметазонової проби та оцінка даних загальноклінічних аналізів крові та сечі, а також біохімічного аналізу крові були додатковими методами лабораторної діагностики і мали значення для підтвердження центрального характеру гіперсекреції АКТГ, виявленні ознак інфекційних процесів на фоні імунодефіциту, гіпокаліємії та порушення толерантності до глюкози.

При аналізі даних інструментальних методів діагностики нами виявлено, що найбільш ефективним для діагностування АКТГ-секретуючих АГ була МРТ ГМ, проведена у 92 (100%) випадках та прицільне МРТ гіпофіза, виконане 53 (57,6%) пацієнтам. За даними МРТ проведено розподіл АКТГ-секретуючих АГ:

- МР-негативні АГ — 12 (13%);
- МікроАГ — 47 (51,1%);
- Ендоселярні — 7 (7,6%);
- Ендосупраселярні — 10 (10,9%);
- Ендопараселярні — 4 (4,3%);
- Ендосупрапараселярні — 6 (6,6%);
- Ендоінфраселярні — 2 (2,2%);
- Ендоінфрасупрапараселярні — 4 (4,3%).

Такий високий відсоток МР-негативних пухлин в нашій роботі ми пов'язуємо з тим, що не всім пацієнтам МРТ проводилася на томографах з достатньою напругою магнітного поля (1,5 Т). При ХК АКТГ-секретуючі мікроАГ виявлялися у 70,4%, тоді як при СН, навпаки, 81,8% пухлин був представлений макроАГ. Це підтверджує агресивну поведінку АКТГ-секретуючих пухлин при СН, оскільки, крім, ендокринологічних симптомів, вони також через свої розміри і об'ємний вплив на оточуючі мозкові

структури проявляють себе неврологічною симптоматикою частіше ніж АГ при ХК.

Оскільки в нашій роботі 63% АКТГ-секретуючих пухлини були мікроАГ при рекомендуємо при підозрі у пацієнта діагнозу ХК проводити МРТ ГМ або прицільну МРТ гіпофіза з введенням  $\frac{1}{2}$  дози гадолініуму. Вказана методика вперше в Україні впроваджена в рутинну практику при проведенні нашого дослідження. Її перевагами перед введення цілої дози гадолініуму є менша імовірність отримання артефактів він законтрастованого гіпофіза у випадку мікроАГ розмірами до 4 мм. У порівнянні з методикою динамічного дослідження гіпофіза, введення половини дози контрасту є менш тривалим за часом, а, отже, і економічно вигіднішим та менш інструментально обтяжуючим для пацієнта. Додатковими діагностичними методами були МСКТ голови (12 випадків — 13%) для оцінки анатомії кісткових структур при планування доступу МСКТ-онкоскринінг (5 випадків — 5,4%) і ОФЕКТ з туморотропним  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом (7 випадків — 7,6%) для проведення диференційної діагностики ХК з синдромом ектопічної секреції АКТГ.

З метою підвищення відсотку своєчасного встановлення діагнозу ХК та визначення адекватної тактики лікування нами було оптимізовано діагностичний комплекс для ХК, який включає проведення диференційної діагностики між ХК, синдромом Кушинга та синдромом ектопічної секреції АКТГ, який передбачає співпрацю нейрохірургів, ендокринологів та хірургів-онкологів. При виявленні клінічної симптоматики гіперкортицизму необхідно визначати рівень АКТГ і кортизолу в плазмі крові. При підвищених рівнях обох гормонів слід проводити подальше інструментальне до обстеження — МРТ ГМ з внутрішньовенним підсиленням. При переконливій клінічній картині ХК ми рекомендуємо проводити МРТ і у випадку нормальних рівнів АКТГ і кортизолу в плазмі крові, оскільки такі значення можуть бути обумовлені тимчасовою втратою гормональної активності пухлини внаслідок ГА. При виявленні АГ



проводиться нейрохірургічне лікування. У випадку, коли АГ не вдається виявити, але наявні всі основні симптоми ХК та значення АКТГ і кортизолу переконливо високі (особливо, при наявності у хворого даних лабораторних обстежень в динаміці) ми вважаємо виправданим проведення хірургічного дослідження гіпофіза. Якщо діагноз АКТГ-секретуючої АГ не підтверджений, симптоматика ХК не достатньо переконлива, а значення АКТГ і кортизолу помірно підвищені, пацієнти направляються на динамічне спостереження до ендокринологів з обов'язковим проведенням дексаметазонових проб, МСКТ-онкоскринінгу та контрольної МРТ через 3–6 місяців. У випадку виявлення високих цифр АКТГ в крові (особливо більше 100–150 пг/мл) але нормальних значень кортизолу необхідно проведення ОФЕКТ та МСКТ-онкоскринінгу для виключення ектопічної пухлини, яка секретує АКТГ. При діагностуванні останньої хворі направляються до хірургів-онкологів і проводиться видалення пухлини. У випадку виявлення підвищеного рівня плазми крові кортизолу, але нормально рівня АКТГ слід запідозрити синдром Кушинга та направити пацієнта до ендокринологів з метою до обстеження наднирникових залоз. Такий діагностичний комплекс, на нашу думку, може бути реалізований тільки у високоспеціалізованому стаціонарі, де є можливість дотримуватися принципів мультидисциплінарного обстеження пацієнтів, а лікарі-нейрохірурги мають достатній досвід для проведення адекватної диференційної діагностики.

Враховуючи те, що інформативність даних лише нейровізуалізуючих методів обстеження про варіанти взаємовідносин АКТГ-секретуючих АГ з нормальною залозою, а саме про наявність капсули пухлини та інфільтрацію АГ, нам вважалася не достатньою, було проведено вивчення хірургічної анатомії АКТГ-секретуючих пухлин гіпофіза. Останнє базувалося на даних комплексної оцінки результатів нейровізуалізуючих обстежень і вивчення інтраопераційних особливостей АКТГ-секретуючих АГ. Враховуючи переважання мікроаденом в нашій роботі при проведенні вказаного

дослідження їм приділялася окрема увага. Було виділено 3 варіанти локалізації АКТГ-секретуючих мікроАГ гіпофіза:

I. Передній варіант локалізації пухлини — 34 (59,6% від усіх випадків мікроАГ);

II. Нижній варіант локалізації пухлини — випадків 18 (31,6% від усіх випадків мікроАГ);

III. Задній варіант локалізації пухлини — тип 5 (8,8% від усіх випадків мікроАГ).

Виділення вказаних типів вже на етапі діагностики розширює уявлення про планування хірургічної тактики в залежності від локалізації мікроаденом, а також визначитися з можливими ускладненнями хірургічного лікування (назальна лікворея, транзиторний або стійкий нецукровий діабет) та способом їх уникнення.

У нашому всі 92 (100%) пацієнта були прооперовані, оскільки в жодному випадку не було виставлено абсолютних протипоказів до хірургічного лікування. Вказаний факт обумовлений тим, що соматичні ускладнення, які виникають при АКТГ-секретуючих АГ не можуть бути відкориговані консервативною терапією без видалення пухлини гіпофіза. При підготовці пацієнтів до операції основною вимогою були максимальна можлива корекція артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, адекватний підбір антибіотиків широкого спектру дії, і, головне, забезпечення препаратами гідрокортизону для вчасного проведення замісної гормональної терапії після видалення АГ. В 91 (98,9%) випадку видалення пухлини гіпофіза проведено трансназальним-трансфеноїдальним доступом, в одному (1,1%) — транскраніальним (одностороннім субфронтальним). Транскраніальна операція була виключення в нашій роботі, оскільки основним методом лікування АКТГ-секретуючих АГ є їх транс назальне видалення. Мікрохірургічним одностороннім субмукозним трансназальним-трансептальним-трансфеноїдальним доступом прооперовано 81 (89%) хворого. Операції з ендоскопічною асистенцією були перехідним етапом від

мікрохірургічної до ендоскопічної методики і проведені 7 (7,7%) пацієнтам. Доступ до ТС виконувався з мікроскопом, а подальший етап — з ендоскопічним закріпленням на фісаторі. Ендоскопічні операції виконувалися біностральним доступом.

При трансназальних операціях були відмічені наступні особливості. У 73 (90,1%) пацієнтів з ХК та 2 (20%) хворих з СН виявлялася інтраселярна гіпертензія. В одному випадку через венозну кровотечу на доступі АГ видалити не вдалося і було проведено лише коагуляцію всієї поверхні ТМО під гіпофізом. У 62 (76,5%) пацієнтів з ХК виявлялося незмінене ТС. Вивчаючи інтраопераційні структурні зміни АКТГ-секретуючих АГ було встановлено, що при ХК 91,4% як мікроАГ так і макроАГ мали залозисту структуру. При СН, навпаки, більш ніж 73% АГ були щільно-еластичними. У випадку МР-негативних АГ проводилося хірургічне дослідження гіпофіза (pituitary exploration за Oldfield та Laws). Після Х- або Н-подібного розрізу ТМО окремо від власної капсули гіпофіза проводилися вертикальні розрізи тканини залози. В 4 випадках виявлено мікроАГ II типу та в одному III типу. Коли за даними МРТ виявлялася мікроАГ I типу, або латералізована по передній поверхні гіпофіза ендоселярна АГ, проводився розріз ТМО на стороні АГ та пошук площини дисекції між капсулою АГ і самим гіпофізом по якій далі АГ відділялася з усіх боків від ТМО спинки та ПП і гіпофіза. При виявленні за даними передопераційної МРТ мікроАГ II типу після поперечного розрізу ТМО над задньою міжпечеристою пазухою проводився розріз гіпофіза і залоза відводилася вгору. Подальша дисекція та видалення виконувалися як і при I типі мікроАГ, приділяючи особливу увагу збереженню задньої долі. При виявленні мікроАГ III типу та ендоселярних пухлин, розташованих за гіпофізом після поперечного розрізу ТМО під передньою міжпечеристою пазухою (за необхідності з продовженням його в Н-подібний) гіпофіз зміщувався донизу і в бік, протилежній АГ. Подальша дисекція та видалення виконувалися як і при I типі мікроАГ, намагаючись мінімізувати травму стебла гіпофіза, особливо у випадку його інвазії АГ. У

