

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

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ЗАКОРДОНЕЦЬ ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.432-006.55-07-089:612.433.65

ДИСЕРТАЦІЯ
АДЕНОМИ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ
ГОРМОН. ДІАГНОСТИКА ТА НЕЙРОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

14.01.05 — нейрохірургія

Подається на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.О. Закордонець

Науковий керівник:
Пічкур Леонід Дмитрович
доктор медичних наук

Київ — 2020

АНОТАЦІЯ

Закордонець В.О. «Аденоми гіпофіза, що секретують соматотропний гормон. Діагностика та нейрохірургічне лікування». — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.05 — нейрохірургія. — Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, 2020.

Дисертаційне дослідження присвячене актуальній проблемі нейрохірургії — удосконалення діагностики та тактики лікування аденом гіпофіза (АГ), що секретують соматотропний гормон (СТГ), на основі оцінки результатів клінічних, лабораторних та морфологічних змін.

Для реалізації зазначеної мети і вирішення конкретно сформульованих завдань було проаналізовано результати комплексного дослідження 150 пацієнтів з аденомами гіпофізу, що секретують соматотропний гормон, які знаходилися на лікуванні у відділенні трансфеноїдальної нейрохірургії з рентгеноопераційною Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» з 2007 по 2014 р.

Діагноз акромегалії (АМ), активність і ступінь тяжкості захворювання встановлювався на підставі клінічної картини, результатів гормонального та інструментального обстеження у відповідності з сучасними клінічними і лабораторними критеріями. Вік пацієнтів становив від 18 до 68 років, середній вік — $(39,63 \pm 3,28)$ років. Співвідношення чоловіків і жінок склало 33,3% (50 чол.) та 66,7% (100 чол.). Тривалість захворювання становила від одного місяця до понад двадцяти років, в середньому склало — $6,4 \pm 3,8$ років.

Проведено імуноферментне дослідження рівнів СТГ та пролактину (ПРЛ). Рівень гормонів в сироватці крові пацієнтів визначався до- та після хірургічного втручання. З метою уточнення діагнозу в 44 випадках визначали рівні гормонів щитоподібної залози та кортизолу в сироватці крові радіоімунним методом. Інструментальні методи дослідження включали

рентгенографію черепа, МРТ-діагностику. Обстеження проведено з використанням магнітно-резонансного томографа «Simens». Всі спостереження були верифіковані гістологічно (стандартними і спеціальними нейropатоморфологічними методиками), у ряді випадків — імуногістохімічно. Проведення імуногістохімічного дослідження матеріалу пухлини виконано із визначенням експресії СТГ, ПРЛ та активності проліферації пухлини за показниками Ki-67. Наявність високого рівня активності проліферації (більше 4%) є ознакою агресивності АГ та показом до призначення радіологічного лікування.

Додатково проводили морфологічне і морфометричне дослідження 70 зразків видаленої пухлини різного гістоваріанту і проліферативної активності.

У структурі симптоматики найбільш значущими були антропометричні порушення — збільшення розмірів лицьового черепа (100%), діастема (92%), прогнатизм (89,3%) обстежених. Серед неврологічних симптомів відзначено головний біль (87,3%), парестезії (82,7%), біль в спині та суглобах з обмеженням рухливості (77,3%). Порушення в серцево-судинній системі супроводжувалися болем в ділянці серця (28,7%), підвищенням артеріального тиску (29,3%), набряками кінцівок (75,3%). Респіраторні порушення верифікувалися у вигляді апное (28,7%) та задухи (24,7%). Симптоматика з боку статевої системи характеризувалася порушенням менструального циклу у 60 (60%) жінок та зниженням потенції і лібідо у 17 (34%) чоловіків. З боку шкірних покривів спостерігалися: зміна кольору шкіри (19,3%), поява папілом, неvusів та бородавок на шкірі (18%), підвищена сальність шкіри (65,3%) та потовиділення (68%), порушений ріст волосся у вигляді гірсутизму (29,3%).

У переважної більшості пацієнтів були виявлені порушення зорової функції (59,3%), задокументованою ангіопатією сітківки (33,3%) та зниження гостроти зору різного ступеню (15,3%).

За даними рентгенографії в усіх 150 (100%) дослідженнях спостерігалися типові зміни турецького сідла за первинним типом: збільшення його в розмірі,

витончення або відсутність спинки (при ретроселярному поширенні), двоконтурність дна сідла, візуалізація тіні пухлини в клиноподібній пазусі (при інфраселярному рості), порозність передніх нахилених відростків (при параселярному рості). Характерними ознаками інтраселярних пухлин на оглядовій рентгенограмі черепа були збільшення розмірів гіпофізарної ямки, асиметрія її дна, випинання вперед передньої стінки турецького сідла, відхилення назад і стоншення його спинки.

МРТ — діагностика була проведена в 150 (100%) випадках. В 50% випадків дослідження проводилося із застосуванням парамагнетичних контрастуючих засобів. Дані дослідження МРТ дозволили визначити локалізацію АГ. В 5 (3,3%) випадках була виявлена велетенська аденома. Ендопараселярне розташування АГ було виявлено у 14 (9,3%) обстежених, серед яких у 2 (1,3%) був продовжений ріст пухлини. У 58 (38,7%) обстежених була виявлена ендосупраселярна локалізація пухлини, з них у 2 (1,3%) визначена кістозна форма, ще у 2 (1,4%) АГ супроводжувалася гіпофізарною апоплексією та геморагічною кістою. В 32 (21,3%) випадках була виявлена ендосупрапараселярна локалізація АГ, з них з кістозною формою в 2 (1,3%) та інвазивною формою в 4 (2,7%) випадках. Ендоселярна АГ визначена в 18 (12%) випадках, ендоінфраселярна АГ в 7 (4,7%), ендосупраінфрапараселярна в 7 (4,7%) випадках. АГ в 3 (2%) випадках характеризувалася ендоінфрапараселярним розташуванням. Мікроаденома гіпофіза спостережена у 4 (2,7%) дослідженнях. Верифікований 1 (0,7%) випадок локалізації АГ ендосупраінфраселярно. В 1 (0,7%) випадку виявлено ендоінфрасупраретропараселярне розташування АГ з поширенням в праву підкорково-скроневу ділянку.

МРТ голови також дало змогу діагностувати поширення пухлини в печеристу/ті пазухи. Отримані результати показали, що спостерігалася наступна інвазія в прилеглі структури: в одну ПП — 52 (34,7%), в обидві ПП — 16 (10,7%), клиновидну пазуху — 4 (2,7%), діафрагму турецького сідла — 3 (2%) випадки. За класифікацією Кноспу виявлена наступна інвазія аденом:

0-I ступінь — 39 (26%) випадки; II ступінь — 25 (16,7%) випадки; III ступінь — 6 (4%) випадки; IV ступінь — 5 (3,3%) випадки. Слід зазначити, що мікроаденома гіпофіза при візуалізації МРТ за відсутності крововиливу або наявності кісти, була ізоденсивна, невидима або контрастувалася повільно.

В усіх 150 (100%) випадках, виконано хірургічне втручання. Серед всіх пацієнтів, включених в дослідження, 118 (78,7%) — оперовані первинно, 32 (21,3%) — повторно в зв'язку з продовженим ростом АГ. З них: 24 (16%) оперовані повторно 1 раз, 6 (4%) — тричі та 2 (1,3%) — 4 рази. Втручання проводилося в терміни від 5 до понад 20 років від початку захворювання, проте більшість хірургічних операцій реалізовано в терміни 5-10 років від початку захворювання.

В 8 (5,3%) дослідженнях спостерігався нормальний рівень СТГ, однак наявність високого рівня інсуліноподібного фактору росту (ІФР-I), клінічні прояви прогресуючої АМ та наявність пухлини за даними МРТ було підставою для хірургічного лікування. В 22 (14,7%) випадках хірургічне лікування було виконане на фоні цукрового діабету, з яких в 9 (6%) випадках операція була відтермінована на 2 тижні з метою компенсації рівнів цукру крові та її відсутності в сечі.

Найближчі результати хірургічного лікування АГ з синдромом АМ оцінювалися на 3–5 добу після операції та на момент виписки зі стаціонару.

Нормалізація СТГ відмічена в 82 (72,6%) випадках із 113 з первинно підвищеним рівнем цього гормону. Серед 14 (9,3%) випадків з ізольованим підвищенням вихідного рівня СТГ після операції показник зростав, в 2 (1,4%) випадках рівень СТГ залишався без змін. Із 26 пацієнтів з підвищеними рівнями СТГ та ПРЛ в 14 (53,8%) випадках обидва показники знизилися до норми, в 6 (23,1%) нормалізувався лише рівень ПРЛ, в 1 (3,8%) — тільки рівень СТГ і в 5 (19,2%) випадках спостерігалась тенденція до зниження цих показників без їх нормалізації. Із 3 випадків з ізольованим підвищенням рівня ПРЛ, в післяопераційному періоді цей показник нормалізувався у 2 (66,7%) випадках, в 1 (33,3%) випадку спостерігалась тенденція до зниження.

Серед ускладнень в ранньому післяопераційному періоді відзначено розвиток нецукрового діабету та гіпопітуїтарного синдрому — 5 (3,3%) та 13 (8,7%) випадків відповідно. В 10 (6,7%) випадках розвинулася назальна лікворея, явища якої в 8 випадках регресували на фоні консервативного лікування, в 2 випадках — після повторного втручання з метою додаткової пластики лікворної нориці із застосуванням аутожирової тканини та медичного клею. Септичних ускладнень не було.

Результати лікування у віддалені терміни оцінювалися через 6, 12 місяців після первинного хірургічного лікування в 135 (90%) випадках, через 24 та 36 місяців в 107 (71,3%) випадках та більше 36 місяців в 65 (43,3%) випадках.

Повну клініко-лабораторну ремісію (КЛР) було досягнуто в 102 (75,6%) випадках, де рівень СТГ був нижче 20 мМО/л. В 11 (8,1%) випадках зберігався гіпопітуїтарний синдром, що потребувало постійної замісної терапії. В 8 (5,9%) випадках настала інвалідність у зв'язку зі стійкими гормональними порушеннями, в 3 (2,2%) випадках — внаслідок стійких зорових порушень.

Для аналізу залежності між вихідним рівнем СТГ та необхідністю призначення ад'ювантного лікування в післяопераційному періоді було використано ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої. Рівень СТГ для даного клінічного виходу становив 58,9 мМО/л, зі специфічністю (Sp) 53,8%, чутливістю (Se) — 77,1%, $p \leq 0,05$.

Було встановлено, що із 45 випадків при вихідному рівні СТГ менше 58,9 мМО/л ад'ювантне лікування призначалося в 15 (33,3%) випадках. При вихідних рівнях СТГ вище 58,9 мМО/л призначення ад'ювантного лікування виникло в 52 (76,5%) із 68 випадків, (χ^2 Пірсона — 20,88, $p < 0,01$).

Для ад'ювантного лікування аналоги соматостатину призначали в 13 (8,7%) випадках. На етапі оцінки чутливості та індивідуальної переносимості препарату в 1 випадку виникли алергічні реакції у вигляді гіперемії шкірних покривів, висипання по типу кропив'янки, місцевого свербіжу в ділянці

ін'екції та задишки. Подальше лікування даним препаратом припинено.

При аналізі віддалених результатів ефективність хірургічного лікування в поєднанні з призначенням аналогів соматостатину складає 84,6% (11 із 13 випадків) зі стійкою КЛР.

АД призначалися одразу після проведення хірургічного лікування: бромокриптин — 22 дослідження та каберголін — 19 досліджень, з них стійка КЛР спостерігалась в 5 (22,7%) та 8 (42,1%) випадках відповідно.

Через 3, 6, 9 і 12 міс після стереотаксичної радіохірургії та стереотаксичної радіотерапії проводили контрольну МРТ з внутрішньовенним введенням контрастного препарату. Ознаками позитивної динаміки вважали: зменшення розмірів пухлини (хоча б одного з максимальних розмірів), більш неоднорідні МР-характеристики в Т2 і Т1 зважених зображеннях (ВІ), менш інтенсивне і неоднорідне накопичення пухлиною контрастного препарату, зменшення ступеня здавлення і деформації колоселярних структур головного мозку. В усіх 9 випадках вдалося оцінити динаміку процесу за результатами МРТ головного мозку через 6, 12, 24, 36 місяців після стереотаксичного лікування. Прогресування росту пухлини визначали як збільшення щонайменше на 15% об'єму пухлини порівняно з початковим. Регрес пухлини визначали як зменшення об'єму пухлини щонайменше на 15% порівняно з вихідним (часткова відповідь пухлини). Обсяг пухлини $\pm 15\%$ від вихідного визначали як стабільний (стійкий). Часткову відповідь пухлини відмічено у 7 (77,8%) пацієнтів, стабілізація — у 2 (22,2%), прогресування росту пухлини не спостерігали.

Таким чином, тактика лікування АГ, що секретують СТГ, є етапною та потребує мультидисциплінарного підходу за участі нейрохірурга, онколога, радіолога, ендокринолога, офтальмолога, отоневролога. Кращі віддалені результати спостерігались у пацієнтів, яким проводили хірургічне лікування з подальшим ад'ювантним лікуванням залежно від рівня СТГ, даних МРТ та активності проліферації пухлини за показниками Ki-67.

Ключові слова: аденома гіпофіза, акромегалія, нейрохірургічне лікування, соматотропний гормон, пролактин, ад'ювантне лікування.

SUMMARY

Zakordonets V.O. "Phenytoin adenomas secreting somatotropic hormone. Diagnosis and neurosurgical treatment". — Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for obtaining scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.05 — neurosurgery. — The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to the actual problem of neurosurgery — improve the results of treatment of patients with pituitary adenomas secreting somatotropic hormone, on the basis of evaluation of clinical, laboratory, structural changes under the influence of complex treatment and to develop schemes of stages of diagnostic and treatment measures.

To achieve this goal and to solve specifically-defined tasks, the results of a comprehensive study of 150 patients with pituitary adenomas secreting the somatotropic hormone that were treated in the separation of transfenoid neurosurgery of the SI «Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine» from 2007 to 2014.

Diagnosis of acromegaly, activity and severity of the disease was established based on the clinical picture, the results of hormonal and instrumental examination in accordance with modern clinical and laboratory criteria. The age of patients was from 18 to 68 years, the average age — $(39,63 \pm 3,28)$ years. The ratio of men and women was 33,3% (50 people) and 66,7% (100 people). The duration of the disease ranged from one month to more than twenty years, on average — $6,4 \pm 3,8$ years.

The immuno-enzymatic study of the levels of somatotropic hormone (STH) and prolactin (PRL) has been performed. The level of hormone was performed before and after surgical intervention. In order to clarify the diagnosis in 44 patients, levels of hormones of the thyroid gland and cortisol in blood serum were determined by the radioimmune method. Instrumental research methods included

skull radiography, SCT head, MRI diagnostics. The survey was conducted using the magnetic resonance tomography "Simens". All observations were verified histologically (standard and special neuropathomorphological techniques), in some cases immunohistochemically. Conducting an immunohistochemical study of a tumor material was performed with the determination of the expression of the somatotrophic hormone, prolactin, and the Ki-67 tumor proliferation index. The presence of a high level of the index of proliferation (more than 4%) is a sign of aggressiveness of the adenoma of the pituitary gland, which may be an indication before the appointment of radiological treatment.

Additionally, morphological and morphometric studies of 70 samples of the removed tumor of different histoin and the degree of differentiation with the evaluation of signs of anaplasia were performed.

In the structure of symptoms, the most significant were anthropometric disturbances — an increase in the size of the facial skull (100%), diastema (92%), prognosticism (89,3%) of the subjects. Among the neurological symptoms, headache (87,3%), paresthesia (82,7%), back pain and joints with mobility impairment (77,3%) were noted. Disturbances in the cardiovascular system were accompanied by pain in the area of the heart (28,7%), increased blood pressure (29,3%), edema of the extremities (75,3%). Respiratory disorders were verified as apnea (28,7%) and breathlessness (24,7%). Symptoms from the sexual system were characterized by menstrual disorder in 60% (60 people) of women and decreased potency and libido in 34% (17 people) men. From the side of the skin it was observed: skin color changes (19,3%), the appearance of papillomas, nevus and warts on the skin (18%), skin hypersensitivity (65,3%) and perspiration (68%), hair growth in the form of hirsutism (29,3%).

In the overwhelming majority of patients, visual impairment (59,3%), documented retinal angiopathy (33,3%), and reduced visual acuity of varying degrees (15,3%) were detected.

According to X-ray data, in all 150 (100%) cases studied there were typical changes in the Turkish saddle of the primary type: increase in size, thinning or absence

of back (with retosselaryarnogo distribution), double-edges of the saddle bottom, visualization of the shadow of the tumor in the wedge-shaped spine (with infrasillar growth), porosity of the front inclined processes (with parasolar growth). Characteristic features of intracellular tumors on the review radiograph of the skull were increased size of the pituitary fossa, asymmetry of the bottom, protrusion of the forward side of the Turkish saddle, deviation of the back and the refinement of its back.

MRI diagnosis was performed on 150 (100%) patients. In 50% of the cases, the study was conducted using paramagnetic contrast media. These MRI studies allowed to determine the localization of hypertension. In 5 (3,3%) patients, a giant adenoma was detected. Endoparasal location of hypertension was detected in 14 (9,3%) of the subjects, among whom two (1,3%) prolonged tumor growth. In the 58 (38,7%) of the examined subjects, endosuprasillar localization of the tumor was detected, of which 2 (1,3%) patients had a cystic form, while in 2 (1,4%) patients with hypertension, there was a pituitary apoplexy and hemorrhagic cyst. In 32 (21,3%) patients, endosupparacular localization of hypertension was detected, of which 2 cases (1,3%) were cystoid and in 4 (2,7%) patients with invasive form. The endosolder adenoma of the pituitary gland is defined in 18 (12%) patients. Endoinfrasillar hypertension is present in 7 (4,7%) patients; Endosuprinfraparacular — in 7 (4,7%) patients. In 3 (2%) patients, the adenoma was characterized by endoinfraascular location. Microadenoma of the pituitary gland was observed in 4 (2,7%) subjects. Verified 1 (0,7%) case of localization of the pituitary adenoma endosuprine fractional. In 1 (0,7%) case, the endointrafasparretarparascular location of hypertension was revealed with the extension of the subcortical — temporal area to the right.

MRI head also made it possible to diagnose the spread of the tumor in the cavernous/sinus. The results obtained showed that there was a subsequent invasion in adjacent structures: in one cavernous sinus — 52 (34,7%) patients, in both cavernous sinuses — 16 (10,7%) patients, sphincter sinus — 4 (2,7%) patients, diaphragm of the Turkish saddle — 3 (2%) patients. The classification of Knosp revealed the following adenoma: 0–I degree — 39 (26%) patients; II degree — 25

(16,7%) patients; III degree — 6 (4%) patients; IV degree — 5 (3,3%) patients. It should be noted that the pituitary microadenoma during visualization of MRI in the absence of hemorrhage or the presence of cysts was isozandency, invisible or contrasted slowly.

All patients (100%, 150 people) have undergone surgical intervention. Of all patients included in the study, 118 (78,7%) patients were operated initially, 32 (21,3%) — again due to prolonged hypertension. Of these: 24 (16%) patients were reopened 1 time, 6 (4%) patients — three times and 2 (1,3%) patients operated 4 times. The intervention was carried out in the period from 60 to 240 months from the onset of the disease, but most of the surgical operations were implemented within 5–10 years of the onset of the disease (61,3%).

In 8 (5,3%) patients, normal STH levels were observed, however, the presence of high levels of IGF-I, clinical manifestations of progressive A, and the presence of tumor in these MRIs were the basis for surgical treatment. In 22 (14,7%) cases, patients were operated on the background of diabetes mellitus, of which 9 (6,0%) patients had an operation delayed for 2 weeks to compensate for blood sugar and urine levels.

The nearest results of surgical treatment of adrenal pituitary with acromegaly syndrome were evaluated 3–5 days after surgery and at the time of discharge from the hospital.

Normalization of STH was noted in 82 (72,6%) patients with 113 with an elevated level of this hormone. Among 14 (9,3%) patients with isolated increase in baseline hormone levels after the operation, the rate increased, in 2 (1,4%) patients, the level of STH remained unchanged. Of the 26 patients with elevated levels of STH and prolactin in both 14 (53,8%) patients, both indicators decreased to normal, 6 (23,1%) patients only prolactin levels were normalized, in 1 (3,8%) patients only the level growth hormone and in 5 (19,2%) patients there was a tendency to decrease these indices without normalizing them. Of the 3 patients with isolated increase in prolactin levels, in the postoperative period, this indicator was normal in 2 (66,7%) patients, in 1 (33,3%) patients, there was a tendency to decrease.

Among the complications in the early postoperative period, development of non-sugar diabetes and hypopituitary syndrome was noted — 5 (3,3%) and 13 (8,7%) respectively. In 10 (6,7%) cases, nasal liquorios developed, the phenomena of which in 8 cases were regressed against the background of conservative therapy, in 2 cases — after repeated intervention for the purpose of additional plastic surgery of the liver fistula with the use of autoimmune tissue and medical glue. There were no septic complications.

The results of treatment in the long term were evaluated 6, 12 months after the primary surgical treatment in 135 (90%) patients, 24 and 36 months in 107 (71,3%) patients and over 36 months — 65 (43,3%) patients .

Complete clinical and laboratory remission was achieved in 102 (75,6%) cases where the level of STH was below 20 MMU/L, all of them returned to "active" life. In 11 (8,1%) patients, hypopituitary syndrome was preserved, requiring constant substitution therapy. 8 (5,9%) patients were disabled due to persistent hormonal disorders, 3 (2,2%) of patients were disabled due to persistent visual disturbances.

To analyze the relationship between the initial level of growth hormone and the need for administration of adjuvant therapy in the postoperative period, an ROC analysis with the construction of the ROC curve was used. The STH level for this clinical outcome was 58,9 IU/L, with specificity (Sp) 53,8%, sensitivity (S) — 77,1%, $p \leq 0,05$.

It was found that out of 45 patients with baseline STH less than 58,9 IU/L adjuvant therapy was prescribed in 15 (33,3%) cases. At baseline levels of STH above 58,9 IU/L, an additional treatment option was needed in 52 (76,5%) of 68 patients (χ^2 Pyrson – 20,88, $p < 0,01$).

For adjuvant therapy, somatostatin analogues were given to 13 (8,7%) patients. At the stage of assessing the sensitivity and individual tolerability of the drug in the 1 st patient, allergic reactions appeared in the form of skin congestion, urticaria rash, local itching in the injection site and shortness of breath. Further therapy with this drug is discontinued.

In the analysis of long-term results, the effectiveness of surgical treatment combined with the administration of Sandostatin LAR makes up 84,6% (11 out of 13 patients) with a stable clinical and laboratory remission.

Dopamine receptor agonists were prescribed immediately after surgical treatment: bromocriptine — 22 patients and cabergolin — 19 patients, of which steady clinical and laboratory remission was observed in 5 (22,7%) and 8 (42,1%) cases, respectively.

After 3, 6, 9 and 12 months after stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy, control MRI with intravenous contrast agent was administered. Signs of positive dynamics were considered: reduction of the size of the center (at least one of the maximum sizes), more heterogeneous MR-characteristics in T2 and T1 weighted images (VI), less intensive and heterogeneous accumulation of the focal contrast agent, decrease the compression and deformation of adjacent structures of the brain . All 9 patients were able to evaluate the dynamics of the process by the results of MRI of the brain after 6, 12, 24, 36 months after stereotactic treatment. Progression of tumor growth was defined as an increase of at least 15% tumor volume compared with the initial one. Tumor regression was defined as a decrease in tumor volume by at least 15% compared with baseline (partial tumor response). The volume of the tumor \pm 15% of the original was defined as stable (stable). The partial response of the tumor was noted in 7 (77,8%) patients, stabilization — in 2 (22,2%), the progression of tumor growth was not observed.

Thus, the tactics of treating somatotropin producing adipose of the pituitary gland are milestone and require a multidisciplinary approach involving the endocrinologist, ophthalmologist, neurosurgeon. The best remote results were observed in patients undergoing surgical treatment followed by adjuvant or radiotherapy depending on the level of STH, the magnetic resonance imaging, and the degree of tumor proliferation according to the KI-67 criterion.

Key words: pituitary adenoma, acromegaly, neurosurgical treatment, somatotropic hormone, prolactin, adjuvant treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Возняк ОМ, Гук ОМ, Пазюк ВО, Гук МО, Закордонець ВО, Майданник ОВ. Аналіз клінічних проявів хвороби Кушинга на основі 110 власних спостережень оперованих хворих. Наук. вісн. НМУ ім. акад. О.О. Богомольця. 2009;2(23):88-92.

(Особистий внесок здобувача: аналіз історій хвороб, статистична обробка даних.)

2. Возняк ОМ, Гук ОМ, Пазюк ВО, Гук МО, Закордонець ВО. Особливості трансфеноїдальних хірургічних втручань з приводу аденоми гіпофіза, що секретує адренкортикотропний гормон. Український нейрохірургічний журнал. 2009;4(48):41-43.

(Особистий внесок здобувача: аналіз історій хвороб, статистична обробка даних.)

3. Гук ОМ, Даневич ЛО, Гук МО, Закордонець ВО. Оцінка інвазії гормонально-неактивних аденом гіпофіза до кавернозного синусу. Вибір оптимального класифікаційного підходу. Наук. вісн. НМУ ім. акад. О.О. Богомольця. 2012;1(36):61-64.

(Особистий внесок здобувача: участь в оперативних втручаннях із аналізом даних власних спостережень та літературних даних, написання статті.)

4. Закордонець ВА. Комплексное предоперационное обследование больных с аденомой гипофиза. Хирургия. Восточная Европа. 2014;4(12):113-117.

(Особистий внесок здобувача: збір та аналіз матеріалу, огляд літературних джерел, написання статті.)

5. Грязов АБ, Чувашова ОЮ, Гук НА, Гук АН, Медведовская ЮВ, Андрийченко ЕГ, Закордонець ВА. Опыт применения стереотаксической радиохирургии и радиотерапии в комбинированном лечении аденом гипофиза. Український нейрохірургічний журнал. 2015;1:23-29.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних власних спостережень та літературних даних, написання статті.)

6. Возняк ОМ, Гук ОМ, Пазюк ВО, Гук МО, Закордонець ВО. Результати комплексного лікування гормонально активних аденом гіпофіза. В: Матеріали IV з'їзду нейрохірургів України; 2008 трав 27-30; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ; 2008, с.123.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних власних спостережень та літературних даних, написання тез.)

7. Гук МО, Закордонець ВО, Гук ОМ, Даневич ОО, Мумлев АО. Прогнозування результатів лікування акромегалії. В: V з'їзд нейрохірургів України; 2013 черв 25-28; Ужгород. Ужгород; 2013, с. 167.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних, написання тез.)

8. Гук МО, Гук ОМ, Даневич ОО, Закордонець ВО, Мумлев АО, Тесленко ДС. Сучасна ендоскопія та мікрохірургія пухлин селярної локалізації. Співіснування та доповнення методик. В: Науково-практична конференція «Інновації в нейрохірургії» в рамках V Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації»; Київ, Програма, Тези доповідей; 2014 жовтня 14-15; Київ. Київ; 2014, с.21.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних, написання тез.)

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ АДЕНОМАХ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН, ЗГІДНО СУЧАСНИХ УЯВЛЕНЬ ПРО ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ ЦИХ ОРГАНОСПЕЦИФІЧНИХ ПУХЛИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1. Роль етіології і патогенезу аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон для визначення тактики лікування	26
1.2. Підходи до лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	34
1.2.1. Особливості хірургічних втручань при аденомах гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	34
1.2.2. Використання медикаментозних методів у структурі лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	37
1.2.3. Використання променевиx методів при лікуванні аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	39
1.3. Аналітичний підсумок	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
2.1. Загальна характеристика пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	43
2.2. Методи дослідження пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	43
2.2.1. Клінічні прояви аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	43
2.2.2. Лабораторні методи дослідження пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	45
2.2.3. Інструментальні методи дослідження аденом гіпофіза, що	47

секретують соматотропний гормон	
2.3. Методи лікування	48
2.3.1. Анестезіологічне забезпечення при хірургічному лікуванні пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	51
2.3.2. Хірургічні методики видалення аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	51
2.3.2.1. Мікрохірургічна методика	51
2.3.2.2. Ендоскопічна методика	58
2.3.3. Методики ад'юватного лікування пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	64
2.3.3.1. Методики медикаментозного лікування	64
2.3.3.2. Методики променевого лікування	64
2.4. Морфологічні дослідження аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	66
2.5. Методи статистичного аналізу отриманих результатів	70
РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА АДЕНОМ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН	71
3.1. Особливості клініко-неврологічного симптомокомплексу та лабораторної діагностики аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	71
3.2. Інструментальні методи діагностики аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	78
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН	89
4.1. Покази та протипокази до хірургічного лікування пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	89
4.2. Найближчі результати хірургічного лікування пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	93

4.3. Віддалені результати хірургічного лікування пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	98
4.4. Аналіз інтраопераційних ускладнень	104
4.5. Аналіз особливостей морфологічної будови аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон	113
РОЗДІЛ 5. АД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН	131
5.1. Результати медикаментозного лікування	133
5.2. Результати променевого лікування	137
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	142
ВИСНОВКИ	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	157
ДОДАТОК А	175
ДОДАТОК Б	184
ДОДАТОК В	185
ДОДАТОК Г	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	—	аденома гіпофіза
АД	—	агоністи дофамінових рецепторів
АМ	—	акромегалія
АС	—	аналогі соматостатину
АТ	—	антитіла
ВСА	—	внутрішня сонна артерія
ГР	—	гормон росту
ІФР	—	інсуліноподібний фактор росту
КЛР	—	клініко-лабораторна ремісія
КТ	—	комп'ютерної томографії
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
ПП	—	печериста пазуха
ПРЛ (PRL)	—	пролактин
СТГ (GH)	—	соматотропний гормон
СТРТ	—	стереотаксична радіотерапія
СТРХ	—	стереотаксична радіохірургія

ВСТУП

Актуальність теми. Акромегалія (АМ) — нейроендокринне захворювання, зумовлене хронічною гіперпродукцією гормону росту (ГР) — соматотропіну (СТГ) і є значною медико-соціальною проблемою у зв'язку з розвитком різноманітних ускладнень, що призводять до інвалідності хворих, зниження якості та скорочення тривалості їх життя, підвищеного ризику смерті [1—3]. Гіперпродукція СТГ (понад 95% клінічних випадків) зумовлена аденомами гіпофіза (АГ) з соматотропною активністю [4, 5]. АГ проявляються ознаками гормональної дисфункції передньої частки гіпофіза та/або симптомами, пов'язаними з об'ємним впливом маси пухлини на навколишні структури гіпоталамо-гіпофізарної ділянки мозку [4, 5].

Розповсюдженість захворювання складає 50–70 випадків первинної АМ на 1 млн населення, а також щороку документують 3–4 повторних випадки [6, 7]. На жаль, від початкових проявів АМ до встановлення точного діагнозу минає 5–15 років, тому об'єктивно оцінити поширеність даного захворювання важко [8, 9].

Окрім «чистих» соматотропних аденом (близько 45%), виділяють змішані пролактосоматотропіноми (близько 30%), які ідентифікують імуногістохімічно [10]. Решта 25% аденом продукують інші аденогіпофізарні гормони: тиреотропний гормон (ТТГ), α -субодиницю, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон [10].

При цьому половина осіб, які не отримували специфічного лікування не доживає до 50 років [11, 12]. Медикаментозне лікування у вигляді монотерапії не приводить до одужання хворих з АГ, що секретують СТГ, та потребує пожиттєвого прийому препарату, на відміну від бромкриптинової терапії пролактином (ПРЛ) [13]. Найчастіше у лікуванні АМ, зумовленої АГ, застосовують хірургічне видалення АГ [14, 15]. Однак, не зважаючи на застосування мікрохірургічної техніки, своєрідність гістобіології соматотропіном (інвазивне поширення), існує висока частота рецидивів.

Згідно клініко-лабораторних даних ефективність монотерапії не перевищує ефективність нейрохірургічного лікування [16]. Застосування сучасних медикаментозних препаратів, променевого впливу підвищує ефективність хірургічного етапу лікування пацієнтів, особливо при макроаденомах та їх інвазивному поширенні [17].

Основним критерієм ефективності хірургічного лікування АГ є тривала стабілізація лабораторних показників (СТГ та інсуліноподібного фактору росту (ІФР-I)) і вона, за даними літератури, коливається від 20 до 50% [17, 18]. Вибір та ефективність різних методів терапії залежить від розмірів та локалізації пухлини, наявності супутньої патології, рівня СТГ та ІФР-I в сироватці крові, віку пацієнта [19]. Тому часто для покращення результатів хірургічне лікування поєднують з ендокринологічними методами [19—21]. Значення вихідних рівнів СТГ доцільно використовувати у якості предиктора ефективності хірургічного лікування і необхідності призначення ад'ювантного лікування [21].

Таким чином, на сьогоднішній день не узгоджені чіткі схеми комбінованого лікування хворих на АГ з АМ. Це потребує детального вивчення цього питання з розробкою найбільш оптимальних схем діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів та визначення значущості нейрохірургічного етапу лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи відділу нейроонкології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Розробити методи комплексної діагностики та комбінованого лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон» за № держреєстрації 0110U002188.

Мета дослідження — удосконалення діагностики та тактики лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, на основі оцінки результатів клінічних, лабораторних та морфологічних змін.

Завдання дослідження.

1. Дослідити особливості симптомокомплексу та гормонального статусу у пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.
2. Проаналізувати клінічну ефективність хірургічного методу лікування аденом гіпофіза з синдромом акромегалії.
3. Встановити критерії ефективності хірургічного лікування аденом гіпофіза у пацієнтів з синдромом акромегалії.
4. Дослідити гістологічні варіанти аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.
5. Визначити покази до ад'ювантного лікування у післяопераційному періоді, на підставі показників лабораторних та імуногістохімічних досліджень.
6. Провести аналіз віддалених результатів лікування хворих з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.
7. Розробити та впровадити схему етапів діагностично-лікувальних заходів у хворих з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, з ретроспективною оцінкою післяопераційного періоду.

Об'єкт дослідження — аденоми гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.

Предмет дослідження — клініка, діагностика та нейрохірургічне лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.

Методи дослідження: загально-клінічні, ендокринологічні, лабораторні обстеження, клініко-неврологічні — для оцінки особливостей клінічних проявів та гормональних порушень при АГ, що секретують СТГ в динаміці; нейровізуальні: рентгенографія черепа та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку для визначення локалізації та поширення АГ, ступеня інвазії в навколишні структури; морфологічні, в тому числі імуногістохімічні методи — для визначення характеристик гістологічної будови соматотропних АГ; аналіз результатів застосованих хірургічних

методик; статистичні методи аналізу — для оцінки статистичної значущості отриманих результатів.

Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що найбільш результативним при лікуванні макроаденом гіпофіза з синдромом АМ є хірургічне лікування. Ефективність його складає 59,6%.

Визначено, що індекс проліферації пухлини Ki-67 більше 4% — безпосередній показ до призначення променевої терапії ($p < 0,05$).

Доведено, що рівень СТГ 58,9 мМО/л в крові є статистично значущим критерієм доцільності призначення ад'ювантної терапії в післяопераційному періоді, зі специфічністю (Sp) 53,8%, чутливістю (Se) — 77,1%, а вміст СТГ нижче 20 мМО/л є показником стійкої клініко-лабораторної ремісії (КЛР) та сприятливого прогнозу у віддаленому періоді.

Уточнено покази до застосування аналогів соматостатину (АС) в передопераційній підготовці хворих з АГ, що секретують СТГ.

Практичне значення отриманих результатів. Ознаками позитивної динаміки при АГ, що секретують СТГ, за даними МРТ слід вважати зменшення хоча б одного з максимальних розмірів пухлини, появу більш неоднорідної МР-характеристики в T2 і T1 зважених зображеннях, менш інтенсивне та неоднорідне накопичення контрастного препарату або зменшення ступеню стиснення та деформації колоселярних структур головного мозку.

Рівень СТГ в крові вище 58,9 мМОль/л при АГ є тим критерієм, при якому, разом з хірургічним лікуванням, повинна застосовуватись комплексна ад'ювантна терапія; рівень менше 20 мМО/л є показником сприятливого віддаленого прогнозу якості життя пацієнта.

Запропонована схема обстеження хворих з АГ, що продукують СТГ, повинна включати рентгенографію турецького сідла, МРТ, визначення базальних рівнів ГР, ІФР-I та ПРЛ, рівнів гормонів щитоподібної залози.

Хірургічний метод лікування є найбільш ефективним при лікуванні АГ з синдромом АМ, з позитивною динамікою в 59,6% при макроаденомах. Показами до проведення мікрохірургічного лікування визначено наявність АМ ($p < 0,05$), клініко-неврологічної симптоматики ($p < 0,05$) та оптохіазмального синдрому ($p < 0,05$).

Тактика лікування АГ, що секретують СТГ, є етапною та потребує мультидисциплінарного підходу за участі нейрохірурга, онколога, ендокринолога, офтальмолога, отоневролога, радіолога. Доведено, що найкращі віддалені результати лікування отримано при проведенні хірургічного лікування з подальшою медикаментозною та/або променевою терапією залежно від рівня СТГ та активності проліферації пухлини за показниками Ki-67.

Запропоновані критерії діагностики і диференційовані підходи до лікування хворих з АГ, що секретують СТГ.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в практику клінічної роботи відділення трансфеноїдальної нейрохірургії з рентгеноопераційною Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», центру загальної нейрохірургії та нейросудинної патології клінічної лікарні «Феофанія» ДУС.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі відділення трансфеноїдальної нейрохірургії з рентгеноопераційною Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Здобувач разом із керівником д-ром мед. наук Пічкуром Л.Д. сформулювали мету та задачі дослідження, дисертант самостійно виконав пошук літературних джерел, патентний пошук та аналіз літературних даних на тему дисертації. Автор самостійно проводив відбір, асистував на операціях, проводив курацію пацієнтів, спостерігав їх в динаміці, корегував лікування, що проводилось. Автором самостійно створено базу даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації,

підготовлено до друку статті та тези за темою дисертаційної роботи, самостійно оформлено дисертаційну роботу. Виконавцем не були використані ідеї та розробки співавторів публікацій. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора.