випадках інфільтрації АГ самого гіпофіза проводилася гіпофізектомія з метою забезпечення радикальності операції. Всього гіпофізектомій проведено 21 (22,8%): 16 часткових і 5 повних. На етапі відділення мікроАГ від стінки ПП з метою максимального наближення до важливих анатомічних структур в 3 випадках використовувалася оптика з кутом огляду 30 і 45°. На етапі доступу до мікроАГ II та III типу, а також при відділенні їх від стебла застосовувалася оптика з кутом огляду 30° у 3 випадках. При проведенні гіпофізектомій з метою підвищення візуалізації перехідної зони між мікроАГ і тканиною гіпофіза в 7 випадках використовувалася ендоскопічна оптика з кутом огляду 0°. На основі вивчення нами особливостей хірургічного видалення мікроАГ, спираючись на термінологію Е.Н. Olfield (2002) та М. Buchfelder (2008) радикальною операцією ми вважали проведення селективної мікроаденомектомії в межах гіпофіза, яка при необхідності доповнювалася гіпофізектомією.

Найчастіше радикально видалялися мікроАГ III типу, не дивлячись на те, що це найбільш складний для хірургії варіант. Розуміння такої топографії мікроАГ та їх ефективне хірургічне лікування стали можливими лише при застосуванні ендоскопічної методики.

Видалення мікроАГ та ендоселярних АГ принципово не відрізнялося. Однак, при ендоселярних АГ, як і при інших макроАГ, капсула виявлялася як більш щільна структура ніж при мікроАГ і була основним орієнтиром для видаленням пухлини. Радикальним для всіх макроАГ незалежно від їх розміру вважалось екстракапсулярне видалення АГ зі збереженням залишків гіпофіза, оскільки капсула АКТГ-секретуючих АГ може бути, як джерелом продовженого росту пухлини, так і причиною не досягнення КЛР в післяопераційному періоді. Як при мікрохірургічній так і при ендоскопічній методиці ми дотримувалися етапності видалення макроАГ з екстраселярним поширенням. Спочатку АГ видалялася з нижніх відділів до візуалізації спинки ТС, далі — параселярні частини АГ, які прилягали до ПП. У випадку залозистих АГ на цьому етапі починали опускатися супраселярні відділи АГ.

При щільних, фіброзних АГ, характерних для СН, супраселярні відділи АГ необхідно було відділяти дисектором та кюреткою. Опущення супраселярних відділів виконувалося повільно, без форсованих рухів. При повному видаленні тканини АГ в межах капсули об'єм видалення розцінювався як ендокapsулярний. В таких випадках проводилася коагуляція залишеної капсули. У випадку неможливості повного видалення АГ об'єм видалення розцінювався як частковий. В одному випадку через артеріальну кровотечу на доступі макроАГ не видалялася. При макроАГ в 4 рази частіше відмічалася інтраопераційна назальна лікворея (12 випадків проти 3) в момент відділення АГ від супраселярних цистерн. Для закриття дефекту супраселярних цистерн використовувався метод багат шарової пластики. Спочатку під вільні краї ТМО заводився фрагмент широкої фасції зі стегна хворого, потім екстрадурально викладався шар жиру або штучної мозкової оболонки. Під краї кісткового вікна заводився другий фрагмент фасції, який зі сторони пазухи клиноподібної кістки підпирався жиром і двохкомпонентним герметиком або тільки герметиком.

Радикальне видалення АКТГ-секретуючих АГ досягнуте в 68 (74%) випадках: при трансназальному мікрохірургічному методі — 58 (63%) випадків, при ендоскопічному — 10 (100%). При транскраніальній операції АГ було видалено частково.

Найближчі результати хірургічного лікування АКТГ-секретуючих АГ ми оцінювали протягом першого тижня післяопераційного періоду на основі аналізу клінічних проявів хвороби та даних лабораторних досліджень. Саме початковий регрес клінічної симптоматики ХК та СН у поєднанні з нормалізацією рівня АКТГ і кортизолу при ХК та АКТГ при СН формували картину КЛР. Покращення зорової функції у хворих з АКТГ-секретуючими АГ та регрес окорухових розладів оцінювалися окремо від ендокринологічних симптомів.

Нами проведена оцінка регресу клінічної симптоматики у пацієнтів з ХК в найближчому післяопераційному періоді.

Зазначений регрес клінічних симптомів відмічався після тотального, ендокapsулярного, часткового видалення АГ, а також 1 випадок термоагуляції АГ, що було обумовлене зниженням рівня АКТГ до верхньої межі норми. Такий показник АКТГ не може бути розцінений, як задовільний для настання КЛР в майбутньому, оскільки свідчить про наявність біологічно-активної тканини, яка продовжує виробляти АКТГ та може бути джерелом продовженого росту. В нашій роботі показником ефективного зниження АКТГ виявлено рівень  $\leq 20$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Відмічена чітка кореляція ( $p < 0,05$ ) між показниками АКТГ і кортизолу: при рівні АКТГ  $\leq 20$  пг/мл, рівень кортизолу, як правило, був  $< 260$  нмоль/л в ранковий час. Зазначені післяопераційні рівні гормонів були виявлені у 58 пацієнтів з ХК, що склало 75,3% від усіх хворих з відомим рівнем АКТГ, після первинної операції (табл. 7), а разом з повторними у 67 (87%) хворих.

Таких результатів досягнуто при тотальному видаленні АГ та при ендокapsулярному видаленні з коагуляцією всіх залишків капсули. При виявленні недостатнього зниження рівня АКТГ і кортизолу при ХК в нашій клініці запроваджено ранні ревізії, які були проведені 3 хворим протягом першого тижня після первинної операції. У всіх випадках досягнуто рівня АКТГ  $\leq 20$  пг/мл. Вказані випадки доводять, що зниження рівня АКТГ в найближчому післяопераційному періоді, яке не досягає 20 пг/мл, навіть при наявності регресу деяких клінічних симптомів, не може вважатися ефективним.

На відміну від ХК при СН неможливо визначити чіткі критерії ефективності хірургічного лікування. Частковий регрес клінічної симптоматики відмічався у хворих з СН при зниженні рівня АКТГ  $< 100$  пг/мл, що виявлялося в 6 випадках (60% від усіх спостережень СН з відомим рівнем АКТГ після операції).

В найближчому післяопераційному періоді відмічався регрес неврологічних симптомів: зменшення головного болю у 38 хворих з 55

(69,1%), покращення гостроти зору і розширення полів зору — у 13 хворих з 16 (81,23%), регрес окорухових порушень — у 3-х хворих з 5 (60%).

88 (95,7%) випадків АГ, підтверджені гістологічно та розподілилися наступним чином: АГ перехідного типу — 42 (45,7%), хромофобні — 36 (39,1%), еозинофільні — 8 (8,6%), базофільні — 2 (2,2%). 3 АГ мали ознаки «фетальної» будови. В 1 випадку в АГ було виявлено атипові клітини.

30 пацієнтам (32,6%) було проведено ІГХ дослідження з антигеном до Ki-67, який об'єктивізує показники проліферації клітин в тканині пухлини та з антигеном до АКТГ, який характеризує секреторну активність пухлини: 20 з ХК (21,7%) та 10 з СН (10,9%). Виявлено коливання показника проліферації за реакцією з антигеном до Ki-67 від 1 до 7%, що характеризувало особливості активності пухлини в кожному індивідуальному випадку. При СН рівень Ki-67 4–7% і більше виявлявся у 8 (80%) випадках менше 1–4% — у 2 (20%) випадках. При ХК цей показник був менше 1–4% у 11 (55%) спостереженнях, а 4–7% — у 9 (45%) спостереженнях. Дослідження зі специфічним антигеном до АКТГ дозволяло візуалізувати гранули з АКТГ в цитоплазмі аденоцитів, у всіх 30 випадках виявлялася дифузно позитивна реакція

Нами також проводилося вивчення ступеня інвазивності АКТГ-секретуючих АГ, яке характеризує проростання комплексів АГ стінок ПП діафрагми ТС або дна ТС. Загальна кількість інвазивних АГ при ХК склала 37 (45,7%) випадки, причому в 10 (12,3%) випадках виявлено інвазивний ріст більш, ніж в одному напрямку. Відмічено, що інвазивний ріст АГ при СН виявлявся в 2,5 рази частіше, ніж при ХК. При ХК поширення інвазивного росту АГ виявлено у наступних напрямках:

- Проростання стінки ПП — 22 (65%) спостереження, 13 (38,2%) макроАГ та 9 (26,5%) мікроАГ.
- Проростання діафрагми ТС, супраселярних цистерн — 12 випадків, 8 макроАГ та 4 (12%) мікроАГ, в т.ч. 3 з інвазією стебла гіпофіза.

- Проростання ТС та пазухи клиноподібної кістки — 3 (9%) спостереження макроАГ.

При СН у всіх 11 (100%) випадках АГ виявлявся інвазивний ріст пухлини, причому в 10 (91%) випадках у більш ніж одному напрямку.

- Проростання ПП — 9 (82%) спостережень, 8 (73%) макроАГ та 1 (9,1%) мікроАГ.

- Проростання діафрагми ТС, супраселярних цистерн — 4 (36,5%) випадки макроАГ.

- Проростання ТС та пазухи клиноподібної кістки — 2 (18,2%) випадки макроАГ, в т.ч. 1 (9,1%) інвазія в слизову оболонку порожнини носа.

Хірургічне втручання проводилося в строки від 3 місяців до 31 року від початку захворювання. При ХК майже 90% пацієнтів були оперовані у перші 5 років від початку захворювання. При СН операції проводилися у строки від 7 до 31 року від моменту виявлення перших клінічних симптомів.

Катамнестичні дані відомі про 82 (89,1%) хворих. Результати лікування оцінювалися вперше через 6 місяців після операції.

У 67 (87%) пацієнтів 3 ХК на контрольному огляді від 5 місяців до 4 років включно було підтверджено КЛР: виявлено нормальні рівні АКТГ та кортизолу при відсутності клінічної симптоматики гіперкортицизму. Виявлено, що досягнення рівнів АКТГ  $\leq 20$  пг/мл найближчому післяопераційному періоді майже вдвічі покращує показники КЛР у відстрочені терміни, у порівнянні з пацієнтами, в яких цих показників досягнуто не було ( $p < 0,05$ ). При ХК продовжений ріст виявлявся у 8 хворих (9,8%).

У пацієнтів з СН, у яких в найближчий післяопераційний періоді рівень АКТГ був  $< 100$  пг/мл клінічне покращення відмічалось у терміни 1–2 роки після операції. В інших випадках клінічного покращення не було. Продовжений ріст при СН виявлено в 4 (36,6%) спостереженнях.

Летальність склала 2,2% для всієї групи АКТГ-секретуючих АГ. Це було 2 хворі з СН (18,2% для групи хворих з СН).



Узагальнюючі дані проведеного дослідження виявлено, що КЛР у пацієнтів з ХК досягнута у 87% пацієнтів і цей показник відповідає результатам найбільших світових серій ХК. Це доводить, що трансназальне видалення АКТГ-секретуючих АГ є ефективним та патогенетично обґрунтованим для пацієнтів з ХК та СН, але при СН після операції додатково необхідно проводити радіологічне лікування. Всі хворі з АКТГ-секретуючими АГ потребують дотримання принципів мультидисциплінарного підходу на до- та післяопераційному етапах.

## ВИСНОВКИ

1. Основними клінічними симптомами хвороби Кушинга, обумовленими розвитком гіперкортицизму, є диспластичне ожиріння 100%, зниженням працездатності 96,3%, артеріальна гіпертензія 93,8%, набряками і гіперемія обличчя 92,5%, стрії 90,1%, алопеція 62,9%, вторинний імунодефіцит 62,9%, набряки ніг 51,8%, остеопороз 48,1%. Основними клінічними проявами синдрому Нельсона є гіпокортицизм (100%) та меланодермія (100%), що підкреслює значні відмінності в клінічній картині хвороби Кушинга та синдрому Нельсона при наявності однієї етіопатогенетичної складової.

2. Головними методами діагностики аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон є визначення рівнів адренкортикотропного гормону і кортизолу в сироватці крові та проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку з прицільним дослідженням гіпофіза, причому введенням контрасту підвищує відсоток виявлення мікроаденом гіпофіза від 25,9% до 85,7% і дає об'єктивну інформацію щодо індивідуальних особливостей локалізації аденом гіпофіза.

3. За результатами проведеного дослідження виявлено, що 79% (64 випадки) аденом гіпофіза при хворобі Кушинга є мікроаденомами переднього, нижнього та заднього варіанту локалізації та ендоселяними пухлинами, які не поширюються за межі порожнини. При синдромі Нельсона всі 100% (11 випадків) пухлин є макроаденомами, які демонструють інвазивний характер росту та агресивну поведінку зі схильністю до продовженого росту. При синдромі Нельсона показник проліферативної активності Ki-67 4% і більше виявлявся у 8 (80%) випадках. При хворобі Кушинга цей показник був менше 4% у 11 (55%) спостереженнях, що доводить його індивідуальну варіативність.

4. Основним етіологічним методом лікування аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон є хірургічний. Метою операції є

радикальне видалення пухлини зі збереженням тканини нормального гіпофіза. Тотальна резекція аденом гіпофіза мікрохірургічним доступом досягнута у 58 (63%) хворих. Застосування ендоскопічного методу дозволяло розширити об'єм видалення мікроаденом гіпофіза нижнього та заднього варіанту локалізації у 7 (7,6%) хворих, а також, інвазивних макроаденом гіпофіза у 3 (3,3%) хворих.

5. Головним критерієм оцінки ефективності лікування хвороби Кушинга в найближчому післяопераційному періоді є зниження рівня в плазмі крові адренкортикотропного гормону до  $\leq 20$  пг/мл та початок регресу клінічної симптоматики протягом першого тижня після операції. При синдромі Нельсона зменшення клінічних проявів хвороби в найближчому післяопераційному періоді виявляли при значеннях адренкортикотропного гормону нижче 100 пг/мл.

6. Клініко-лабораторна ремісія у пацієнтів з хворобою Кушинга досягнута у 68 (88,3%) випадках, що свідчило про покращення результатів лікування та відновлення якості життя пацієнтів. Швидкість настання клініко-лабораторної ремісії при хворобі Кушинга та її тривалість корелює з радикальністю видалення пухлин. При синдромі Нельсона тотальне видалення пухлин було неможливе, зважаючи на поширеність інвазії оточуючих структур. В найближчому післяопераційному періоді частковий регрес клінічної симптоматики відмічали у 60% хворих, а у віддаленому — в 35,4%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення тактики лікування та проведення диференційної діагностики при хворобі Кушинга та синдромі Нельсона має проводитися тільки в умовах високоспеціалізованого ендокринологічного або нейрохірургічного стаціонару. Постановка хірургічного діагнозу та подальше проведення операції можливе лише при сучасному технічному забезпеченні, достатньому досвіді нейрохірурга у виконанні як мікрохірургічних так і ендоскопічних втручань з приводу пухлин гіпофіза. Дотримання необхідного мультидисциплінарного підходу в усіх випадках можливе за умов подальшої централізації допомоги хворим на аденоми гіпофіза, що секретують адренокортикотропний гормон та активної співпраці між спеціалізованими нейрохірургічним, ендокринологічними та радіологічними центрами країни.

2. З метою оптимізації тривалості часу проведення обстеження без втрати його ефективності, при підозрі на мікроаденому гіпофіза рекомендовано проводити магнітно-резонансну томографію головного мозку з введенням  $\frac{1}{2}$  дози контрасту.

3. Для визначення ефективності нейрохірургічного лікування рекомендовано проводити оцінку рівнів в крові адренокортикотропного гормону і кортизолу у перші 5–7 днів післяопераційного періоду. Ефективним лікування вважається при досягненні рівня адренокортикотропного гормону  $\leq 20$  пг/мл та рівня кортизолу нижче 260 нмоль/л.

4. У випадках, коли у пацієнтів з хворобою Кушинга в перші 5–7 днів післяопераційного періоду не відмічається клініко-лабораторної ремісії рекомендовано оцінювати хірургічне втручання як нерадикальне та проводити ранні ревізії з повними або частковими гіпофізектоміями. Проведення негайних реоперацій безпечніше та ефективніше ніж відкладених реоперації на фоні рубцевих змін в турецькому сідлі.

5. Всі пацієнти з синдромом Нельсона, враховуючі неможливість у них радикального видалення пухлин підлягають проведенню променевої терапії або радіохірургії на залишки пухлини післяопераційному періоді.

6. Пацієнти з хворобою Кушинга та синдромом Нельсона після операції потребують пожиттєвого мультидисциплінарного спостереження, з обов'язковим залученням нейрохірургів, ендокринологів, радіологів, оториноларингологів, офтальмологів. Необхідно комплексно оцінювати результати хірургічного лікування аденом гіпофіза за даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження через 6–12 місяців після операції, а далі — кожні 1,5–2 роки.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Аденомы гипофиза у лиц пожилого возраста. Опыт хирургического лечения 102 больных / Я. В. Пацко, А. М. Возняк, А. Н. Гук, В. А. Пазюк // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 2001. — № 4. — С. 14—18.
2. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / под ред. Б. А. Кадашева. — М.–Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2007. — С. 139—141.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология / М. И. Балаболкин. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 416 с.
4. Банин А. В. Трансфеноидальный метод оперативного удаления опухолей гипофиза: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / А. В. Банин. — М., 1972. — 19 с.
5. 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.
6. Вайншенкер Ю. К. Кровоизлияния и некрозы в аденомах гипофиза (синдром питуитарной апоплексии): автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Ю. К. Вайншенкер. — СПб, 2001. — 28 с.
7. Гистобиологические принципы классификации опухолей нервной системы и ее клиническое значение / Ю. А. Зозуля, Т. П. Верхоглядова, М. И. Шамаев, Т. А. Малышева // Укр. нейрохірург. журн. — 2001. — № 1. — С. 32—41.
8. Гук М. О. Аденоми гіпофіза з інсультподібним перебігом: діагностика та хірургічне лікування: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Гук Микола Олександрович. — К., 2008. — С. 138—140.