Апробація результатів дисертаційної роботи. Результати досліджень, які наведені в дисертаційній роботі, були представлені на: IV з'їзді нейрохірургів України (Дніпропетровськ, 2008), V з'їзді нейрохірургів України (Ужгород, 2013), науково-практичній конференції «Інновації в нейрохірургії» (Київ, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 друкованих наукових робіт, 5 статей, з них 5 — статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі 3 — у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 1 — у періодичному зарубіжному виданні, 3 тези доповідей на з'їздах та конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу викладено на 187 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 56 рисунками, містить 29 таблиць. Список використаних літературних джерел містить 127 посилань, з них 17 — кирилицею та 110 — латиницею.

РОЗДІЛ 1
МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ АДЕНОМАХ ГІПОФІЗА, ЩО
СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН, ЗГІДНО СУЧАСНИХ
УЯВЛЕНЬ ПРО ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ ЦИХ
ОРГАНСПЕЦИФІЧНИХ ПУХЛИН
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Роль етіології і патогенезу аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон для визначення тактики лікування

АМ являє собою значну проблему нейроендокринології у зв'язку з розвитком різноманітних ускладнень, що призводять до виникнення інвалідності, пониження якості та скорочення тривалості життя, підвищеного ризику смерті по відношенню до загальної популяції [1—4].

АМ — нейроендокринна патологія, яка обумовлена хронічною гіперпродукцією СТГ та/або ІФР [18, 21].

Захворювання розвивається на тлі закінченого фізіологічного росту і характеризується патологічним диспропорційним періостальним зростанням кісток, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, а також порушенням функціонального стану серцево-судинної [18, 22], дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, периферичних ендокринних залоз, обміну речовин [23—25].

За даними літератури, на 1 млн. населення припадає від 16 до 130 випадків АМ, при цьому щорічно виявляють 3–4 нових випадків АМ на 1 млн. населення [6—8, 11]. При поглибленому обстеженні населення рівень захворюваності на АМ зростає до 1034 випадків на 1 млн. населення з виявленням до 11 нових випадків щороку [7, 8]. Найчастішою причиною АМ є АГ, яка секретує СТГ окремо чи одночасно з ПРЛ [22].

АГ являють собою різнорідну групу пухлин, що виходять з передньої долі гіпофіза — аденогіпофіза, і є найпоширенішими утвореннями

хіазмально-селярної ділянки [1, 20]. АГ займають третє місце за частотою серед усіх первинних інтракраніальних пухлин (після гліом і менінгіом), що становить близько 10% [7] і виявляються у 10–15% населення [8, 11].

В основі клінічної класифікації АГ лежить комбінований підхід з урахуванням морфологічних та імуногістохімічних критеріїв [26, 27].

За класифікацією ВООЗ АГ відносять до пухлин ендокринних органів та не входять в розділ пухлин центральної нервової системи. В залежності від гормональної активності АГ поділяють на гормонально-неактивні (25–30%) і гормонально-активні (70–75%) [28].

Класифікація АГ [28].

За розміром:

- Мікроаденома гіпофіза (до 10 мм)
- Макроаденоми гіпофіза (від 10 до 50 мм) або з поширенням за межі

турецького сідла

- Гігантська АГ (більше 50 мм).

За характером поширення:

- Ендоселярна АГ (в межах турецького сідла)
- Із супраселярним зростанням
- З параселярним поширенням (поширення в печеристі пазухи (ПП))
- З інфраселярним поширенням (ростом в клиновидну пазуху)
- З ретроселярним розповсюдженням.

За характером гормональної активності:

- Активні
- Неактивні

За видом продукуючих in vivo та in vitro гормонів:

- ПРЛ-секретуючі (пролактинома)
- СТГ-секретуючі (соматотропінома)
- адренкортикотропінсекретуючі (адренкортикотропінома)
- ТТГ-секретуючі (тіреотропінома)
- Лютеїн- і фолікулостимулін-секретуючі (гонадотропінома)

- секретуючі альфа-субодиницю
- змішані

За походженням:

- Первинно гіпофізарні
- Вторинні (внаслідок гіпофункції периферичних ендокринних залоз)
- Обумовлені гіпоталамічним порушеннями або ектопічною продукцією рилізінг-гормонів.

За ступенем інвазії (Knosp E., et al.) [29] виділяють 5 ступенів:

Ступінь 0. Нульовий ступінь інвазії характеризується нормальним вмістом порожнини ПП. При таких умовах аденома не поширюється в ПП. Перша лінія (умовна лінія, яка проведена уздовж передньої стінки ПП) не перетинається пухлиною. Часто черепні нерви можна побачити в латеральній стінці порожнини ПП.

Ступінь I. При ступені I перша лінія перетинається пухлиною, але поширення не досягає другої лінії (умовна лінія, що проходить через середини інтра– та супракавернозних частин внутрішньої сонної артерії (ВСА) — інтракаротидна лінія). При ступені I медіальний відділ венозного сплетення ПП у більшості випадків не візуалізується.

Ступінь II характеризується поширенням пухлини за інтракаротидну лінію, але не досягає третьої лінії (умовна лінія, яка проведена через латеральні відділи ПП). При поширенні пухлини вгору до інтракавернозної частини ВСА верхні відділи венозного сплетення ПП будуть посилюватися погано, або взагалі не будуть візуалізуватися. Якщо пухлина росте вниз, нижні відділи венозного сплетення ПП будуть менше посилені або взагалі не будуть візуалізуватися.

Ступінь III характеризується поширенням пухлини до третьої лінії. В залежності від напрямку росту пухлини медіальні, верхні або нижні відділи венозного сплетення ПП не будуть посилені. Латеральні відділи також можуть зникати.

Ступінь IV характеризується тотальним ураженням ПП пухлиною, при якому відсутня візуалізація структур ПП. У деяких випадках найдаліші нижні латеральні частини або нижні частини можуть посилюватися. Зазвичай верхні та латеральні стінки порожнини ПП розтягуються і є опуклими по контуру.

На ранній стадії АГ розвиваються в порожнину турецького сідла (ендоселярні пухлини). Поступово збільшуючись, пухлина може поширюватися донизу, в клиноподібну пазуху (інфраселярно), догори — у напрямку діафрагми турецького сідла і перехрестя зорових нервів (супраселярно), латерально, впливаючи на структури ПП, базальні відділи скроневої частки головного мозку та магістральні судини голови (параселярно), дозаду — в напрямку стовбура мозку (ретроселярно) і вперед — в напрямку лобових часток, очниць, гратчастого лабіринту і порожнини носа (антеселярно) [30, 31].

У 30% спостережень виявлялось зростання АГ у структури основи черепа: основну пазуху, носоглотку, гратчастий лабіринт. У 5% випадків аденоми поширюються в задню черепну ямку [31].

Інвазія пухлин у ПП реєструється у 15–28% спостережень. Шляхи вrostання АГ в ПП багато в чому визначаються індивідуальними особливостями розвитку пухлини, анатомічними варіантами будови кістково-оболонкових і судинно-нервових структур [4, 5, 30].

У більшості випадків АГ проникають в просвіт пазухи через її внутрішню стінку. Спочатку відбувається вrostання невеликих комплексів клітин аденоми в тверду мозкову оболонку, а потім відбувалося розволокнення стінки пазухи з подальшим порушенням цілісності сполучнотканинних структур твердої мозкової оболонки і впровадження пухлинної тканини в просвіт пазухи [30, 31].

Мікроаденоми у переважній більшості локалізуються в латеральних відділах аденогіпофіза, до 80% макроаденом мають екстраселярне поширення [32].

У 95–99% випадків причиною АМ є доброякісна АГ, що секретує СТГ [22]. Крім цього, підвищена секреція СТГ може бути наслідком секреції соматоліберіна (гіпоталамічна секреція соматоліберіна при різних ураженнях гіпоталамуса), ектопірованої секреції соматоліберіна (аденома підшлункової залози, бронхогенний рак, карциноїд), ектопірованої секреції ГР (рак легень та ін.) та виступати в якості одного з компонентів синдрому множинної ендокринної неоплазії типу 1 (МЕН-1) [22].

СТГ-пептид, який секретують соматотропні аденоцити, що складається із 191 амінокислоти. Відповідний ген регуляції синтезу СТГ міститься на довгому плечі 17 хромосоми. Метаболічні ефекти СТГ характеризують як контрінсулярні. СТГ знаходиться під подвійною гіпоталамічною регуляцією. Синтез і секреція СТГ регулює рилізінг-фактор гормону росту і рилізінг-інгібуючий гормон — соматостатин. Обидва рилізінг-чинника діють через систему протеїнкази, яка контролює транскрипцію гена СТГ. Окрім цього, транскрипцію і вивільнення СТГ інгібує ІФР-I. Соматотропін чинить модулюючу дію на певні функції центральної нервової системи, бо є не лише ендокринним гормоном, а й нейропептидом (медіаторним білком), що бере участь в регуляції діяльності центральної нервової системи і синтезується окрім аденогіпофіза в гіпокампі [33, 34].

Надлишок СТГ викликає підвищену секрецію ростових факторів (соматомединів), переважно — соматомедину С (ІФР-I), що виробляється в печінці, та локальну гіперпродукцію ростових факторів у різноманітних органах і тканинах [33, 34].

Під дією ростових факторів відкладаються мукополісахариди, збільшується продукція колагену, що веде до росту та збільшення хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів [35].

Окрім «чистих» соматотропних аденом (близько 45%), виділяють змішані пролактосоматотропіноми (близько 30%), які ідентифікують імуногістохімічно. Решта 25% аденом продукують інші аденогіпофізарні

гормони: ТТГ, α -субодиницю, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон [10].

АГ проявляються ознаками гормональної дисфункції передньої частки гіпофіза та/або симптомами, пов'язаними з об'ємним впливом маси пухлини на навколишні структури гіпоталамо-гіпофізарної ділянки [36, 37].

Ознаками гормональної дисфункції може бути надлишкове вироблення гормонів передньої частки гіпофіза або пригнічення секреції пітуїтарних гормонів різного ступеню (від дефіциту секреції одного гормону до пангіпопітуїтаризму) [38].

Підвищене вироблення СТГ у дитячому та підлітковому віці веде до гіпофізарного гігантизму — посиленого пропорційного росту всього організму [39].

Якщо надлишкове вироблення гормону відбувається в дорослому віці (АГ, що секретує СТГ), то розвивається АМ і збільшуються лише окремі частини тіла: кисті, стопи, нижня щелепа, грудна клітина, внутрішні органи [36—38]. За даними ряду авторів, найчастіше АМ маніфестує у віці від 20 до 40 років [36—39].

Не виявлено чіткого взаємозв'язку частоти виникнення АМ зі статтю, хоча вказується на більшу схильність жінок до даного захворювання [40].

При аналізі анамнестичних даних більше половини пацієнтів відзначають появу ознак захворювання на тлі повного здоров'я, 18% пацієнтів пов'язують початок захворювання з попередньою черепно-мозковою травмою, близько 5% жінок — з повторними абортами та пологами, у 20% пацієнтів в анамнезі присутні хронічні синусити та отити з частими загостреннями [41].

Загалом, АМ діагностується через 6–9 років після появи перших симптомів захворювання, інколи цей термін може збільшуватись до 35 років [8, 9].

Клінічна картина АМ поліморфна, що зумовлене залученням до патологічного процесу багатьох органів і систем. Найбільш вираженим клінічним проявом АМ є зміна зовнішності, яка характеризується

збільшенням носа, губ, язика, надбрівних дуг, дистальних відділів кінцівок (пальців стоп та кистей), потовщенням шкіри. У пацієнтів виникає діастема, прогенії. Згодом в кінцівках виникають парестезії, оніміння пальців. У 35–43% пацієнтів розвивається синдром карпального каналу внаслідок здавлення серединного нерва в області зап'ястя зміненими м'якими тканинами [35—37].

Головний біль турбує 10–70% пацієнтів з АГ [42, 43]. Виділяють чотири механізми розвитку головного болю при АГ: механічний, біохімічний, судинний і біопсихосоціальний [42]. Виявлена залежність між наявністю головного болю та комбінації таких факторів, як підвищення інтраселярного тиску, поширеність пухлини з інвазією в ПП, рівень ПРЛ, сімейна схильність, функціональні порушення в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці [42, 43].

До 60% пацієнтів з АМ мають різноманітні зорові порушення [44, 45]. Якщо пухлина поширюється за межі турецького сідла, вона може здавлювати хіазму, зорові нерви або тракти, а також гіпоталамус. Серед можливих дефектів полів зору досить часто спостерігається бітемпоральна геміанопсія, проте зустрічаються і контралатеральна гомонімна геміанопсія на фоні односторонньої атрофії зорового нерва, а також різні поєднання цих явищ. Супраселярне зростання пухлини призводить до розвитку хіазмального синдрому, який включає бітемпоральні дефекти поля зору і збліднення дисків зорових нервів за типом первинної нисхідної атрофії. Латероселярне зростання пухлини частіше представлене асиметричним хіазмальним синдромом зі зниженням гостроти зору на одному оці аж до практичної сліпоти [44, 45].

Прогресування АМ може ініціювати розвиток соматичних захворювань [46, 47]. Кардіоміопатія реєструється у 35–40% пацієнтів з АМ, яка часто поєднується з гіпертрофією міокарда. При збільшенні тривалості АМ зростає частота цієї патології до 90%. У третини пацієнтів діагностують артеріальну гіпертонію [23, 48].

Компресія гіпоталамуса викликає нецукровий діабет внаслідок пошкодження супраоптико-гіпофізарного тракту. Пухлина також може

руйнувати функціонуючу залозисту тканину, викликаючи гіпофізарну недостатність [49, 50].

Метаболічні порушення (гіперхолестеринемія, дисліпідемія) присутні майже у всіх пацієнтів [51]. Також часто виявляють ендокринні дисфункції: цукровий діабет (до 45%), гіпогонадізм (до 21%), гірсутізм (до 38%), порушення функції щитовидної залози (96%) [52].

У 60% жінок спостерігається порушення менструального циклу і у 37% чоловіків — зниження потенції та лібідо [53, 54].

Характерним для АМ є апное під час сну, яке виявляють у 63% [55].

Ці прояви несприятливо впливають на якість життя пацієнтів, серед них на 30% зростає ймовірність розвитку злоякісних новоутворень [56].

Смертність при АМ перевищує на 7–11% таку в контрольній популяції [12]. Головними чинниками смертності при АМ є захворювання серцево-судинної системи, дихальної системи, злоякісні новоутворення [12, 56]. Своєчасна діагностика та адекватне лікування даного захворювання дозволяє скоротити частоту смертності в 2–5 разів та на 10 років збільшити тривалість життя [56].

При встановленні діагнозу АМ враховують не лише типові клінічні прояви захворювання, а і лабораторні показники (підвищення рівня СТГ, ІФР-1 в сироватці крові) та дані інструментального обстеження (МРТ головного мозку, рентгенографія черепа) [57, 58].

Таким чином, АМ є актуальною проблемою медицини, тому що захворювання не має специфічних проявів на початкових стадіях і діагноз, зазвичай, встановлюється коли пухлина має вже значні розміри, виражені ознаки супутньої патології, що несприятливо впливає на наслідки лікування, знижує якість та тривалість життя пацієнтів.

1.2. Підходи до лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Підхід до вибору виду лікування здійснюється індивідуально з урахуванням розміру і темпу проліферації аденоми, вмісту СТГ в крові, віку пацієнта, стану зору, наявності супутньої патології [59].

У всіх клінічних випадках необхідно якомога раніше починати лікування у зв'язку з тим, що захворювання призводить до ранньої інвалідазації пацієнта і підвищеного ризику несприятливого результату [60].

На сьогодні при встановленому діагнозі АМ застосовуються хірургічні методи лікування, медикаментозне лікування з використанням АС, антагоністів рецепторів ГР, агоністів дофамінових рецепторів (АД), променеве лікування — дистанційна гамма-терапія, радіохірургія [61—64].

Вибір та ефективність різних методів лікування залежить від розмірів та локалізації пухлини, наявності супутньої патології, рівня СТГ та ІФР-1 в сироватці крові, віку пацієнта [58, 59].

Головною метою лікування при АМ є зниження рівня СТГ до значення <1 мкг/л після орального тесту з навантаженням глюкозою, нормалізація рівня ІФР-1 у відповідності із статевими і віковими нормами [58, 59]. У клініці ефективність лікування оцінюється за поліпшенням самопочуття, підвищенням якості та тривалості життя пацієнтів [58, 59].

Комплексне лікування (хірургічне, радіологічне та медикаментозне) дозволяє домогтися зниження гіперсекреції СТГ і ІФР-1, контролювати зростання та тиск пухлинної маси, що покращує самопочуття пацієнтів [65, 66].

1.2.1. Особливості хірургічних втручань при аденомах гіпофізу, що секретують соматотропний гормон

Зазвичай, хірургічне лікування є методом вибору при лікуванні АМ. Це пов'язано із необхідністю досягнути швидкого покращення стану пацієнта: при

радикальному видалені вже в ранньому післяопераційному періоді зменшуються прояви так званого мас-ефекту пухлини (головний біль, зорові та неврологічні порушення), нормалізується рівень СТГ на введення глюкози [67, 68].

Основним критерієм ефективності хірургічного лікування АМ є довготривала стабілізація лабораторних показників (СТГ та ІФР-I) і вона, за даними літератури, коливається від 20 до 50%. Наслідки операції залежать від розмірів пухлини, ступеня її інвазії, хірургічної майстерності, наявності супутньої патології. Тому часто для покращення результатів хірургічне лікування поєднують з іншими методами лікування. Враховуючи анатомічні критерії метою хірургічного лікування є повна резекція пухлини при мікроаденомі або максимальне її видалення в разі макроаденоми [65, 66].

Покази для хірургічного лікування у пацієнтів з АГ та вибір хірургічного доступу визначає нейрохірург, що має відповідну підготовку (володіє технікою трансфеноїдального доступу), з урахуванням клініко-неврологічних даних, МРТ головного мозку, нейроофтальмологічного та ендокринологічного обстежень. Ефективність такого лікування збільшується при проведенні операцій в спеціалізованих нейрохірургічних центрах [69, 70].

Хірургічний метод лікування може здійснюватись транскраніальним або трансназальним доступом [70]. В свою чергу, при трансназальному доступі видалення пухлини може здійснюватись за допомогою мікроскопу або ендоскопу. Хоча ефективність хірургічного лікування з використанням мікро- та ендоскопічної методик подібна, слід зазначити, що до позитивних сторін ендоскопічної методики відносять її меншу інвазивність, більший огляд операційної рани через використання різних ендоскопічних насадок з різним кутом оптики. Завдяки меншій травматичності і відсутності назальної ліквореї з'являється можливість більш ранньої активізації пацієнтів і, тим самим, скорочується час перебування пацієнта в клініці [71].

На сьогоднішній день трансфеноїдальна резекція пухлини є методом вибору при лікуванні АМ і лише у поодиноких випадках, коли обсяг пухлини

або її розташування стають протипоказами до згаданих методик, застосовується транскраніальна операція з екстрадуральним доступом [72, 73].

Стандартний трансфеноїдальний ендоскопічний підхід до турецького сідла може бути здійснений ендоназально або сублабіально. Сублабіальний доступ використовується в педіатричній практиці і при анатомічно вузьких носових ходах. У всіх інших випадках використовується ендоназальний доступ [72, 73].

Ефективність трансфеноїдальної резекції АГ при макроаденомах з інвазією у ПП становила 41,5–47,6%, без інвазії — 76,4% [74, 75], при мікроаденомах — 75,3–100% [75, 76].

Для покращення результатів при проростанні АГ в ПП застосовують радіохірургічне лікування або трансфеноїдальне видалення з наступним опроміненням або медикаментозним лікуванням [77, 78].

З'являються дані про лікування АГ за допомогою кріодеструкції. Порівняння методів трансназально-трансфеноїдальної стереотаксичної селективної кріодеструкції з використанням жорсткого ендоскопа, методу трансназально-трансфеноїдальної стереотаксичної кріодеструкції з ендоскопією, трансназально-трансфеноїдальної мікрохірургічної аденомектомії показали, що метод трансназально-трансфеноїдальної стереотаксичної селективної кріодеструкції із застосуванням жорсткого ендоскопа на 15,3% у разі мікроаденом і на 12% — при невеликих аденомах був менш травматичним, ніж трансназально-трансфеноїдальна мікрохірургічна аденомектомія [79, 80].

Протипоказами для проведення нейрохірургічних операцій при АГ є декомпенсована соматична патологія. Протипоказами для видалення АГ трансфеноїдальним доступом є гострий запальний або загострення хронічного процесу в навколоносових пазухах; виражений супра- та параселярний ріст пухлини з наявністю вузького перешийка; виражене проростання пухлини в ПП з медіальним зсувом сонної артерії; виражений

супраретроантеселярний ріст пухлини з проростанням в третій і бічні шлуночки мозку [81, 82].

Покращення результатів хірургічного лікування при АГ в останні роки досягається за допомогою використання комп'ютерної томографії (КТ) та МРТ, оптичної техніки, удосконалення анестезіологічного забезпечення [83]. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи, проблема лікування хворих на АГ з АМ далека від свого вирішення.

Післяопераційна летальність у пацієнтів з великими АМ складає за даними різних авторів від 5 до 13% [84, 85]. Післяопераційна лікворея реєструвалась у 8–10% випадків [86], цукровий діабет — у 10% пацієнтів [87].

У частини пацієнтів після операції зберігаються тяжкі порушення зорових і ендокринних функцій [88]. Рецидиви спостерігались у 0,4–26,4% прооперованих пацієнтів [89, 90]. До 50% пацієнтів окрім хірургічного лікування потребують медикаментозне та/чи променеве лікування [65, 66].

1.2.2. Використання медикаментозних методів у структурі лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Головною метою медикаментозного лікування пацієнтів з гормонально активними АГ є зменшення функціональної активності та пухлинного масиву гормоносекретуючих АМ, інгібування клітинної проліферації, запобігання компресії зорових нервів [91, 92].

Згідно з оновленим консенсусом з діагностики та лікування АМ, показаннями до медикаментозного лікування є: відсутність біохімічної ремісії після нейрохірургічного лікування; період між променевим впливом і часом настання максимального ефекту від променевого лікування; перша лінія лікування при пухлинах, радикальне видалення яких мало ймовірно [93].

Медикаментозні препарати для лікування АМ поділяються на три групи: АД, АС, антагоністи рецепторів СТГ [94].

Першими почали застосовувати препарати з групи АД (спочатку бромокриптин, потім каберголін). Каберголін показав вищу спорідненість з дофаміновими рецепторами, ніж бромокриптин. При цьому каберголін має більший період напіввиведення та виявився ефективним у 34% пацієнтів з АМ у вигляді монотерапії та у 52% при комбінації з АС [95, 96]. На сьогоднішній день агоністи дофаміну рекомендується застосовувати разом з хірургічним лікуванням при АМ з підвищеною секрецією СТГ та поєднаною з гіперпродукцією ПРЛ [97, 98].

Перспективним напрямком медикаментозного лікування АМ є використання препаратів, що викликають конкурентне інгібування рецепторів периферичних тканин до ГР. Відомо, що рецептор соматотропіну складається з двох субодиниць, одночасна активізація яких під впливом ГР сприяє димеризації функціонуючого рецептора, забезпечуючи тим самим індукцію синтезу і секреції ІФР-I [99].

АС не рекомендується рутинно застосовувати перед операціями, однак в деяких випадках це дозволяє зменшити серцеві порушення, апное під час сну (в 61%), респіраторні дисфункції, набряки м'яких тканин [100, 101]. Ці препарати застосовуються у якості первинного лікування при великих розмірах пухлини, коли неможливо повністю видалити АГ або є протипокази до операції [100]. Монотерапія лантотридом дозволила контролювати рівні гормонів у 30,6% пацієнтів. Однак рівень смертності серед пацієнтів, які отримували монотерапію АС, був в 5 разів вищим, ніж у прооперованих пацієнтів [102].

Кращі результати отримані при застосуванні АС у якості ад'ювантного лікування. Частина клініцистів наводять дані про позитивний вплив октреотиду пролонгованої дії, початкова доза якого звичайно становить 20 мг і пізніше може доходити до 40 мг [103]. В останньому мета-аналізі ефективність АС (октреотиду та лантреотиду) склала 55% [104].

Новий препарат з цієї групи (пасиреотид) показав кращі результати при лікуванні АМ порівняно з октреотидом та лантреотидом: стабільна ремісія

була досягнута у 63% пацієнтів. Однак, поки тривають дослідження з вивчення його ефективності та безпеки, особливо турбує велика кількість пацієнтів з гіперглікемією на тлі вживання пасиреотида [105].

Представником антагоністів рецепторів СТГ є пегвісомат. Цей препарат у 63% пацієнтів дозволяв контролювати рівень ІФР-I, однак у 3,2% пацієнтів виявляли збільшення розмірів АГ і у 2,5% пацієнтів — зростання рівнів трансаміназ в 3 та більше разів [106, 107].

Таким чином, медикаментозне лікування є важливою складовою лікування пацієнтів з АГ з синдромом АМ, яке дозволяє покращити ефективність лікування та якість їх життя. Однак тривалість застосування препаратів (інколи пожиттєво), відтермінованість настання ефекту, наявність побічних реакцій, вартість лікування потребують пошуку нових підходів до лікування АМ.

1.2.3. Використання променевих методів при лікуванні аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

На початку двадцятого сторіччя пацієнти з АМ лікувались лише за допомогою опромінення, пізніше променевий метод широко використовувався після хірургічного лікування [108].

Променевий метод лікування полягає в опроміненні гамма-променями або протоновим пучком ділянки гіпофіза. На сьогодні гамма-терапія не рекомендується як самостійний метод лікування у зв'язку з настанням ефекту через тривалий термін — 3–5 років і ризиком виникнення пост променевих ускладнень.

Променеве лікування застосовується при неефективності хірургічного видалення пухлини, для попередження росту АГ при її неповному видаленні, при рецидивах після хірургічного лікування. Необхідна вона й тоді, коли пацієнтові з різних причин протипоказаний наркоз або проведення хірургічного лікування неможливе. Традиційно післяопераційному

променевому лікуванню підлягають всі пацієнти з макроАГ, що спричиняють компресію хіазми або з інвазією до ПП [109,110].

На сьогоднішній час з променевих методів лікування АГ використовуються: дистанційна променева терапія, гамма-терапія, протонна терапія, радіохірургічний метод [111, 112].

Одним з напрямків, які активно розвиваються, є стереотаксичне опромінення. Воно, залежно від мети і завдань, може бути представлене методами стереотаксичної променевої терапії і стереотаксичної променевої хірургії, які дозволяють мінімізувати пошкодження і з високою точністю ліквідувати патологічний осередок [113, 114].

Стереотаксична інтракраніальна радіохірургія являє собою високоточне локальне опромінення головного мозку, підводить до лікувального обсягу сумарну дозу за один сеанс і максимально виключає з обсягу опромінення навколишні нормальні тканини та структури головного мозку. На сьогодні даний вид опромінення може здійснюватися на прискорювачах протонів; «гамма-ніж», а також на звичайних лінійних прискорювачах фотонів. Планування цього виду високоточного опромінення вимагає використання зображень високої якості (контрастно посилених МРТ, КТ), застосування функції суміщення зображень і планування високоточного координатного (стереотаксичного) дозованого розподілу в обсягах опромінення при максимальному виключенні навколишніх нормальних тканин з обсягу лікувальної ізодози [115].

Протонотерапія може бути первинним методом лікування у хворих з помірно підвищеним вмістом ГР (не більше 20 нг/мл) і ІФР-I (не більше 600-700 нг/мл) у крові і невеликим розміром пухлини гіпофіза [116].

Загалом, післяопераційне застосування променевого лікування дозволяє досягнути контролю над розмірами пухлини та рівнем СТГ і ІФР-I, підвищити 10-річну виживаємість пацієнтів до 90–97% [117, 118].

Повідомляється, що після проведення традиційного променевого лікування зростання пухлини припиняється у 70–100% пацієнтів, однак

швидко нормалізувати функцію гіпофіза вдається у набагато меншого їх числа. Наприклад, у 50% пацієнтів з АМ через 5 років і у 70% — через 10 років рівні СТГ стають нижче 5 нг/мл [117, 118].

За іншими даними, застосування променевого лікування після хірургічного лікування дозволило знизити рівень СТГ в крові з 8,8 нг/мл до 2,27 нг/мл через 5 років і до 1,88 нг/мл через 10 років спостереження. При цьому рівень СТГ <1 нг/мл був досягнутий у 46% і 57% пацієнтів через 5 та 10 років відповідно, а нормалізація рівня ІФР-I відповідно — у 36% і 43% пацієнтів. Однак через 5 років після лікування відсоток пацієнтів з гіпотиреоїдизмом зріс з 44% до 51%, з гіпогонадізмом — з 74% до 79% і третина з них мала пангіпопітуаризм. В цьому дослідженні із 40 хворих у одного впродовж 10 років виявили менінгіому та у одного — неврит зорового нерву [119].

Є дані, що променеве лікування нерідко призводить до розвитку віддалених за часом радіаційних некрозів структур параселярної зони і дієнцефальної ділянки мозку, до погіршення зору, розвитку катаракти, до зростання рівня смертності, росту вторинних пухлин, судинних захворювань [119—121]. Однак дані останніх спостережень це спростовують і вказують, що частота ускладнень суттєво не відрізнялася в групах пацієнтів лише з хірургічним лікуванням чи при поєднанні з променевим [122].

Таким чином, променеве лікування в певних ситуаціях може покращити результати лікування, особливо при застосуванні ефективних сучасних методик.

1.3. Аналітичний підсумок

Отже, аналіз літературних джерел показав, що серед гіпоталамо-гіпофізарних порушень АМ займає особливе місце в зв'язку з повільним прогресуванням захворювання, пізнім зверненням пацієнтів за медичною допомогою, що несприятливо впливає на ефективність лікування, часто не

дозволяє повністю відновити працездатність пацієнтів, а інколи, покращити їх рівень життя та знизити летальність. Специфіка захворювання характеризується прогресуючими та множинними ураженнями життєво важливих органів і систем внаслідок ендокринно зумовлених порушень.

Провідним методом лікування АМ, зумовленої АГ, є хірургічне лікування. Наявність великої кількості інвазивних АГ в структурі АМ зумовлюють високу кількість рецидивів та неефективність лікування, навіть при сучасному розвитку мікрохірургічної техніки. Як допоміжні методики, особливо в тяжких та неоперабельних випадках, застосовують променеве та медикаментозне лікування.

На жаль, кожен метод лікування АМ окремо та в комбінації не завжди дозволяє досягти повного контролю над захворюванням і його клінічними проявами. Кожному із застосовуваних методів лікування АМ властиві свої побічні ефекти та клінічні недоліки, тому сучасне лікування пацієнтів з АГ вимагає участі і тісної співпраці лікарів багатьох спеціальностей: нейрохірурга, онколога, ендокринолога, радіолога, офтальмолога, отоневролога та невропатолога. У зв'язку з цим пропонується оптимізувати лікування пацієнтів з АМ на основі комплексного підходу, що включає висококваліфіковане хірургічне, раціональне променеве та ефективне медикаментозне лікування. Потребує удосконалення і діагностика, особливо на ранніх стадіях, що сприяло б покращенню результатів хірургічного і медикаментозного лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

В основу роботи покладено ретро- і проспективний аналіз результатів діагностики та лікування 150 пацієнтів з діагнозом АГ, які знаходилися у відділенні трансфеноїдальної нейрохірургії з рентгеноопераційною Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» 2007–2014 рр.

Діагноз АМ, активність і ступінь тяжкості захворювання встановлювали на підставі клінічної картини, результатів комплексного клінічного (в т.ч. гормонального та інструментального) обстеження у відповідності з сучасними клінічними і лабораторними критеріями. Вік пацієнтів становив від 18 до 68 років, середній вік — $39,63 \pm 3,28$ років. Більша частина хворих перебували в активному працездатному віці — 18–59 років (96,7%), що засвідчує не лише медичне, а й соціальне значення проблеми.

Співвідношення чоловіків і жінок склало 1 : 2, а саме, 50 осіб чоловічої статі (33,3%) та 100 осіб жіночої статі (66,7%). Анамнез захворювання на момент звернення в нейрохірургічний стаціонар становив від 1 місяця до понад 20 років: 92 (61,3%) особи хворіли до п'яти років, 31 (20,7%) — від 6 до 10 років, 25 (16,7%) — від 11 до 20 років, 2 (1,3%) — понад 20 років, що в середньому склало — 6,4 років (рис. 2.1).

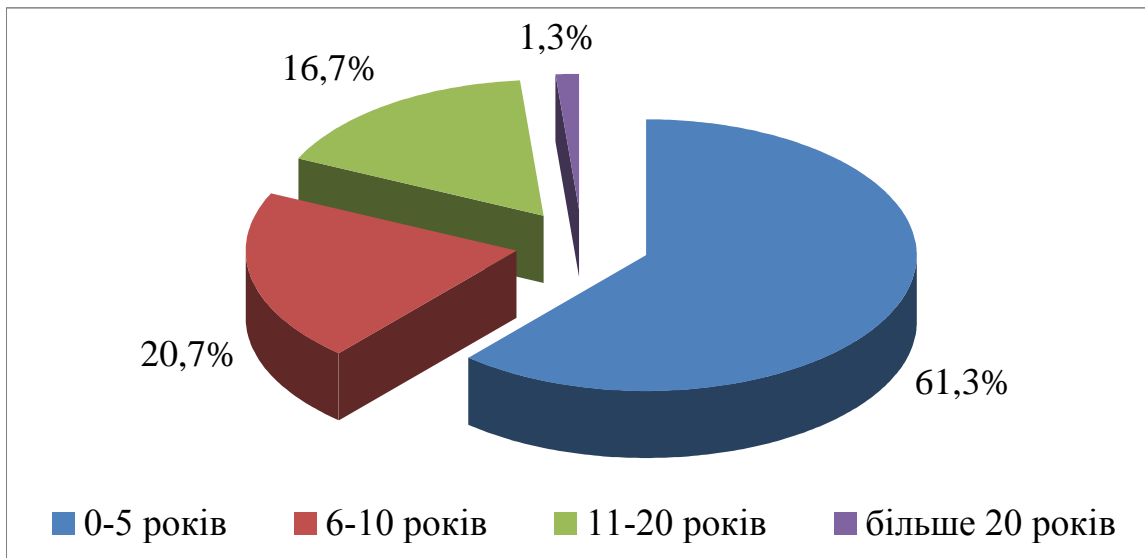


Рис. 2.1. Тривалість анамнезу у пацієнтів з синдромом АМ

2.2. Методи дослідження пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Для встановлення діагнозу і уточнення стану гіпоталамо-гіпофізарної системи всі пацієнти були обстежені за стандартною схемою, що включала загальноклінічний і неврологічний огляди, дослідження гормонального статусу, а також офтальмологічне, отоневрологічне та інструментальне обстеження. Характеристика стану пацієнтів проводилася за ступенем тяжкості захворювання — легкий, середній, важкий. Обстеження виконували до операції, найближчі результати хірургічного лікування спостерігали до моменту виписки пацієнта зі стаціонару та віддалені — через 6–12–36 місяців після операції.

2.2.1. Клінічні прояви аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Під час огляду пацієнтів з'ясовувалися скарги, анамнез захворювання та життя пацієнта. Проводився аналіз клінічних проявів, даних антропометрії, огляд спеціалістів: нейрохірурга, невропатолога,

ендокринолога, офтальмолога, отоневролога, кардіолога. Об'єктивне обстеження проводилося із загальним оглядом та оцінкою стану серцево-судинної, дихальної, травної, ендокринної, сечовидільної, опорно-рухової систем. Дослідження неврологічного статусу виконане у кожного пацієнта. Воно включало оцінку наступних параметрів: 1) черепних нервів; 2) рухової реакції, 3) сенсорної реакції; 4) координації рухів; 5) рефлексів.

Пацієнтам були проведені дослідження легенів, нирок, шлунково-кишкового тракту для виключення пухлин поза гіпофізом, які можуть виробляти СТГ.

Виявлення порушень зорової функції у пацієнтів було проведено офтальмологом з дослідженням очного дна, що дозволило виявити симптоми здавлення зорових нервів АГ. Також, були досліджені поля зору на предмет їх випадіння.

2.2.2. Лабораторні методи дослідження пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

З метою щонайповнішої оцінки стану гіпоталамо-гіпофізарної системи і периферійних ендокринних залоз пацієнтів з АМ були використані лабораторні методи із дослідженням біохімічного аналізу рівня гормонів в сироватці крові — СТГ та ПРЛ, гормонів щитоподібної залози. Контроль рівня гормонів проводився до- та після хірургічного втручання.

Визначення концентрації соматотропіну в крові проведено радіоімунним методом. Для лабораторної оцінки соматотропної функції гіпофіза здійснювали підготовку пацієнта. За 10–12 годин до забору крові рекомендували обмежити фізичне навантаження та не вживати їжу. Біоматеріал на дослідження пацієнти здавали суворо натще. Перед забором крові пацієнт повинен був протягом 30 хв. спокійно лежати, бо стреси і фізична активність супроводжуються додатковим викидом СТГ в кров.

У зв'язку з тим, що СТГ нестійкий та має короткий період існування, і враховуючи також, що він виробляється непостійно, а циклічно, забір крові на цей гормон у пацієнтів мав певні особливості.

По одноразовому визначенню цього показника неможливо підтвердити чи спростувати діагноз АМ. Тому СТГ визначався кілька разів, а результат усереднювався. Техніка маніпуляцій полягала в наступному: через попередньо поставлений катетер здійснювали забір декількох порцій крові з інтервалом у 20 хвилин. Забирали кров 3 рази. Далі сироватку цих порцій крові перемішували і визначали рівень СТГ в крові за середнім показником. Пробірку з кров'ю для аналізу зберігали у холодильнику за температури 2–8°C.

Нормативний вміст СТГ в крові представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Референтні значення СТГ в сироватці крові

Стать	Значення показника	
	нг/мл	мМо/л
Чоловіки	До 1,0–3,0	До 20
Жінки	До 3,0–8,0	До 20

Рівень ПРЛ в сироватці крові визначався при дослідженні крові, взятої з ліктьової вени натще. У зв'язку з тим, що ПРЛ має досить виражений циркадний ритм з максимальним викидом гормону під час нічного сну, кров для аналізу брали вранці, не раніше, ніж через 2 години після пробудження. Також, у зв'язку з тим, що рівень ПРЛ може підвищуватися внаслідок фізичного або емоційного стресу, рекомендували пацієнтам за 1 день до дослідження виключити теплові впливи (сонячні ванни, сауна), фізичні навантаження (у т.ч. статевий акт), емоційне напруження, куріння. Напередодні дослідження пацієнти виключали з раціону жирну їжу.

Концентрація нормативних значень ПРЛ представлена у табл. 2.2.

Референтні значення ПРЛ в сироватці крові

Стать	Значення показника	
	нг/мл	мМО/л
Чоловіки	1–18	45–515
Жінки	1–28	50–550

Також для уточнення діагнозу у 44 пацієнтів визначили рівні гормонів щитоподібної залози та кортизолу в сироватці крові радіоімунним методом. Методика забору подібна тій, що описана вище, оцінювався базальний рівень цих гормонів (забір крові проводили зранку, натщесерце), дослідження проводили в радіоізотопній лабораторії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

2.2.3. Інструментальні методи дослідження аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Інструментальні методи дослідження включали рентгенографію черепа, МРТ-діагностику.

Для виявлення збільшення розмірів турецького сідла в усіх 150 (100%) випадках проводилася рентгенографія черепа в бічній проекції. Крім збільшення розмірів турецького сідла, достовірною рентгенографічною ознакою АГ була також двоконтурність стінок сідла, яка обумовлена асиметричним ростом аденоми гіпофіза. Рентгенографія черепа надавала змогу оцінити зміни турецького сідла і встановити тип будови клиноподібної пазухи. Звертали увагу на непрямі рентгенологічні ознаки пухлини гіпофіза: локальний або тотальний остеопороз спинки або стінок турецького сідла без зміни структури кісток черепа; локальне стоншення стінки турецького сідла, передніх і задніх клиновидних відростків; нерівність ділянки внутрішнього контуру кісткової стінки турецького сідла. Для пацієнтів з АМ характерні

також потовщення кісток черепа, гіперостоз внутрішньої пластинки лобної кістки (ендокраніоз), виражена пневматизація кісток лицьового черепа і пірамід скроневих кісток; гіпертрофічний остеопороз кісток черепа, хребта, кистей і стоп.

Для встановлення діагнозу та отримання більш детальної інформації використовували МРТ («Siemens», США, 1,5Т) голови зі спеціальними вікнами для отримання прицільних знімків з визначенням ступеню інвазії пухлини в ПП, що допомагає не лише верифікувати діагноз, а й визначити особливості патологічної анатомії при інвазивному рості АГ. МРТ голови з внутрішньовенним контрастуванням парамагнетиками дає змогу відокремити на знімках нормальну тканину гіпофіза від пухлини і детально дослідити екстра- та параселярне поширення останньої з уточненням клінічного діагнозу АГ з синдромом АМ. Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою передопераційно всім пацієнтам незалежно від методики хірургічного лікування — 150 (100%) випадків. Отримані дані стали основою для передопераційного планування та реалізації хірургічного лікування при видаленні АГ, що секретують СТГ. В післяопераційному періоді МРТ застосовувалася для контролю радикальності видалення АГ, яке проводилося в терміни від 2 до 14 діб після операції (ранній післяопераційний період) в 32 (21,3%) випадках, або в терміни від 3 до 12 місяців після операції (пізній післяопераційний період) — в 150 (100%) випадках.

2.3. Методи лікування

Основним методом лікування АГ при АМ був хірургічний. Пацієнти були розподілені на 2 групи — 135 (90%) прооперовані трансназальним трансфеноїдальним транссептальним доступом, 15 прооперовані ендоскопічним біностральним доступом (10%), рис. 2.2.

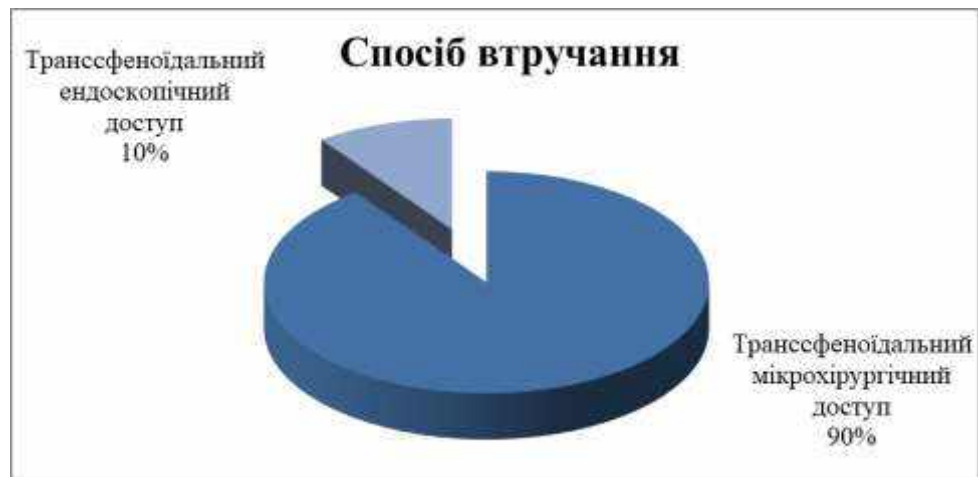


Рис. 2.2. Розподіл спостережень за способом хірургічного втручання

Всього було проведено 192 хірургічних втручання у 150 пацієнтів, з яких 15 (8%) ендоскопічних операцій. За аналізу кількості проведених хірургічних втручань на 1 пацієнта загальне число становило 1,28. Летальних випадків за період спостереження у відділенні не було.

Окрім того, розподіл пацієнтів за кількістю хірургічних втручань наведено на рис. 2.3. Як бачимо, серед всіх пацієнтів, включених в дослідження, 118 (78,7%) — оперовані первинно, 32 (21,3%) — повторно в зв'язку з продовженим ростом АГ. З них: 24 (16%) — прооперовані повторно 1 раз, 6 (4%) — тричі та 2 (1,3%) — 4 рази.



Рис. 2.3. Розподіл спостережень за кількістю проведених хірургічних втручань

Хірургічне лікування проводилося пацієнтам в різні терміни від початку захворювання залежно від тривалості обстеження та терміну верифікації діагнозу (анамнез склав): від 0–10 років захворювання 123 (82%) спостереження, понад 10 років захворювання 27 (18%).

Слід відмітити, що хірургічне втручання пацієнтам у нашому дослідженні проводилося в терміни від 1 місяця до понад 20 років від початку захворювання, проте більшість хірургічних операцій у пацієнтів з верифікованою АГ реалізовано в 5–10 років від початку захворювання.

Співвідношення спостережень залежно від раннього та пізнього втручання наведено на рис. 2.4.



Рис. 2.4. Розподіл спостережень за термінами хірургічного втручання

Хірургічні втручання пацієнтам на АГ, що секретують СТГ, триваліші від інших видів АГ, особливо у пацієнтів з інвазивним ростом пухлини та повторними випадками хірургічних втручань. Це зумовлено, в першу чергу, зміною анатомії лицевого скелету внаслідок АМ (гіпертрофія слизової носу, глибина розташування пухлини, інвазивним ростом пухлини). Середня тривалість операцій близько 3 год.

2.3.1. Анестезіологічне забезпечення при хірургічному лікуванні пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Анестезіологічне забезпечення при проведенні хірургічних втручань у пацієнтів з АГ, що секретують СТГ призначалося з урахуванням даних клініко-інструментального обстеження та наявної соматичної патології.

Проводився інтраопераційний контроль артеріального тиску, гемодинамічних показників, адекватна антибактеріальна терапія. Всі пацієнти отримували загальне внутрішньовенне знеболення.

Після інтубації трахеї пацієнти переводилися на апарат штучної вентиляції легень. В деяких випадках інтубація ускладнювалася через набряк слизової трахеї, видозміни надгортаннику та акромегалічних змін шийного відділу хребта (деформація тіл хребців, зміна їх розмірів), що унеможлиблювало адекватне розгинання шиї.

Під час ЛОР-етапу проводилася адекватна артеріальна гіпотензія — зменшення кровотоковості слизової носу, необхідне глибоке знеболення оскільки ніс являється високою рефлексогенною зоною.

Упродовж хірургічного втручання використовувалися інгібітори протеаз (апрокал, контрикал або гордокс), що дозволяє знизити анестезіологічний ризик та зменшити вплив продуктів розпаду крові на дієнцэфальні структури мозку при інвазивному рості пухлин. Зазначений підхід протягом останніх 10 років застосовується в інституті нейрохірургії.

2.3.2. Хірургічні методики видалення аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

2.3.2.1. Мікрохірургічна методика

Хірургічне лікування АГ є складним завданням нейрохірургії в зв'язку з особливостями анатомії та наявністю важливих нейроваскулярних структур, що розташовані в ПП.

В нашій роботі в 135 (90%) випадках було проведено трансфеноїдальне мікрохірургічне видалення АГ, що секретують СТГ. Транскраніальні операції не застосовували. Для зменшення кількості післяопераційних ускладнень, пов'язаних з ушкодженням нейроваскулярних утворень ПП, був запропонований субмукозний трансназальний транссептальний трансфеноїдальний доступ, оскільки в світовій практиці він є найменш травматичним та вважається найоптимальнішим.

Переважає більшість АГ, що секретують СТГ, є мікроаденомами або невеликими, переважно ендоселярними пухлинами. Навіть у випадку інвазивних пухлин з проростанням до ПП та за наявності супраселярного поширення, розробки сучасної мікрохірургічної техніки, значно розширюють можливості трансназального видалення пухлин та нівелюють покази до транскраніальних операцій.

Основною метою хірургічного лікування при АГ, що секретують СТГ, є максимально радикальне видалення пухлини 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 СТГ та джерелом продовженого росту.

Стандартний ендоназальний трансфеноїдальний доступ — це доступ, за допомогою якого проводиться видалення більшої частини АГ з латероселярним поширенням. При такому доступі доступний медіальний відділ ПП. Окрім того, цей доступ несе менше ризиків для виникнення інфекційних ускладнень. Також, він створює оптимальні можливості для орієнтування хірурга щодо середньої лінії, є малотравматичним, створює умови для зменшення кровоточивості слизової оболонки носу.

В ході виконання трансфеноїдального доступу положення пацієнта на операційному столі було лежачи на спині з піднесною головою під кутом 15–20° відносно осі серця. Хірург розташовується праворуч від пацієнта, обличчям до пацієнта, на ЛОР-етапі та після встановлення мікроскопу та початку нейрохірургічного етапу за головою пацієнта.

Перед початком операції після введення пацієнта у наркоз проводилася обробка слизової оболонки порожнини носа антисептичними і судинозвужувальними препаратами, та безпосередньо огляд порожнини носу. Далі виконувалася гідропрепаровка слизової перетинки носу розчином новокаїну 0,5%, що полегшувало відсепарування слизової та додатковий гемостаз.

На ЛОР-етапі позиція хірурга — праворуч від тулуба пацієнта, обличчям до голови пацієнта. Доступ до середньої лінії здійснюється хірургом з налобним освітлювачем. Після виділення середньої лінії і переходу на мікрохірургічний етап, хірург змінює положення і стає за головою пацієнта. 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.

На даному етапі оглядалася порожнина носа пацієнта. Оцінювався стан слизової оболонки вздовж перетинки носа (гіпертрофія, атрофія, рубцеві зміни). У 13 пацієнтів (9,5%) при мікрохірургічному видаленні виявлялися викривлення носової перетинки та поліпозні розростання слизової оболонки, які ускладнювали етап доступу до середньої лінії, рис.2.5

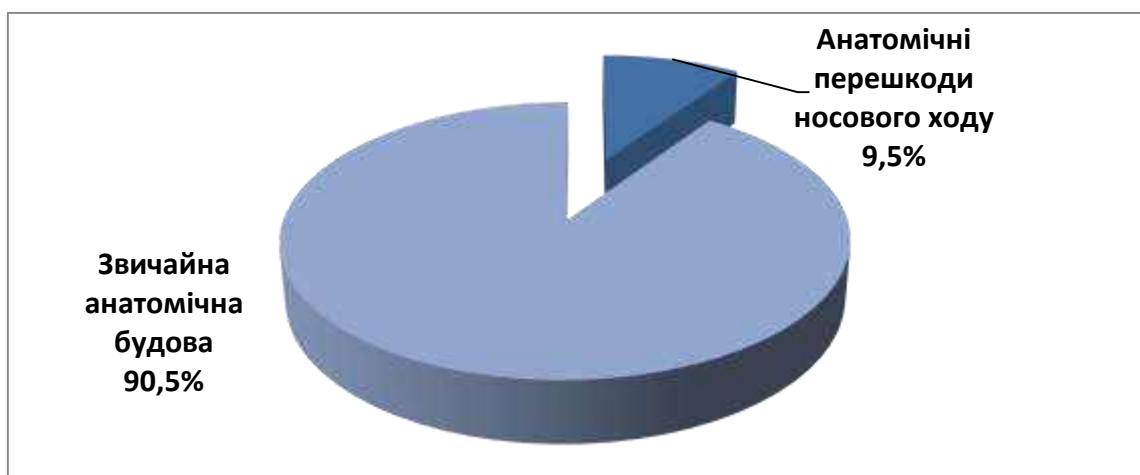


Рис. 2.5. Розподіл спостережень за наявністю анатомічних перешкод носового ходу

Доступ виконувався через ліву ніздрю. У випадках, коли діаметр ніздрі був меншим від діаметру носового розширювача, надсікалося крило носу по складці. Розтин слизової перетинки носу проводився в ділянці переходу шкіри в слизову довжиною 1–2 см. За допомогою дисектора слизова оболонка відшаровувалася від носової перетинки до передньої стінки основної пазухи.

Частина носової перетинки зміщувалася праворуч, між правим і лівим листками слизової оболонки встановлювалося носове дзеркало.

Субмукозно в носовій перетинці вводився 1% розчин лідокаїну з адреналіном в розведенні 1 : 80000, з метою зменшення кровоточивості слизової та її гідропрепаровки для полегшення подальшого відшаровування, а також для зменшення больової імпульсації. Однак, у пацієнтів з вираженою АГ та кризовим перебігом гідропрепаровка проводиться лише фізіологічним розчином через можливе різке підвищення артеріального тиску під час операції.

Далі підслизово проводилася резекція кісткової частини задньої третини носової перетинки та сошника за допомогою кусачок. Маємо підкреслити необхідність збереження цілісності слизової задніх відділів перетинки носу, як засіб попередження ускладнень в післяопераційному періоді.

Наступним кроком являлося встановлення операційного мікроскопу та початок безпосередньо нейрохірургічного етапу. Носовий розширювач розташовується в рані таким чином щоб кінці його бранш знаходилися на вході в клиноподібну пазуху, бо це дає змогу виконати додатково гемостаз слизової та можливість зміщувати розширювач під час операції.

На даному етапі хірургічного втручання єдиним орієнтиром середньої лінії залишався гребінець клиновидної пазухи. Для орієнтиру в рані при резекції останнього зберігали нижню частину. Резекцію гребінця та широку трепанацію передньої стінки клиновидної пазухи виконували кусачками.

Порожнина клиновидної пазухи скелетизувалася, додатково видалялися наявні крипти пазухи.

В 37 (27%) випадках зустрічався інфраселярний ріст АГ з інвазією в клиноподібну пазуху, рис. 2.6. Залишки дна сідла були представлені кістковими уламками, які видалялися разом з пухлиною. Після огляду клиноподібної пазухи виконувалася трепанація дна турецького сідла за допомогою мікробура та мікрокусачок.



Рис. 2.6. Розподіл спостережень з інфраселярним ростом пухлини

Дно сідла в більшості випадків було збільшене у розмірах та щільне.

Трепанація починалася умовно з центральних відділів та поширювалося до периферії (зверху — до пагорбка турецького сідла, знизу — до схилу, латерально — до кісткових частин ПП). В середньому діаметр трепанаційного вікна складав 1,5 см.

Коли слизова оболонка була відділена від чотирикутного хряща кісткова частина перетинки носа заломлювалася носовим дзеркалом і виконувалася її підслизова резекція до гребеня клиноподібної кістки. Орієнтиром середньої лінії є перпендикулярна пластинка решітчастої, який дозволяє хірургу безпомилково вийти на гребінь клиноподібної кістки. Атрофічні зміни слизової оболонки носа та її адгезивне прирощення до

кісткових і хрящових утворень, а також при наявності рубцевих змін при повторних операціях може ускладнювати етап доступу. З метою профілактики післяопераційних запальних ускладнень ми завжди намагаємося максимально зберегти цілісність слизової оболонки задніх відділів перетинки носа і носоглотки.

Напружену тверду мозкову оболонку, яка являється капсулою пухлини, розтинали за допомогою мікроножиць або мікроскальпеля повздовжньо або хрестоподібно. В операційну рану «народжувалися» сіро-синюшного кольору маси пухлини, які видалялися за допомогою мікрокюреток, аспіратору та вікончатого пінцету, щільні ділянки пухлини видалялися за допомогою мікрокусачок та аспіратору. Пухлина видалялася спочатку з порожнини збільшеного турецького сідла (ендоселярна її частина), далі латеральні частини до візуалізації ПП та в подальшому супраселярні частини. Видалялася базальна, потім латеральні і супраселярна частини пухлини.

При інвазії пухлини в ПП та діафрагму турецького сідла, неможливості видалення пухлини з останніх використовувався гемостатичний матеріал для зупинки венозної кровотечі з залишків пухлини. Після візуалізації в рані анатомічних орієнтирів (діафрагма турецького сідла, стінки обох ПП та спинки сідла) можна було вважати тотальне видалення пухлини. В 37 (24,7%) випадках, що відбувалися з інвазією в діафрагму турецького сідла та порушенням цілісності, виконувалася пластика дефекту діафрагми сідла з метою запобігання післяопераційної ліквореї із застосуванням аутожирової тканини, взятої зі стегна пацієнта, та біологічних клейових композицій.

Остаточний гемостаз виконувався за допомогою перекису водню, гемостатичної губки, «Тахокомб»® та при необхідності «Surgicell»®.

Пластика dna турецького сідла виконувалась також гемостатичними матеріалами та кістковою частиною, раніше видаленими на етапі доступу, сошника та перетинки носу. До трепанаційного отвору в клиноподібній пазусі прикладали раніше відведені латерально листки слизової, щоб створити оптимальні умови для рубцювання та герметизації входу до пазухи.

Після видалення розширювача виконувалася репозиція перетинки носу в серединне положення, вистелялися листки слизової носу на перетинці та виконувалася тампонада носових ходів стерильними марлевими турундами з антибактеріальною маззю на 3–5 днів. В разі необхідності накладалися шви на попередньо розсічене крило носу.

Впродовж операції — на ЛОР-етапі, заведення носового розширювача, низведення та видалення супраселярних частин пухлини використовувався електронно-оптичний перетворювач.

Хірургічні втручання виконувалися з використанням операційного мікроскопу «Ломо», а в подальшому «OPMI Vario 700».

Таким чином, видалення пухлини ПП при трансназальному доступі зазвичай здійснювалося через бічну стінку турецького сідла (вона ж медіальна стінка ПП). Можна сказати, що видалення пухлини здійснювалося практично наосліп, "на дотик", при цьому візуалізація судинно-нервових структур області ПП була утрудненою. В деяких випадках вдавалося "відчутти" інструментом латеральну стінку пазухи, і навіть пружний тяж — сонну артерію.

Стандартний трансназальний трансфеноїдальний доступ забезпечує підхід до медіальних відділів ПП. При розширенні вікна трепанації латерально, за рахунок резекції виступу ВСА, можливо візуалізувати передні і латеральні відділи пазухи. Проте, порожнина ПП та розташована в ній ВСА займають крайнє латеральне положення в операційній рані.

За рахунок цього доступу доступними є нижньо-медіальні відділи пухлини. Можливість видалення верхньо-латеральних відділів пухлини обмежені в ситуаціях, коли інтрапечеристий відділ ВСА розташований в центрі пухлини або зміщений в медіальні відділи збільшеного за рахунок пухлини пазухи.

2.3.2.2. Ендоскопічна методика

Принципи вибору хірургічного доступу для видалення АГ в нашій клініці динамічно змінювалися разом з накопиченням досвіду, удосконаленням хірургічних методик та появою нового устаткування.

На вибір варіанту видалення пухлини, на нашу думку, впливає і стан зорових функцій. У випадках з вираженим зниженням гостроти зору, і у випадках, коли воно не порушене через наявність так званого "переднього" варіанту розташування хіазми, перевагу ми віддавали трансназальному доступу. Окрім того, ми вважаємо, що за інших рівних умов перевагу слід надавати трансназальному доступу, особливо у пацієнтів з важкими соматичними захворюваннями.

В 15 (10%) випадках трансназальний трансфеноїдальний доступ в нашому дослідженні проводився ендоскопічно.

Усі трансназальні операції проходили в положенні пацієнта лежачи, доступом по Girsh під мікроскопом з рентгентелевізійним контролем в сагітальній площині. Даний доступ є доцільним при видаленні супраселярних відділів велетенських аденом, тому що при вираженому супраселярному поширенні пухлини її розмір в 1,5–2 разів перевищує вертикальний розмір збільшеного пухлиною турецького сідла. В зв'язку з чим, навіть при виконанні широкої трепанації входу в сідло не вдається виразно візуалізувати верхні відділи пухлини та її капсули.

В нашій клініці використовується ендоскоп фірми Karl-Storz з оптикою 0°, 30° і 45°, джерелом світла та монітором для виведення зображення. Хірургічні втручання проводилися зі стандартним набором прямих ендоскопічних інструментів, моно- і біполярною коагуляцією та високооборотним дрилом та борами різного розміру.

Цим способом можливо успішно видаляти навіть ті пухлини, які раніше вимагали транскраніальних або двохетапних операцій.

Доступ до турецького сідла проводився із використанням мікроскопу, на подальшому етапі — з ендоскопом, який фіксувався в носовому ході за допомогою фіксатора.

Під час операції пацієнт знаходився в положенні лежачи, з розігнутим головним кінцем та головою повернутою до основного хірурга приблизно на 15–20°. Таке положення пацієнта забезпечує зниження внутрішньочерепного тиску та зменшення інтенсивності венозної кровотечі під час операції, що особливо актуально для пацієнтів з соматотропінпродуючими АГ та інтраселярною гіпертензією.

Основний хірург знаходиться праворуч від пацієнта обличчям до нього. Хірург та асистент працюють під час операції одночасно, ендоскопічна стійка розташована на рівні очей.

Ендоскопічні втручання розпочиналися з обробки шкіри носа та слизової оболонки 10% розчином повідон-йоду та обкладання операційного поля стерильною одноразовою білизною. Для зменшення вірогідності інфекційних ускладнень до операції проводилась тампонада носу з антибактеріальною маззю, в склад якої входить офлоксацин з лідокаїном. Як і при мікрохірургічних операціях, використовувалися антибіотики широкого спектра дії. Надалі, безпосередньо перед початком маніпуляції в носові ходи закладалися туруни з 1% розчином лідокаїну, з метою додаткового знеболення, та розчином адреналіну (1 : 80000) з метою зменшення кровоточивості слизової оболонки на доступі.

Доступ проводиться між носовою перетинкою та середньою носовою мушлею (рис. 2.7). Середня носова мушля зміщується латерально, після чого здійснюється підхід до передньої стінки клиноподібної пазухи. Основними анатомічними орієнтирами цієї області є гребінець та природне співвустя клиноподібної пазухи (рис. 2.8).

За допомогою високошвидкісного дриля або кісткових кусачок проводиться трепанація передньої стінки клиноподібної пазухи та задніх відділів носової перетинки.

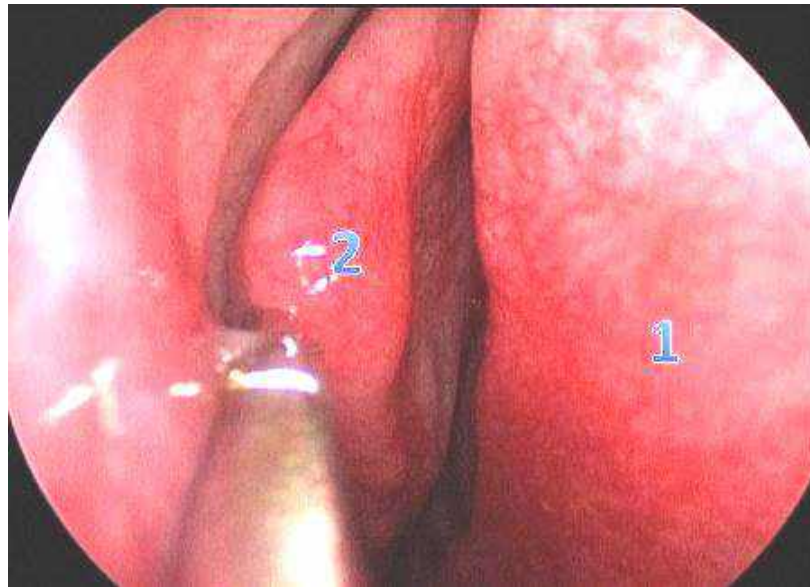


Рис. 2.7. Спостереження №149. Пацієнт К-ак, 45 років, історія хвороби № 6148. Інтраопераційне зображення: 1 — перетинка носа; 2 — середня носова мушля

Після адекватно проведеної сфеноїдотомії в усіх напрямках (вгору, вниз та латерально) візуалізуються основні анатомічні орієнтири задньої стінки клиноподібної пазухи.

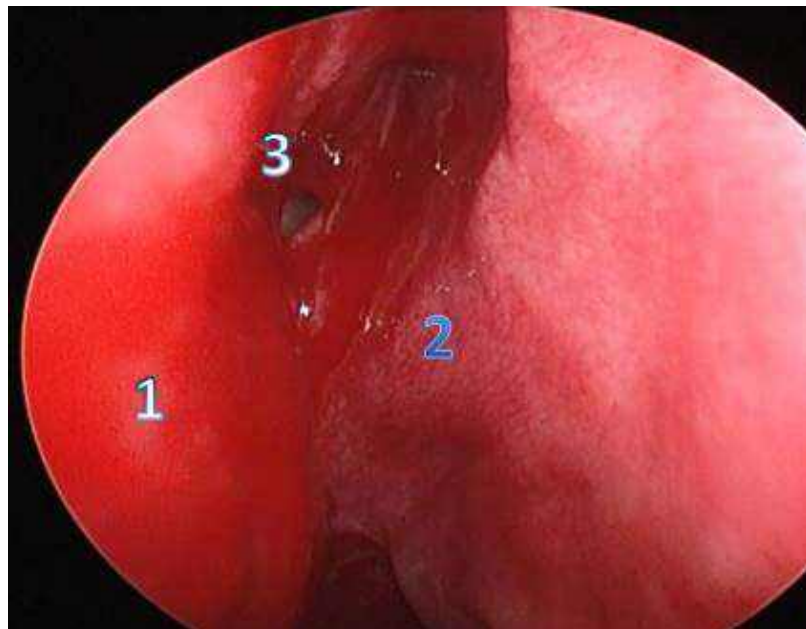


Рис. 2.8. Спостереження №149. Пацієнт К-ак, 45 років, історія хвороби № 6148. Інтраопераційне зображення: 1 — середня носова мушля; 2 — гребінець клиноподібної пазухи; 3 — передня стінка та співвуста клиновидної пазухи

При стандартній трепанації dna турецького сідла межами вікна трепанації є: зверху — перехід передньої стінки турецького сідла на пагорбок турецького сідла, знизу — схил, латерально — кісткові виступи ВСА, виступи зорових нервів, опто-каротидний рецесус, рис.2.9.

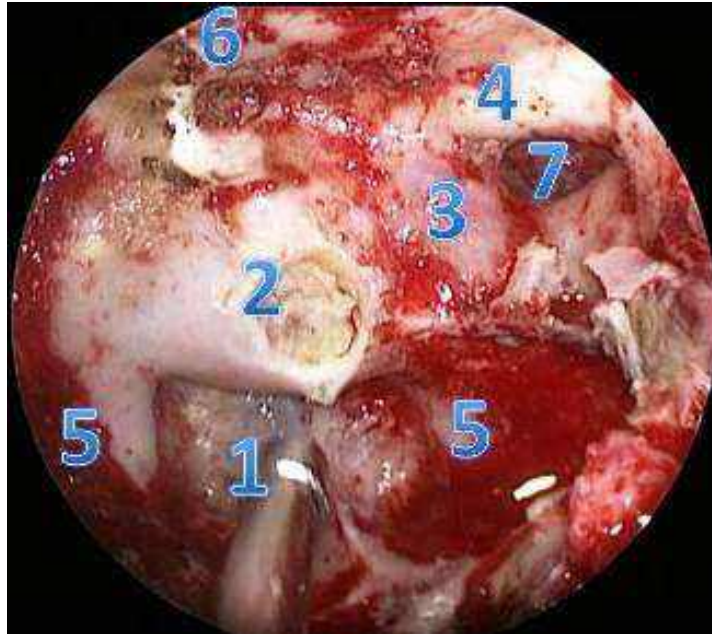


Рис. 2.9. Спостереження №149. Пацієнт К-ак, 45 років, історія хвороби № 6148. Кісткові орієнтири трепанації турецького сідла: 1 — схил; 2 — передня стінка турецького сідла; 3 — виступ ВСА; 4 — канал зорового нерва; 5 — параклівальний сегмент ВСА; 6 — пагорбок турецького сідла; 7 — опто-каротидний рецесус

Після формування кісткового вікна візуалізовано тверду мозкову оболонку та медіанну стінку правої ПП, рис. 2.10.

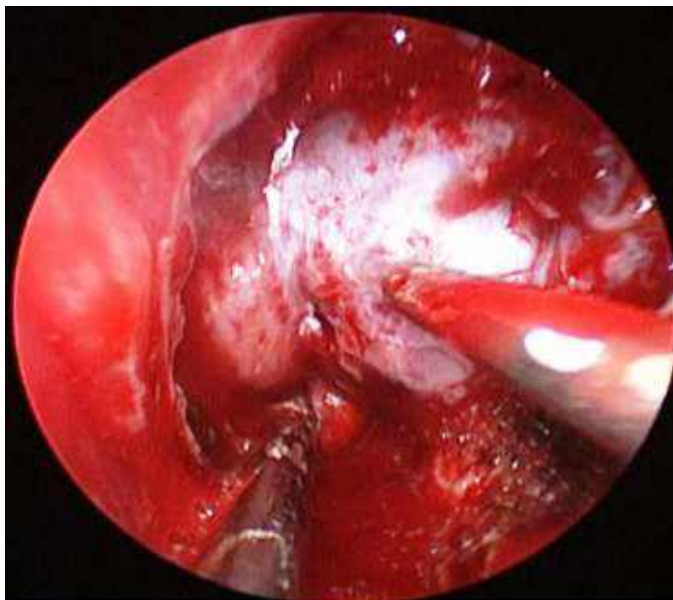


Рис. 2.10. Спостереження № 149. Пацієнт К-ак, 45 років, історія хвороби № 6148. Інтраопераційне зображення твердої мозкової оболонки та медіанної стінки правої печеристої пазухи

Після розтину твердої мозкової оболонки візуалізовано залозисту пухлину (АГ, що секретує СТГ), рис. 2.11.

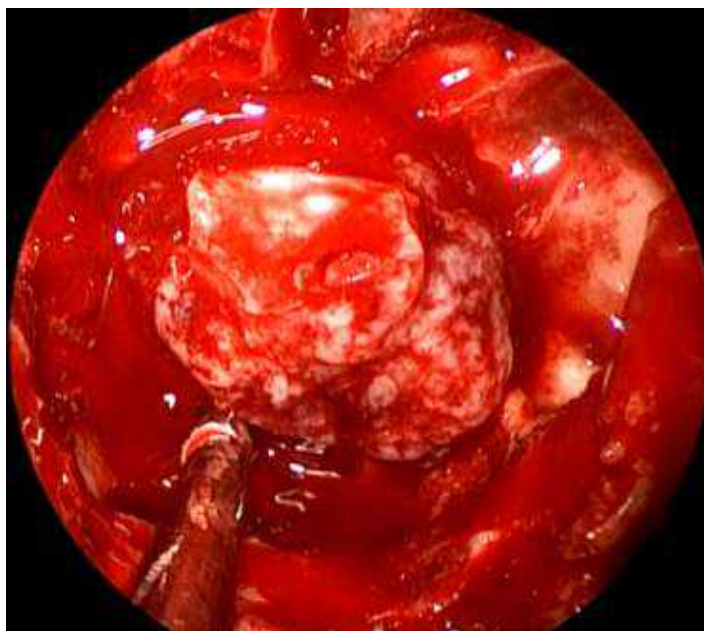


Рис. 2.11. Спостереження №149. Пацієнт К-ак, 45 років, історія хвороби № 6148. Залозиста пухлина в операційному полі

Після видалення ендо- та супраселлярної частин пухлини візуалізація печеристої частини правої ВСА була можлива з використанням 30-, 45-градусної оптики, рис. 2.12.

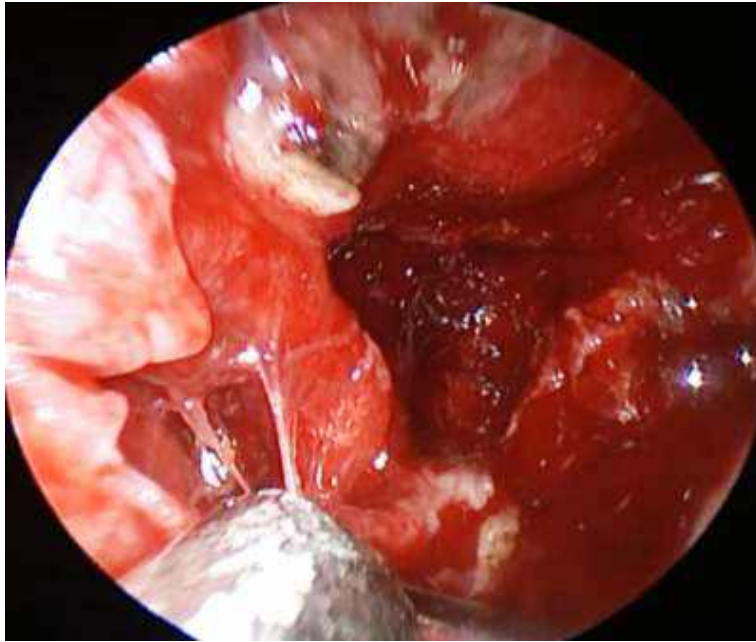


Рис. 2.12. Спостереження №149. Пацієнт К-ак, 45 років, історія хвороби № 6148. Ложе видаленої аденоми гіпофіза з візуалізацією печеристої частини правої ВСА

Видалення капсули пухлини, рис. 2.13.

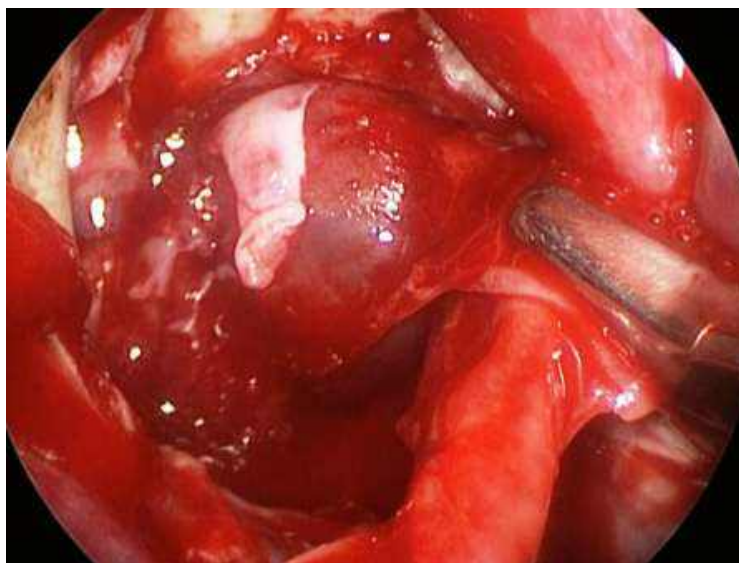


Рис. 2.13. Спостереження №149. Пацієнт К-ак, 45 років, історія хвороби № 6148. Видалення капсули пухлини

Стандартний ендоскопічний ендоназальний доступ забезпечує підхід до медіальних відділів турецького сідла. При розширенні вікна трепанації латерально, за рахунок резекції виступу ВСА, можливо візуалізувати передні та латеральні відділи клиноподібної пазухи. Проте порожнина клиноподібної пазухи та розташована в ній ВСА займають крайнє латеральне положення в операційній рані.

2.3.3. Методики ад'ювантного лікування пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

У зв'язку з відсутністю ефекту від аденомектомії, залежно від вираженості гормональних порушень і тяжкості захворювання, призначались ад'ювантні методи лікування (медикаментозне лікування, променеве лікування).

2.3.3.1. Методики медикаментозного лікування

Пацієнтам з підвищеним базальним ГР через 3–5 днів після операції було призначено медикаментозну терапію, головною метою якої було індукування зменшення пухлинної маси, інгібування її клітинної проліферації, запобігання компресії зорових нервів. Для цього застосовували дві групи препаратів: аналоги допаміну (АД) та АС. З АД використовували (бромкриптин, каберголін), з АС — (октреотид) (Додаток Б).

Застосовувалася наступна схема лікування АМ октреотидом:

1. Для оцінки чутливості та індивідуальної переносимості препарату спочатку протягом тижня призначається октреотид підшкірно по 100 мкг два рази в день.

2. При наявності позитивного ефекту і відсутності виражених побічних реакцій рекомендується прийом октреотиду в дозі 20 мг внутрішньом'язево, один раз в 28 днів протягом трьох місяців.

Подальша тактика залежить від вираженості клінічної та біохімічної ремісії:

- якщо відзначається позитивний клінічний ефект поряд із значним (до 1 нг/мл) зниженням рівня СТГ, дозу препарату знизити до 10 мг;
- якщо рівень СТГ під впливом препарату стає нижче 2,5 нг/мл, але перевищує 1 нг/мл, доза препарату залишається незмінною;
- якщо ж рівень СТГ зберігається підвищеним, доза препарату, що вводиться, збільшується до 30 мг.

Доза агоністів дофаміну підбирається індивідуально під контролем рівня СТГ. Середнє дозування бромокриптина при АМ — 2,5–15 мг/добу (приймається дробно 2–3 рази на день під час їжі), препарати каберголіну — 0,5–2,0 мг на тиждень.

2.3.3.2. Методики променевого лікування

У післяопераційному періоді, у зв'язку з рецидивами АГ, незадовільними лабораторними результатами, прогресуванням захворювання з неможливістю прийому адекватної гормоносупресивної терапії, у 25 (16,7%) випадках було проведено курс променевого лікування (Додаток Б).