9. Гук О. М. Трансфеноїдальна хірургія аденом гіпофіза / О. М. Гук // Укр. журн. малоінваз. та ендоскоп. хірургії. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 63—64.
10. Гук О. М. Трансфеноїдальна 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.
11. Два случая питуитарной апоплексии, осложнившейся ишемическим инфарктом мозга / В. Ф. Мелькишев, Г. М. Камалова, И. Ф. Зяблицев, Ю. И. Вайншенкер // Нейрохирургия. — 1999. — № 1. — С. 39—44.
12. Діагностика та нейрохірургічне лікування хвороби Кушинга / О. М. Гук, О. М. Возняк, М. О. Гук [та ін.] // Укр. нейрохірург. журнал. — 2011. — № 3. — С. 4—9.
13. 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.
14. Зозуля Ю. А. Проблемы современной нейроонкологии / Ю. А. Зозуля, В. Д. Розуменко, Н. И. Лисяный // Журн. АМН України. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 426—441.
15. К вопросу о так называемом синдроме пустого турецкого седла / Ю. А. Зозуля, В. В. Рудченко, Я. В. Пацко, В. Г. Караванов // Вопросы нейрохирургии. — 1971. — № 2. — С. 18—21.
16. Кадашев Б. А. Показания к различным методам лечения аденом гипофиза: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Кадашев Борис Александрович. — М., 1992. — 362 с.
17. Касумова С. Ю. Проблемы классификации аденом гипофиза (обзор зарубежной литературы) / С. Ю. Касумова // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1978. — № 5. — С. 47—55.

18. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.15 / Касумова Светлана Юсуфовна. — М., 1985. — 303 с.
19. Кваченюк А. Н. Пасиреотид — новые горизонты в лечении болезни Иценко–Кушинга / А. Н. Кваченюк // Здоров'я України ХХІ сторіччя. — 2014. — тематич. № 3, жовтень: Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. — С. 5—6.
20. Кваченюк А. Н. Современные подходы к лечению болезни Иценко–Кушинга / А. Н. Кваченюк // Здоров'я України ХХІ сторіччя. — 2014. — тематич. № 2, червень: Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади. — С. 17—19.
21. Кевра М. К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме / М. К. Кевра // Мед. новости. — 1995. — № 8. — С. 3—22.
22. Керн Ю. Б. Транссептально–трансфеноидальная хирургия гипофиза (пер. А. С. Лопатина) // Рос. ринология. — 1994. — № 4. — С. 5.
23. Кишковская О. В. Гистофизиологическая характеристика иммунного ответа на фоне повреждения структур заднего гипоталамуса / О. В. Кишковская // Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии: материалы науч.–практ. конф. Ростовского мед. института. — Ростов–на–Дону, 1975. — С. 90—93.
24. Клинико–физиологический мониторинг в хирургии опухолей хиазмально–селлярной области / Т. Н. Фадеева, А. Ю. Улитин, В. Е. Олюшин, В. Ф. Мелькишев // Нейрохирургия. — 2005. — № 4. — С. 48—54.
25. Коновалов А. Н. Хирургия опухолей основания черепа / А. Н. Коновалов. — М.: Гиппократ, 2004. — 372 с.
26. Корниенко В. Н. Новое в диагностике аденом гипофиза — опыт применения рентгеновской компьютерной и магнитно–резонансной томографии / В. Н. Корниенко, А. М. Туркин, Ю. К. Трунин // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1990. — № 2. — С. 24—27.



27. Короткоручко А. А. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии / А. А. Короткоручко, Н. Е. Полищук. — К.: Четверта хвиля, 2004. — 526 с.
28. Крыжановский Г. Н. Нейроиммунопатология / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров. — М., 1997. — С. 52—57, 77—80.
29. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Экспериментальные исследования. Клинические испытания. Анализ фармацевтического рынка / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: МОРИОН, 2000. — 319, [1] с.
30. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников / И. И. Дедов, Ю. Н. Беленков, О. И. Беличенко, Г. А. Мельниченко. — М.: Медицина, 1997. — 160 с.
31. Макеев С. С. Применение радиофармпрепаратов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии аденом гипофиза / С. С. Макеев, С. С. Коваль, Н. А. Гук // Укр. нейрохірург. журнал. — 2014. — № 2. — С. 20—24.
32. Марова Е. И. Болезнь Иценко-Кушинга (патогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. пособие для врачей / Е. И. Марова, С. Д. Арапова, Л. В. Бельченко. — М., 2000. — 39 с.
33. Марова Е. И. Синдром Нельсона: руководство по клинической эндокринологии / под ред. Н. Т. Старковой. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 1996. — С. 78—83.
34. Мелькишев В. Ф. Питуитарная апоплексия как причина летальных исходов у больных аденомами гипофиза / В. Ф. Мелькишев, Г. М. Камалова, Ю. И. Вайншенкер // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. — Ростов-на-Дону, 1999. — С. 54—55.
35. Молитвословова Н. Н. Роль аналогов соматостатина в лечении акромегалии // Рус. мед. журнал. — 2005. — Т. 13, № 6. — С. 316.

36. Молитвословова Н. Н. Сравнительная оценка эффективности протонотерапии и аденомэктомии в лечении больных акромегалией / Н. Н. Молитвословова, Л. Е. Кирпатовская, С. С. Панкова // Актуальные проблемы эндокринологии: тезисы докл. III Всерос. съезда эндокринологов. — М., 1995. — С. 256.
37. 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.
38. Никифоров А. С. Клиническая неврология: в 3 т. / А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев. — М. : Медицина, 2004. — Т. III (часть 1): основы нейрохирургии / под ред. А. Н. Коновалова. — 598, [1] с.
39. О факторах, ограничивающих возможности микрохирургического удаления краниобазальных доброкачественных опухолей / Ю. А. Зозуля, Я. В. Пацко, Р. М. Трош [и др.] // III Всесоюз. съезд нейрохирургов (4–7 окт. 1982 г, Таллин): тезисы докл. — М., 1982. — С. 196—197.
40. Опухоли гипофиза и хиазмально–селлярной области / под ред. Б. А. Самопкина, В. А. Хилько. — Л.: Медицина, 1985. — 304 с.
41. Опухоли хиазмально–селлярной области / Б. В. Гайдар, В. Р. Гофман, В. Ю. Черемилло [и др.] // Практическая нейрохирургия: руководство для врачей / под ред. Б. В. Гайдара. — СПб: Гиппократ, 2002. — Гл. 19. — С. 446—475.
42. Опыт применения мобильной рентгеновской компьютерной томографии в диагностике аденом гипофиза / Л. М. Портной, А. П. Калинин, В. И. Шумской [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1995. — № 3. — С. 28—30.
43. Особенности поражения ЖКТ у нейрохирургических больных / А. Троицкий, И. Савин, А. Горячев [и др.] // IV съезд нейрохирургов России: материалы, Москва 18–22 июня 2006 г. — М., 2006. — С. 442.
44. Особливості трансфеноїдальних хірургічних втручань з приводу аденоми гіпофіза, що секретує адренкортикотропний гормон / О. М. Возняк,

О. М. Гук, В. О. Пазюк [та ін.] // Укр. нейрохірург. журнал. — 2009. — № 4. — С. 41—43.

45. Открытое несравнительное исследование эффективности и безопасности препарата ланреотид (30 мг) при подготовке к операции пациентов с акромегалией / Е. И. Марова, Н. Н. Молитвослова, А. Н. Шкарубо, К. С. Полещук // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 363—368.

46. 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.

47. 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.

48. Передерий В. Г. Клинические лекции по внутренним болезням: в 2 т. / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. — К., 1999. — 735 с.

49. Пластика дефектов основания черепа после трансфеноидальных эндоскопических операций / П. Л. Калинин, Д. В. Фомичев, Б. А. Кадашев [и др.] // Врач. — 2008. — № 12. — С. 60—63.

50. Попов С. Е. Хромофобные аденомы гипофиза: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 752 «Эндокринология»; 754 «Внутренние болезни» / С. Е. Попов. — Л., 1968. — 38 с.

51. Попугаев К. Артериальная гипотензия в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями хиазмально–селлярной области. Гемодинамический профиль, алгоритм терапии / К. Попугаев, И. Савин, А. Ошоров // IV съезд нейрохирургов России: материалы, Москва 18–22 июня 2006 г. — М., 2006. — С. 437—438.

52. Поэтапное применение транскраниального и трансфеноидального хирургических доступов в лечении аденом гипофиза / Б. А. Кадашев, Ю. К. Трунин, В. Н. Корниенко, П. Л. Калинин // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1996. — № 4. — С. 6—9.

53. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
54. Результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко–Кушинга / Б. А. Кадашев, Ю. К. Трунин, С. Ю. Касумова [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1997. — № 4. — С. 7—12.
55. Рожинская Л. Я. Синдром Нельсона / Л. Я. Рожинская // Нейроэндокринология: клинические очерки / сост. Е. И. Марова, С. Д. Арапова, М. Б. Бабарина; ред. Е. И. Марова. — Ярославль: ДИА–пресс, 1999. — С. 145—178.
56. Рожинская Л. Я. Состояние костной ткани при заболеваниях гипофиза // Заболевания гипоталамо–гипофизарной системы: материалы рос. науч.–практ. конф. / под ред. И. И. Дедова. — М., 2001. — С. 98—106.
57. Савин И.А., Горшков К.М., Попугаев К.А. [и др.] Эффективная терапия менингита, развившегося в раннем послеоперационном периоде (клиническое наблюдение) // Инфекция в хирургии. — 2007. — № 3. — С. 63—66.
58. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / за ред. М. Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР Ендокринолог». — К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005. — 312 с.
59. Трансназосфеноидальная микрохирургия аденом гипофиза / Ю. К. Трунин, Т. О. Фаллер, Р. Я. Снигирева [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 18—21.
60. Транссфеноидальная хирургия аденом гипофиза с применением интраоперационного эндовидеомониторинга / В. Ю. Черebilло, Б. В. Гайдар, Ю. Л. Щербук [и др.] // Нейрохирургия. — 2000. — № 3. — С. 61.
61. Транссфеноидальная хирургия гипофиза / под ред. А. И. Арутюнова. — М.: Медицина, 1976. — 368 с.
62. Трон Е. Ж. Глаз и нейрохирургическая патология / Е. Ж. Трон. — Л.: Медицина, 1966. — 491 с.