Застосовували лінійний прискорювач "Trilogy", Varian (США) з стереотаксичною системою "BrainLAB", методики IMRT і Dyn. Ark. MLC, Conformal beam MLC. Всім пацієнтам до і після стереотаксичного лікування проводили МРТ з внутрішньовенним введенням парамагнітного контрастного препарату з допомогою високопольного томографа "Intera" (індукція магнітного поля 1,5 Тл) компанії Philips Medical System (Нідерланди). Лікування проводили шляхом накладення стереотаксичної рамки або маски з подальшою КТ і об'єднанням МРТ і КТ-зображень при плануванні стереотаксичної радіохірургії (СТРХ) та стереотаксичної радіотерапії (СТРТ).

Тактику лікування визначали індивідуально на підставі висновку клінічного консилиуму: нейрохірурга, радіолога, офтальмолога, отоневролога та ендокринолога. Дозу опромінення визначали з урахуванням гормональної активності, об'єму залишку пухлини, його локалізації, відношення до хіазми і зорових нервів. В залежності від розмірів і локалізації вогнища запропонована доза при СТРХ становила від 13 до 19 Гр, максимальна — від 15 до 26 Гр. СТРТ проводили в режимах стандартної променевої терапії і гіперфракціонування. При використанні стандартного режиму разова осередкова доза становила 1,8–2 Гр, сумарна вогнищева доза — 50–56 Гр; при гіперфракціонуванні — відповідно 1,1–1,2 і 54–62 Гр. У всіх пацієнтів дотримані толерантні дози опромінення критичних структур головного мозку.

2.4. Морфологічні дослідження аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Для вирішення поставлених в роботі завдань були проведені багаторівневі морфологічні дослідження зразків АГ.

Всі спостереження були верифіковані гістологічно (стандартними і спеціальними нейропатоморфологічними методиками), у ряді випадків — імуногістохімічно. Імуногістохімічне дослідження проводилося з антитілами маркера проліферації Ki-67 та розподілу рецепторів СТГ та ПРЛ. Патоморфологічна оцінка стану судин здійснювалась в гістологічних зрізах, товщиною 5–7 мкм, забарвлених гематоксілінолм і еозином, комбінованим забарвленням на еластичні волокна і колаген за ван-Гізоном. Фіброз стінки судин в кожному спостереженні встановлювався в разі його візуалізації в 50% і більше відсотках досліджених судин.

Додатково проводили морфологічне і морфометричне дослідження 70 зразків видаленої пухлини різного гістоваріанту і проліферативної активності.

Для вирішення поставлених в роботі завдань були проведені багаторівневі морфологічні дослідження біотичного матеріалу отриманого під час хірургічного лікування пацієнтів у відділенні трансфеноїдальної нейрохірургії з рентгеноопераційною Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за період 2007 – 2014 рр. Всі пацієнти проінформовані про обстеження та дали згоду на використання даних їх обстеження в дослідницьких цілях.

Гістологічне дослідження тканини АГ, отриманої при проведенні операції, виконано у відділі нейропатоморфології з застосуванням оглядових (гематоксилін-еозин, гематоксилін-пікрофуксин) та спеціальних (гематоксилін Кульчицького, імпрегнація сріблом за методикою Гоморі) методів забарвлення.

Застосовано загальноприйняті оглядові морфологічні методи забарвлення гістологічних зрізів після стандартної парафінової проводки з фіксацією матеріалу до 24 години в забуференому 4% формаліні. Дослідження проводилося після депарафінізації серійних зрізів товщиною 5–7 мкм. Мікроскопічні препарати вивчались під бінокулярними світловими мікроскопами: Primo Star (Carl Zeiss, Німеччина) та «Leica» (Leica Microsystems, Німеччина) із збільшеннями x10, x20, x40, окуляр 10x, 20x.

Імуногістохімічне дослідження (70 випадків) (панель визначалася після попереднього морфологічного аналізу) проводилось з використанням стандартного стрептовідин-біотинового пероксидазного комплексу і моноклональних антитіл в відпрацьованих робочих розведеннях. Антитіла виробництва ДАКО, Данія. Гістологічні зрізи дофарбовували гематоксиліном та заключали в бальзам.

Непрямої імуногістохімічний пероксидазний (DAB) метод виявлення Ki-67. Дана методика визначає проліферативну активність пухлинних клітин шляхом виявлення нуклеопротейну Ki-67, що задіяний в усіх фазах поділу клітини, крім G 0. Імуногістохімічні дослідження виконувалось на серійних мікротомних зрізах з парафінових блоків, з середньою площею не менше 1

см². Зрізи поміщались на небілкові адгезивні скельця вкриті полізіном (Menzel-Glaser, США). Використовували DACOE nVision+System, Peroxidase (DAB), відповідно до інструкції по використанню набору, яка додавалась до набору реактивів для забарвлення.

Депарафіновані зрізи поміщували в 3% розчин пероксида водню (PeroxidaseBlock) на 10 хвилин для блокування ендогенної пероксидази та промивались у воді та фосфатному буфері по 10 хвилин. Після цього проводили демаскування антигену шляхом кип'ятіння в 10 мМ розчині цитратного буфера (рН 6,0) в скороварці — 2–5 хвилин. Зрізи промивали у дистильованій воді та фосфатному буфері по 10 хвилин. Виявлення антигена Ki-67 проводили за допомогою мишачих анти-людських антитіл CloneMIB-1 (DACO, USA) в розведенні 1 : 50, протягом ночі при +4°C у вологій камері. Препарати промивали у фосфатному буфері. Неспецифічні мишині антигени, які прореагували, блокували HRP анти-мишиною сироваткою, шляхом обробки препаратів протягом 30 хвилин, з наступним промиванням у фосфатному буфері.

Виявлення первинних антитіл, які прореагували, проводилось непрямим імунопероксидазним методом за допомогою розчину DAB+Chromogen у буферній системі (Buffered substrate). Зрізи обробляли вказаним розчином та витримували до 15–17 хвилин, до появи забарвлення, яке порівнювалось з контрольним зразком. Усі зрізи дозабарвлювали гематоксиліном, заключали в бальзам та покривали покривними скельцями.

Імуногістохімічні реакції оцінювали за вираженістю експресії ядерних і цитоплазматичних первинних антитіл (АТ) в діапазоні забарвлення від жовтувато-коричневого до темно-коричневого. При оцінці рівнів експресії імуногістохімічних маркерів оцінювали переважну локалізацію забарвлення та розподіл імунопозитивних структур в клітині (ядро, цитоплазма, мембрана). Кількість позитивних клітин оцінювали в зонах, що містять їх максимальну кількість. Матеріал вивчали базово на малому (об'єктив 10х, окуляр 10) збільшенні мікроскопу (вивчення гістоархітектоніки тканини) в

подальшому під більшим (об'єктив 20–40х, окуляр 10), а за необхідності з використанням імерсійної системи мікроскопа (об'єктив 90х, окуляр 10х). Імуногістохімічна реакція виявлення антигена Кі-67 мала вигляд ядерної експресії.

2.5. Методи статистичного аналізу отриманих результатів

Обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів. Після розрахунку описових статистичних параметрів у кожній виборці проводили перевірку характеру розподілу ознак за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі у виборці однотипних ознак і при рівності генеральних дисперсій у порівнюваних вибірках для їхнього порівняння використали критерій Стюдента. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$. Діагностичну цінність окремих тестів оцінювали відповідно до загальноприйнятих у клінічній епідеміології критеріїв, розраховуючи значення чутливості, специфічності, прогностичності негативного й позитивного результатів тесту, відношення правдоподібності позитивного й негативного результату, загальної діагностичної цінності.

При визначенні можливості альтернативного використання різних неінвазивних методик використали кореляційний аналіз методом найменших квадратів Пірсона для ознак, розподілених нормально, і рангової кореляції Спірмена для випадків, коли розподіл ознак відрізнявся від нормального.

При оцінці взаємозв'язку між змінними шкали найменувань розраховували коефіцієнт асоціації Пірсона (r) по формулі:

$$r_A = \frac{ad - bc}{\sqrt{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}} \quad (2.1),$$

де a , b , c і d — чисельність груп перемінних, розподілених по клітинах чотириохпольної таблиці спряженості.

Для виміру кореляції між дихотомічними ознаками (x і y) у двох сполучених серіях випробувань використовували коефіцієнт кореляції знаків:

$$R_{xy} = \frac{p(xy) - p(x)p(y)}{\sqrt{p(x)p(y)(1-p(x))(1-p(y))}} \quad (2.2),$$

де $p(xy)$ — частина співпадінь однакових символів

$p(x)$ і $p(y)$ — відносна частота того ж символу, який зустрічається в кожній групі.

Для опису основних статистичних параметрів використали середньоквадратичну похибку середнього значення величини.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів дисперсійного аналізу (тест Стьюдента, ANOVA) і апостеріорних тестів. З метою виявлення відмінностей серед досліджуваних розподілів використовувався тест Тьюки на значимість різниці (Tukey's honestly significant difference test), також використовувалися критерії Шапіро-Уїлкса і Колмогорова-Смирнова, проведення перевірки рівності генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера, а також перевірку гіпотез про положення і розсіяння.

При аналізі патоморфологічних даних та порівнянні масивів цифрової інформації, одержаної методами медичної візуалізації, застосовували дискримінантний аналіз, що дозволяє вивчати відмінності між двома або більше групами (класами) об'єктів за декількома змінними одночасно. Дискримінантний аналіз застосовували для об'єктивізації виявлених відмінностей між групами.

Для виявлення залежності між вихідним рівнем СТГ та необхідність призначення ад'ювантного лікування в структурі комплексного лікування АМ застосовувався ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої.

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА АДЕНОМ ГІПОФІЗУ, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН

3.1. Особливості клініко-неврологічного симптомокомплексу та лабораторної діагностики аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Нами було обстежено 150 пацієнтів з АМ у віці від 10 до 68 років (середній вік: $39,63 \pm 3,28$ років) з тривалістю захворювання від 1 місяця до понад 20 років. Усі пацієнти були розподілені відносно важкості перебігу захворювання (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Розподіл спостережень за ступенями важкості перебігу АМ (n=150)

Ступені	Головні симптоми	Кількість спостережень	
		абс.	%
Легкий	помірні зміни зовнішнього виду, незначні або відсутність зорових розладів, відсутність ураження внутрішніх органів, помірний головний біль	68	45,3
Середній	зміни зовнішнього вигляду акромегалічного характеру, зорові порушення, сильний головний біль, компенсовані форми ураження серцево-судинної, дихальної систем та метаболічні зміни	75	50
Тяжкий	грубі зміни зовнішнього вигляду, стійкий головний біль, грубі зорові порушення, декомпенсовані форми ураження серцево-судинної, дихальної систем, грубі метаболічні порушення	7	4,7

У результаті клініко-неврологічного обстеження встановлено, що у пацієнтів були порушення з боку скелетно-м'язової, серцево-судинної, дихальної, нервової, сечостатевої систем.

З анамнезу пацієнтів виявлено, що першими симптомами були скарги на головний біль приступоподібного або постійного характеру, який відзначався в лобно-надбровно-скроневих або тім'яних ділянках, та ірадіював в очниці, потиличну ділянку та шийний відділ хребта. Головний біль, обумовлений підвищенням внутрішньочерепного тиску, супроводжувався у деяких пацієнтів запамороченням, нудотою та блювотою. Розростання кісток та м'яких тканин відбувалося поступово, непомітно для самих пацієнтів. Найвиразніші зміни при клінічному обстеженні пацієнтів відзначалися в кістках черепа, кистях рук і стопах.

У структурі симптоматики найбільш значущими для пацієнтів з АГ були антропометричні порушення, при цьому збільшення кінцівок та зміни зі збільшенням розмірів кісток лицьового черепа спостерігалися в 150 (100%) випадках, діастема виявлена в 138 (92%) випадках, прогнатизм — в 134 (89,3%), що було наслідком периостальної проліферації й осифікації. Спостерігалися також розростання кісток — остеофіти.

Значна кількість симптомів належала до неврологічних. Головний біль відзначили в 131 (87,3%) випадку, що, на нашу думку, пов'язано з підвищенням внутрішньочерепного тиску та/або компресією зростаючої аденоми діафрагми турецького сідла.

Парестезії різного ступеня вираженості були виявлені в 124 (82,7%) випадках, що є результатом здавлення нервів кістковими остеофітами або м'якими тканинами. Гіпертрофія хрящової тканини обумовлювала появу артралгії. У зв'язку з розростанням кісткової тканини в області суглобів місцями відбувалось ерозивання суглобових хрящів, що призводило до розвитку своєрідних остеоартритів. Суглобові капсули і зв'язки при цьому товщали. Гіпертрофія хрящової тканини спричиняла оніміння та втрату чутливості пальців рук (симптом карпального тунелю).

Болі в спині та суглобах викликали в 116 (77,3%) випадках обмеження і болючість рухів, що було пов'язане з гіпертрофією хрящової тканини в суглобах та приводило до обмеженої рухової здібності (рис. 3.1). Водночас виникали остеопорози (рис. 3.2).

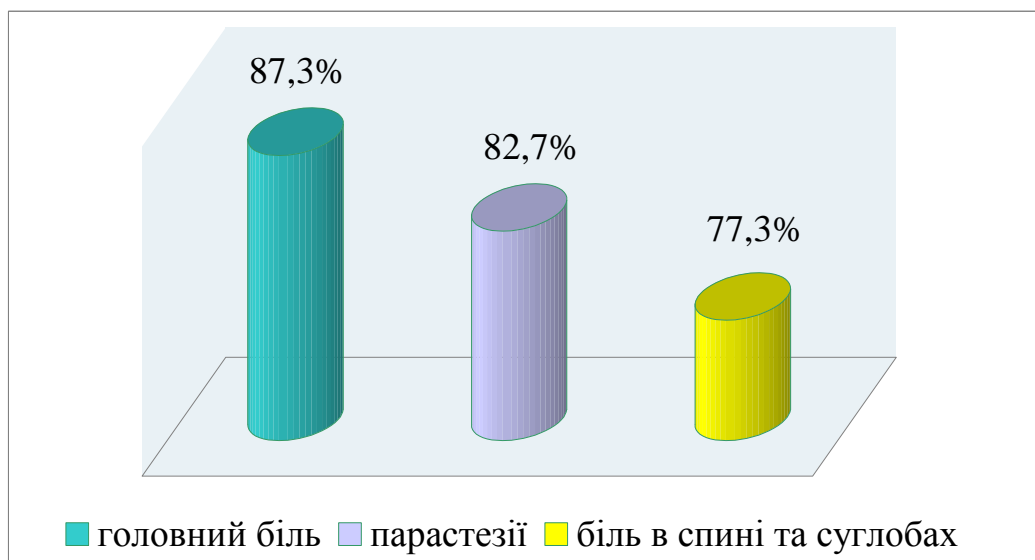


Рис. 3.1. Симптоматика порушень скелетно-м'язової системи у обстежених



Рис. 3.2. Спостереження № 115. Пацієнт Ч-ко, 39 років, історія хвороби № 6687. Остеопороз кісток кисті при АМ

Порушення в серцево-судинній системі супроводжувалися болем в ділянці серця в 43 (28,7%), підвищенням артеріального тиску — в 44 (29,3%) випадках, що, ймовірно, пов'язане із збільшенням серця в розмірах за рахунок розростання сполучної тканини і гіпертрофії м'язових волокон та виникненням склеротичних або атеросклеротичних змін судин, що призводить до розвитку недостатності кровообігу та викликають набряки обличчя і кінцівок, які зустрічалися в 113 (75,3%) випадках (рис. 3.3).

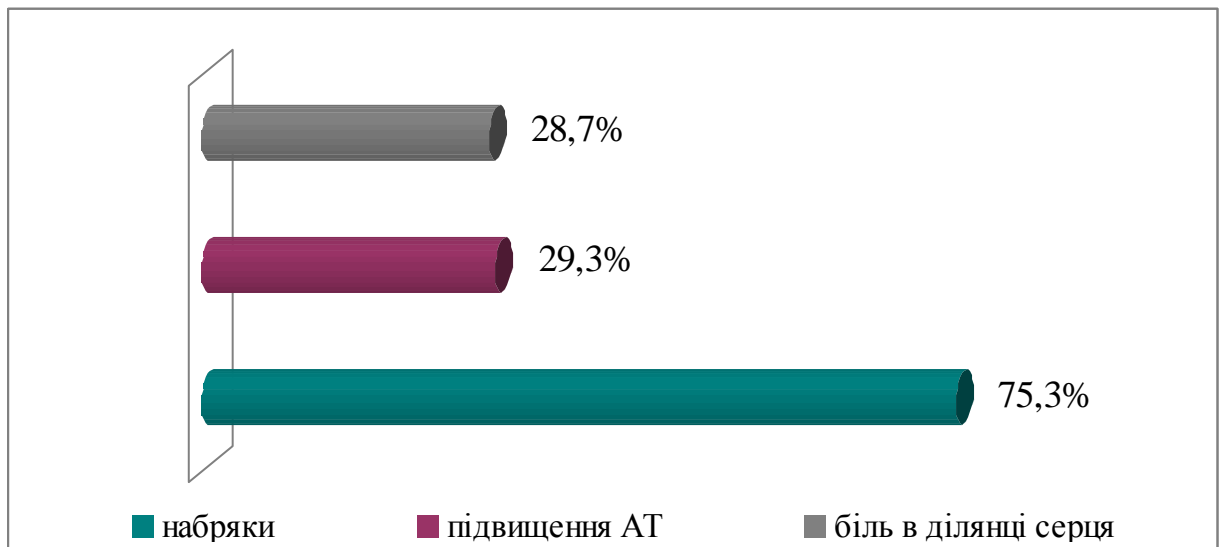


Рис. 3.3. Симптоматика порушень серцево-судинної системи у обстежених пацієнтів з АМ

Респіраторні порушення в дихальній системі виражалися появою апное — в 43 (28,7%) та задухою — в 37 (24,7%) випадках, що, очевидно, було пов'язане з гіпертрофією м'яких тканин верхніх дихальних шляхів і порушенням роботи дихального центру.

У результаті розростання хрящової тканини гортані в 124 (82,7%) випадках відбувалася зміна голосу, який ставав низьким і осиплим (рис. 3.4). Осиплість голосу була результатом здавлення поворотного горлового нерва.

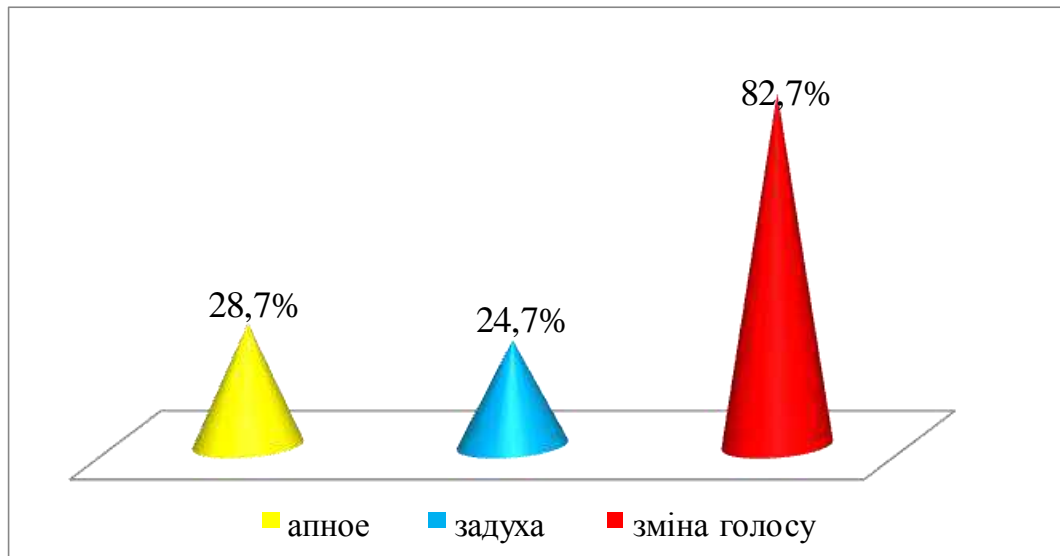


Рис. 3.4. Симптоматика порушень дихальної системи та голосу у пацієнтів із синдромом АМ

Симптоматика з боку статевої системи характеризувалася порушенням менструального циклу у 60 (60%) жінок та зниженням потенції і лібідо у 17 (34%) чоловіків (рис. 3.5).

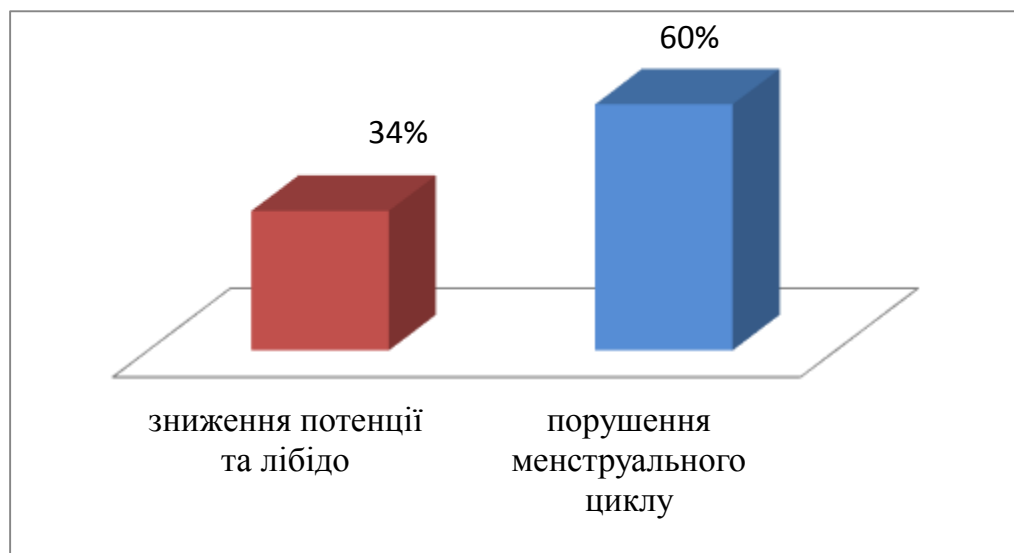


Рис. 3.5. Симптоматика порушень статевої системи у пацієнтів із синдромом АМ

З боку шкірних покривів спостерігалися зміна кольору шкіри в 29 (19,3%) випадках. Поява папілом, невусів, бородавок на шкірі спостерігалась

в 27 (18%) випадках. В обстежених осіб спостерігалися підвищені сальність шкіри 98 (65,3%) та потовиділення 102 (68%), що вказувало на збільшення кількості і розмірів потових та сальних залоз. Порушення росту волосся у вигляді гірсутизму виявлено в 44 (29,3%) випадках. Активація і гіпертрофія сальних залоз призводили до потовщення шкіри, появи глибоких складок, що більш було виражено на волосистій частині голови пацієнтів (рис. 3.6).

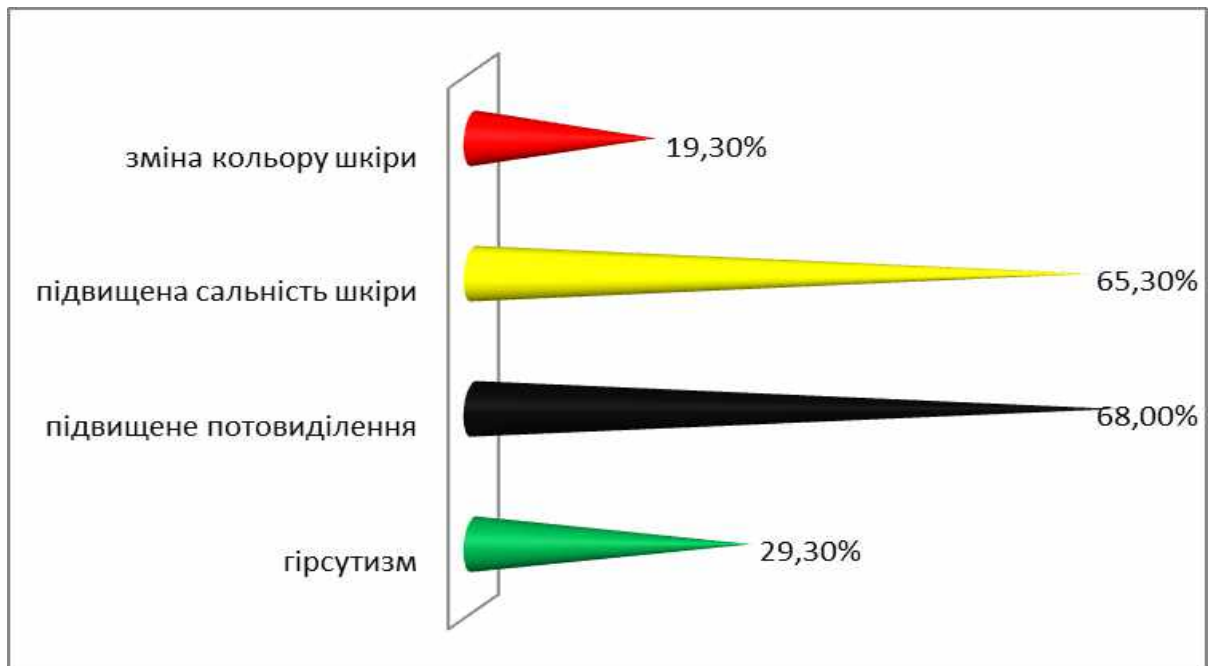


Рис. 3.6. Симптоматика порушень шкірних покривів у обстежених осіб із синдромом АМ

У переважної кількості пацієнтів були виявлені порушення зорової функції — в 89 (59,3%) випадках. До того ж, в 50 (33,3%) випадках документована ангіопатія сітківки, з них в 23 (15,3%) випадках було зниження гостроти зору різного ступеню. В окремих спостереженнях ангіопатія сітківки супроводжувалася темпоральною геміанопсією ліворуч чи бітемпоральною геміанопсією (по одному випадку). В одному спостереженні ангіопатія сітківки виникла на фоні діабету.

Ангіодистонія сітківки була діагностована в 12 (8%) випадках, з них в 5 (3,3%) випадках мало місце зниження гостроти зору.

Атрофія зорових нервів була виявлена в 20 (13,3%) випадках. З них проста часткова атрофія зорових нервів виявлена в 7 (4,7%) спостереженнях. В одному з цих випадків такі зміни супроводжувались геміанопсією. Проста атрофія зорових нервів була в 5 (3,3%) спостереженнях, з яких в 1 (0,7%) випадку — з темпоральною геміанопсією праворуч та амаврозом зліва, в 1 (0,7%) — з темпоральною геміанопсією зліва та в 1 (0,7%) — з бітемпоральною геміанопсією. Нисхідна атрофія зорових нервів була діагностована в 4 (2,7%) спостереженнях, з них в 2 (1,3%) випадках виявлена темпоральна геміанопсія ліворуч та в 1 (0,7%) — бітемпоральна геміанопсія.

Первинна атрофія двох зорових нервів, яка супроводжувалася бітемпоральною геміанопсією, зареєстрована ще в 4 (2,7%) випадках. В 1 (0,7%) випадку була виявлена первинна атрофія правого зорового нерва з темпоральною геміанопсією праворуч

Міопія обох очей зустрічалася в 4 (2,7%) спостереженнях, в 1(0,7%) з цих випадків вона була вродженою. В 1 (0,7%) випадку була виявлена зріла катаракта обох очей та ще в 1 (0,7%) — амбліопія лівого ока. Початкові явища застою на очному дні були в 1 (0,7%) випадку з порушенням окорухової функції. Офтальмологічні прояви захворювання залежали від локалізації та напрямку переважного росту пухлини.

В 28 (18,7%) випадках спостерігався цукровий діабет, з яких в 19 (12,7%) — інсулінзалежна форма та у 9 (6%) — інсуліннезалежна форма, що обумовлено патофізіологічним впливом високих рівнів СТГ.

Слід зазначити, що вираженість симптомів у клінічній картині залежала від часу появи захворювання у пацієнтів, при цьому найбільш яскраво виражена симптоматика була характерною для обстежених, які хворіли понад 5–7 років. Мікроаденоми гіпофіза характеризувалися асимптоматичним перебігом.

Результати лабораторних методів дослідження показали, що в 8 (5,3%) дослідженнях вихідні рівні ПРЛ та СТГ були в межах нормальних показників.

В 139 (92,6%) випадках виявлено підвищений рівень СТГ, в 26 (17,3%) з них також були підвищені рівні ПРЛ. В 3 (2%) випадках був підвищений рівень ПРЛ при нормальному рівні СТГ. Підвищені рівні СТГ коливалися в межах від 21 до 396 мМО/л. Рівні ПРЛ коливались у чоловіків від 30,2 до 200 нг/мл та жінок від 28,2 до 214 нг/мл.

3.2. Інструментальні методи діагностики аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Інструментальними методами вибору дослідження турецького сідла слугували рентгенографія, МРТ.

Рентгенографія черепа була проведена в 150 випадках, тобто стовідсотково, що сприяло підтвердженню та деталізації діагнозу (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Спостереження № 150. Пацієнт С-ий, 26 років, історія хвороби № 5391. Рентгенографія черепа. Збільшення турецького сідла за первинним типом

За даними рентгенографії був виявлений локальний або тотальний остеопороз стінок сідла без змін структури кісток склепіння черепа, локальне витончення відсталих стінок сідла (атрофія), нерівність ділянки

внутрішнього контуру кісткової стінки сідла, часткове або тотальне витончення передніх і задніх клиновидних відростків. В усіх 150 (100%) досліджених випадках спостерігалися типові зміни турецького сідла за первинним типом: збільшення його в розмірі, витончення або відсутність спинки (при ретроселярному поширенні), двоконтурність дна сідла, візуалізація тіні пухлини в клиноподібній пазусі (при інфраселярному рості), порозність передніх нахилених відростків (при параселярному рості).

Характерними ознаками інтраселярних пухлин на оглядовій рентгенограмі черепа були збільшення розмірів гіпофізарної ямки, асиметрія її дна, випинання вперед передньої стінки турецького сідла, відхилення назад і стоншення його спинки.

При дослідженні черепа пацієнтів у бічній проекції характерною особливістю була наявність прогнатії, яка характеризувалася збільшенням нижньої щелепи, подовженням щелепи вперед і порушенням прикусу. На передній поверхні підборіддя були додаткові кісткові розростання. Було відзначено збільшення і вистояння надбрівних дуг. Придаткові порожнини носа — лобова і клиноподібна пазухи — сильно пневматизовані. Виступи зовнішньої поверхні черепа були різко потовщені, особливо зовнішній потиличний бугор. Для всіх кісток тулуба характерно потовщення і різке виступання відростків і горбів.

Таким чином, рентгенографічне дослідження дозволило виявити, що у пацієнтів при АМ змінювалася будова турецького сідла, яка виражалася в зтоншенні стінок сідла, поглибленні дна, відсутності спинки і подовженні задніх клиновидних відростків до заду із збільшенням входу в ямку зверху.

МРТ — діагностика була проведена в 150 (100%) дослідженнях. В 50% випадків дослідження проводилося із застосуванням парамагнетичних контрастуючих засобів.

Для ілюстрації наводимо наступне спостереження:

Спостереження №150. Пацієнт С-ий, чоловік 26 років, історія хвороби № 5391, скарги на зміни зовнішнього вигляду: грубі зміни рис обличчя,

збільшення розмірів носу, губ, язика, вилицевих дуг, підборіддя, зміна прикусу, набряки на обличчі, збільшення пальців рук та ніг, збільшення об'єму грудної клітини, стійкі головні болі дифузного характеру, підвищена пітливість, високий артеріальний тиск, генералізовані епілептиформні судоми з втратою свідомості.

Вважав себе хворим з 18-річного віку, коли став відмічати інтенсивний ріст кісток лицевого черепу та скелету, за 9 років розмір взуття збільшився на 4 пункти (46 розмір), став турбувати високий артеріальний тиск. Головні болі з'явилися в 22-річному віці, та на момент звернення були стійкими та нестерпними, за місяць до звернення в інститут став відмічати генералізовані епіприступи з втратою свідомості (загалом таких було 2).

Об'єктивно: пацієнт в свідомості, без неврологічного дефіциту та менінгеальної симптоматики, пам'ять збережена. Зі сторони зорової функції: OD=1,0; OS=1,0, спостерігається гомонімна геміанопсія ліворуч, на очному дні без патології. Рентгенографія черепа — турецьке сідло збільшене у розмірах за первинним типом, спинка атрофована, дно двоконтурне (рис 3.7). За даними МРТ виявлено велетенську інвазивну АГ, яка проростає в праву ПП та викликає компресію правої підкоркової ділянки скроневої частки, розмірами 5,8x5,5x6,3 см (рис. 3.8).

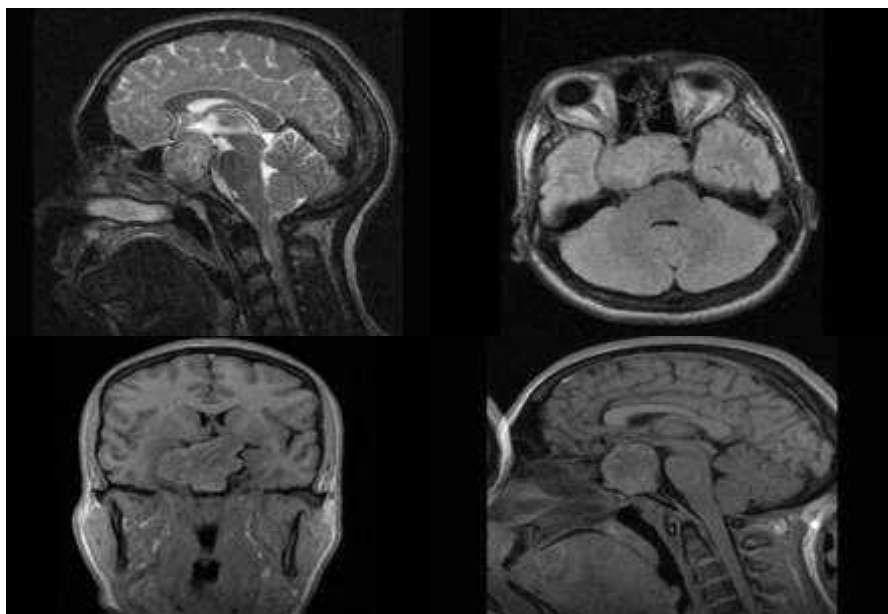


Рис. 3.8. Спостереження №150. Пацієнт С-ий, чоловік 26 років, історія хвороби № 5391. МРТ голови. Велетенська інвазивна АГ

Лабораторні дані: загально клінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові в межах вікової норми. Гормони крові: ПРЛ — 4,6 нг/мл, СТГ — 110,8 мМО/л.

Зважаючи на велетенські розміри пухлини, неможливість тотального видалення пухлини, першим етапом лікування була призначена гормонсупресивна терапія АС (октреотид 20 мг). Після проведеної біологічної проби на чутливість до препарату та відсутність алергічних реакцій — десять ін'єкцій підшкірно дозою 0,1 мг препарату, пацієнту була введена перша доза октреотиду 20 мг внутрішньом'язево. Загалом отримав 3 ін'єкції кожні 28 календарних днів. Перед кожним уколом проводився лабораторний контроль рівню СТГ. Після 3 місячного супресивного лікування терапія виявилася неефективною (СТГ — 107 мМО/л). Проведено другий етап лікування — операція (05.12.13) часткового трансфеноїдального мікрохірургічного видалення АГ з порожнини збільшеного турецького сідла, супраселлярно та частково з правої ПП. Гемостаз із застосуванням Surgicell, пластика дна турецького сідла «Тахокомб» на медичному клеї.

Післяопераційний період протікав без ускладнень, відсутній неврологічний дефіцит. Головні болі відсутні, нормалізувався артеріальний тиск. Зберігається гомонімна геміанопсія ліворуч. Дані біопсії: №1539/13 Хромофобна АГ. СТГ після операції — 90,6 мМО/л.

Спостереження №146 пацієнтка Д-ан, жінка 32 років, історія хвороби № 1103, скарги на зміну зовнішнього вигляду: грубі риси обличчя, збільшення надбровних дуг, нижньої щелепи, вилецивих кісток, носу, губ та язика, «розійшлися» зуби, збільшення пальців рук та ніг, набряки на обличчі та кінцівках; стійкі головні болі, порушення гостроти зору з дитинства, порушення менструального циклу, загальну слабкість, швидку втому, підвищену пітливість, спрагу.

Вважає себе хворою близько 5 років, коли після народження дитини вперше звернула увагу на зміну зовнішнього вигляду. Останні 8 місяців діагностовано цукровий діабет, інсулінзалежна форма. Близько 1 року

порушення менструального циклу у вигляді аменореї. Стійкі головні болі розпираючого характеру турбують досить тривалий час, на які спочатку не звертала уваги.

Об'єктивно: пацієнтка в ясній свідомості, відсутній неврологічний дефіцит та менінгеальна симптоматика. Зорова функція: OD=0,2/1,0, OS=0,2/1,0 sph (-3,0), поле зору не змінено, очне дно без патологічних змін, міопія слабкого ступеню обох очей. Рентгенографія черепа: турецьке сідло збільшене у розмірах, дно двоконтурне, спинка сідла атрофована. За даними МРТ — ендосупрараселярна з ростом в ліву ПП АГ (інвазія в ліву ПП по Кноспу IV ст.), (рис. 3.9).

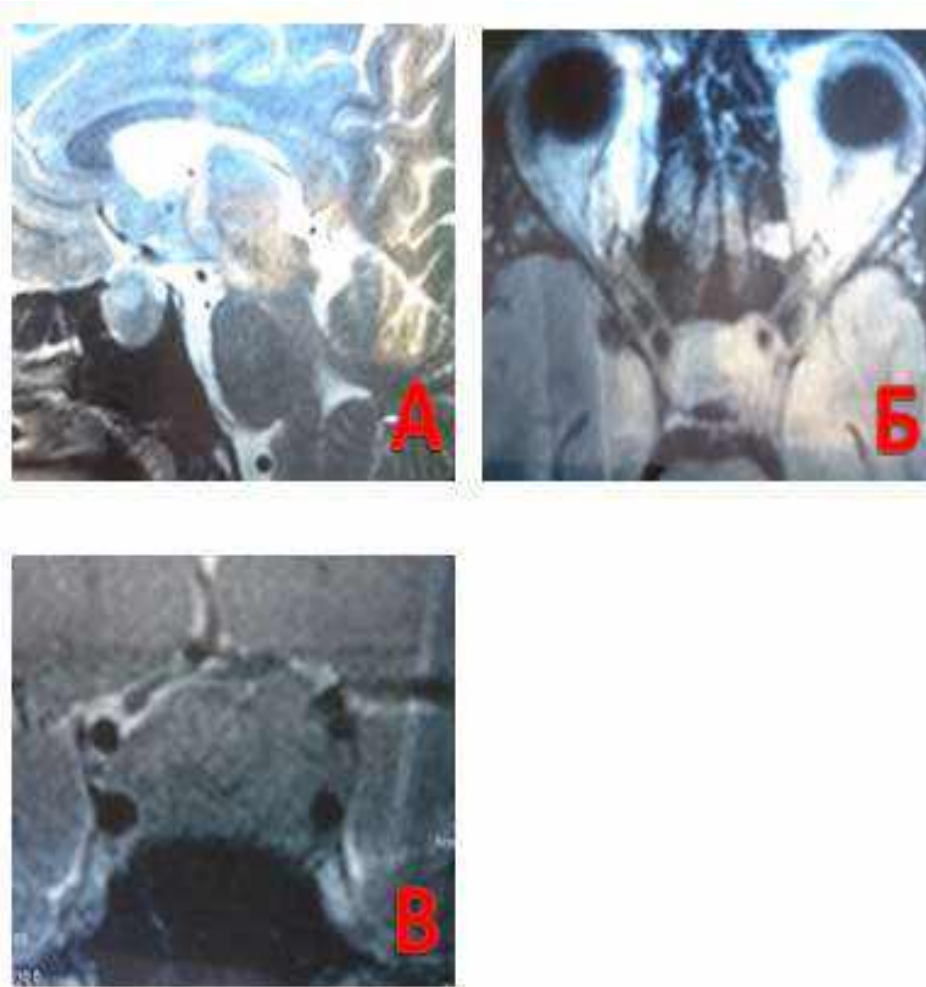


Рис. 3.9. Спостереження №146. Пацієнтка Д-ан, 32 роки, історія хвороби № 1103. МРТ. Велетенська АГ. Інвазія аденоми гіпофіза в ліву ПП, за Кноспом IV ступінь інвазії: А – бокова проекція, Б – аксіальна проекція, В – фронтальна проекція

Лабораторні дані: загальні аналізи крові та сечі в межах вікової норми, біохімічні показники крові в межах вікової норми, окрім цукру крові, яки складав 12,7 ммоль/л. Гормони крові: ПРЛ — 6 нг/мл, СТГ — 81 мМО/л.

Операція 14.03.2014 трансфеноїдальним доступом видалена АГ з порожнини збільшеного турецького сідла, супраселярно та частково параселярно з лівої ПП за допомогою мікрокюреток та аспіратору. Гемостаз – гемостатичною губкою та перекисем водню. Пластика входу до порожнини турецького сідла аутожировою тканиною на медичному клеї «Durasell. Встановлено люмбальний дренаж.

Післяопераційний період протікав відносно гладко. Головні болі регресували, відновився менструальний цикл, нормалізувалися рівні цукру крові, відсутні набряки на кінцівках, зменшилася пітливість шкіри. Дані біопсії: № 2871/14 АГ хромофобного типу. СТГ після операції 17,3 мМО/л.

Спостереження № 97 пацієнтка С-оя, жінка 26 років, історія хвороби № 4085, скарги на зміну зовнішнього вигляду: зміни рис обличчя, збільшення розмірів носу, губ, язика, вилицевих дуг, підборіддя, зміна прикусу, набряки на обличчі та кінцівках, збільшення пальців рук та ніг, збільшення об'єму грудної клітини, головні болі дифузного характеру приступоподібні, підвищена пітливість, порушення менструального циклу у вигляді дисменореї, зоровий дискомфорт.

Вважає себе хворою близько останніх 2-х років, коли стала відмічати зміну зовнішнього вигляду, збільшився розмір взуття на 1 пункт, перестала носити обручку, оскільки не могла надіти останню, з'явилися набряки на обличчі та кінцівках, збільшилася нижня щелепа. Порушення менструального циклу (дисмерея) з 14-річного віку. Дифузні головні болі приступоподібного характеру турбують близько 8 років.

Об'єктивно: пацієнтка в свідомості, без неврологічного дефіциту та менингеальної симптоматики, пам'ять збережена. Зі сторони зорової функції: OD=1,0; OS=1,0, поле зору не змінено, на очному дні без патології. Рентгенографія черепа — турецьке сідло збільшене у розмірах за первинним

типом, стінка атрофована. За даними МРТ виявлено ендосупрапараселярну інвазивну АГ, яка проростає в праву ПП та поширюється в праву скронево-медіанну ділянку, розмірами близько 5,0х3,5х3,0 см (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Спостереження № 97. Пацієнтка С-оя, 26 років, історія хвороби № 4085. МРТ. Ендосупрапараселярна інвазивна аденома гіпофіза з ростом в скронево-медіанну ділянку праворуч, розмірами близько 50х35х30 мм, Права ПП не візуалізується оскільки тотально вповнена АГ: А – аксіальна проекція, Б – бокова проекція

Лабораторні дані: загальний та біохімічний аналізи крові та загальний аналіз сечі в межах вікової норми, цукор крові в межах вікової норми. Гормони крові: ПРЛ — 22 нг/мл, СТГ — 115 мМО/л.

Операція 26.07.2011 трансфеноїдальним доступом видалена АГ з порожнини збільшеного турецького сідла, супраселярно та частково параселярно з правої ПП за допомогою мікрокюреток та аспіратору. Гемостаз – гемостатичною губкою та перекисем водню. Пластика входу до порожнини турецького сідла аутожировою тканиною на медичному клеї «Durasell». Було виконано часткове видалення аденоми гіпофіза (рис. 3.11).



Рис. 3.11. Спостереження № 97. Пацієнтка С-оя, 26 років, історія хвороби № 4085. МРТ. Стан п/о часткового видалення інвазивної АГ з порожнини збільшеного турецького сідла, супраселлярно та частково з правої ПП. А – аксіальна проекція, Б – бокова проекція

Післяопераційний період протікав відносно гладко. Головні болі частково зменшилися, стабілізувався менструальний цикл, зменшилися набряки на обличчі та кінцівках, зменшилася пітливість шкіри. Дані біопсії: № 827/11 АГ хромофобного типу. Після операції: СТГ 109 мМО/л, Пролактин 10,2 нг/мл.

Дані дослідження МРТ дозволили визначити локалізацію АГ. В 5 (3,3%) випадках була виявлена велетенська аденома.

Ендопараселлярне розташування АГ було виявлено в 14 (9,3%) випадках, серед яких в 2 (1,3%) був продовжений ріст пухлини.

В 58 (38,7%) випадках була виявлена ендосупраселлярна локалізація пухлини, з них в 2 (1,3%) визначена кістозна форма, ще в 2 (1,4%) випадках АГ супроводжувалася гіпофізарною апоплексією та геморагічною кістою.

В 32 (21,3%) випадках була виявлена ендосупрапараселярна локалізація АГ, з них з кістозною формою в 2 (1,3%) та інвазивною формою в 4 (2,7%) випадках. В 1 (0,7%) випадку АГ супроводжувалася гіпофізарною апоплексією.

Ендоселярна АГ визначена в 18 (12%) дослідженнях, ендоінфраселярна АГ в 7 (4,7%), ендосупраінфрапараселярна — в 7 (4,7%) дослідженнях. АГ в 3 (2%) дослідженнях характеризувалася ендоінфрапараселярним розташуванням. Мікроаденома гіпофіза спостережена в 4 (2,7%) дослідженнях.

1 (0,7%) випадок локалізації АГ ендосупраінфраселярно.

В 1 (0,7%) випадку виявлено ендоінфрасупраретропараселярне розташування АГ з поширенням в праву підкорково-скроневу ділянку.

Топографо-анатомічні варіанти АГ у проведених дослідженнях представлені на рис. 3.12.

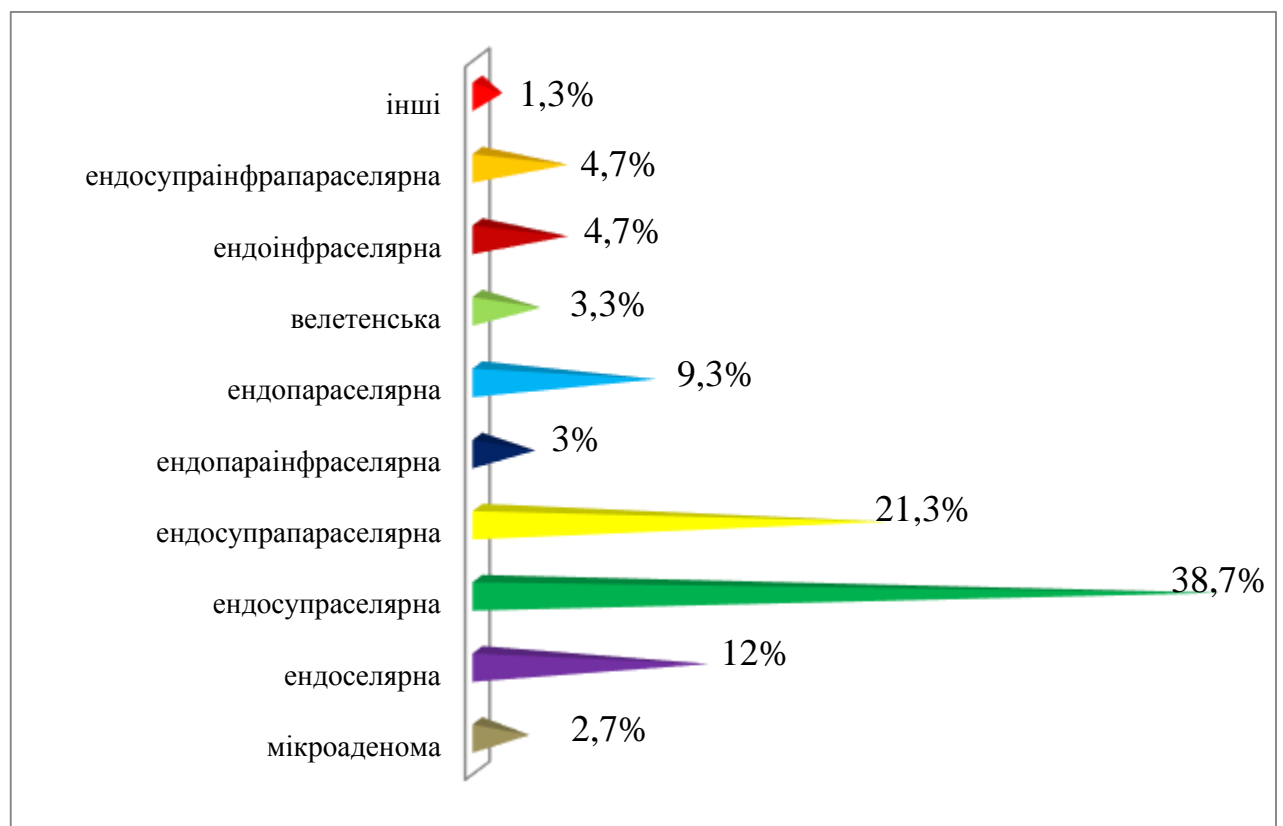


Рис. 3.12. Топографо-анатомічні варіанти АГ в проведених дослідженнях

У деяких випадках при обстеженні МРТ відзначали звапніння і окостеніння міжкліновидних зв'язок, часткове в місцях прикріплення твердої мозкової оболонки з окостенінням всієї діафрагми сідла.

За даними МРТ голови діагностовано поширення пухлини в печеристу/ті пазуху/и. Отримані результати показали, що спостерігалася наступна інвазія в прилягаючі структури:

- В 1 ПП — 52 (34,7%) випадках
- В 2 ПП — 16 (10,7%) випадках
- В клиновидну пазуху — 4 (2,7%) випадках
- В діафрагму турецького сідла — 3 (2%) випадках

За класифікацією Е. Кноспу (1993 р.) для оцінки ступіню інвазії та проведення диференціювання клінічного діагнозу АГ з синдромом АМ виявлено наступний розподіл ступенів:

- 0–I ступінь інвазії — 39 (26%) випадків
- II ступінь інвазії — 25 (16,7%) випадків
- III ступінь інвазії — 6 (4%) випадків
- IV ступінь інвазії — 5 (3,3%) випадків.

Слід зазначити, що мікроаденома гіпофіза при візуалізації МРТ за відсутності крововиливу або наявності кісти, була ізоденсивна, невидима або контрастувалася повільно.

МРТ забезпечують об'єктивну візуалізацію та аналіз патологічних процесів в проекції турецького сідла, при цьому фронтальна проекція є оптимальною. Найкраще параселярне поширення АГ з інвазією у ПП візуалізувалося на МРТ-знімках. Під час нейрорадіологічних досліджень селярної та параселярної області дані МРТ допомогли не лише верифікувати діагноз, а також вивчити особливості патологічної анатомії при інвазивному рості АГ. МР-дослідження з в/в контрастуванням дозволило віддиференціювати на знімках нормальну тканину гіпофіза від пухлини та детально дослідити екстра- та параселярне поширення аденом.

Таким чином, інструментальні дослідження дали змогу оцінити у пацієнтів зміни турецького сідла і встановити тип будови клиноподібної пазухи, виявити найбільш точні розміри пухлини, її поширення по відношенню до серединних структур мозку, ступінь інвазії в прилягаючі структури та ступінь поширення пухлини в супра-, ретро- та параселярні відділи головного мозку. Це сприяло плануванню оптимального виду втручання, радикальності видалення пухлини та прогнозуванню подальших методів ад'ювантного лікування.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН

4.1. Покази та протипокази до хірургічного лікування пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Основними показами до хірургічного втручання з приводу АГ, що секретують СТГ була класична тріада: 1) клінічні ознаки прогресуючої АМ; 2) лабораторні ознаки — підвищення рівня СТГ, СТГ+ПРЛ, ІФР-I; 3) ознаки пухлини, підтвержені інструментальними методами — МРТ.

За такими показами та наявністю повної тріади первинне оперативне втручання було проведено в 143 (95,3%) випадках. В 7 (4,7%) випадках тріада була неповною та спостерігався нормальний рівень СТГ, однак наявність високого рівня ІФР-I, клінічні прояви прогресуючої АМ та наявність пухлини по даним МРТ було абсолютним показом до хірургічного втручання (рис. 4.1). Показами до повторного втручання була, найчастіше, «неповна тріада».

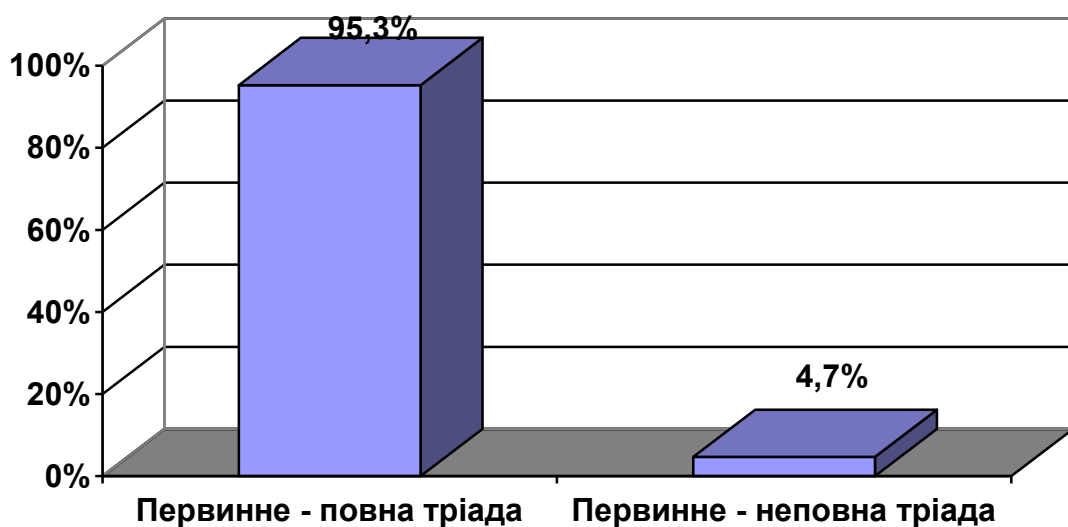


Рис. 4.1. Кількість хірургічних втручань за наявності повної та неповної тріади симптомокомплексу АГ, що секретують СТГ

В 128 (85,3%) випадках операції проведені в перші 3 дні з моменту госпіталізації. В 22 (14,7%) випадках хірургічне лікування було відтерміноване від 2 тижнів до 3 місяців, що було пов'язано з наявністю у пацієнтів соматичної патології (рис. 4.2.).

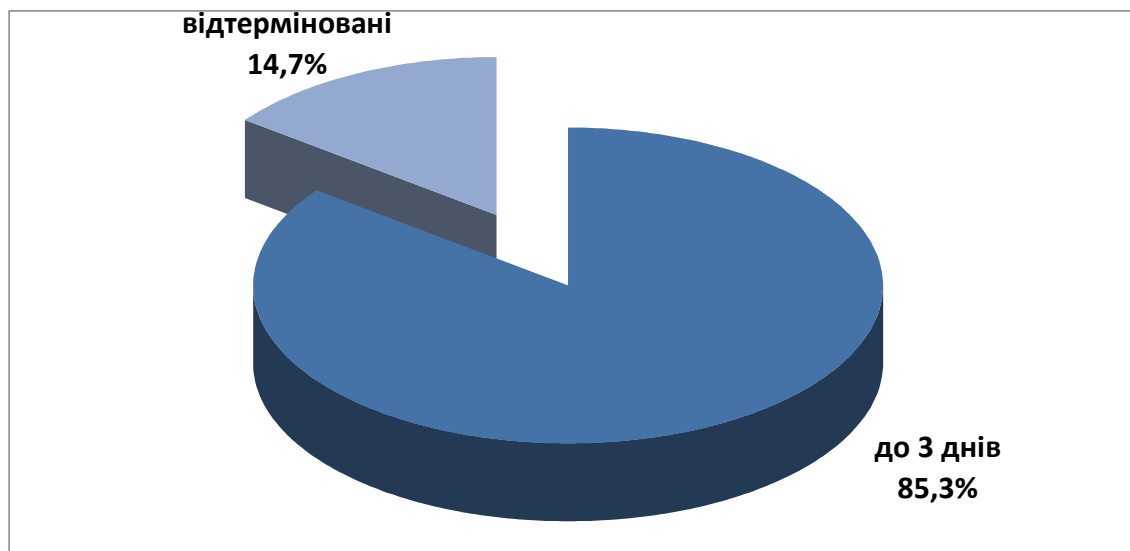


Рис. 4.2. Розподіл спостережень за термінами хірургічного втручання.

Супутня патологія, що потребувала призначення додаткового лікування була представлена артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, порушенням ритму серця, цукровим діабетом, табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл супутньої патології при АГ, що секретують СТГ

Супутня патологія	Кількість спостережень	
	абс.	%
Артеріальна гіпертензія	18	12
Ішемічна хвороба серця	7	4,7
Порушення ритму серця	3	2
Цукровий діабет	22	14,7

В 44 (29,3%) випадках пацієнти були оперовані на фоні артеріальної гіпертензії (АрГ), в 113 (75,3%) — на тлі гострої або хронічної серцевої недостатності (ХСН), в 17 (11,3%) — за наявності ознак ішемічної хвороби серця (ІХС), в 3 (2%) випадках — з верифікованими порушеннями ритму серця, в 22 (14,7%) випадках — на тлі цукрового діабету (ЦД), що потребувало медикаментозної корекції.

Причини відстрочення хірургічного втручання в зв'язку із соматичною патологією наведені на рис. 4.3.

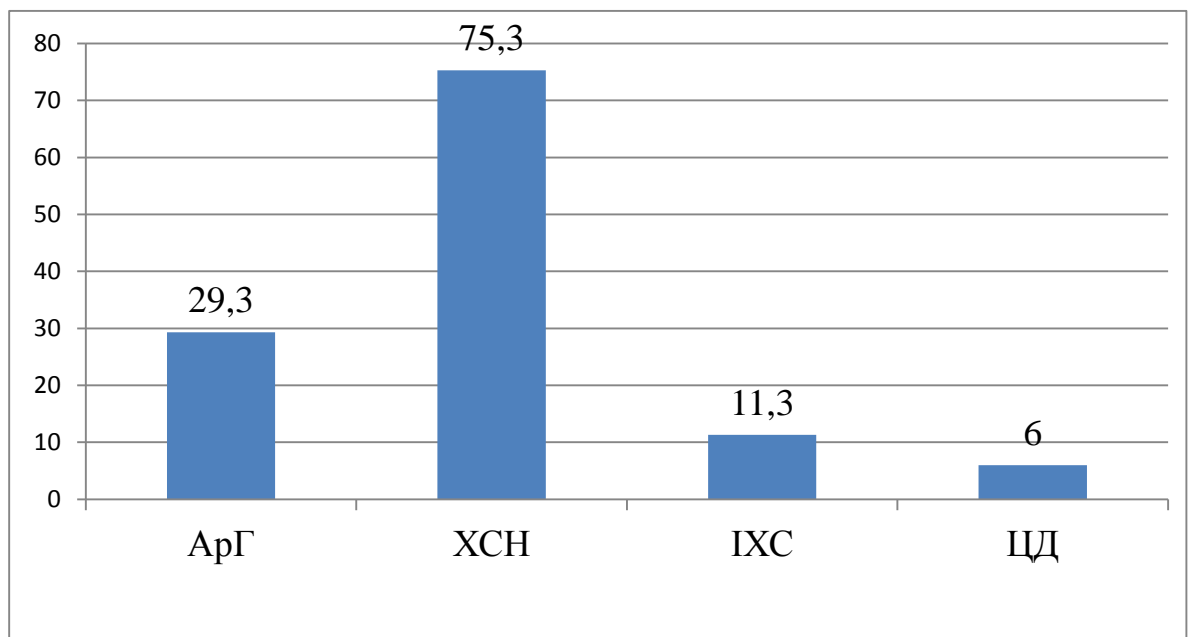


Рис. 4.3. Причини відстрочення хірургічного втручання

В 4 (2,7%) випадках з 15 відстрочення більш ніж на 3 дні було пов'язано з нерегульованою артеріальною гіпертензією, в 2 — в зв'язку з наявністю ішемічних ознак на електрокардіограмі та в 9 (6%) випадках операцію було відкладено терміном на 2 тижні з метою компенсації рівня цукру крові та його відсутності в сечі.

Враховуючи різну клінічну симптоматику соматичної патології пацієнтів, підготовка до оперативного втручання також різнилася. Більшість пацієнтів поступали вже з призначеними схемами терапії, однак, у випадках, що потребували відкладення, вони не були ефективними. З метою корекції

артеріального тиску в стаціонарі до операції додатково призначалися салуретики, бета-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. З метою лікування ішемічних змін електрокардіографії — короткодійні нітрати, клопідогрель, бета-блокатори та статини, за наявності порушень ритму — бета-блокатори або аміодарон.

У пацієнтів з цукровим діабетом проводився перехід на препарати інсуліну або корекція дози. Проводився контроль водно-електролітного балансу. Пацієнтам зі зниженою толерантністю до глюкози та цукровим діабетом виконувався добовий контроль глюкози крові. В суб- та декомпенсованих стадіях (глюкозурія та кетонурія) отримували дезітоксикаційну терапію.

Після компенсації стану ці пацієнти також були прооперовані.

Протипоказами для хірургічного лікування можна вважати наявність грубої соматичної патології в декомпенсованому стані [Наказ МОЗ України №317 від 13.06.2008 р. Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги пацієнтам з АГ] [123], серед яких: декомпенсовані форми цукрового діабету, особливо інсулінзалежного; гострий та підгострий період інфаркту міокарду на фоні гіпертонічної хвороби III ступеню з кризовим перебігом; гостра ниркова недостатність; запальні гнійні процеси та інфекційні захворювання в ділянках проведення хірургічного втручання в стадії загострення (оболонки мозку, коносові пазухи, порожнини носоглотки, легенів); критичні захворювання системи крові.

4.2. Найближчі результати хірургічного лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

В нашому дослідженні летальних випадків в післяопераційному періоді не було. Післяопераційна летальність складає 0%. Найближчі результати хірургічного лікування АГ, що секретують СТГ, оцінювалися на 3–5 добу після операції та на момент виписки зі стаціонару. Одразу після операції

оцінювали загальний стан пацієнта, необхідність медикаментозної корекції соматичної патології пов'язаної з АМ, проведення гормонсупресивної терапії.

Одним із основних показників ефективності хірургічного лікування являється нормалізація базального рівня СТГ та у випадках соматомаотропіном — також рівня ПРЛ. Рівень СТГ та ПРЛ в крові визначали на 3–5 добу після оперативного втручання. При цьому було виявлено, що підвищені рівні СТГ нормалізувалися в 82 (72,6%) випадках із 113 з первинно підвищеним рівнем цього гормону, в усіх випадках з нормальним рівнем СТГ до операції цей показник практично не змінювався.

Залежно від вихідного розміру АГ, що продукують СТГ, у післяопераційному періоді отримано різну клінічну ефективність відносно зниження рівня СТГ, табл. 4.2.

Зокрема, при мікроаденомах клінічна ефективність становила 100%, проти 74% при аденомах 1,0–5,0 см та 25% при гігантських аденомах.

Отримана лінійна залежність підтверджується критерієм χ^2 за Мантелем-Хенцелем та $p < 0,01$.

Таблиця 4.2

Частота нормалізації рівня СТГ в післяопераційному періоді залежно від розмірів аденоми до хірургічного втручання

Рівень впливу розміру аденоми	Число пацієнтів з нормалізацією рівня СТГ після лікування	Число пацієнтів з підвищеним рівнем СТГ після лікування	Всього випадків	%
до 1 см	4	0	4	100
1–5 см	77	27	104	74
більше 5 см	1	4	5	20
Всього	82	31	113	

Окрім того, очікувана частота нормалізації рівня СТГ в післяопераційному періоді залежить від тривалості захворювання, табл. 4.3, з

найвищими значеннями при тривалості анамнезу до 10 років (3,79), найменшими — при анамнезі більше 20 років (0,0).

Таблиця 4.3

**Вірогідність нормалізації рівня СТГ в післяопераційному періоді
залежно від тривалості захворювання**

Ступінь впливу тривалості захворювання	Число пацієнтів з нормалізацією рівня СТГ після лікування	Число пацієнтів з підвищеним рівнем СТГ після лікування	Всього випадків	Очікувані частоти
до 10 років	53	14	67	3,79
10–15 років	17	7	24	2,43
15–20 років	12	8	20	1,5
20 років	0	2	2	0,0
Всього	82	31	113	

Рівень очікуваних частот підтверджується показниками відношення шансів та вірогідною залежністю для лінійного тренду «тривалість анамнезу-рівень СТГ в післяопераційному періоді» (критерій χ^2 за Мантелем-Хенцелем 6,71, $p < 0,01$ табл.4.4).

Таблиця 4.4

**Очікувані частоти та шанси нормалізації рівня СТГ в
післяопераційному періоді залежно від тривалості захворювання**

Ступінь впливу тривалості захворювання	Очікувані частоти	Відношення шансів
до 10 років	3,79	1,0
10–15 років	2,43	0,64
15–20 років	1,5	0,40
20 років	0,0	0,0

Не встановлено вірогідної різниці відносної ефективності та відношення шансів нормалізації рівня СТГ при мікрохірургічному та ендоскопічному методах, проте дещо більшу абсолютну ефективність з різницею в 6% для мікрохірургічної техніки видалення АГ, що секретують СТГ табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Частота нормалізації рівня СТГ в післяопераційному періоді залежно від методу хірургічного лікування

Тип втручання	Абсолютна ефективність, %	Відносна ефективність	Відношення шансів
Мікрохірургічне втручання n=98	73	1,10 [0,76–1,61]	1,38 [0,43–4,44]
Ендоскопічне втручання n=15	67		

В 14 (9,3%) випадках у пацієнтів з ізольованим підвищенням вихідних рівнів СТГ після операції ці показники не лише не знижувалися, а, навпаки, зростали. Ще в 2 (1,4%) випадках рівень СТГ залишався без змін. З 26 випадків з підвищеними рівнями СТГ та ПРЛ у досліджених пацієнтів в 14 (53,8%) випадках обидва показники знизилися до норми, в 6 (23,1%) нормалізувався лише рівень ПРЛ, в 1 (3,8%) — тільки рівень СТГ і в 5 (19,2%) спостерігалась тенденція до зниження цих показників без їх нормалізації. Із 3 випадків з ізольованим підвищенням рівня ПРЛ, в післяопераційному періоді цей показник нормалізувався в 2 (66,7%) випадках, в 1 (33,3%) випадку спостерігалась тенденція до зниження.

Динаміка клінічних проявів АГ, що секретують СТГ в ранньому післяопераційному періоді представлена в табл. 4.6.

**Розподіл спостережень за регресом клінічних проявів захворювання в
ранньому післяопераційному періоді у хворих на АГ з АМ.**

Клінічні прояви	Кількість спостережень	
	абс.	%
Зменшення головного болю	122	93,1
Зменшення парестезій	120	96,8
Зменшення болю в спині та суглобах	94	81
Зменшення набряків на обличчі та кінцівках	113	100
Зниження потовиділення	87	85,3
Зниження сальності шкіри	74	75,5
Регрес болю в ділянці серця	23	53,5
Зменшення загальної слабкості	141	94
Зниження артеріального тиску	23	52,3
Зниження рівня цукру крові	8	28,6
Покращення гостроти зору	21	23,6

Домінуючим симптомом при АМ являється головний біль. Після трансфеноїдальних втручань в післяопераційному періоді зменшення головного болю або зміна його характеру з тенденцією до зменшення спостерігалось в 122 (93,1%) випадках тільки на 2–3 день після видалення носових турунд. Це пов'язано з травматизацією носової перетинки та слизової носу та подразненням останньої марлевими турундами, оскільки вище вказана ділянка являється високою рефлексогенною зоною.

Відновлення гостроти зору оцінювалося на момент виписки пацієнтів зі стаціонару. При цьому було виявлено, що покращення зорової функції спостерігалось лише у частини пацієнтів, які мали ангіодистонію та ангіопатію сітківки — 3 (60%) та 18 (78,3%) випадків відповідно. Відсутність покращення гостроти зору в решті випадків була пов'язана з органічними змінами, які викликали ці порушення.

Набряки на обличчі та кінцівках на момент виписки зі стаціонару зменшувалися в 76,1% випадків, що пов'язано із зменшенням

несприятливого впливу СТГ на організм людини. В 120 (96,8%) випадках зникали парестезії на фоні зниження рівня СТГ та покращення мікроциркуляції в кінцівках. Зниження больових відчуттів в спині та суглобах відмічено в 94 (81%) випадках на момент виписки, що також пов'язано зі зменшенням впливу СТГ при його нормалізації. В 23 випадках зменшення болю в ділянці серця та зниження рівня артеріального тиску на момент виписки складало відповідно — 53,5% та 52,3%.

Зміни шкіри у вигляді підвищеної сальності та потовиділення (жирна себорея) регресувала в 74 (75,5%) та 87 (85,3%) випадках відповідно.

В ранньому післяопераційному періоді в 8 (28,6%) випадках нормалізувався рівень глюкози крові, та зникали прояви цукрового діабету.

Проводився аналіз післяопераційних ускладнень, до яких можна включити гормональні та неврологічні порушення. Серед гормональних порушень слід відзначити розвиток в ранньому післяопераційному періоді нецукрового діабету та ознак гіпопітуїтарного синдрому — 5 (3,3%) та 13 (8,7%) випадків відповідно, що пов'язано з радикальністю оперативного втручання — часткового видалення передньої долі гіпофіза. Для корекції цих станів призначалася стероїдна терапія. Неврологічні порушення — в 10 (6,7%) випадках розвинулася назальна лікворея, яка в переважній більшості випадків лікувалася консервативним шляхом з призначенням сечогінних препаратів, препаратів, що знижують ліквороутворення та антибактеріальною терапією, при цьому в усіх випадках встановлювали люмбальний дренаж з метою зниження внутрішньочерепного тиску. В 8 випадках на фоні консервативної терапії регресували явища назальної ліквореї, в 2 випадках проведено повторне втручання з метою додаткової пластики лікворної свищу із застосуванням аутожирової тканини та медичного клею. Септичних ускладнень в наших спостереженнях не було, що обумовлено адекватною післяопераційною антибактеріальною терапією та нетривалим знаходженням пацієнта в стаціонарі (до 10 діб).

4.3. Віддалені результати хірургічного лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Результати лікування у віддалені терміни оцінювалися через 6, 12 місяців після первинного хірургічного лікування в 135 (90%) випадках, через 24 та 36 місяців в 107 (71,3%) випадках та більше 36 місяців — 65 (43,3%) випадках. В оцінку входило визначення рівнів СТГ та ПРЛ, контрольні МРТ голови, клініко-неврологічні показники, після чого вирішувалося питання щодо необхідності подальшої медикаментозної терапії та/або проведення променевої терапії. Нажаль, не всі пацієнти вчасно з'являлися на контрольні огляди, особливо в останні роки. Середній катамнез склав 3,2 роки.

Ступінь радикальності виконаних операцій оцінювалася на основі шкали, запропонованої [124]:

1. Тотальне видалення — немає залишків пухлини при контрольній МРТ, проведеної в найближчому післяопераційному періоді.
2. Субтотальне видалення — залишкова пухлина, була менше 20% вихідного розміру.
3. Часткове видалення — залишкова пухлина складає від 20 до 50% вихідного розміру.
4. Біопсія — частина пухлини, що залишилася, є більшою 50% вихідного розміру.

З рис. 4.4 видно, що радикальна резекція з тотальним видаленням пухлини становила 118 (78,7%) випадків, нерадикальні втручання склали 32 (21,3%) випадки, з них субтотальні — 24 (16%) випадки, часткові — 6 (4%) випадків та біопсія — 2 (1,3%) випадки.

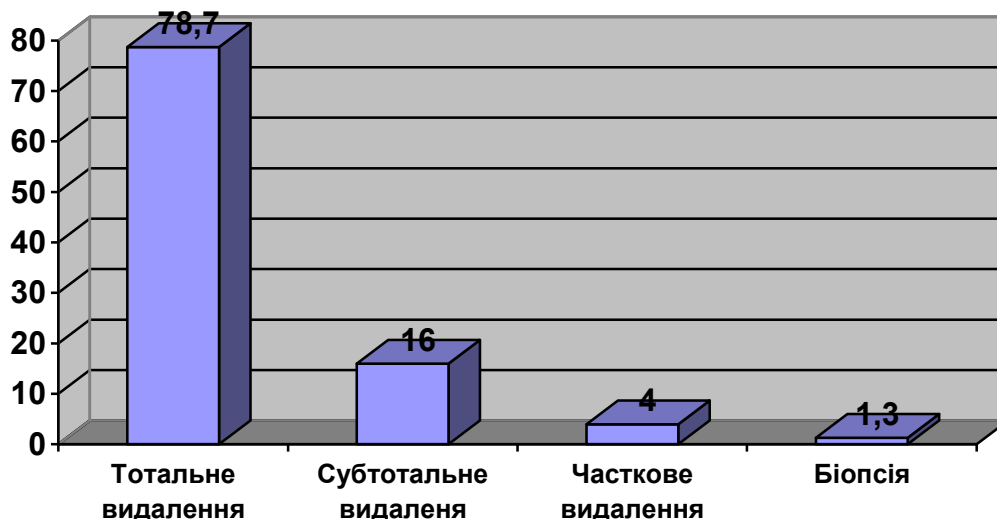


Рис. 4.4. Розподіл досліджень за радикальністю видалення АГ, що секретують СТГ

Залежно від типу хірургічного втручання більша кількість радикальних операцій досягнута при ендоскопічному доступі, табл. 4.7. Як бачимо, при ендоскопічній операції видалення АГ, що секретують СТГ, відносна ефективність щодо радикальності видалення була більшою на 16%, досягнуто вірогідний показник відносної ефективності 1,21 [1,01–1,43].

Таблиця 4.7

Абсолютна та відносна клінічна ефективність видалення АГ залежно від техніки хірургічного втручання

Тип втручання	Абсолютна ефективність, %	Відносна ефективність	Відношення шансів
Ендоскопічне втручання n=15	93%	1,21 [1,01–1,43]	3,88 [0,49–30,9]
Мікрохірургічне втручання n=135	77%		

При цьому, доведено, що чим радикальніше видалена пухлина (незалежно від хірургічного доступу), тим вірогідно кращими будуть результати лікування, віддалений прогноз та відновлення працездатності.

Повна КЛР була досягнута у 102 (75,6%) випадках, у яких рівень СТГ був нижче 20 мМО/л. В 11 (8,1%) випадках зберігався гіпопітуїтарний синдром, що потребувало постійної замісної терапії. В 8 (5,9%) випадках настала інвалідність у зв'язку зі стійкими гормональними порушеннями, в 3 (2,2%) — за рахунок стійких зорових порушень.

В 66 (48,9%) випадках було призначено гормонсупресивну терапію (про що буде написано нижче).

Радіологічне лікування було проведено в 25 (18,5%) випадках (буде написано в розділі ад'ювантної терапії).

Виходячи з вище наведеного, слід відмітити, що основним методом лікування АГ, що секретують СТГ, є хірургічний метод лікування. Для досягнення стійкої КЛР необхідно проведення хірургічного втручання з максимальним радикальним видаленням АГ, що секретує СТГ з капсулою пухлини. У випадках ендокapsулярного видалення — досягнути стійкої КЛР неможливо.

Майже в половині наших спостережень соматотропіном та соматомаммотропіном — це інвазивні пухлини, які поширюються за межі збільшеного турецького сідла, вростають в навколишні структури (діафрагму турецького сідла, ПП та клиновидну пазуху), що унеможлиблює радикальне видалення, і диктує необхідність проведення комплексного лікування.

Рівень СТГ в післяопераційному періоді корелює з радикальністю видалення АГ. При відсутності клінічних змін та нормалізації рівнів гормонів (СТГ та ПРЛ) необхідно вирішувати питання про призначення ад'ювантної терапії. Нормалізація рівнів гормонів в ранньому післяопераційному періоді є сприятливою прогностичною ознакою стійкої КЛР.