63. Фомичев Д. В. Эндоскопическое эндоназальное удаление аденом гипофиза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28 / Фомичев Дмитрий Владиславович. — М., 2007. — 145 с.
64. Шекоян В. А. К вопросу о модулирующем влиянии гипоталамуса на иммунологические процессы / В. А. Шекоян // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1977. — № 1. — С. 134—137.
65. 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.
66. Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: Гэотар-Медиа, 2009. — С. 95—97.
67. Эндокринология: пер. с англ. / под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
68. 3 Tesla magnetic resonance imaging with and without corticotropin releasing hormone stimulation for the detection of microadenomas in Cushing's syndrome / D. Erickson, B. Erickson, R. Watson [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2010. — Vol. 72, N 6. — P. 793—799.
69. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and overnight 8-mg dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome / H. L. Dichek, L. K. Nieman, E. H. Oldfield [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 418—422.
70. A Novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap / G. Hadad, L. Bassagasteguy, R. L. Carrau [et al.] // Laryngoscope. — 2006. — Vol. 116, N 10. — P. 1882—1886.
71. Acromegalie-gigantisme. Traitement chirurgical par exeresse transsphenoidale de l'adenome hypophysaire / J. Hardy, F. Robert, M. Somma [et al.] // Neurochirurgie. — 1973. — Bd. 19, N 1. — S. 184.

72. Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? / S. Daud, A. H. Hamrahian, R. J. Weil [et al.] // *Pituitary*. — 2011. — Vol. 14, N 4. — P. 414—417.
73. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radio-surgery / C. Höybye, E. Grenbäck, T. Rahn [et al.] // *Neurosurgery*. — 2001. — Vol. 49. — P. 284—292.
74. Aggressive Pituitary Tumors / E. Chatzellis, K. I. Alexandraki, I. I. Androulakis, G. Kaltsas // *Neuroendocrinology*. — 2015. — Vol. 101. — P. 87—104.
75. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome / J. B. Tyrrell, J. W. Findling, D. C. Aron [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — Vol. 104. — P. 180—186.
76. Anterior pituitary function in patients with nonfunctioning pituitary adenoma: results of longitudinal follow-up / A. Tominaga, T. Uozumi, K. Arita [et al.] // *Endocr. J.* — 1995. — Vol. 42. — P. 421—427.
77. Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesions / S. Wolfsberger, A. Ba-Ssalamah, K. Pinker [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 100. — P. 278—286.
78. Assessment of normal perisellar anatomy in 1.5 T T2-weighted MRI and comparison with the anatomic criteria defining cavernous sinus invasion of pituitary adenomas / U. J. Knappe, C. Jaurisch-Hancke, R. Schonmayr, U. Lorcher // *Cen. Eur. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 70. — P. 130—136.
79. Banasiak M. J. Diagnosis and management of Cushing disease Nelson syndrome: comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and management / M. J. Banasiak, A. R. Malek // *Neurosurg. Focus.* — 2007. — Vol. 23, N 3. — P. 1—10.

80. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly / P. U. Freda, C. M. Reyes, A. T. Nuruzzaman [et al.] // *Pituitary*. — 2003. — Vol. 6, N 4. — P. 175—180.
81. Beneficial gammaknife radiosurgery in a patient with Nelson's syndrome / B. H. Wolffenbuttel, K. Kitz, E. M. Beuls [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 100. — P. 60—63.
82. Cavagnini F. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease—importance of histopathology for prediction of outcome / F. Cavagnini, F. Pecori Giraldi // *Nat. Clin. Pract. Endoc. Metab.* — 2008. — Vol. 4. — P. 14—15.
83. Choi WHaMBCB. Pituitary Tumors // Radiation oncology: an evidence-based approach / eds.: J. J. Lu, L. W. Brady. — Berlin: Springer, 2008. — 675 p.
84. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease / N. Sonino, G. A. Fava, A. R. Raffi [et al.] // *Psychopathology*. — 1998. — Vol. 31. — P. 302—306.
85. Clinical results of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery / S. C. Yoon, T. S. Suh, H. S. Jang [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — Vol. 41. — P. 849—853.
86. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review / K. Ritzel, F. Beuschlein, A. Mickisch [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98, N 10. — P. 3939—3948.
87. Clinicopathologic correlates of giant pituitary adenomas / G. Chacko, A. G. Chacko, M. Lombardero [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 16. — P. 660—665.
88. Closure of large skull base defects after endoscopic transnasal craniotomy, clinical article / R. J. Harvey, J. F. Nogueira, R. J. Schlosser [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111. — P. 371—379.
89. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease / H. Escourolle, J. P. Abecassis, X. Bertagna [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1993. — Vol. 39. — P. 307—313.

90. Craniopharyngiomas: Comprehensive Diagnosis, Treatment and Outcome / eds.: J. J. Evans, T. J. Kenning. — First ed. — Elsevier Academic Press, 2014. — P. 575—576.
91. Current protocols in magnetic resonance imaging / eds.: E. M. Haacke, W. Lin. — New York: John Wiley & Sons, 2001.
92. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) / H. Cushing // Bull. Johns Hopkins Hosp. — 1932. — Vol. 50. — P. 137—195.
93. Cushing H. The Pituitary Body and its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri / H. Cushing. — Philadelphia, JB Lippincott, 1912.
94. Cushing's Disease / eds.: Brooke Swearingen, Beverly M. K. Biller. — New York: Springer, 2011. — 264 p.
95. Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center / S. M. Joshi, R. J. Hewitt, H. L. Storr [et al.] // Neurosurgery. — 2005. — Vol. 57, N 2. — P. 281—285.
96. Cushing's disease: pituitary imaging / S. Tripathi, A. C. Ammini, R. Bhata [et al.] // Australas. Radiol. — 1994. — Vol. 38. — P. 183—186.
97. Cushing's disease: transient secondary adrenal insufficiency after selective removal of pituitary microadenomas; evidence for a pituitary origin / P. A. Fitzgerald, D. C. Aron, J. W. Findling [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 413—422.
98. De Martin M. Cushing's disease / M. De Martin, F. Pecori Giraldi, F. Cavagnini // Pituitary. — 2006. — Vol. 9. — P. 279—287.
99. Demographic factors, outcomes, and patient access to transsphenoidal surgery for Cushing's disease: analysis of the Nationwide Inpatient Sample from 2002 to 2010 / D. Wilson, D. L. Jin, T. Wen [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2015. — Vol. 38, N 2. — E2.



100. Diagnostic imaging in Cushing's disease and its correlation with postsurgical clinical courses / S. B. Katz, R. C. Laperie, D. Moncet [et al.] // *Medicina (B Aires)*. — 1998. — Vol. 58. — P. 477—482.
101. Double pituitary lesions in three patients with Cushing's disease / B. P. Meij, M. B. Lopes, M. L. Vance [et al.] // *Pituitary*. — 2000. — Vol. 3. — P. 159—168.
102. Effect of the serotonin antagonists ritanserin and ketanserin in Cushing's disease / N. Sonino, G. A. Fava, F. Fallo [et al.] // *Pituitary*. — 2000. — Vol. 3. — P. 55—59.
103. Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective—survey results from 259 patients / J. R. Dusick, F. Esposito, C. A. Mattozo [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2006. — Vol. 65. — P. 332—341.
104. Endoscopic endonasal suturing of dural reconstruction grafts: a novel application of the U-Clip technology / P. A. Gardner, A. B. Kassam, C. Snyderman [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 108. — P. 395—400.
105. External radiotherapy of pituitary adenomas / D. Zierhut, M. Flentje, J. Adolph [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 33. — P. 307—314.
106. Fahlbusch R. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease / R. Fahlbusch, M. Buchfelder, O. A. Muller // *J. R. Soc. Med.* — 1986. — Vol. 79, N 5. — P. 262—269.
107. Fiad T. M. Meningitis as a late complication of surgically and medically treated pituitary adenoma / T. M. Fiad, T. J. McKenna // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1991. — Vol. 35. — P. 419—422.
108. Findling J. W. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management / J. W. Findling, H. Raff // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 3746—3753.
109. Frank G. Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus: surgical approaches / G. Frank, E. Pasquini // *Neurosurgery*. — 2002. — Vol. 50. — P. 675.