4.4. Аналіз інтраопераційних ускладнень

Особливості видалення АГ залежали лише від розмірів та розташування, проте методологія була єдиною як при мікрохірургічному, так і ендоскопічному доступах. З цією метою було виділено 3 групи пухлин.

До першої групи (група 1) включені аденоми, що класифіковані як мікроаденоми. Ці пухлини виявлялися між трабекулами нормального гіпофіза та були представлені залозистими новоутвореннями білесувато-сірого кольору розмірами до 10 мм. Після розтину твердої мозкової оболонки проводилися вертикальні розрізи тканини гіпофіза скальпелем окремо від власної капсули гіпофіза. Диссекція виконувалася лопаткою до виявлення пухлини. Пухлини видалялися за допомогою мікрокюретки та мікробіоптера. Під час оперативного втручання проводилось також хірургічне дослідження пухлини. Встановлено, що для даного виду АГ переважає нижня локалізація пухлини, рис. 4.5.

Як бачимо, нижній варіант локалізації мікроаденом виявлений у 3 (75%) випадках проти 1 (25%) варіанту задньої локалізації АГ.

Ендоскопічне видалення цього виду пухлини проведено в 2 випадках.

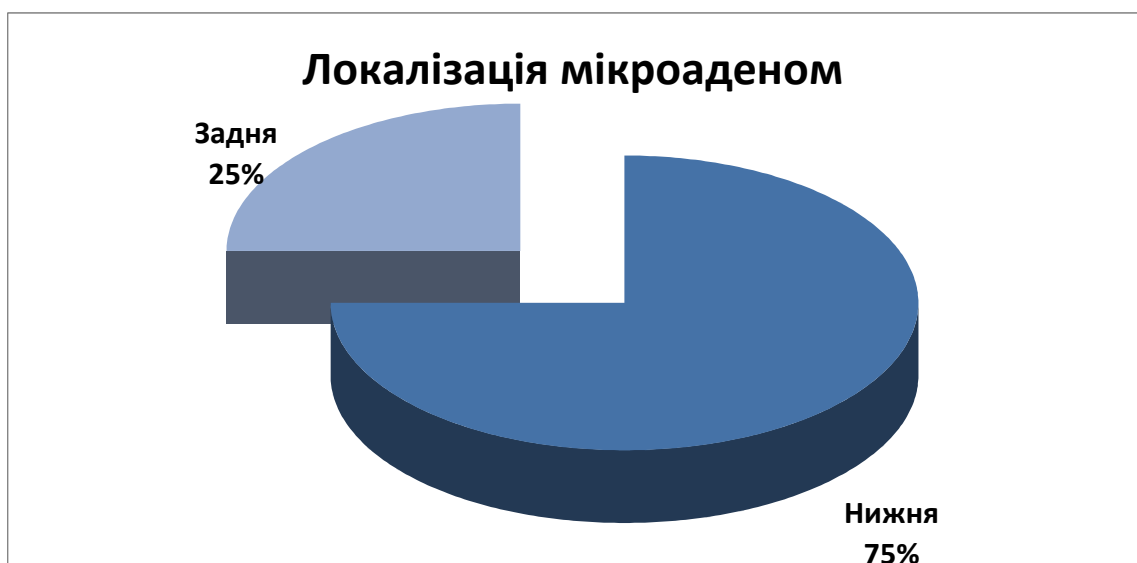


Рис. 4.5. Особливості локалізації мікроаденом гіпофіза, що секретують СТГ

Внутрішньоопераційні ускладнення при хірургічному втручанні у пацієнтів з мікроаденомами наведені у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Інтраопераційні ускладнення мікроаденом гіпофіза залежно від локалізації (n=4)

Інтраопераційні ускладнення	Нижня локалізація		Задня локалізація		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Інтраопераційна лікворея	—	—	1	25	1	25
Венозна кровотеча	1	25	1	25	2	50
Видалення частини аденогіпофіза	—	—	1	25	1	25

Слід відмітити, що випадок заднього варіанту локалізації мікроаденоми, на відміну від нижнього, відрізнявся появою інтраопераційної ліквореї під час відокремлення аденоми від стебла. В даному випадку проводилась пластика фрагментом губки Тахокомб® та жиром зі стегна.

Додамо, що в усіх пацієнтів даної групи проводилось одномоментне тотальне видалення пухлини разом з псевдокапсулою (3 випадки) і частиною гіпофіза інфільтрованого АГ (1 випадок). Частота венозної кровотечі при відокремленні АГ від стінки ПП становила 50% (2 випадки), для зупинки якої застосовувався SURGICEL®, FIBRILLAR™.

До другої групи (група 2) нами були віднесені МРТ-позитивні АГ, розміром від 1 до 5 см (141 випадок). Ендоскопічна методика застосовувалась у 12 пацієнтів.

В цій групі, ендопараселярне розташування аденом, за даними МРТ, було верифіковане в 14 (9,9%) дослідженнях, ендосупраселярне — у 58 (41,1%), ендосупрапараселярне — в 32 (22,7%), ендоселярне — в 18 (12,8%), ендоінфраселярне та ендосупраінфрапараселярне — по 7 (5%) досліджень в кожній групі, ендоінфрапараселярним — в 3 (2,1%) дослідженнях, по 1

(0,7%) дослідженню — ендоеінфрасупраретропараселярне та ендосупраінфраселярне розташування, рис. 4.6.

Передньо-латеральний варіант локалізації пухлин діагностовано в 105 (74,5%) випадках після розрізу твердої мозкової оболонки. Здоровий гіпофіз при цьому зміщувався аденомою до протилежної ПП.

Під час візуалізації порожнини дисекції аденома відділялася від гіпофіза, твердої мозкової оболонки спинки та ПП. В цій групі було проведено 15 часткових гіпофізектомій внаслідок інфільтрації аденомою нормального гіпофіза. Тотальне видалення пухлини проведено в 96 випадках.

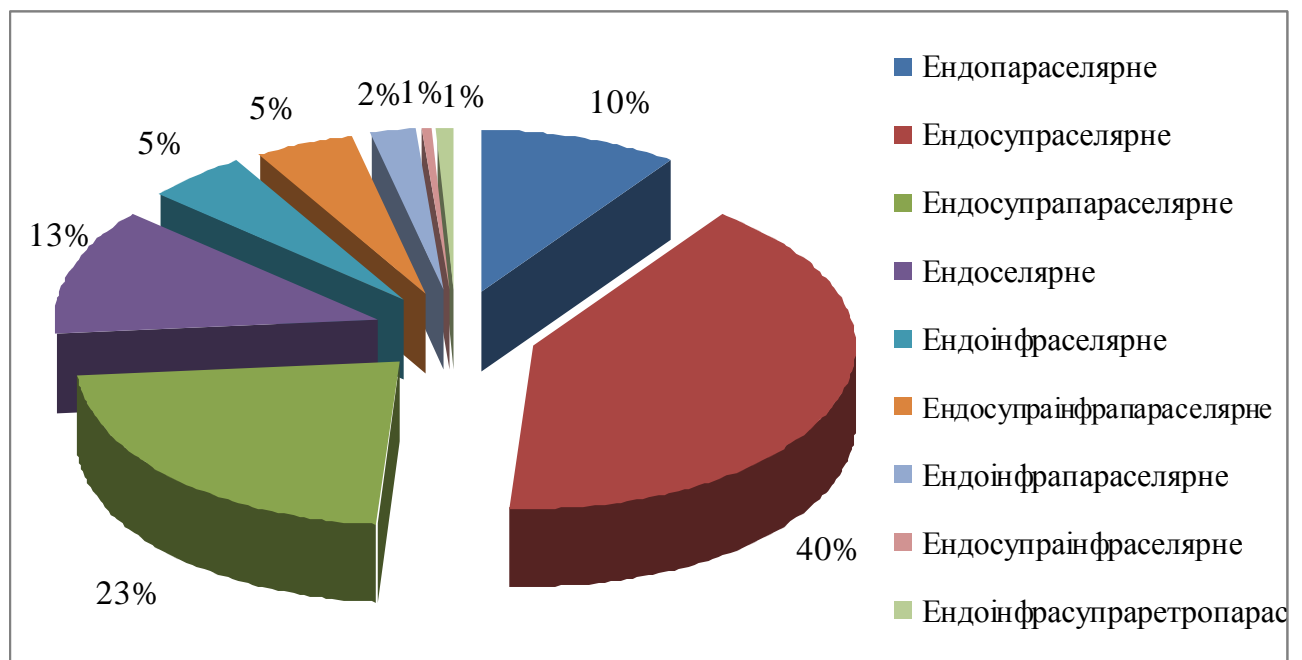


Рис. 4.6. Співвідношення МРТ-позитивних АГ залежно від розташування пухлини в турецькому сідлі

В 36 (25,5%) спостереженнях було виявлено задньо-латеральний варіант локалізації аденом. При такому розташуванні пухлин необхідно було спочатку розрізати гіпофіз у нижніх відділах і дещо відвести його вгору. Тотальне видалення аденоми проведено у 26 випадках, причому в 10 випадках проведено часткову гіпофізектомію.

Часткове видалення АГ при цій локалізації проведено у 10 випадках АГ, що секретують СТГ, де відмічалось підвищення щільності тканини

пухлини. В цих випадках, при частковому видаленні пухлини, проводилась ексцизія 30–50% об'єму аденоми та, одночасно, біопсія новоутворення. Окрім того, видалялася псевдокапсула.

В 2 випадках серед пацієнтів групи 2 задньо-латерального варіанту локалізації проведено біопсію з подальшою термокоагуляцією пухлини. В 5 випадках перебіг захворювання ускладнювався геморагічним просочуванням пухлини. Найбільш несприятливим варіантом, на нашу думку, була локалізація аденоми на задній поверхні гіпофіза, з переходом на стебло (3 випадки).

Морфологічно, переважна більшість АГ в групі 2 була сіро-фіолетового кольору, залозистої, залозисто-тяжистої або фіброзної консистенції.

Загалом, в 2 групі в 16 випадках виявлявся крововилив в АГ, тому вже на етапі огляду твердої мозкової оболонки відмічалось: витончення та «просвічування» синюшної пухлини через оболонку. Під час видалення цих аденом було виявлено геморагічне просочування пухлини.

Інтраопераційна назальна лікворея в групі 2 виникла в 7 спостереженнях: при відділенні АГ від стебла і супраселлярних цистер. Пластика проведена гемостатичною губкою та герметиком «DuraSeal». Співвідношення інтраопераційних ускладнень залежно від локалізації пухлини наведено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Інтраопераційні ускладнення АГ (1,0–5,0 см) залежно від локалізації (n=141)

Інтраопераційні ускладнення	Передньо-латеральний варіант (n=105)		Задньо-латеральний варіант (n=36)		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Часткова аденомектомія	9	8,6	10	25,6	19	13,5
Часткова гіпофізектомія	15	14,3	10	25,6	25	17,7
Геморагічне просочування	11	10,5	5	13,9	16	15,2
Інтраопераційна лікворея	2	1,9	5	13,9	7	4,9

В групу 3 хірургічного лікування були включені спостереження з гігантськими АГ, які поширювалися за межі турецького сідла в інфра-, пара-,

супраселярному напрямках, або мали поєднання вказаних напрямків росту. Таких випадків було 5. Ендоскопічний тип втручання проведений в 1 випадку.

У цих пацієнтів, після розрізу твердої мозкової оболонки Х-подібно проводилась візуалізація капсули пухлини зі спробою відділити її від оболонки для екстракапсулярного видалення аденоми, яке є найбільш радикальним. Однак, це вдалося зробити у 2 випадках. В цих спостереженнях пухлину обходили по периферії, одномоментно проводячи часткову ендокансулярну декомпресію.

При неможливості відділити капсулу пухлини від твердої мозкової оболонки, через її погану вираженість, прирощення або наявність рубцевих змін проводилась ендокансулярна резекція аденоми. Спочатку пухлина видалялася з нижніх відділів до візуалізації спинки турецького сідла. Потім видалялися параселярні частини АГ, які прилягали до ПП.

Тотальною резекцією АГ в групі 3 вважалося лише екстракапсулярне видалення пухлини, оскільки капсула гормон-секретуючих аденом може бути, як джерелом продовженого росту, так і причиною недосягнення КЛР в післяопераційному періоді. Опущення супраселярних відділів виконувалося повільно.

Гіпофізарна апоплексія в групі 3 спостерігалася в 2 випадках — пухлини з геморагічним просоченням. Інтраопераційна назальна лікворея спостерігалася у 5 випадках. Це пов'язано як з безпосередньою інвазією макроаденоми, так і необхідністю відділяти капсулу макроаденом з більшої частини супраселярних цистерн, ніж у групах 1–2.

Після видалення аденом проводився ретельний гемостаз турундами з перекисом водню, гемостатичною губкою, SURGICEL NUKNIT®, SURGICEL® FIBRILLAR™. Гемостаз в групі 3 був тривалішим ніж у групах 1–2 і тривав від 20 хвилин до 1,5 години.

Інтраопераційна лікворея в цій групі зустрічалася в усіх 5 (100%) випадках. Для пластики використовувалася техніка «multilayer» — під вільні краї твердої мозкової оболонки заводився фрагмент широкої фасції зі стегна

пацієнта, потім екстрадурально викладався шар жиру зі стегна пацієнта або штучної мозкової оболонки DURAFORM®. Під краї кісткового вікна заводився другий фрагмент фасції, який зі сторони пазухи підпирився жиром і герметиком «DuraSeal» 3 мл, жиром і балон-катетером Foley.

В групі 3 в 2 випадках та в групі 2 в 19 випадках було проведено операції з приводу продовженого росту АГ. Особливістю операцій при продовженому рості пухлин було ускладнене відділення капсули пухлини від твердої мозкової оболонки та вищі ризики кровотечі при маніпуляції з ПП через рубцеві зміни.

У загальному підсумку, кількість операційних наслідків та число ускладнень під час хірургічних втручань у пацієнтів з АГ, що секретують СТГ, наведені на рис. 4.7.

Як бачимо, негативні наслідки були представлені: неможливістю тотального видалення пухлини в — 24 (16%) випадках, частковим видаленням аденогіпофіза — 26 (17,3%), крововиливом в аденому до або під час операції — 20 (13,3%) випадків, інтраопераційною ліквореєю — 13 (8,7%) випадків.

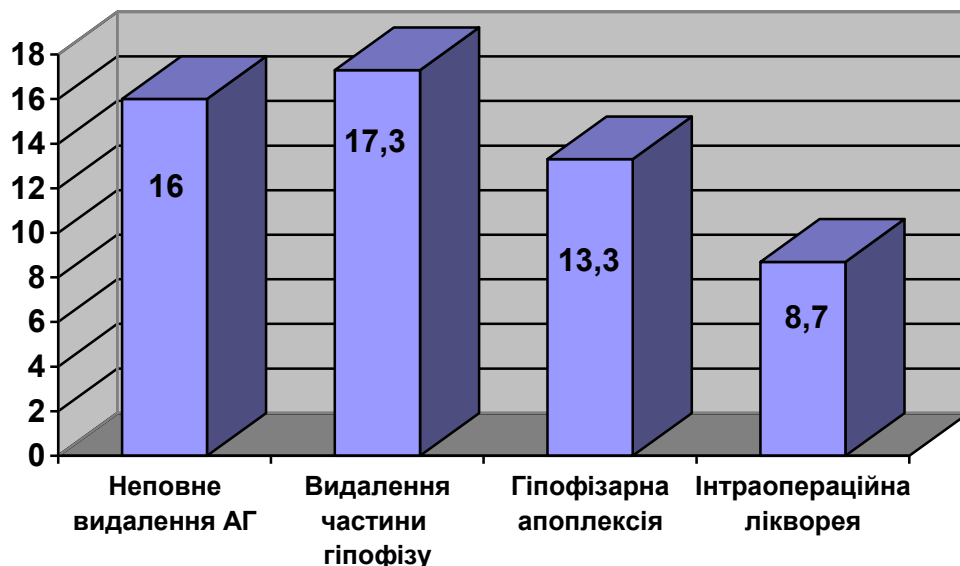


Рис. 4.7. Наслідки та ускладнення хірургічних втручань при АГ, що секретують СТГ

Наступним кроком був аналіз вірогідних причин операційних ускладнень залежно від типу втручання — мікрохірургічного або ендоскопічного, розмірів та локалізації пухлини.

З цією метою підраховувався абсолютний та відносний ризику, а також відношення шансів щодо вірогідності виникнення зазначених ускладнень залежно від вказаних факторів.

Зокрема, відсоток неповного видалення АГ залежно від розмірів пухлини різко зростає при макроаденомах та становив 0% при аденомах, що менші за 1,0 см, табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Частота випадків неповного видалення АГ залежно від розмірів пухлини

Рівень впливу розміру аденоми	Частота випадків неповного видалення АГ	Число випадків з тотальною резекцією АГ	Всього випадків	%
до 1 см	0	4	4	0
1–5 см	19	122	141	13,5
більше 5 см	5	0	5	100
Всього	24	126	150	

Закономірність підтверджується за підрахунку відношення шансів, табл. 4.11. Як бачимо, шанси неповного видалення для мікроаденом становлять менше 0,38, що менше «1» та свідчить про малу вірогідність, при розмірах 1–5 см встановлено як 1,62, при 5 см та більше — 5,72.

Таблиця 4.11

Відношення шансів для частоти випадків неповного видалення АГ залежно від розмірів пухлини

Рівень впливу розміру аденоми	%	Відношення шансів
до 1 см	0	0,38
1–5 см	13,5	1,62
більше 5 см	100	5,72

Точкою переходу зростання ризику неповного видалення АГ є 1 см (атрибутивна фракція 79% [59,0–89,0]) та 5 см (атрибутивна фракція ризику 100%), табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Зростання ризику неповного видалення АГ залежно від розмірів пухлини

Перехід між групами залежно від розміру аденоми	Показники відношення шансів в точках переходу	Точка переходу	Атрибутивна фракція для розміру аденоми з рівнями вірогідності 95%[СІ]
Група 1 та 2	1,62	1 см	79% [59,0-89,0]
Група 2 та 3	5,72	5 см	100%

Для частоти випадків венозної дисгемії в пухлину залежно від розмірів аденоми не встановлено лінійної залежності, табл. 4.13, проте, все ж, найбільша вірогідність та найвищі очікувані частоти встановлені для макроаденом, що більші за 5 см. При цьому χ^2 (Мантеля-Хенцеля) для лінійного тренду — 5,35 (p=0,02).

Таблиця 4.13

Частота випадків венозної дисгемії в пухлину залежно від розмірів АГ

Рівень впливу розміру аденоми	Венозна дисгемія	Число випадків без дисгемії	Всього випадків	Очікувані частоти
до 1 см	2	2	4	1,0
1–5 см	13	128	141	0,1
більше 5 см	5	0	5	100,0
Всього	20	130	150	

Очікувана частота випадків інтраопераційної ліквореї зростала від 0,33 (аденоми до 1 см) до 1,0 (аденоми більше 5 см), табл. 4.14.

Частота випадків інтраопераційної ліквореї залежно від розмірів АГ

Рівень впливу розміру аденоми	Інтраопераційна лікворея	Число випадків без ліквореї	Всього випадків	Очікувані частоти
до 1 см	1	3	4	0,33
1–5 см	7	134	141	0,05
більше 5 см	5	0	5	1,0
Всього	13	137	150	

Відношення шансів для частоти випадків інтраопераційної ліквореї залежно від розмірів пухлини було також найвищим для гігантських аденом, табл. 4.15. Критерій χ^2 за Мантелем-Хенцелем 16,26 ($p < 0,001$).

Таблиця 4.15

Відношення шансів для частоти випадків інтраопераційної ліквореї залежно від розмірів пухлини

Рівень впливу розміру аденоми	Очікувані частоти	Відношення шансів
до 1 см	0,33	1,0
1–5 см	0,05	0,16
більше 5 см	100,0	100,0

На наступному етапі проводився аналіз абсолютного та відносного ризиків, відношення шансів виникнення інтраопераційних ускладнень та негативних наслідків, залежно від локалізації АГ.

Зокрема в табл. 4.16 наведені абсолютний та відносний ризики, відношення шансів неповного видалення пухлини залежно від локалізації АГ. Як бачимо, задня локалізація пухлини є менш сприятливою, що підтверджується вірогідними відносним ризиком та відношенням шансів.

Абсолютний та відносний ризики, відношення шансів неповного видалення пухлини залежно від локалізації АГ

Локалізація пухлини	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик	Відношення шансів
Передня/нижня локалізація аденоми n=108	8	0,22 [0,10–0,46]	0,15 [0,06–0,37]
Задня локалізація аденоми n=42	38		

Абсолютний ризик венозної дисгемії при задньо-латеральній локалізації становив 26% проти 8, відносний — 0,32 [0,14–0,71], відношення шансів — 0,26 [0,09–0,67], табл. 4.17.

Таблиця 4.17

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів венозної дисгемії в пухлину залежно від локалізації аденоми

Локалізація пухлини	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик	Відношення шансів
Передня/нижня локалізація аденоми n=108	8	0,32 [0,14–0,71]	0,26 [0,09–0,67]
Задня локалізація аденоми n=42	26		

Шанси, відносний та абсолютний ризики інтраопераційної ліквореї наведені в табл. 4.18, що також підтверджує більш несприятливий перебіг АГ задньої локалізації.

Надалі ми порівнювали співвідношення наслідків операції АГ, що продукують СТГ при застосуванні двох типів оперативного втручання — мікрохірургічного та ендоскопічного.

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів інтраопераційної ліквореї залежно від локалізації аденоми

Локалізація пухлини	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик	Відношення шансів
Передня/нижня локалізація аденоми n=108	2	0,07 [0,02-0,31]	0,05 [0,01-0,25]
Задня локалізація аденоми n=42	26		

Зокрема, не встановлено різниці щодо шансів неповного видалення АГ між мікрохірургічним та ендоскопічним втручаннями, табл. 4.19.

Таблиця 4.19

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів неповного видалення пухлини залежно від типу хірургічного втручання

Тип втручання	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик	Відношення шансів
Мікрохірургічне втручання, n=135	16	0,81 [0,28-2,41]	0,78 [0,20-2,99]
Ендоскопічне втручання n=15	20		

Абсолютний та відносний ризик, а також шанси субтотального видалення АГ були більшими в разі неендоскопічного мікрохірургічного методу, табл. 4.20.

Таблиця 4.20

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів субтотального видалення АГ під час аденомектомії залежно від типу хірургічного втручання

Тип втручання	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик	Відношення шансів
Мікрохірургічне втручання, n=135	22	3,33 [0,49-22,8]	4,0 [0,51-31,7]
Ендоскопічне втручання n=15	7		

Подібні результати отримані також відносно вірогідності тотального видалення АГ, табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів тотального видалення АГ під час аденомектомії залежно від типу хірургічного втручання

Тип втручання	Абсолютний ризик, %	Зміна ризику
Мікрохірургічне втручання n=135	5	5%
Ендоскопічне втручання n=15	0	

Абсолютний ризик венозної кровотечі в аденоми був вищим в групі, де застосовувалось мікрохірургічне втручання проти ендоскопічного, табл. 4.22, проте показники відносного ризику та відношення шансів були невірогідними.

Таблиця 4.22

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів венозної кровотечі в пухлину залежно від типу хірургічного втручання

Тип втручання	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик	Відношення шансів
Мікрохірургічне втручання n=135	15	2,28 [0,33-15,9]	2,51 [0,31-20,3]
Ендоскопічне втручання n=15	7		

Ризик та шанси виникнення такого ускладнення як інтраопераційна лікворея були статистично зіставлені за застосування як мікрохірургічної техніки аденомектомії, так і ендоскопічної, табл. 4.23.

Абсолютний та відносний ризик, відношення шансів інтраопераційної ліквореї залежно від типу хірургічного втручання

Тип втручання	Абсолютний ризик, %	Відносний ризик	Відношення шансів
Мікрохірургічне втручання n=135	9	1,33 [0,19-9,57]	1,37 [0,16-11,3]
Ендоскопічне втручання n=15	7		

Таким чином в розділі 4.4. проводиться категоріальний розподіл АГ залежно від особливостей ексцизії пухлини та аналіз інтраопераційних ускладнень залежно від розмірів АГ, що секретують СТГ, її локалізації та виду застосованого хірургічного втручання. З цією метою підраховувався абсолютний та відносний ризику, а також відношення шансів щодо вірогідності виникнення зазначених ускладнень залежно від вказаних факторів.

В загальному підсумку, точкою переходу для більш несприятливих результатів хірургічного лікування є аденоми більше 5 см та аденоми задньої локалізації. Вибір техніки хірургічного втручання вірогідно не впливав на рівень інтраопераційних ускладнень, проте, дещо більша кількість несприятливих наслідків була при мікрохірургічній техніці проти ендоскопічної.

4.5. Аналіз особливостей морфологічної будови аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон

Гістологічна верифікація пухлин гіпофіза проведена в 150 випадках. Розподіл АГ в залежності від гістологічних характеристик й належності до певного варіанту АГ представлено в табл. 4.24

Розподіл АГ за гістологічними характеристиками та гормональною активністю

Гістологічний варіант АГ	Кількість спостережень	
	абс.	%
Хромофобний	65	43,3
Еозинофільний	12	8
Перехідний (змішаний)	73	48,7
З них СТГ позитивні АГ	124	82,7
З них СТГ/ПРЛ позитивні АГ	26	17,3

Згідно класифікації, запропонованої ВООЗ, пухлини гіпофіза розділяють між собою за цитологічним складом (мономорфні або поліморфні) і за гормональною активністю (гормональноактивні або гормональнонеактивні). Гормональноактивні, в свою чергу, поділяють на моно- й плюригормональні.

При характеристиці АГ ми брали до уваги: розміри новоутворення, переважну локалізацію і поширеність за межі гіпофізарної ямки з урахуванням спрямованості напрямку поширення, «агресивність» пухлини (темп наростання пухлинної маси та інвазивність поширення), особливості гістологічної будови (ступінь оксифільності і ступінь гранулярності цитоплазми, гетеро-/ мономорфність клітинного пулу проліферату, наявність атипичних клітин, своєрідність строми, дегенеративно-реактивні реакції тканини); імуногістохімічні показники розподілу і рівнів експресії гормонів (СТГ, ПРЛ, змішані їх варіанти). В подальшому ці дані використовувалися для проведення допоміжних (ад'ювантних) методів лікування — медикаментозної та/або променевої терапії.

Тривала гіперпродукція ГР у разі розвитку АГ, що секретують СТГ, та гормонів-посередників сприяють активізації секреторної і проліферативної функції усіх клітин організму. Патологічна проліферативна активність й гіперпродукція клітинної маси, супроводжується прогресуючою втратою

видової спеціалізації тканин і накопиченням пулу низькодиференційованих клітин з ознаками інволютивних змін.

Патоморфологічні форми АГ, що секретують СТГ, з найбільш диференційованою архітектонікою мають переважання клітин, що синтезують соматотропін, складаються з густо гранульованих ацидофільних клітин, які зберегли високе диференціювання і свою видову спеціалізацію (рис. 4.8.).

При світловій мікроскопії і імуноцитохімічно АГ, що секретують СТГ, ідентифікуються як соматотрофи з численними секреторними гранулами. Клітини пухлини поліморфні, мають середні або збільшені розміри, характеризуються підвищеною ацидофільністю цитоплазми. Ядра дрібного і середнього розміру містять помірну кількість хроматину. Спостерігаються двоядерні клітини (рис.4.8–4.11).

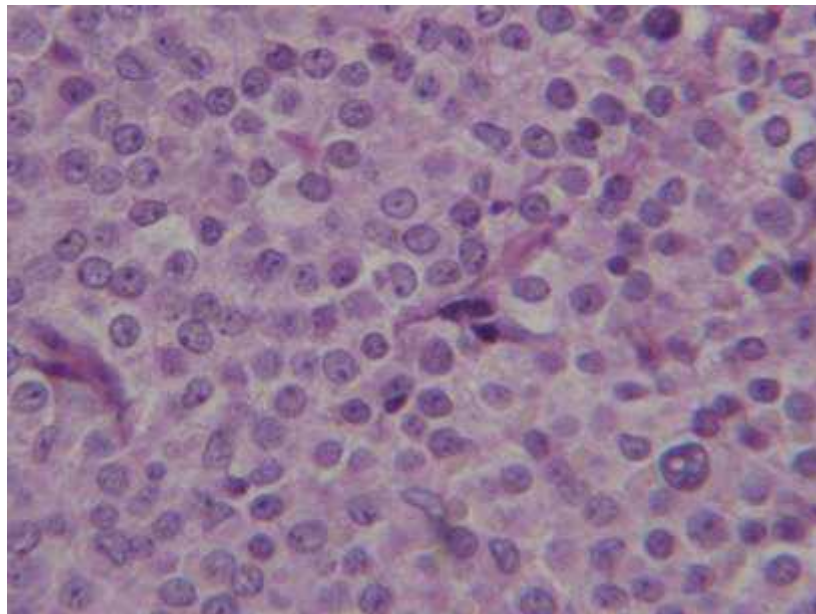


Рис 4.8. Спостереження №54. Аденоми складаються з ацидофільних клітин, формують тяжі і поля, розділені рясно васкуляризованою стромою. Гематиксилін – еозин, x800

При загальноприйнятому гістологічному дослідженні препаратів, забарвлених гематоксиліном і еозином (150 випадків), найчастіше (97 випадки) зустрічалися аденоми з дифузною (синіциальною) будовою. Альвеолярна будова виявлена у 6 випадках і з переважанням розетковідних структур — у 47 випадках. В 73 спостереженнях аденоми мали змішану будову (дифузно-альвеолярну). Клітинний і ядерний поліморфізм варіював від випадку до випадку і суттєво коливався до його повної відсутності (рис. 4.11.)

При іммуногістохімічному дослідженні в аденоматозних клітинах виявлена експресія соматостатінових рецепторів (рис. 4.9). Соматотропіноми, що складаються з рідкогранульованих хромофобних клітин, а також змішані і полігормональні аденоми є пулом менш диференційованих клітин і позаклітинних структур, і тому відрізняються прискореним темпом росту і інвазивністю.

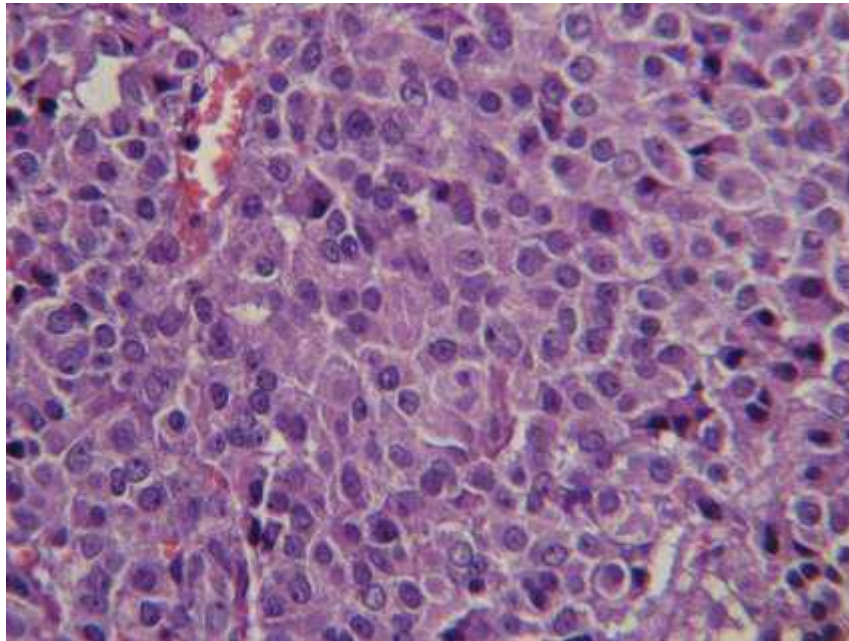


Рис 4.9. Спостереження №150. Загальна будова АГ, Гетерогенність проліферату, клітинний поліморфізм, еозинофілія цитоплазми. Наявність гіперхромних (низькодиференційованих клітини). Гематиксилін – еозин, x800

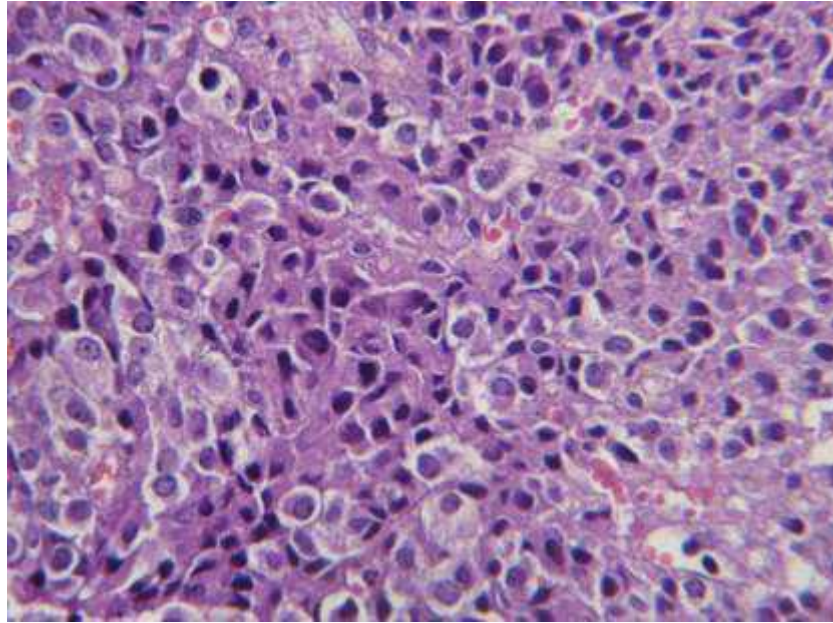


Рис 4.10. Спостереження №107. Загальна будова АГ. Гетерогенність проліферату, ядерний і клітинний поліморфізм, еозинofilія цитоплазми. Наявність мітозів, в т.ч. — патологічних. Значна кількість гіперхромних (низькодиференційованих клітини). Гематиксилін – еозин, 800 х

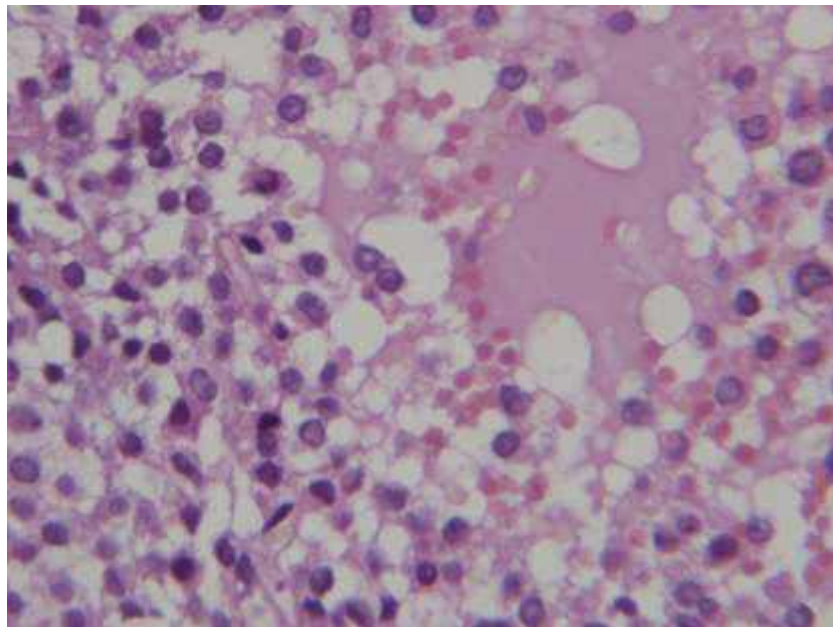


Рис 4.11. Спостереження №40. Загальна будова АГ. Гетерогенність проліферату, ядерний і клітинний поліморфізм, наявність мікроміст — ознака активної секреції. Гематиксилін – еозин, 800 х

Вивчення судинних змін АГ виявило, що в АГ, що секретують СТГ, у осіб молодого віку перебудова судин виражена не менш суттєво, ніж у осіб більш старших вікових груп. В пухлинних судинах дрібного і середнього калібру мала місце активація і гіперплазія клітин адвентиції. Неповноцінність кровопостачання в АГ призводить в ряді спостережень до появи в тканині новоутворень вогнищ крововиливів і коагуляційних некрозів. Характер крововиливів неоднорідний: поряд з невеликими, видимими лише при мікроскопічному дослідженні вогнищами зустрічаються більш великі вогнища, які визначаються вже макроскопічно — зон апоплексії (рис. 4.12–4.13).

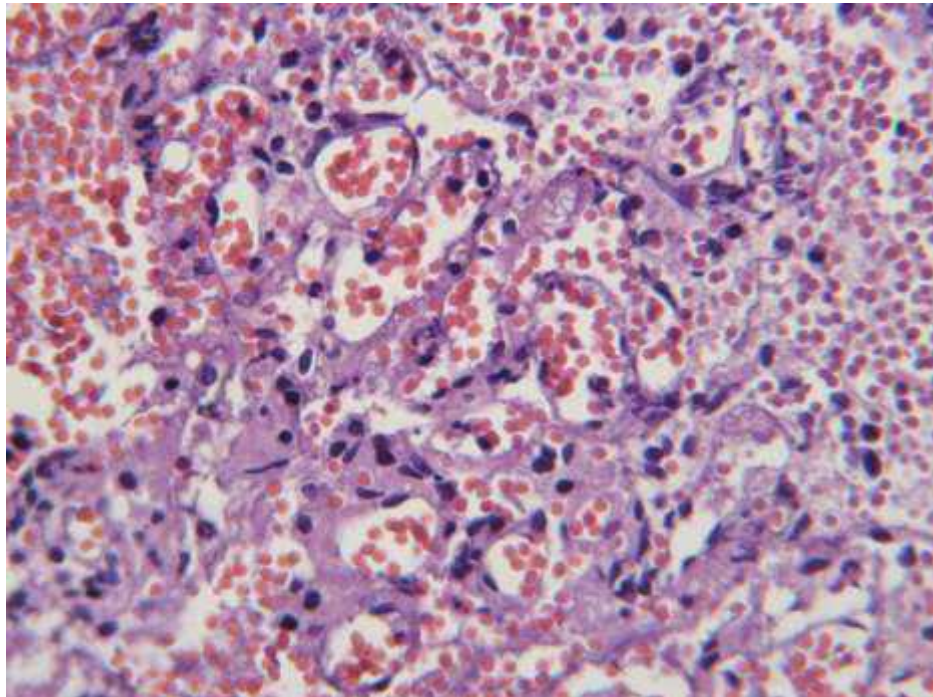


Рис 4.12. Спостереження №100. Загальна будова АГ. Своєрідність строми пухлини, активація стромальних мезенхімальних клітин. Капіляризиція тканини із зонами геморагічної імбібіції. Гематиксилін – еозин, 400 х

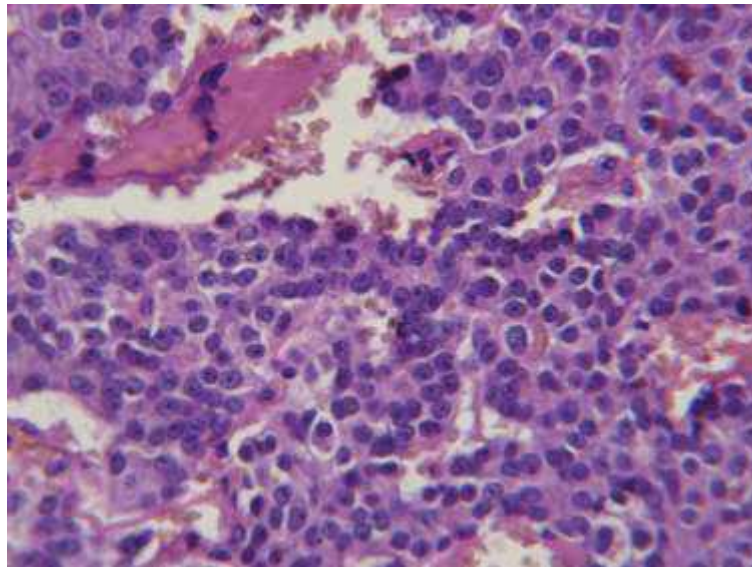


Рис 4.13. Спостереження №117. Загальна будова АГ, що секретують СТГ. Характеристика строми пухлини — формування капілярноподібних судин, які паретично розширені і формують судинні острівці. Гематиксилін – еозин, 800 х

Соматотропіноми, які складаються із слабо гранульованих хромофобних клітин, характеризуються скудною цитоплазмою з невеликою кількістю гранул і перигранулярною ареолою. Ядра переважно поліморфні і багаті хроматином. У цитоплазмі містяться парануклеарні сферичні зони. Наявність фіброзних тіл є характерною ознакою для цього типу аденом (рис. 4.14).

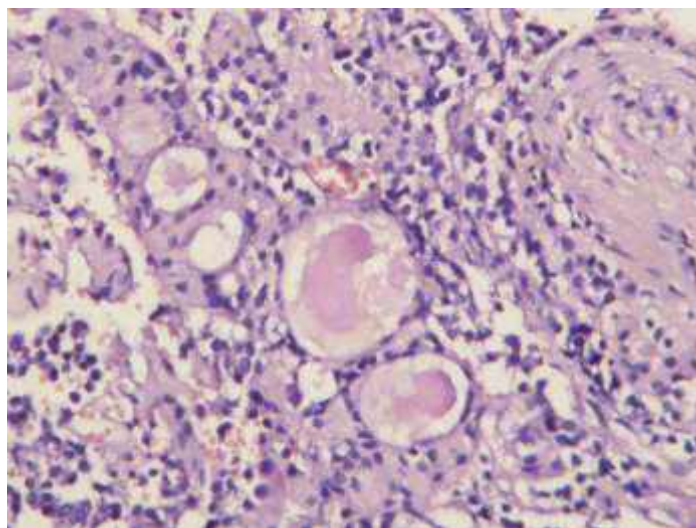


Рис 4.14. Спостереження №109. Зміна типової будови АГ, що секретують СТГ, при продовженому рості. Характеристика строми пухлини — формування капілярноподібних судин, які паретично розширені і формують судинні острівці. Гематиксилін – еозин, 800 х

Таким чином, вивчення будови соматотропіном з урахуванням особливостей клінічного перебігу дозволило нам виділити патоморфологічні варіанти, що відрізняються за будовою і характером поширення (табл. 4.25).

Таблиця 4.25

Клініко-морфологічна характеристика соматотропіном

Варіанти морфологічної будови АГ	Особливості клінічного перебігу
АГ, що секретують СТГ, з переважанням пулу слабо гранульованих хромофобних клітин	Висока секреторна і проліферативна активність, схильність до інвазивного екстраселярного поширення
АГ, що секретують СТГ, з переважанням пулу щільно гранульованих еозинофільних клітин	Прояви у осіб старше 50 років. Доброякісний тривалий перебіг
Мономорфні АГ змішаної будови (перехідний варіант)	Характерний швидкий інвазивний ріст з дислокаційно компресійним синдромом
АГ, що секретують СТГ, в яких переважають хромофорні аденоцити і дифузно розсіяні поліморфні гіперхромні еозинофільні клітини	Агресивний перебіг, інвазивний характер поширення
АГ, що секретують СТГ, зі структурними ознаками атипії	Швидке рецидивування

Поряд з цим у літніх осіб і осіб середнього віку різко збільшувалась кількість судин з фіброзом і гіалінозом стінок, найвиразніші такі зміни у випадках продовженого росту пухлин — як прояв медикаментозного патоморфозу (рис. 4.15).

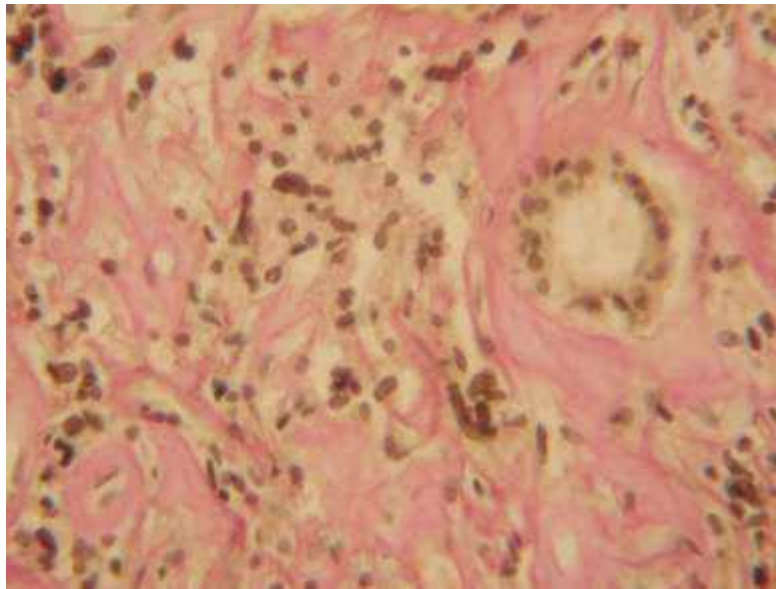


Рис 4.15. Спостереження №52. Зміна типової будови АГ, що секретують СТГ, при продовженому рості — лікувальний патоморфоз: заміщення власне проліферату фіброзно зміненою стромою. Гематиксилін – пікрофуксин, 400 х

Ріст макроаденом гіпофіза (у нашій вибірці 52% спостережень) характеризується високим ступенем диференціювання пухлинних клітин, інвазивною інфільтрацією та глибоким дифузним проростанням прилеглих мезенхімальних і нервових структур. Вивчення ступеня інвазії пухлини у навколишні тканини гіпофіза і нейроваскулярні структури показує, що будова і солідність пухлин не корелює із віком пацієнтів. Морфологічною особливістю цих пухлин є наявність множинних масивних сполучнотканинних розростань, що виходять з оболонок мозку і стінок судин.

В ділянках пухлини, прилеглих до «псевдокапсули», нерідко є розростання сполучнотканинних волокон, на зразок капсули, причому окремі волокна поширюються в глиб пухлинного вузла. Проведене морфологічне дослідження показало, що чітко відмежовані АГ мають особливості, які ± обґрунтовують пріоритетність і перспективність хірургічного лікування цих новоутворень при їх тотальному видаленні.

В 98% досліджень при виявленні захворювання вже визначається макроаденома гіпофіза, при цьому в 84,7% з них — з екстраселярним поширенням, а в 52% — з інвазивним характером росту. В 18% випадків — поєднана підвищена секреція ПРЛ, що демонструє наявність змішаних варіантів аденом. Пацієнти відрізняються молодим віком дебюту, прискореним розвитком захворювання, резистентністю до лікування і схильністю до рецидивування (рис. 4.16–4.18).

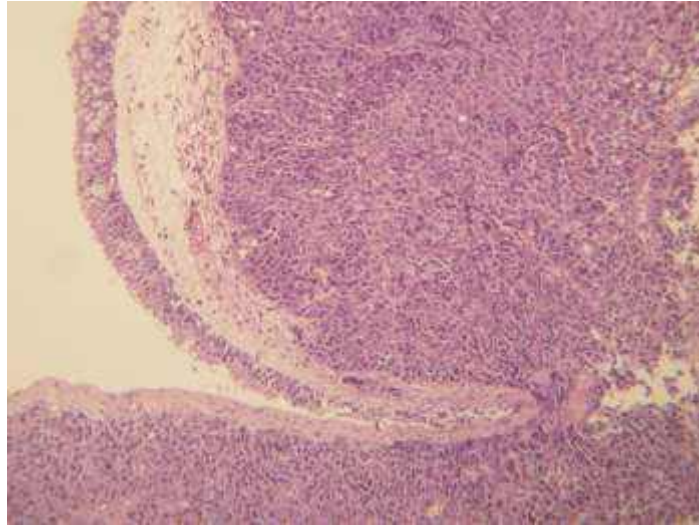


Рис 4.16. Спостереження №73. Інвазивне поширення макро АГ, що секретує СТГ, в основну пазуху. Гематиксилін – еозин, 125 х.

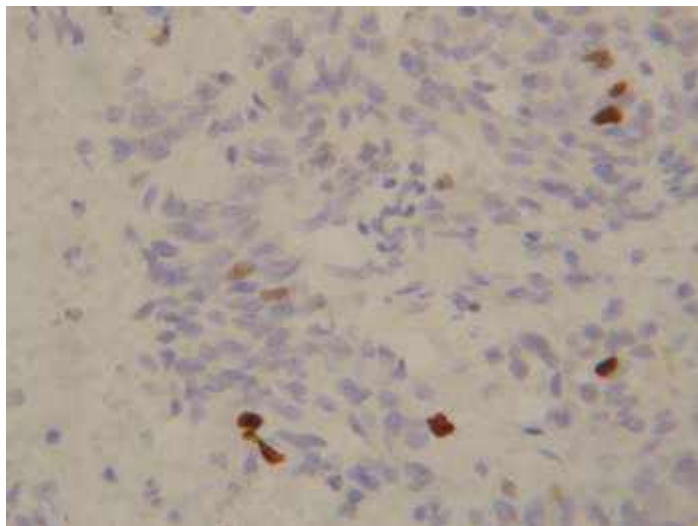


Рис. 4.17. Спостереження №4. Еозинофільний варіант АГ, що секретує СТГ. Імунопозитивні ядра клітин (9%), в стані поділу (проліферації) в зоні інвазії пухлини в слизову (анти антитіла (АТ) Ki-67). 36.×400

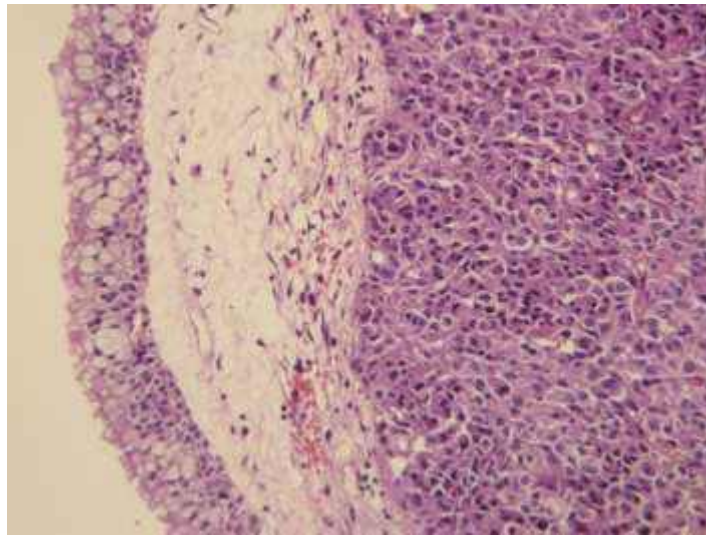


Рис 4.18. Спостереження №73. Інвазивне поширення макроаденоми гіпофіза, що секретує СТГ, в основну пазуху. Характеристика зміни стромы пухлини — формування зони ангіоматозу та реактивної проліферації мезенхіми власної пластинки слизової, яка вистилає основну пазуху. В пухлині — переважання дрібних гіперхромних (низько диференційованих) клітин. Гематиксилін – еозин, 250 х.

Факт інвазивного росту АГ (особливо при інвазії комплексів пухлини в ПП або при дійсному ретроселярному поширенні) передбачає технічну неможливість її тотального видалення при стандартному хірургічному підході, а також необхідність додаткової терапії і тривалого динамічного контролю. Передопераційна діагностика росту інвазивної пухлини (або його високого ризику) є вкрай важливою для розробки адекватної до-, інтра- і післяопераційної тактики лікування.

Серед морфологічних ознак, що характеризують ступінь диференціювання й моно-, поліклональності пухлини, велика роль відводиться швидкості і характеру поділу клітин та ступінь досягнення ними ознак високого рівня диференціювання. В АГ, що секретують СТГ, поряд з клітинами із типовим перебігом мітотичного циклу, нами виявлено і патологічні мітози (атипові), які призводять до кількісно неоднакового розподілу хромосом між дочірними ядрами із збільшенням розмірів клітини в

об'ємі. Серед атипівних мітозів частіше за інших зустрічається трьохполюсні мітози. Не рідкими є і моноцентричні, багатополіусні і к-мітози зі злипанням або ж розсіюванням хромосом.

Швидкість пухлинного росту ми оцінювали за рівнями експресії і визначенням індексу мічення за показником Кі-67, який визначається шляхом підрахунку позитивних мічених ядер в 1000 пухлинних клітин і виражається у відсотках. Цей показник статистично значущий і є вищим в аденомах, які швидко збільшуються. Значення індексу мічення Кі-67 понад 3% свідчить про високу проліферативну активність пухлини і схильність її до рецидивування (рис. 4.19–4.24).

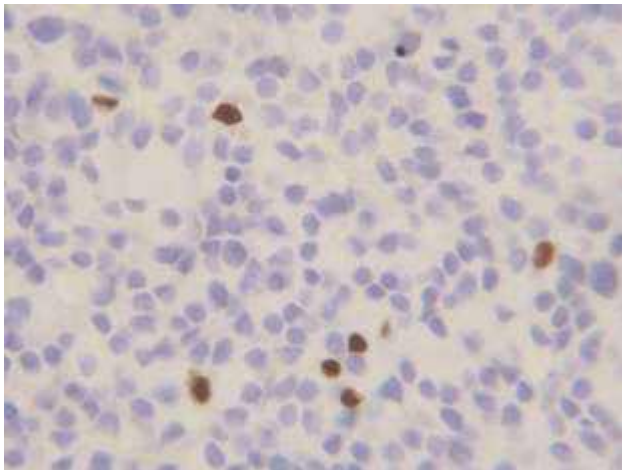


Рис. 4.19. Спостереження №84. АГ, що секретують СТГ, змішаної будови. Численні поліморфні імунопозитивні ядра клітин (9%), в стані поділу (проліферації) (анти АТ Кі-67). Зб.×800.

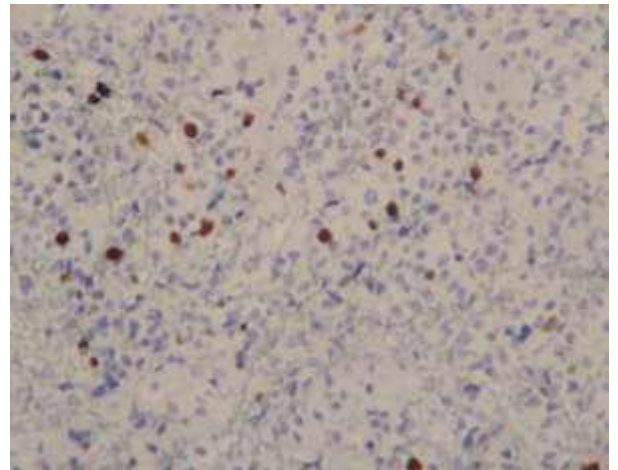


Рис. 4.20. Спостереження №99. Продовжений ріст АГ, що секретують СТГ, змішаної будови. Фокальні скупченні імунопозитивних ядер клітин (15%), в стані поділу (проліферації) (анти АТ Кі-67). Зб.×800.

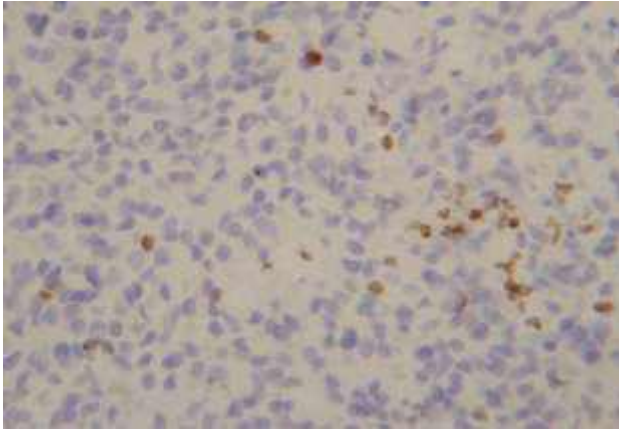


Рис. 4.21. Спостереження №30.
 Інвазивний ріст АГ, що секретують
 СТГ, змішаної будови. Фокальні
 скупчення імунопозитивних ядер
 клітин (13%), в стані поділу
 (проліферації) (анти АТ Ki-67). 36.×200

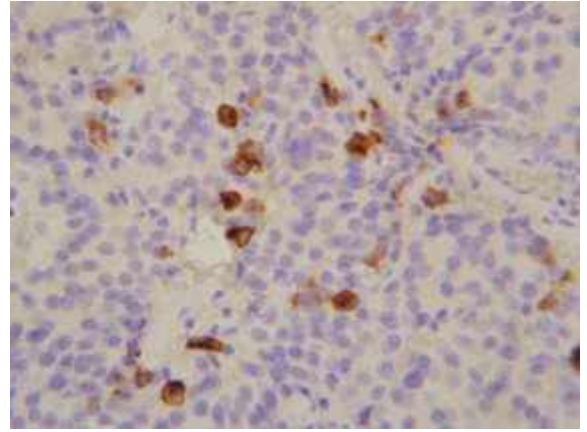


Рис. 4.22. Спостереження №47.
 Інвазивний ріст АГ, що секретують
 СТГ, хромофобної будови.
 Скупчення імунопозитивних ядер
 клітин (20%), в стані поділу (анти
 АТ Ki-67). 36.×200

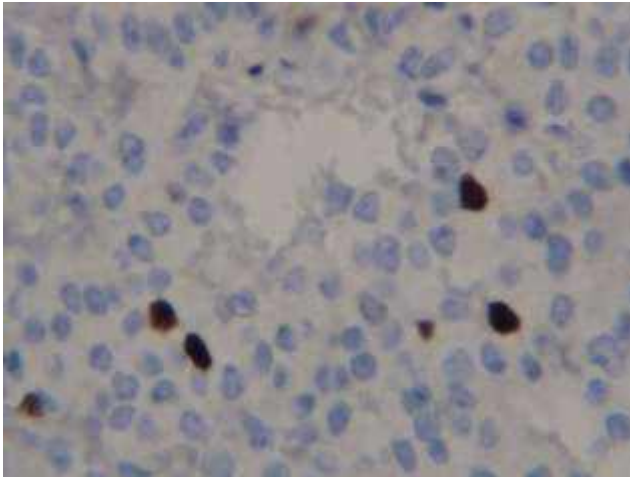
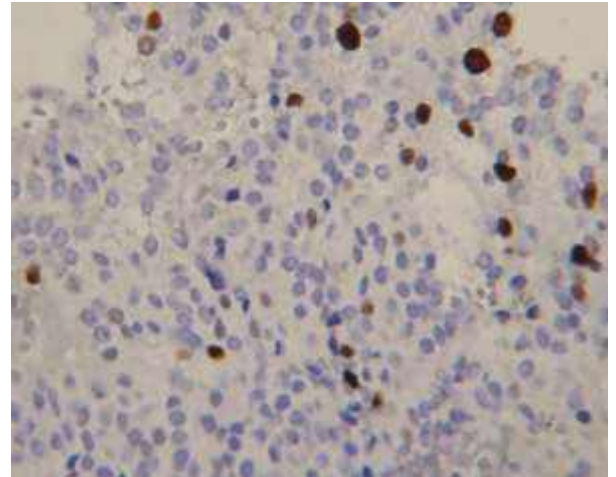


Рис. 4.23. Спостереження №74.
 Продовжений ріст АГ, що секретують
 СТГ, змішаної будови. Кластерна
 проліферація великих аденоцитів
 (11%), розташованих довкола судин
 (анти АТ Ki-67). 36.×800



**Рис. 4.24. Спостереження
 №128.** Продовжений ріст АГ, що
 секретують СТГ, змішаної будови.
 Дифузно розташовані імунопози-
 тивні ядра клітин (21%), в стані
 поділу (проліферації) (анти АТ Ki-
 67). 36.×200

Встановлено, що при збільшенні ядерного і клітинного поліморфізму та зменшення ступеня диференціювання АГ, що секретують СТГ, показники позитивного забарвлення ядер (експресії анти Кі-67) збільшуються, і у злоякісних формах проліферативний індекс значно вищий (статистично значуща різниця). Вивчення процесів клітинного поділу і швидкості наростання клітинної маси в АГ із структурними ознаками атипії показує, що найбільші середні показники проліферативного індексу (за показниками імуноекспресії Кі-67 (МІВ 1)), які виявлені в АГ, що секретують СТГ, суттєво коливаються і складають від $M \pm m = 6,2 \pm 0,9\%$ до $M \pm m = 21,8 \pm 0,7\%$.

Пухлини, що паралельно продукують СТГ і ПРЛ. До таких змішаних пухлин відносяться соматопрولاктиноми і маммосоматотропіноми. Соматопрولاктиноми — біфракційні, бігормональні СТГ-ПРЛ-секретуючі аденоми, що складаються з сомато- і пролактотрофів, здібних до поєднаної секреції СТГ і ПРЛ. Змішані аденоми відрізняються інвазивним характером росту.

На відміну від біфракційних пухлин, мономорфні АГ, що секретують СТГ, складаються з ацидофільних клітин середнього або великого розміру, схожих на клітини щільногранульованої аденоми. Пухлина утворюється з маммосоматотропних аденоцитів, які здатні одночасно продукувати обидва гормони. Клітини пухлини відрізняються вираженою імунореактивністю СТГ і слабкою — ПРЛ (рис. 4.25–4.29).

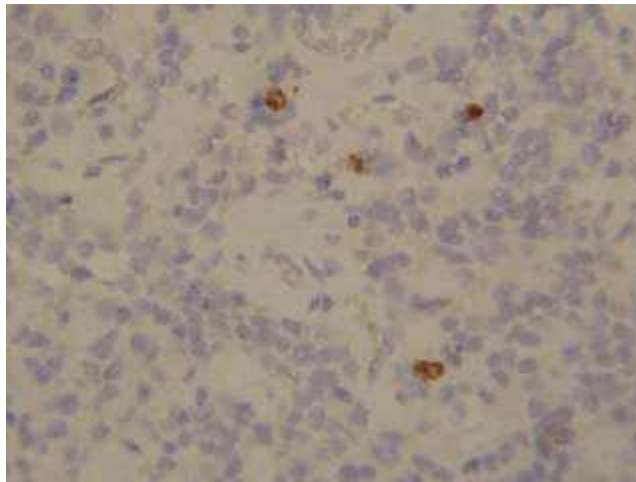


Рис. 4.25. Спостереження №145. Розподіл СТГ-імунопозитивних клітин в АГ змішаної будови. Реакція з анти АТ СТГ (+), до забарвлення гематоксилином, збільшення 200 х.

Моногормональні аденоми відрізняються між собою за клітинним складом і будовою. Важливе діагностичне і прогностичне значення має морфологічна характеристика пухлини, яка безпосередньо визначає характер її поведінки (швидкість наростання клітинної маси, інвазивність, вираженість гормональної активності).

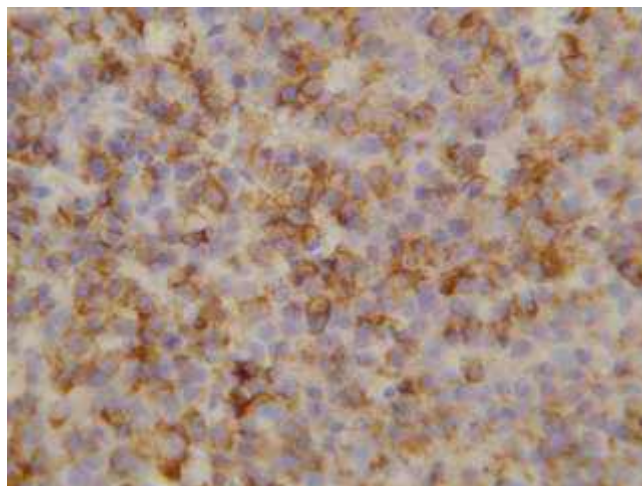


Рис. 4.26. Спостереження №41. Розподіл СТГ-імунопозитивних клітин в АГ змішаної будови. Реакція з анти АТ СТГ (+++), до забарвлення гематоксилином, збільшення 200 х.

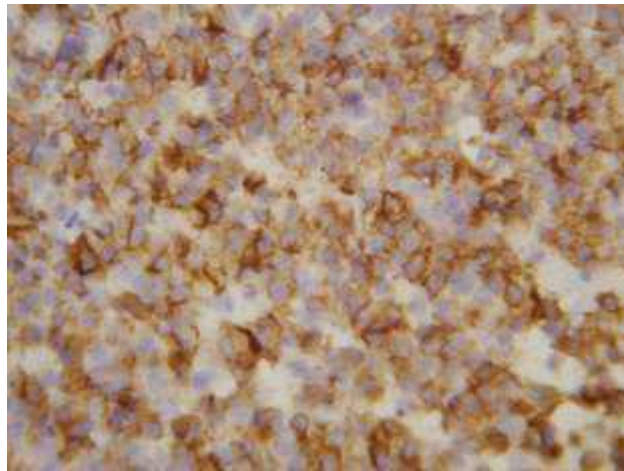


Рис. 4.27. Спостереження №52. Розподіл СТГ-імунопозитивних клітин в АГ змішаної будови. Реакція з анти АТ СТГ (++++), до забарвлення гематоксиліном, збільшення 200 х.

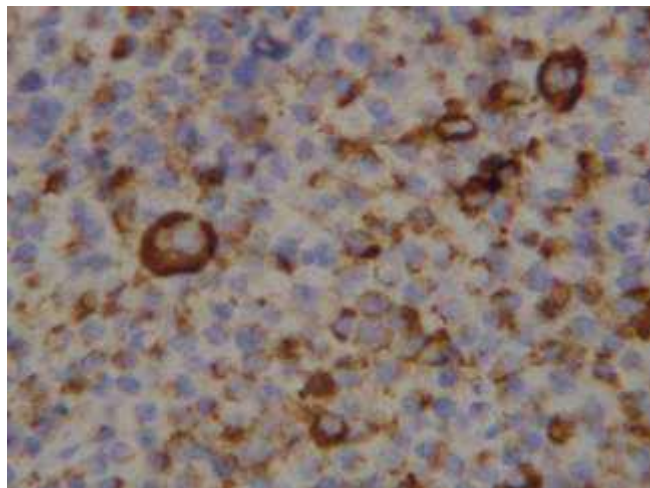


Рис. 4.28. Спостереження №75. Розподіл СТГ-імунопозитивних клітин в атиповій СТГ-АГ змішаної будови. Реакція з анти АТ СТГ (++) , до забарвлення гематоксиліном, збільшення 200 х.

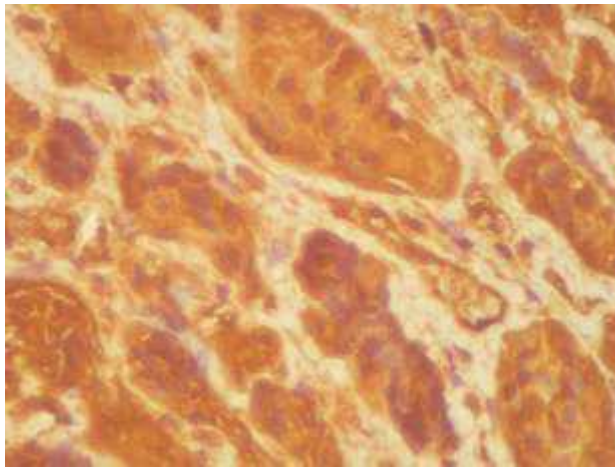


Рис. 4.29. Спостереження №13. Розподіл ПРЛ-імунопозитивних клітин в АГ змішаної будови. Реакція з анти АГ ПРЛ (+++), до забарвлення гематоксиліном, збільшення 200 х.

Отже, важливою прогностичною ознакою є імуногістохімічне визначення присутності соматостатинових та пролактинових рецепторів та їх співіснування в пухлинній тканині, оскільки їх щільність і специфіка розподілу в цитоплазматичній мембрані безпосередньо пов'язані з чутливістю до дії АС.

При вивченні інвазивних властивостей різних підтипів АГ встановлено, що низькодиференційовані, слабогранульовані, а також гормональнонеактивні (що також є свідченням низького ступеня диференціювання аденоцитів) аденоми відрізняються більш частим інвазивним ростом. Оптимізація лікувальної тактики має ґрунтуватися на доказовій базі клініко-патоморфологічного співставлення із залученням легко відтворюваних критеріїв (проліферація, експресія СТГ та ПРЛ). Однак існують і індивідуальні характеристики, які зумовлені віком, статтю та термінами звернення за медичною висококваліфікованою допомогою, що впливає на ефективність і результати лікування.

Проведене клініко-морфологічне співставлення соматотропних АГ виявило суттєвий поліморфізм цієї групи аденом. Встановлено, що типовим

явищем є клітинний і ядерний поліморфізм і своєрідна гіпертрофія строми з дегенеративними її змінами.

У пацієнтів з продовженим ростом АГ, що секретують СТГ, в 32 (21,3%) випадках показники проліферативної активності вищі ніж у групі порівняння 22 (14,7%) випадки (первинно діагностованих інтраселлярних АГ — мікро АГ та ендоселлярні АГ), в групі порівняння даний показник в середньому становив $6 \pm 1,2\%$, в групі у літніх пацієнтів він нижчий і становить — $21 \pm 0,5\%$, що зумовлено загальним впливом ГР на організм в цілому.

Виявлено комплекс структурних порушень у системі стромально-паренхіматозних співвідношень в тканині АГ з АМ, що відображає морфофункціональну активність і інвазивність, з дисфункцією мікроциркуляторного русла, що зростає та підсилюється в макроаденомах з екстраселлярним поширенням, і зумовлює прискорення прогресування захворювання.

РОЗДІЛ 5

АД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА, ЩО СЕКРЕТУЮТЬ СОМАТОТРОПНИЙ ГОРМОН

Хірургічне лікування на сучасному етапі є основним методом лікування пацієнтів з АГ, що секретують СТГ. За даними літературних джерел ефективність хірургічного лікування АГ коливається від 40 до 87%. За даними, отриманими в ході виконання нашої роботи, біохімічна ремісія в ранньому післяопераційному періоді спостерігалась в 3 (75%) випадках з мікроаденомами і в 87 (59,6%) випадках з макроаденомами. Регрес клінічних симптомів виявлявся у 23,6% при грубих органічних змінах та в 100% випадків при функціональних порушеннях.

Для покращення результатів і досягнення мети лікування разом з хірургічним втручанням доводиться застосовувати медикаментозне та променеве лікування.

Ад'ювантна терапія призначається при неможливості радикального видалення АГ (при інвазивних, велетенських аденомах, тощо), при наявності протипоказів, відмови пацієнта від хірургічного лікування.

Метою медикаментозної терапії є досягнення тривалої клініко-біохімічної ремісії, зниження ймовірності росту пухлини при інвазивних формах, зниження впливу гормонів, які секретує пухлина, на організм.

В якості медикаментозної терапії АГ з синдромом АМ на сьогоднішній день застосовують три групи препаратів: АД, АС і антагоністи рецепторів ГР.

Ми проаналізували залежність між вихідним рівнем СТГ та необхідністю призначення ад'ювантної терапії в післяопераційному періоді.

Для цього ми застосували ROC-аналіз і побудували ROC-криву (рис. 5.1). Задовольняючи вимоги максимальної чутливості (Se) та специфічності (Sp) оптимальним рівнем ГР є 58,9 мМО/л зі специфічністю 53,8% та чутливістю 77,1%, $p \leq 0,05$. Не дуже високий відсоток специфічності вказує,

що на вибір подальшої тактики лікування впливають і інші чинники (наприклад, розміри пухлини, ступінь інвазії у ПП).

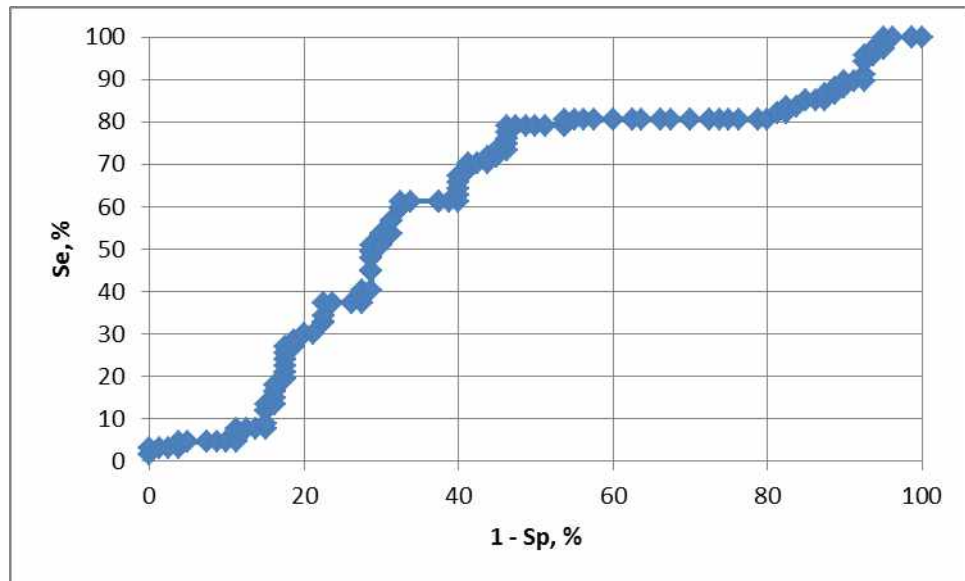


Рис. 5.1. Ефективність застосування ад'ювантного лікування залежно від вихідного рівня СТГ (ROC-крива)

Отримавши оптимальний рівень СТГ за допомогою ROC-аналізу (58,9 мМО/л), який можна застосовувати у якості предиктора ймовірності застосування ад'ювантної терапії після хірургічного втручання, ми проаналізували частоту призначення ад'ювантної терапії пацієнтам з соматотропіномами (n=113) (табл. 5.1). Було встановлено, що із 45 випадків з соматотропіномою при вихідному рівні СТГ менше 58,9 мМО/л ад'ювантна терапія призначалась в 15 (33,3%) випадках. При вихідних рівнях СТГ вище 58,9 мМО/л призначення ад'ювантної терапії потребувалось в 52 (76,5%) із 68 випадків. Різниця у частоті призначення додаткової терапії між описаними групами достовірна (χ^2 Пірсона становить 20,88; $p < 0,01$). Таким чином, ми рекомендуємо застосовувати цей показник у якості предиктора необхідності застосування ад'ювантної терапії у пацієнтів з соматотропіномами і соматомаммотропіномами.

Таблиця 5.1

Види ад'ювантної терапії в залежності від змін показників ГР та ПРЛ

Рівень гормонів		Лише хірургічне лікування	Види додаткової терапії							Всього
до операції	після операції		АС	АД	АС+ АД	РТ	АС+ РТ	АД+ РТ	АС+ АД+ РТ	
Норма	норма	6	—	1	—	1	—	—	—	8
СТГ 21-58,9	норма	32	—	4	—	1	—	2	—	39
	знижувався	2	—	1	—	—	—	—	—	3
	зростав	—	—	2	—	—	1	—	—	3
СТГ >58,9	норма	16	3	5	—	2	—	2	—	28
	знижувався	11	—	9	1	2	2	3	1	29
	зростав	2	2	4	—	—	1	2	—	11
СТГ>N, ПРЛ>N	СТГ N, ПРЛ N	7	1	5	—	—	—	1	—	14
	СТГ >N, ПРЛ N	1	—	3	—	1	—	1	—	6
	СТГ >N ПРЛ>N	—	—	3	—	—	—	1	1	5
	СТГ N ПРЛ>N	—	—	1	—	—	—	—	—	1
СТГ N ПРЛ>N	СТГ N, ПРЛ N	—	—	2	—	—	—	—	—	2
	СТГ N ПРЛ>N	—	—	1	—	—	—	—	—	1
Всього		77	6	41	1	7	4	12	2	150

Примітка. РТ — радіотерапевтичне лікування.

5.1. Результати медикаментозного лікування

Октреотид — перший клінічно апробований АС, який використовується в клінічній практиці з середини 1980-х років. Препарат в

45 разів активніше нативного соматостатину, має високу спорідненість до 2 підтипу соматостатинових рецепторів, середню — до 3 і 5 підтипів і не зв'язується з 1 і 4 підтипами. Тривалість терапевтичної дії становить 12 годин, тому препарат вводиться 2 рази на добу підшкірно. Звичайна разова доза октреотиду дорівнює 100–200 мкг препарату на одну ін'єкцію.

SMS-201995 є субстанцію октреотида (10, 20, 30 мг), змішаного з полімерним матриксом (DL-лактид-ко-гліколід + стерильний манітол) з утворенням мікросфер. Після внутрішньом'язевого введення відбувається поступове вивільнення активної речовини з мікросфер з подальшою деградацією полімерної основи. Завдяки цьому досягається пролонгація терапевтичної дії однієї ін'єкції до 28 днів.