110. Frazier C. Lesions of the hypophysis from the viewpoint of the surgeon / C. Frazier // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1913. — Vol. 17. — P. 724—736.
111. Freidberg S. R. Closure of Cerebrospinal Fluid Leakage after Transsphenoidal Surgery: Technical Note / S. R. Freidberg, R. L. Hybels, R. K. Bohigian // *Neurosurgery.* — 1994. — Vol. 35, N 1. — P. 159—160.
112. Gamma knife radiosurgery for pituitary tumors / T. C. Witt, D. Kondziolka, J. C. Flickinger, L. D. Lunsford // *Gamma Knife Brain Surgery. Progress in Neurological Surgery* / eds.: L. D. Lunsford, D. Kondziolka, J. C. Flickinger. — Basel: Karger, 1998. — Vol. 14. — P. 114—127.
113. Gamma Knife surgery for adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas after bilateral adrenalectomy / W. J. Mauermann, J. P. Sheehan, D. R. Chernavvsky [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2007. — Vol. 106. — P. 988—993.
114. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of pituitary adenomas / D. R. Newton, W. P. Dillon, D. Norman [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 1989. — Vol. 10. — P. 949—954.
115. Ghadirian A. M. A case of seasonal bipolar disorder exacerbated by Cushing's disease / A. M. Ghadirian, S. Marcovitz, B. E. Pearson Murphy // *Compr. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 46. — P. 155—158.
116. Griffith H. B. A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note / H. B. Griffith, R. Veerapen // *J. Neurosurg.* — 1987. — Vol. 66. — P. 140—142.
117. Hae-Dong J. Endoscopic Transsphenoidal Surgery in 55 patients / J. Hae-Dong, L. Carrau Ricardo // *J. Neurosurg.* — 1997. — Vol. 87. — P. 44—51.
118. Haertig E. W. Hypothalamic lesions and pneumonia in cats / E. W. Haertig, Y. H. Messerman // *J. Neurophysiol.* — 1940. — Vol. 3. — P. 293—299.
119. Halstead A. Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis (two cases operated on by an oronasal route) / A. Halstead // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1910. — Vol. 10. — P. 494—502.
120. Handbook of Cushing's disease / ed. by S. W. J. Lamberts. — Bristol, UK: BioScientifica, 2011. — P. 3—9.

121. Hardy J. Transsphenoidal hypophysectomy: neurosurgical techniques / J. Hardy // *J. Neurosurg.* — 1971. — Vol. 34. — P. 582—594.
122. Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary / J. Hardy // *Clin. Neurosurg.* — 1969. — Vol. 16. — P. 185—217.
123. Hardy J. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm / J. Hardy, J. L. Vezina // *Advances in neurology*. Vol. 15. Neoplasia in the Central Nervous System / ed. R. A. Tompson, J. R. Green. — New York: Raven Press, 1976. — P. 261—274.
124. Harris A. Acromegaly and its management / A. Harris. — Philadelphia, USA: Lippincott Raven Publishers, 1996. — 175 p.
125. Ibrahim A. A. Endoscopic, endonasal multilayer repair of traumatic CSF rhinorrhea / A. A. Ibrahim, M. Okasha, S. Elwany / *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2015. — DOI: 10.1007/s00405-015-3681-y.
126. Ikeda H. Usefulness of composite methionine–positron emission tomography/3.0–tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early–stage Cushing adenoma / H. Ikeda, T. Abe, K. Watanabe // *J. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112, N 4. — P. 750—755.
127. Imaging of pituitary microadenomas at 1.5 T: experience with Cushing disease / W. W. Peck, W. P. Dillon, D Norman [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1989. — Vol. 152. — P. 145—151.
128. Inter– and intraobserver variability in detection and progression assessment with MRI of microadenoma in Cushing’s disease patients followed up after bilateral adrenalectomy / Bahurel–Barrera H, Assie G, Silvera S, [et al.] // *Pituitary.* — 2008. — Vol. 11. — P. 263—269.
129. Intraoperative MR imaging: preliminary results with 3 tesla MR system / M. N. Pamir, S. Peker, M. M. Ozek, A. Dincer // *Acta Neurochir.* — 2006. — Vol. 98, Suppl. — P. 97—100.
130. Ismail A. S. Transnasal Transsphenoidal Endoscopic Repair of CSF Leakage Using Multilayer Acellular Dermis / A. S. Ismail, P. D. Costantino, C. Sen // *Skull Base.* — 2007. — Vol. 17, N 2. — P. 125—132.

131. Jagannathan J. Evaluation and management of Cushing syndrome in cases of negative sellar magnetic resonance imaging / J. Jagannathan, J. P. Sheehan, J. A. Jane Jr. // *Neurosurg. Focus.* — 2007. — Vol. 23. — E3.
132. Kerr P. B. Sublabial–endonasal approach to the sella turcica / P. B. Kerr, E. H. Oldfield // *J. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 109. — P. 153—155.
133. Kobayashi T. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long–term results / T. Kobayashi, Y. Kida, Y. Mori // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 97, Suppl. 5. — P. 422—428.
134. Late recurrences of Cushing’s disease after initial successful transsphenoidal surgery / C. G. Patil, D. M. Prevedello, S. P. Lad [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 2. — P. 358—362.
135. Laws E. R. Jr. Transsphenoidal approach to pituitary tumors / E. R. Laws Jr. // *Operative Neurosurgical Techniques* / eds.: H. H. Schmidek, W. H. Sweet. — 3rd ed. — W.B. Saunders, Philadelphia, 1995. — Vol. 1. — P. 283—292.
136. Laws E. R. Jr. Transsphenoidal surgery / E. R. Laws Jr. // *Brain Surgery: Complication Avoidance and Management* / ed. M. L. J. Apuzzo. — Churchill Livingstone, New York, 1993. — Vol. 1. — P. 357—362.
137. Liu J. K. Novel closure technique for the endonasal transsphenoidal approach / J. K. Liu, R. R. Orlandi, R. I. Apfelbaum // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 100. — P. 161—164.
138. Locatelli M. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing’s disease / M. Locatelli, M. L. Vance, E. R. Laws // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 5478—5482.
139. Long–term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing’s disease / D. J. Devoe, W. L. Miller, F. A. Conte [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 10. — P. 3196—3202.
140. Long–term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing’s disease: the need for long–term follow–up / G. Aranda, J. Ensenat, M. Mora [et al.] // *Pituitary.* — 2015. — Vol. 18, N 1. — P. 142—149.

141. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region / C. Dimopoulou, J. Schopohl, W. Rachinger [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 170, N 2. — P. 283—292.

142. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging / D. M. Prevedello, N. Pouratian, J. Sherman [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 109, N 4. — P. 751—759.

143. McCutcheon I. E. Stereotactic radiosurgery for patients with ACTH-producing pituitary adenomas after prior adrenalectomy / I. E. McCutcheon // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 54. — P. 640—641.

144. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow-up / T. A. Howlett, P. N. Plowman, J. A. H. Wass [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 31, N 3. — P. 309—323.

145. Microsurgical treatment of Nelson's syndrome / B. Xing, Z. Ren, C. Su [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2002. — Vol. 115. — P. 1150—1152.

146. MR of corticotrophin-secreting pituitary microadenomas / N. Colombo, P. Loli, F. Vignati, G. Scialfa // *Am. J. Neuroradiol.* — 1994. — Vol. 15. — P. 1591—1595.

147. MRT des Zentralnervensystems / Michael Forsting, Olav Jansen. — Georg Thieme Verlag KG, 2006. — P. 118—199.

148. Oldfield E. H. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors / E. H. Oldfield, A. O. Vortmeyer // *J. Neurosurg.* — 2006. — Vol. 104. — P. 7—19.

149. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years / Z. K. Hassan-Smith, M. Sherlock, R. C. Reulen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97, N 4. — P. 1194—1201.

150. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease / R. R. Lonser, J. J. Wind, L. K. Nieman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98, N 3. — P. 892—901.
151. Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease / J. Jagannathan, R. Smith, H. L. DeVroom [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111, N 3. — P. 531—539.
152. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery / N. Pouratian, D. M. Prevedello, J. Jagannathan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 3383—3388.
153. Overview of vascular complications of pituitary surgery with special emphasis on unexpected abnormality / M. Berker, K. Aghayev, I. Saatci [et al.] // *Pituitary.* — 2010. — Vol. 13. — P. 160—167.
154. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors / R. A. Feelders, W. W. de Herder, S. J. Neggers, A-J. van der Lely, L. J. Hofland // *Drugs Today.* — 2013. — Vol. 49, N 2. — P. 89—103.
155. Patel J. Nelson's syndrome: a review of the clinical manifestations, pathophysiology, and treatment strategies / J. Patel, J. A. Eloy, J. K. Liu // *Neurosurg. Focus.* — 2015. — Vol. 38, N 2. — E 14.
156. Physics of gamma knife approach on convergent beams in stereotactic radiosurgery / A. Wu, G. Lindner, A. H. Maitz [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 18. — P. 941—949.
157. Pituitary adenomas in patients with Cushing disease: initial experience with Gd-DTPA-enhanced MR imaging / A. J. Dwyer, J. A. Frank, J. L. Doppman [et al.] // *Radiology.* — 1987. — Vol. 163. — P. 421—426.
158. Pituitary apoplexy new society guidelines for treatment / J. Wass, S. Kumar, N. Reddy [et al.] // *Endocrine Abstracts.* — 2011. — Vol. 25. — CG1.1.
159. Pituitary gland imaging in Cushing's disease / J. F. Bonneville, F. Cattin, F. Bonneville [et al.] // *Neurochirurgie.* — 2002. — Vol. 48. — P. 173—185.

160. Pituitary gland MRI and Cushing disease: report of 14 operated patients / C. Vest-Courtalon, A. Ravel, N. Perez [et al.] // *J. Radiol.* — 2000. — Vol. 81. — P. 781—786.
161. Pollock B. E. Stereotactic radiosurgery for patients with ACTH-producing pituitary adenomas after prior adrenalectomy / B. E. Pollock, W. F. Young Jr. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 54. — P. 839—841.
162. Preoperative Lateralization of ACTH-Secreting Pituitary Microadenomas by Bilateral and Simultaneous Inferior Petrosal Venous Sinus Sampling / E. H. Oldfield, G. P. Chrousos, H. M. Schulte [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 312. — P. 100—103.
163. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: atypical or melancholic features / L. D. Dorn, E. S. Burgess, B. Dubbert [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43. — P. 433—442.
164. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors / R. W. Tsang, J. D. Brierley, T. Panzarella [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — Vol. 30. — P. 557—565.
165. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery / J. M. Sheehan, M. L. Vance, J. P. Sheehan [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93. — P. 738—742.
166. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease / R. B. Friedman, E. H. Oldfield, L. K. Nieman [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1989. — Vol. 71. — P. 520—527.
167. Results of neurosurgical treatment by a transsphenoidal approach in 10 patients with Nelson's syndrome / J. Wisławski, A. A. Kasperlik-Załużska, W. Jeske [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1985. — Vol. 62, N 1. — P. 68—71.
168. Review. Nelson's syndrome / T. M. Barber, E. Adams, O. Ansorge [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 163. — P. 495—507.
169. Risk factors and long-term outcome in pituitare-dependent Cushing's disease / N. Sonino, M. Zielenzy, G. Fava [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2647—2652.

170. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas / R. W. Tsang, J. D. Brierley, T. Panzarella [et al.] // *Radiother. Oncol.* — 1996. — Vol. 41. — P. 45—53.
171. Ryu S. I. Pituitary adenomas can appear as hypermetabolic lesions in F-FDG PET imaging / S. I. Ryu, B. A. Tafti, S. L. Skirboll // *J. Neuroimaging.* — 2010. — Vol. 20, N 4. — P. 393—396.
172. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment / A. K. Flogstad, J. Halse, S. Bakke [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 23—28.
173. Shraga-Slutzky I. Clinical and biochemical stabilization of Nelson's syndrome with long-term low-dose cabergoline treatment / I. Shraga-Slutzky, I. Shimon, R. Weinshtein // *Pituitary.* — 2006. — Vol. 9, N 2. — P. 151—154.
174. Single-center experience with pediatric Cushing's disease / A. S. Kanter, A. O. Diallo, J. A. Jane Jr. [et al.] // *J. Neurosurg.: Pediatrics.* — 2005. — Vol. 103, N 5, Suppl. — P. 413—420.
175. Sonino N. Medical therapy for Cushing's disease / N. Sonino, M. Boscaro // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1999. — Vol. 28. — P. 211—222.
176. Surgical treatment of Cushing's disease / W. F. Chandler, D. E. Scheingart, R. V. Lloyd [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1987. — Vol. 66, N 2. — P. 204—212.
177. The endoscopic extended transsphenoidal approach for craniopharyngiomas / G. Frank, E. Pasquini, F. Doglietto [et al.] // *Neurosurgery.* — 2006. — Vol. 59. — P. 75—83.
178. The evolution of the endonasal approach for Craniopharyngiomas / P. A. Gardner, D. M. Prevedello, A. B. Kassam [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 108. — P. 1043—1047.
179. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease / J. J. Wind, R. R. Lonser, L. K. Nieman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98 N 6. — P. 2285—2293.



180. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism / L. D. Dorn, E. S. Burgess, T. C. Friedman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 912—919.

181. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery / J. R. Lindsay, E. H. Oldfield, C. A. Stratakis, L. K. Nieman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 7. — P. 2057—2064.

182. The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas / M. Thorén, C. Höybye, E. Grenbäck [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2001. — Vol. 54. — P. 197—203.

183. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery / R. B. Tishler, J. S. Loeffler, L. D. Lunsford [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 27. — P. 215—221.

184. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results / G. D. Hammer, J. B. Tyrrell, K. R. Lamborn [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 6348—6357.

185. Transsphenoidal surgery for pituitary tumours / A. F. Massoud, M. Powell, R. A. Williams [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 1997. — Vol. 76, N 5. — P. 398—404.

186. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement / B. M. Biller, A. B. Grossman, P. M. Stewart [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 2454—2462.

187. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy Pituitary Apoplexy Guidelines Development Group: May 2010 / S. Rajasekaran, M. Vanderpump, S. Baldeweg, [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 74. — P. 9—20.

188. Weisberg L. A. Pituitary apoplexy. Association of degenerative change in pituitary adenoma with radiotherapy and detection by cerebral computed tomography / L. A. Weisberg // *Am. J. Med.* — 1977. — Vol. 63. — P. 109—123.

189. Wilson C. B. Extrasellar, intracavernous sinus adrenocorticotropin-releasing adenoma causing Cushing's disease / C. B. Wilson, T. Mindermann, J. B. Tyrrell // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 1774—1777.
190. Wilson W. R. Transnasal septal displacement approach for secondary transsphenoidal pituitary surgery / W. R. Wilson, E. R. Laws // *Laryngoscope.* — 1992. — Vol. 102. — P. 951—953.
191. Wolffenbittel B. H. Beneficial gamma-knife radiosurgery in a patient with Nelson's syndrome / B. H. Wolffenbittel, K. Kitz, E. M. Beuls // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 100. — P. 60—63.
192. Wolfsen A. R. The dose-response relationship of ACTH and cortisol in Cushing's disease / A. R. Wolfsen, W. D. Odell // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1980. — Vol. 12. — P. 557—568.
193. Wong A. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of refractory Cushing's disease / A. Wong, J. A. Eloy, J. K. Liu // *Neurosurg. Focus.* — 2015. — Vol. 38, N 2. — E9.
194. Wowra B. Efficacy of gamma knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas: a quantitative follow up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis / B. Wowra, W. Stummer // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 97, Suppl. 5. — P. 429—432.
195. Wright J. Management of Cushing's disease in the US / J. Wright, C. H. Wright, W. R. Selman // *Neurosurg. Focus.* — 2015. — Vol. 38, N 2. — E3.
196. Zada G. Introduction. Cushing's disease: a century of evolving diagnostics and therapeutics for an often elusive entity / G. Zada, J. D. Carmichael, W. R. Selman // *Neurosurg. Focus.* — 2015. — Vol. 38, N 2. — E1.
197. Zayour D. H. Extreme elevation of intrasellar pressure in patient with pituitary tumor apoplexy: Relation to pituitary function / D. H. Zayour, W. R. Selman, B. M. Arafah // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 11. — P. 5649—5654.

## ДОДАТОК

Список історій хвороб пацієнтів, які знаходяться в архіві  
 ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».  
 використаних при написанні кандидатської дисертації Даневич О.О.  
 «Діагностика та хірургічне лікування аденом гіпофіза, що секретують  
 адренкортикотропний гормон»

| №   | П.І.П.<br>хворого | №<br>історії<br>хвороби | Стать | Вік | Рік первинної<br>госпітал-ії | Діагноз | Гіст-ія* | №<br>Гіст-ії |
|-----|-------------------|-------------------------|-------|-----|------------------------------|---------|----------|--------------|
| 1.  | Щ-ка Н.О.         | 122852                  | ж     | 38  | 1998                         | СН      | 2        | 597          |
| 2.  | М-ла Н.В.         | 1783                    | ж     | 22  | 2002                         | ХК      | 2        | 358          |
| 3.  | Л-ко Ю.О.         | 4890                    | ж     | 27  | 2002                         | СН      | 2        | 897          |
| 4.  | М-юк Л.Л.         | 2879                    | ж     | 21  | 2003                         | ХК      | 2        | 509          |
| 5.  | Д-ук А.А.         | 3099                    | ж     | 29  | 2003                         | ХК      | 2        | 559          |
| 6.  | С-ик Н.В.         | 6349                    | ж     | 30  | 2003                         | ХК      | 1        | 654          |
| 7.  | В-ва Т.Ф.         | 2162                    | ж     | 37  | 2003                         | СН      | 2        | 393          |
| 8.  | С-ко А.І.         | 1717                    | ч     | 42  | 2003                         | ХК      | 2        | 310          |
| 9.  | У-ць М.А.         | 4048                    | ж     | 53  | 2003                         | ХК      | 2        | 699          |
| 10. | Ж-ва Г.С.         | 1108                    | ж     | 17  | 2004                         | ХК      | 2        | 231          |
| 11. | Г-ий П.Л.         | 3439                    | ч     | 21  | 2004                         | ХК      | 1        | 620          |
| 12. | Р-на Н.Б.         | 3399                    | ж     | 27  | 2004                         | ХК      | 1        | 632          |
| 13. | Г-аш І.М.         | 393                     | ж     | 34  | 2004                         | ХК      | 1        | 113          |
| 14. | С-ка Н.Е.         | 6786                    | ж     | 35  | 2004                         | ХК      | 1        | 1232         |
| 15. | В-ва Г.І.         | 5470                    | ж     | 42  | 2004                         | СН      | 2(К)     | 1042         |
| 16. | Т-ва О.О.         | 4815                    | ж     | 37  | 2004                         | ХК      | 5        | 869          |
| 17. | М-ич С.М.         | 902                     | ж     | 21  | 2005                         | ХК      | 1        | 145          |
| 18. | М-ко С.В.         | 5956                    | ч     | 25  | 2005                         | ХК      | 2        | 1127         |
| 19. | К-ук А.В.         | 7854                    | ж     | 27  | 2005                         | ХК      | 2        | 1477         |

| №   | П.І.П.<br>хворого | №<br>історії<br>хвороби | Стать | Вік | Рік первинної<br>госпітал-ії | Діагноз | Гіст-ія* | №<br>Гіст-ії |
|-----|-------------------|-------------------------|-------|-----|------------------------------|---------|----------|--------------|
| 20. | С-ук Л.Д.         | 1451                    | ж     | 32  | 2005                         | ХК      | 2        | 383          |
| 21. | Л-ий А.М.         | 1927                    | ч     | 33  | 2005                         | ХК      | 2        | 474          |
| 22. | К-ук В.М.         | 5258                    | ч     | 34  | 2005                         | ХК      | 1        | 593          |
| 23. | У-ць Г.І.         | 7535                    | ж     | 41  | 2005                         | ХК      | 1        | 784          |
| 24. | Я-ло І.Ю.         | 7906                    | ж     | 42  | 2005                         | ХК      | 1        | 1023         |
| 25. | Ш-ло О.В.         | 2467                    | ж     | 42  | 2005                         | ХК      | 3        | 566          |
| 26. | С-ва Н.П.         | 4431                    | ж     | 43  | 2005                         | СН      | 2        | 864          |
| 27. | Л-ло Г.А.         | 1657                    | ж     | 48  | 2005                         | ХК      | 2        | 435          |
| 28. | К-ло І.О.         | 3106                    | ж     | 16  | 2006                         | ХК      | 2        | 571          |
| 29. | Р-ов А.А.         | 665                     | ч     | 20  | 2006                         | ХК      | 1        | 105          |
| 30. | К-ва Г.К.         | 1808                    | ж     | 34  | 2006                         | ХК      | 2        | 335          |
| 31. | Б-ев Є.О.         | 6469                    | ч     | 34  | 2006                         | ХК      | 2        | 1185         |
| 32. | О-ук Г.Г.         | 1080                    | ж     | 42  | 2006                         | ХК      | 2        | 201          |
| 33. | Г-та М.М.         | 5001                    | ж     | 8   | 2007                         | ХК      | 1        | 949          |
| 34. | Л-ан І.А.         | 6183                    | ж     | 18  | 2007                         | ХК      | 3        | 1125         |
| 35. | Г-зе К.М.         | 6140                    | ж     | 29  | 2007                         | ХК      | 2        | 1114         |
| 36. | М-ан З.М.         | 5309                    | ж     | 31  | 2007                         | СН      | 2        | 964          |
| 37. | Х-ва К.М.         | 5611                    | ж     | 32  | 2007                         | ХК      | 2        | 1007         |
| 38. | Б-их Н.М.         | 5021                    | ж     | 50  | 2007                         | ХК      | 2        | 920          |
| 39. | З-жа Ю.О.         | 1938                    | ж     | 15  | 2008                         | ХК      | 1        | 366          |
| 40. | К-ий В.Г.         | 6539                    | ч     | 19  | 2008                         | ХК      | 1        | 1156         |
| 41. | К-уб М.В.         | 1727                    | ж     | 25  | 2008                         | ХК      | 2        | 851          |
| 42. | К-ко О.М.         | 6225                    | ж     | 28  | 2008                         | ХК      | 2        | 1090         |
| 43. | Л-ко Р.В.         | 2037                    | ж     | 29  | 2008                         | ХК      | 1        | 382          |
| 44. | Д-ич С.В.         | 4961                    | ч     | 35  | 2008                         | ХК      | 6        | —            |
| 45. | Ч-ик М.П.         | 7812                    | ж     | 36  | 2008                         | ХК      | 2        | 1391         |
| 46. | К-ик Н.А.         | 5157                    | ж     | 44  | 2008                         | ХК      | 2        | 921          |

| №   | П.І.П.<br>хворого | №<br>історії<br>хвороби | Стать | Вік | Рік первинної<br>госпітал-ії | Діагноз | Гіст-ія* | №<br>Гіст-ії |
|-----|-------------------|-------------------------|-------|-----|------------------------------|---------|----------|--------------|
| 47. | Б-ко Л.Д.         | 6179                    | ж     | 52  | 2008                         | ХК      | 3        | 1190         |
| 48. | Р-ба І.М.         | 8139                    | ч     | 63  | 2008                         | ХК      | 1        | 1445         |
| 49. | О-ук Ю.В.         | 2711                    | ж     | 18  | 2009                         | ХК      | 2        | 520          |
| 50. | С-ук Р.А.         | 5388                    | ч     | 19  | 2009                         | ХК      | 3        | 106          |
| 51. | С-аш О.Є.         | 2278                    | ж     | 21  | 2009                         | ХК      | 2        | 434          |
| 52. | Г-еш К.З.         | 1400                    | ж     | 21  | 2009                         | ХК      | 1        | 252          |
| 53. | Ф-ан А.О.         | 3368                    | ж     | 23  | 2009                         | ХК      | 1        | 649          |
| 54. | Т-ук О.М.         | 553                     | ж     | 27  | 2009                         | ХК      | 1        | 107          |
| 55. | П-ук О.А.         | 1084                    | ж     | 32  | 2009                         | ХК      | 1        | 194          |
| 56. | З-ій Н.Т.         | 2941                    | ж     | 35  | 2009                         | ХК      | 2        | 298          |
| 57. | К-ло Л.В.         | 1230                    | ж     | 45  | 2009                         | ХК      | 2        | 249          |
| 58. | З-ла Л.Б.         | 1099                    | ж     | 61  | 2009                         | СН      | 4        | 240          |
| 59. | К-ло В.Г.         | 3264                    | ж     | 14  | 2010                         | ХК      | 1        | 671          |
| 60. | Б-ва О.М.         | 3428                    | ж     | 29  | 2010                         | ХК      | 1        | 706          |
| 61. | Ч-ас Г.Г.         | 955                     | ж     | 30  | 2010                         | ХК      | 1        | 201          |
| 62. | К-ло Л.О.         | 6649                    | ж     | 32  | 2010                         | ХК      | 2        | 143          |
| 63. | Р-ка Л.М.         | 5461                    | ж     | 37  | 2010                         | ХК      | 1        | 1227         |
| 64. | Г-юк Д.В.         | 1829                    | ч     | 40  | 2010                         | ХК      | 1        | 367          |
| 65. | П-Да О.І.         | 6339                    | ж     | 55  | 2010                         | ХК      | 1        | 1374         |
| 66. | С-ва Л.Г.         | 3411                    | ж     | 64  | 2010                         | СН      | 6        | —            |
| 67. | Ф-іс Н.А.         | 115252                  | ж     | 20  | 2011                         | ХК      | 3        | 1187         |
| 68. | Т-ва О.В.         | 114087                  | ж     | 25  | 2011                         | ХК      | 1        | 933          |
| 69. | Є-ко О.О.         | 1078                    | ж     | 28  | 2011                         | ХК      | 2        | 219          |
| 70. | Д-ко С.М.         | 114658                  | ж     | 30  | 2011                         | ХК      | 2        | 952          |
| 71. | О-ик Л.В.         | 117269                  | ж     | 31  | 2011                         | ХК      | 1        | 1604         |
| 72. | С-ко О.Г.         | 115020                  | ж     | 32  | 2011                         | ХК      | 2        | 1039         |
| 73. | Д-на Н.О.         | 116407                  | ж     | 32  | 2011                         | ХК      | 1        | 1424         |

| №   | П.І.П.<br>хворого | №<br>історії<br>хвороби | Стать | Вік | Рік первинної<br>госпітал-ії | Діагноз | Гіст-ія* | №<br>Гіст-ії |
|-----|-------------------|-------------------------|-------|-----|------------------------------|---------|----------|--------------|
| 74. | Г-за Г.Ф.         | 115763                  | ж     | 33  | 2011                         | СН      | 2        | 1287         |
| 75. | Л-ак Т.В.         | 113819                  | ж     | 36  | 2011                         | ХК      | 3        | 766          |
| 76. | Р-ко Н.С.         | 115450                  | ж     | 53  | 2011                         | СН      | 2        | 1214         |
| 77. | У-ва Л.Ф.         | 116653                  | ж     | 67  | 2011                         | СН      | 5        | 1340         |
| 78. | М-ан Н.О.         | 123817                  | ж     | 17  | 2012                         | ХК      | 1        | 911          |
| 79. | С-юк А.О.         | 122177                  | ж     | 24  | 2012                         | ХК      | 3        | 460          |
| 80. | Ш-га Д.А.         | 126278                  | ж     | 24  | 2012                         | ХК      | 1        | 1392         |
| 81. | Н-на Н.А.         | 121524                  | ж     | 25  | 2012                         | ХК      | 3        | 331          |
| 82. | Н-ка К.М.         | 126413                  | ж     | 26  | 2012                         | ХК      | 2        | 1430         |
| 83. | К-ір Н.І.         | 123091                  | ж     | 30  | 2012                         | ХК      | 2        | 645          |
| 84. | Т-ук Л.В.         | 123203                  | ж     | 34  | 2012                         | СН      | 1        | 660          |
| 85. | П-та О.В.         | 120724                  | ж     | 35  | 2012                         | ХК      | 1        | 174          |
| 86. | Б-ик І.В.         | 120996                  | ч     | 59  | 2012                         | ХК      | 1(К)     | 214          |
| 87. | Х-ва О.І.         | 132275                  | ж     | 20  | 2013                         | ХК      | 1(К)     | 527          |
| 88. | М-ка М.В.         | 135734                  | ж     | 30  | 2013                         | ХК      | 1(А)     | 1377         |
| 89. | Д-ич О.В.         | 133440                  | ж     | 33  | 2013                         | ХК      | 2        | 809          |
| 90. | М-юк Т.В.         | 133946                  | ж     | 35  | 2013                         | ХК      | 2        | 928          |
| 91. | П-тк І.Я.         | 134293                  | ч     | 36  | 2013                         | ХК      | 1        | 1012         |
| 92. | Т-ва О.П.         | 132568                  | ж     | 40  | 2013                         | ХК      | 2        | 615          |

*Примітка.* \* 1 — хромофорна аденома гіпофіза; 2 — аденома гіпофіза змішаного типу; 3 — еозинофільна аденома гіпофіза; 4 — базофільна аденома гіпофіза; 5 — згортки крові/некротичні зміни; 6 — біопсійний матеріал відсутній.

А — атипів клітини.

К — тип «Крауза» (ембріональний тип).