Іншою лікарською формою синтетичного АС довгострокової дії є ланреотид. Він представлений циклічним октапептидом з амінокислотами (D-триптофану і N-термінального D-аланіну), що сприяють стабілізації молекули і підвищенню вибіркості її дії. Активна речовина укладена в спеціальні біополімерні мікросфери сополімера полідактида-гліколід методом мікрокапсулювання, що обумовлює особливості фармакокінетики препарату. Внутрішньом'язеве введення 30 мг ланреотиду ацетату дозволяє ефективно контролювати рівень СТГ у пацієнтів на АМ протягом 10–14 днів.

АС використовуються в комбінації з хірургічним втручанням (в перед- і/або післяопераційний періоди), або в якості самостійної терапії. Пролонговані АС рекомендують в якості первинного методу лікування в тих випадках, коли відсутні прямі покази до операції (хіазмальний або діафрагмальний синдром), є протипокази до проведення нейрохірургічного втручання або пацієнт відмовляється від операції. Також препарат можна використовувати у пацієнтів, які перенесли радіологічне лікування, протягом періоду, необхідного для досягнення позитивного результату від проведеного опромінення.

Ефективність лікування залежить від початкового рівня СТГ, наявності специфічних функціонуючих рецепторів (особливо 2 та 5 типів) і тривалості

лікування. Побічні ефекти АС проявляються місцевими реакціями (припухлістю і висипаннями в місці ін'єкції), невеликою брадикардією, головними болями, минуцими болями в животі, нудотою, метеоризмом, стеатореєю. Ці ефекти найбільш виражені після першої ін'єкції і значно слабшають при продовженні лікування. У 10–20% пацієнтів тривале використання АС може призводити до холестазу, розширенню жовчної протоки, жовчокам'яної хвороби, дисфункції щитовидної залози, астенії, гіпоглікемії, що диктує необхідність проведення контрольних обстежень.

Нами застосовувалася в лікуванні схема введення препарату, рекомендована виробником, яка наведена в розділі 2. Після короткого курсу лікування (3 місяці) проводився контроль клінічних та біохімічних показників, для оперативної корекції дози і можливої зміни схеми лікування.

Ефективність дії АС зростає по мірі збільшення тривалості лікування. При досягненні безпечного рівня СТГ через 3–6 місяців від початку лікування допускається збільшення інтервалів між введеннями препарату (до дев'яти тижнів), що дозволяє знизити вартість терапії.

В нашому дослідженні АС, а саме SMS-201995, октреотид, призначали в 13 (8,7%) випадках, з яких в 4 (2,7%) призначали тільки SMS-201995, в 1 (0,7%) — SMS-201995 в комбінації з каберголіном, в 4 (2,7%) — SMS-201995 в комбінації з радіологічним лікуванням та в 2 (1,3%) — SMS-201995 в комбінації з аналогами дофамінових рецепторів та радіологічним лікуванням.

Пацієнту С-ий, чоловік 26 років, історія хвороби №5391 (Спостереження №150) SMS-201995 20 мг був призначений у вигляді первинної терапії, оскільки у пацієнта була велетенська АГ, яка інвазивно проростала праву ПП та поширювалася в праву скроневу ділянку; локалізація пухлини та її розміри унеможливили тотальне видалення останньої. Препарат був призначений за загальноприйнятою схемою лікування. Через три місяці після початку супресивної терапії клініко-лабораторні показники залишилися незмінними, що може бути пов'язано з нечутливістю рецепторів до даного препарату. Препарат був відмінений та пацієнту було проведено

хірургічне лікування з частковим видалення АГ, після якого СТГ мав тенденцію до зниження, однак нормалізації не наступило. Ще в 1 випадку (Спостереження №142) призначався SMS-201995 у вигляді первинної терапії з великими розмірами пухлини та інвазією в праву ПП, при цьому мала місце груба соматична патологія зумовлена АМ — цукровий діабет в стадії декомпенсації з гіперглікемією та глюкозурією. Пацієнтка отримала три ін'єкції SMS-201995 по 20 мг внутрішньом'язево. Нормалізувалися рівні цукру крові та зникла глюкозурія — цукровий діабет в стадії медикаментозної компенсації. Другим етапом було проведено хірургічне лікування — видалення АГ ендокансулярно. В післяопераційному періоді повна нормалізація СТГ та ПРЛ. Ще в одному випадку на етапі оцінки чутливості та індивідуальної переносимості препарату виникли алергічні реакції у вигляді гіперемії шкірних покривів, висипання по типу крапивниці, місцевої сверулячки в ділянці ін'єкції та задишки. Подальша терапія даним препаратом припинена. У 5 пацієнтів SMS-201995 застосовувався в комплексі з іншими методами ад'ювантного лікування в післяопераційному періоді. 6 пацієнтів отримували SMS-201995 в післяопераційному періоді, з них в 5 випадках у віддалені строки спостерігається стійка КЛР. З 13 пацієнтів які отримували SMS-201995 у 11 була інвазивна форма АГ.

Ефективність хірургічного лікування в поєднанні з призначенням SMS-201995 складає 84,6% (11 з 13 випадків).

АД поділяються на дві групи: похідні алкалоїдів ріжків (ерголінова група) і препарати, що не належать до похідних алкалоїдів ріжків (неерголінова група). До першої групи відносяться препарати короткої дії (2-бromo- α -ергокриптіна (бромокриптин) і 2-бromo- α і β -ергокриптіна (абергін)) і препарати з тривалою селективною дією (каберголін). До другої (неерголінової) групи відносять похідне трициклічних бензогуанолінів — хінаголід (норпролак).

З побічних дій найчастіше зустрічаються нудота, головний біль, зниження уваги, зниження артеріального тиску, запаморочення, дуже рідко

втрата свідомості, болі в животі, печія, диспепсичні явища, слабкість, запори або проноси, блювоти, болючість молочних залоз, приливи жару до обличчя, депресія, парестезії. Зазвичай ці симптоми помірно або слабо виражені, з'являються протягом перших двох тижнів прийому і в подальшому проходять самостійно.

АД призначалися одразу після проведення хірургічного лікування: бромокриптин — 22 випадки та каберголін — 19 випадків, з них стійка КЛР спостерігається в 5 (22,7%) та 8 (42,1%) випадках відповідно.

Таким чином, ефективність АД недостатньо висока і за даними літератури при їх застосуванні зменшення розмірів пухлини спостерігається вкрай рідко. У цілому, в світовій практиці на сучасному етапі ця група препаратів не застосовується в якості монотерапії у пацієнтів з АМ. Показом для їх призначення є наявність змішаної пухлини (соматомаммотропіноми) або недостатня ефективність чи фармакорезистентність до АС.

5.2. Результати променевого лікування

Метою призначення променевої терапії була спроба досягти довготривалого контролю над ростом пухлини, припинити тривале медикаментозне лікування шляхом опромінення залишків пухлини, у випадках стійких больових синдромів з інвазією та деструкцією кісток основи черепа, при фармакорезистентності до супресивної терапії.

Більшості пацієнтам проведено комплексне лікування з приводу АГ з мультидисциплінарним підходом до вибору тактики. У структурі такого підходу важливу роль відіграє променеве лікування як метод впливу на залишкові елементи пухлини та запобігання рецидивів захворювання. Сучасні дослідники вважають очевидними переваги стереотаксичного променевого лікування (СТРХ та СТРТ): малу інвазивність променевого впливу на пухлину та гарну переносимість цих методів лікування поряд з високою ефективністю і збереженням звичного способу життя пацієнта.

В нашому дослідженні на лінійному прискорювачі пройшло лікування 9 пацієнтів первинно оперованих з приводу інвазивних АГ, що секретують СТГ, з різними ступенями інвазії (за класифікацією Кносп) в ПП, клиновидну пазуху та інвазією в діафрагму турецького сідла, тотальне видалення яких було неможливе.

Через 3, 6, 9, 12, 24 та 36 міс після СТРХ та/або СТРТ проводили контрольну МРТ з внутрішньовенним введенням контрастного препарату, контролювали зміну розмірів вогнища (аксіального, передньо-заднього, вертикального), характеристики вогнища, характер накопичення контрастного препарату. Ознаками позитивної динаміки вважали: зменшення розмірів вогнища (хоча б одного з максимальних розмірів), більш неоднорідні МР-характеристики в T2 і T1 зважених зображеннях (WI), менш інтенсивне і неоднорідне накопичення вогнищем контрастного препарату, зменшення ступеня здавлення і деформації прилеглих структур головного мозку. В усіх 9 випадках вдалося оцінити динаміку процесу за результатами МРТ головного мозку через 6, 12, 24, 36 місяців після стереотаксичного лікування. Прогресування росту пухлини визначали як збільшення більше ніж на 15% об'єму пухлини порівняно з початковим. Регрес пухлини визначали як зменшення об'єму пухлини щонайменше на 15% порівняно з вихідним (часткова відповідь пухлини). Обсяг пухлини $\pm 15\%$ від вихідного визначали як стабільний (стійкий). Часткову відповідь пухлини відмічено в 7 (77,8%) випадках, стабілізація — в 2 (22,2%), прогресування росту пухлини не спостерігали.

Наводимо спостереження ефективної СТРХ та СТРТ в лікуванні АГ.

Спостереження № 150. Пацієнт С-ий, 26 років, історія хвороби № 5391. велетенська АГ з тотальним пророщенням правої ПП (за класифікацією Кноспа — IV ступінь інвазії). Стан після часткового видалення пухлини (видалено з порожнини збільшеного турецького сідла та супраселлярна частина). Висновок гістологічного дослідження: АГ перехідного типу. Обсяг пухлини до СТРХ становив $5,2 \text{ см}^3$. За даними МРТ через 7 міс після СТРХ

обсяг пухлини зменшився до $4,97 \text{ см}^3$, обсяг пухлини зменшився на 4%, через 16 місяців — на 90,5% (рис. 5.2).

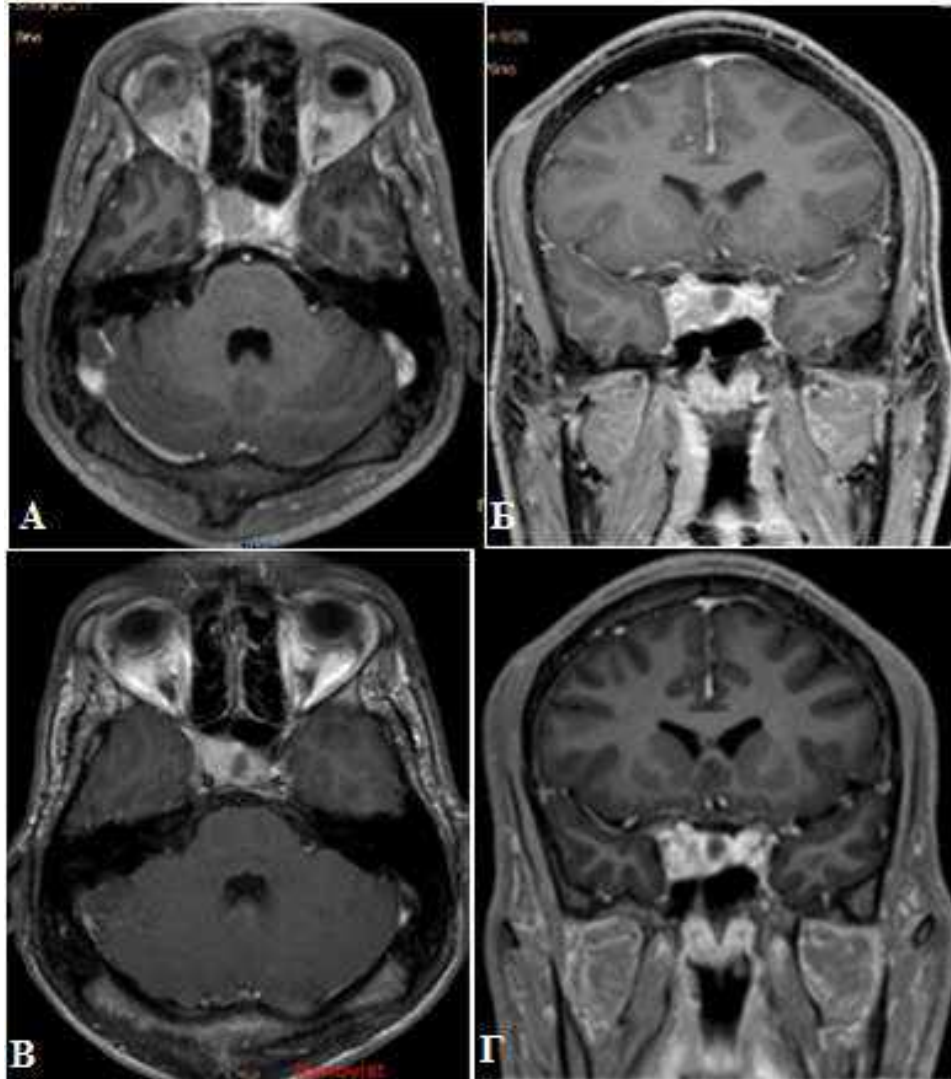


Рис. 5.2. Спостереження № 150. Пацієнт С-ий, 26 років, історія хвороби № 5391. До початку СТРХ (А та Б); МРТ контроль через 16 місяців після СТРХ (В та Г)

Спостереження № 97. Пацієнтка С-оя, 26 років, історія хвороби № 4085. Залишкова частина АГ розташована параселлярно праворуч з ростом в праву скроневу частку. Стан після часткового видалення пухлини. Висновок гістологічного дослідження: хромофобна АГ. Дані МРТ на початок проведення СТРТ (рис. 5.3.А). При динамічному спостереженні відзначено зменшення АГ на 33,7% — МРТ через 11 місяців після СТРТ (рис. 5.3.Б), на 45% — МРТ через 18 міс. після СТРТ (рис. 5.3.В), 100% — МРТ через 36 міс. після СТРТ (рис. 5.3.Г).

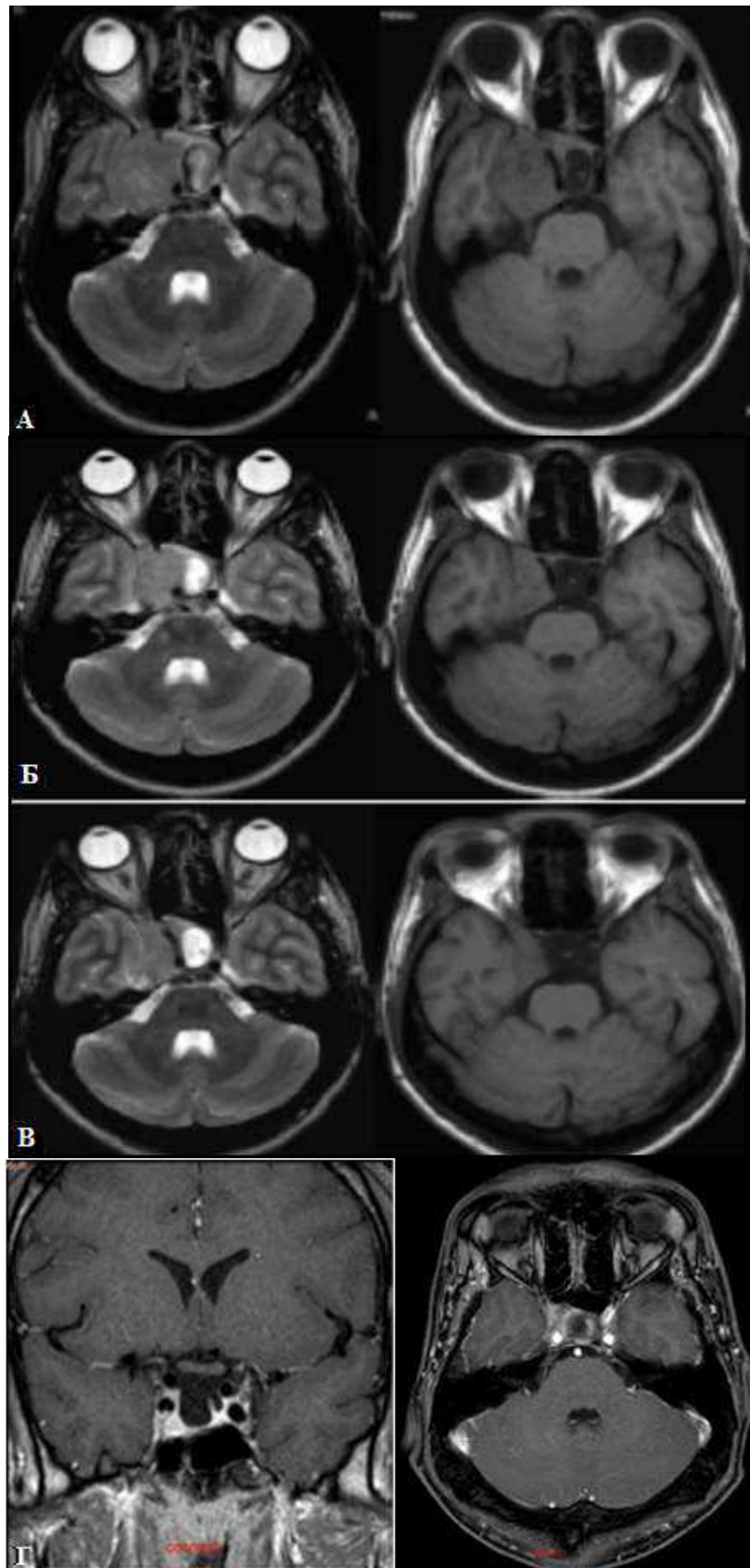


Рис. 5.3. Спостереження № 97. Пацієнтка С-оя, 26 років, історія хвороби № 4085. Представлені знімки МРТ до СТРТ (А), контроль МРТ через 11 місяців після СТРТ (Б), через 18 місяців після СТРТ (В), через 36 місяців СТРТ (Г)

В цілому, відмічені позитивні результати СТРХ та СТРТ при відсутності ускладнень, що підтверджують і дані світової літератури, які свідчать про добру переносимість та ефективність методів при лікуванні АГ.

Група пацієнтів (n=16), яким проводилося радіологічне лікування в інших лікувальних закладах України за різними методиками через неможливість стандартизації, не включалася до аналізу.

Таким чином, застосування СТРХ та СТРТ в комбінованому лікуванні АГ, що секретують СТГ, свідчать про високу ефективність цих методів, особливо при частковому видаленні інвазивних і фармакорезистентних АГ, при рецидивуючому перебігу хвороби. Найінформативнішим методом контролю ефективності СТРХ та СТРТ в комбінованому лікуванні АГ з синдромом АМ є МРТ з контрастуванням на високопольному томографі (від 1,5 Тл та вище).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дані літератури та результати власних спостережень свідчать про те, що АМ залишається актуальною проблемою нейроендокринології у зв'язку з розвитком різноманітних ускладнень, що призводять до інвалідності, зниження якості та скорочення тривалості життя, підвищеного ризику смерті по відношенню до загальної популяції [1—3]. Обговорюване захворювання не має специфічних проявів на початкових стадіях і діагноз, зазвичай, встановлюється, коли пухлина має вже значні розміри, виражені ознаки супутньої патології, що несприятливо впливає на наслідки лікування.

Виникнення АМ обумовлено хронічною гіперпродукцією соматотропіну, причиною якої у понад 95% клінічних випадків є АГ з соматотропною активністю [4, 5]. Ознаками обговорюваного захворювання є гормональна дисфункція передньої долі гіпофіза та/або наявність симптомів, пов'язаних з об'ємним впливом маси пухлини на навколишні структури гіпоталамо-гіпофізарної області [4, 5].

Найчастіше у лікуванні АМ застосовують хірургічне лікування. Однак, не зважаючи на застосування мікрохірургічної техніки видалення АГ, інвазивне поширення останньої зумовлює високу частоту рецидивів.

Медикаментозне лікування у вигляді монотерапії не призводить до одужання пацієнтів з АГ, що секретують СТГ. Відомо, що застосування сучасних медикаментозних препаратів, променевої терапії підвищує ефективність хірургічного етапу лікування пацієнтів, особливо при макроаденомах та їх інвазивному рості.

Згідно сучасних поглядів, основним критерієм ефективності хірургічного лікування АГ є тривала стабілізація лабораторних показників (СТГ та ІФР-I) і вона, за даними літератури, коливається від 20 до 50% [17, 18].

Вибір та ефективність різних методів терапії залежить від розмірів та локалізації пухлини, наявності супутньої патології, рівня СТГ та ІФР-I в сироватці крові, віку пацієнта [19—21]. Тому часто для покращення

результатів хірургічне лікування поєднують з терапевтичними методами. Значення вихідних рівнів СТГ доцільно використовувати у якості предиктора ефективності хірургічного лікування і необхідності призначення ад'ювантної терапії.

На сьогоднішній день не існує чітких узгоджених схем комбінованого лікування пацієнтів з АМ. Це потребує детального вивчення проблеми з розробкою найбільш оптимальних схем діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів. На даний час в Україні відсутній протокол діагностики та лікування пацієнтів з синдромом АМ.

Перспективним видається покращення результатів лікування пацієнтів з АГ, що секретують СТГ, на основі оцінки клінічних, лабораторних, структурних змін під впливом комплексного лікування і розробки схем етапів діагностично-лікувальних заходів.

У зв'язку з цим до задач дослідження входило:

1. Дослідити особливості симптомокомплексу та гормонального статусу у пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.
2. Проаналізувати клінічну ефективність хірургічного методу лікування аденом гіпофіза з синдромом акромегалії.
3. Встановити критерії ефективності хірургічного лікування аденом гіпофіза у пацієнтів з синдромом акромегалії.
4. Дослідити гістологічні варіанти аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.
5. Визначити покази до ад'ювантного лікування у післяопераційному періоді, на підставі показників лабораторних та імуногістохімічних досліджень.
6. Провести аналіз віддалених результатів лікування хворих з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон.

7. Розробити та впровадити схему етапів діагностично-лікувальних заходів у хворих з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, з ретроспективною оцінкою післяопераційного періоду.

Для вирішення поставлених задач нами було обстежено 150 пацієнтів з А у віці від 18 до 68 років (середній вік: $39,63 \pm 3,28$ років) з тривалістю захворювання від 1 місяця до понад 20 років. Більша частина пацієнтів перебували в активному працездатному віці — 18–60 років (96,7%), що вкотре засвідчує не лише медичне, а й соціальне значення проблеми. Співвідношення чоловіків і жінок склало 1 : 2, що відповідає літературним даним [36, 53].

Для встановлення діагнозу і уточнення стану гіпоталамо-гіпофізарної системи всі пацієнти були обстежені за стандартною схемою, що включала загальноклінічний і неврологічний огляди, дослідження гормонального статусу, аналіз рівня гормонів в сироватці крові — СТГ та ПРЛ, для уточнення діагнозу визначили рівні гормонів щитоподібної залози та кортизолу. Контроль рівня гормонів проводився до- та після хірургічного втручання. Проводилося офтальмологічне, отоневрологічне та інструментальне обстеження. Характеристика стану пацієнтів проводилася за ступенем тяжкості захворювання: легкий мали 45,3% обстежених, середній — 50%, важкий — 4,7%.

Інструментальні методи дослідження включали рентгенографію черепа, МРТ-діагностику. Обстеження проведено з використанням магнітно-резонансного томографа «Simens».

Усім обстеженим нашої когорти (100%) було проведене хірургічне лікування АГ. Зазвичай, оперативне втручання є методом вибору при лікуванні обговорюваного захворювання [59, 67]. Це пов'язано із необхідністю досягнути швидкого покращення стану пацієнта: при радикальному видаленні вже в ранньому післяопераційному періоді зменшуються прояви так званого мас-ефекту пухлини (головний біль, зорові та неврологічні порушення), нормалізується рівень СТГ на введення глюкози [67, 68].

Для досягнення стійкої КЛР необхідне проведення хірургічного втручання з максимальним радикальним видаленням АГ, що секретує СТГ з капсулою пухлини. У випадках ендокapsулярного видалення досягнути стійкої КЛР неможливо.

Пацієнти були розподілені на 2 групи — 135 пацієнтів прооперовані трансфеноїдальним мікрохірургічним доступом (90%), 15 — трансфеноїдальним ендоскопічним доступом (10%). На сьогоднішній день трансфеноїдальна резекція пухлини є методом вибору при лікуванні АМ [125—126].

Слід зазначити, що стандартний ендоскопічний ендоназальний доступ забезпечує підхід до медіальних відділів турецького сідла. При розширенні вікна трепанації латерально, за рахунок резекції виступу ВСА, можливо візуалізувати передні та латеральні відділи ПП.

На вибір варіанту видалення пухлини, на нашу думку, впливає і стан зорової функції. У випадках з вираженим зниженням гостроти зору, і у випадках, коли воно не порушене через наявність так званого "переднього" варіанту розташування хіазми, перевагу ми віддавали трансназальному доступу. Окрім того, ми вважаємо, що за інших рівних умов перевагу слід надавати трансназальному доступу, особливо у пацієнтів з важкими соматичними захворюваннями.

Нами було виконано 192 хірургічних втручання у 150 пацієнтів, з яких 15 (8%) ендоскопічних операцій. Слід відмітити, що, таким чином, на 1 пацієнта загальне число хірургічних втручань становило 1,28.

Хірургічне лікування проводилося пацієнтам в різні терміни від початку захворювання залежно від тривалості обстеження та терміну верифікації діагнозу: від 0–10 років захворювання 123 (82%) спостереження, понад 10 років захворювання — 27 (18%).

Загалом, АМ діагностується через 6–9 років після появи перших симптомів захворювання, інколи цей термін може збільшуватись до 35 років [8, 9].

Слід відмітити, що хірургічне втручання пацієнтам у нашому дослідженні проводилося в терміни від 1 місяця до понад 20 років від початку захворювання, проте більшість хірургічних операцій у пацієнтів з верифікованою АГ реалізовано в 5–10 років від початку захворювання. Летальних випадків у досліджуваних групах не було.

У 25 (16,7%) пацієнтів було проведено курс променевої терапії у післяопераційному періоді, у зв'язку з рецидивами АГ, незадовільними лабораторними результатами, прогресуванням захворювання з неможливістю прийому адекватної гормоносупресивної терапії. Застосовували лінійний прискорювач "Trilogy+", Varian (США) з стереотаксичною системою "BrainLAB", методики IMRT і Dyn. Ark. MLC, Conformal beam MLC.

Для вирішення поставлених в роботі завдань були проведені багаторівневі морфологічні дослідження зразків АГ.

Всі спостереження були верифіковані гістологічно (стандартними і спеціальними нейропатоморфологічними методиками), у ряді випадків — імуногістохімічно. Імуногістохімічне дослідження проводилося з антитілами маркера проліферації Ki-67 та розподілу рецепторів СТГ та ПРЛ. Патоморфологічна оцінка стану судин здійснювалась в гістологічних зрізах, товщиною 5–7 мкм, забарвлених гематоксілінолм і еозином, комбінованим забарвленням на еластичні волокна і колаген за ван Гізоном. Фіброз стінки судин в кожному спостереженні встановлювався в разі його візуалізації в 50 і більше відсотках досліджених судин.

Імуногістохімічне дослідження (70 випадків) проводилось з використанням стандартного стрептовідин-біотинового пероксидазного комплексу і моноклональних антитіл у відпрацьованих робочих розведеннях. Антитіла виробництва ДАКО, Данія. Гістологічні зрізи дофарбовували гематоксіліном та заключали в бальзам.

Обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів. Після розрахунку описових статистичних параметрів у кожній підборці проводили перевірку характеру

розподілу ознак за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі у підборці однотипних ознак і при рівності генеральних дисперсій у порівнюваних підборках для їхнього порівняння використали критерій Стьюдента. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$. При визначенні можливості альтернативного використання різних неінвазивних методик використали кореляційний аналіз методом найменших квадратів Пірсона для ознак, розподілених нормально, і рангової кореляції Спірмена для випадків, коли розподіл ознак відрізнялося від нормального. З метою виявлення відмінностей серед досліджуваних розподілів використовувався тест Т'юки на значимість різниці (Tukey's honestly significant difference test), також використовувалися критерії Шапіро-Уїлка і Колмогорова-Смирнова, проведення перевірки рівності генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера, а також перевірки гіпотез про положення і розсіяння. При аналізі патоморфологічних даних та порівнянні масивів цифрової інформації, одержаної методами медичної візуалізації застосовували дискримінантний аналіз, що дозволяє вивчати відмінності між двома або більше групами (класами) об'єктів за декількома змінними одночасно. Дискримінантний аналіз застосовували для об'єктивізації виявлених відмінностей між групами.

Дизайн дослідження складався з декількох етапів. На першому етапі визначали особливості клініко-неврологічного симптомокомплексу та лабораторної діагностики обстежених пацієнтів.

Було встановлено, що першими симптомами були скарги на головний біль приступоподібного або постійного характеру, який визначався в лобно-надбровно-скроневих або тім'яних ділянках, який ірадіював в очниці, потиличну ділянку та шийний відділ хребта. Описаний симптом відзначали в 131 (87,3%) випадку, що, на нашу думку, пов'язано з підвищенням внутрішньочерепного тиску та/або компресією зростаючої аденоми на діафрагму турецького сідла. Отримані дані співвідносяться до літературних, де описано наявність такого симптому у 70% пацієнтів з АГ [102, 103].

Звертало увагу, що всі обстежені (100%) мали збільшення кінцівок та зміни зі збільшенням розмірів кісток лицьового черепа, діастема виявлена у 138 (92%) пацієнтів, прогнатизм — у 134 (89,3%), що було наслідком периостальної проліферації й осифікації.

Слід відмітити, що в 124 (82,7%) випадках відбувалася зміна голосу, який ставав низьким і осиплим, як наслідок розростання хрящової тканини гортані та здавлення поворотного горлового нерва.

Симптоматика з боку статеві системи характеризувалася порушенням менструального циклу у 60 (60%) жінок та зниженням потенції і лібідо у 17 (34%) чоловіків. Отримані результати відповідають даним попередніх досліджень, де зазначені показники склали 60% та 37% відповідно [53, 54].

Офтальмологічні прояви захворювання залежали від локалізації та напрямку переважного росту пухлини. У переважній кількості пацієнтів були виявлені порушення зорової функції — в 89 (59,3%) випадках. Атрофія зорових нервів була виявлена в 20 (13,3%) випадках. За даними літератури до 55,8% пацієнтів з АМ мають різноманітні зорові порушення [44, 45].

Майже у п'ятій частини 28 (18,7%) пацієнтів спостерігався цукровий діабет, з яких в 19 (12,7%) — інсулінзалежна форма та у 9 (6%) — інсуліннезалежна форма, що обумовлено патофізіологічним впливом високих рівнів СТГ.

Слід зазначити, що ступінь проявів симптомів у клінічній картині залежала від часу появи захворювання у пацієнтів, при цьому найбільш яскраво виражена симптоматика була характерною для обстежених, які хворіли понад 5–7 років. Мікроаденоми гіпофіза характеризувалися асимптомним перебігом.

Результати лабораторних методів дослідження верифікували підвищений рівень СТГ в 139 (92,6%) випадках, ПРЛ — в 26 (17,3%).

Рентгенографічне дослідження черепа було проведено всім обстеженим (100%) та дозволило документувати зміну будови турецького сідла, яка проявлялась у стоншенні стінок сідла, поглибленні дна, відсутності спинки і

подовженні задніх клиноподібних відростків до заду із збільшенням входу в ямку зверху.

МРТ-діагностика була проведена у 150 (100%) обстежених. В 50% випадків дослідження проводилося із застосуванням парамагнетичних контрастуючих засобів. Результати МРТ верифікували анатомію АГ обстежених, згідно міжнародних рекомендацій. В 5 (3,33%) випадках була виявлена велетенська аденома.

Проведені нами інструментальні дослідження дали змогу виявити найбільш точні розміри пухлини, її поширення по відношенню до серединних структур мозку, ступінь інвазії в прилягаючі структури та ступінь поширення пухлини в супра-, ретро- та параселярні відділи головного мозку. Це сприяло плануванню оптимального виду втручання, радикальності видалення пухлини та прогнозування подальших методів ад'ювантного лікування.

Наступним етапом нашої роботи стало визначення показів та протипоказів до хірургічного лікування пацієнтів з АГ, що секретують СТГ.

У нашому дослідженні основним показом до хірургічного втручання з приводу АГ, що секретують СТГ була класична тріада: 1) клінічні ознаки прогресуючої А; 2) лабораторні ознаки — підвищення рівня СТГ, СТГ+ПРЛ, ІФР-I; 3) ознаки пухлини, підтвержені інструментальними методами — МРТ. За такими показами та наявністю повної тріади первинне оперативне втручання було проведено 143 пацієнтам (95,3%).

Протипоказами для хірургічного лікування можна вважати наявність грубої соматичної патології в декомпенсованому стані, серед яких: декомпенсовані форми цукрового діабету, особливо інсулінзалежного; гострий та підгострий період інфаркту міокарду на фоні гіпертонічної хвороби III ступеню з кризовим перебігом; гостра ниркова недостатність; запальні гнійні процеси та інфекційні захворювання в ділянках проведення хірургічного втручання в стадії загострення (оболонки мозку, колоносові пазухи, порожнини носоглотки); критичні захворювання системи крові [123].

Нами було доведено, що точкою переходу для більш несприятливих результатів хірургічного лікування є аденоми більше 5,0 см та аденоми задньої локалізації. Вибір техніки хірургічного втручання вірогідно не впливав на рівень інтраопераційних ускладнень, проте, дещо більша кількість несприятливих наслідків була при мікрохірургічній техніці проти ендоскопічної.

Післяопераційна летальність у нашому дослідженні складає 0%.

Нами був проведений аналіз післяопераційних ускладнень. Серед гормональних ускладнень слід відзначити розвиток в ранньому післяопераційному періоді нецукрового діабету (3,3% випадків) та ознак гіпопітуїтарного синдрому (8,7%), що, на нашу думку, обумовлено частковим видаленням передньої долі гіпофіза. Ускладнення у вигляді назальної ліквореї мали місце в 10 (6,7%) випадках. Так, частота післяопераційних ускладнень в нашій когорті була меншою у порівнянні з існуючими даними літератури: післяопераційна лікворея реєструвалась у 8–10% випадків [86], нецукровий діабет — у 10% обстежених [49, 50].

Встановлено, що рівень СТГ в післяопераційному періоді корелює з радикальністю видалення АГ. При відсутності КЛР: збереженні прогресування АМ та високих рівнів гормонів (СТГ та ПРЛ) необхідно вирішувати питання про призначення ад'ювантної терапії. Нормалізація рівнів гормонів в ранньому післяопераційному періоді є сприятливою прогностичною ознакою стійкої КЛР.

Важливою прогностичною ознакою є імуногістохімічне визначення присутності соматостатінових та пролактинових рецепторів та їх співіснування в пухлинній тканині, оскільки їх щільність і специфіка розподілу в цитоплазматичній мембрані безпосередньо пов'язані з чутливістю до дії АС. Імуногістохімічно, крім чистих соматотропних аденом (близько 45%), виділяють змішані пролактосоматотропіноми (близько 30%). Решта 25% аденом продукують інші аденогіпофізарні гормони: ТТГ, а-субодиницю, лютенізуєчий гормон, фолікулостимулюєчий гормон [38].

На наступному етапі дослідження при вивченні інвазивних властивостей різних підтипів АГ встановлено, що низькокодиференційовані, слабогранульовані та гормонально-неактивні аденоми мають низький ступінь диференціювання аденоцитів та відрізняються частішим інвазивним ростом.

Проведене клінічно-морфологічне співставлення АГ, що секретують СТГ, виявило суттєвий поліморфізм цієї групи аденом. Встановлено, що типовим явищем є клітинний та ядерний поліморфізм і своєрідна гіпертрофія стромы з дегенеративними її змінами.

Виявлено комплекс структурних порушень у системі стромально-паренхіматозних співвідношень в тканині АГ з АМ, що відображає морфофункціональну активність і інвазивність, з дисфункцією мікроциркуляторного русла, що зростає та підсилюється в макроаденомах з екстраселярним поширенням, і зумовлює прискорення прогресування захворювання.

На нашу думку, ад'ювантну терапію слід призначати при неможливості радикального видалення аденоми (при інвазивних, велетенських аденомах, тощо), при наявності протипоказів, відмови пацієнта від хірургічного лікування. Згідно даних літератури, до 50% пацієнтів окрім хірургічного втручання потребують медикаментозне та/чи променев лікування [65, 66].

Метою медикаментозного лікування є досягнення тривалої клініко-лабораторної ремісії, зниження ймовірності росту пухлини при інвазивних формах, зниження впливу гормонів, які секретує пухлина, на організм [91, 92].

Ми проаналізували залежність між вихідним рівнем СТГ та необхідністю призначення ад'ювантної терапії в післяопераційному періоді. Для цього ми застосували ROC-аналіз і побудували ROC-криву. Задовольняючи вимоги максимальної чутливості (Se) та специфічності (Sp) оптимальним рівнем СТГ є 58,9 мМО/л зі специфічністю 53,8% та чутливістю 77,1%, $p \leq 0,05$. Не дуже високий відсоток специфічності, на нашу думку, вказує, що на вибір подальшої тактики лікування впливають й інші чинники (наприклад, розміри пухлини, ступінь інвазії у ПП).

Ми рекомендуємо застосовувати цей показник у якості предиктора необхідності застосування ад'ювантного лікування у пацієнтів з соматотропіномами і соматомаммотропіномами.

В нашому дослідженні медикаментозне лікування у вигляді АС, а саме октреотид, призначали в 13 (8,7%) випадках, з яких в 4 (2,7%) призначали тільки пролонгований октреотид, в 1 (0,7%) — пролонгований октреотид в комбінації з каберголіном, в 4 (2,7%) — пролонгований октреотид в комбінації з радіологічним лікуванням та в 2 (1,3%) призначався пролонгований октреотид в комбінації з АД та радіологічним лікуванням.

Звертає увагу, що ефективність АД недостатньо висока і за даними літератури при їх застосуванні зменшення розмірів пухлини спостерігається вкрай рідко. У цілому, в світовій практиці на сучасному етапі ця група препаратів не застосовуються в якості монотерапії у пацієнтів з АМ. Показом для їх призначення є наявність змішаної пухлини (соматомаммотропіноми) або недостатня ефективність АС. Деякі клініцисти наводять дані про позитивний вплив пролонгованого октреотиду, початкова доза якого звичайно становить 20 мг і пізніше може доходити до 40 мг [103]. В останньому мета-аналізі ефективність АС (октреотиду та лантреотиду) склала 55% [104].

Наступним етапом нашої роботи було проведення променевої терапії з метою спроби досягти довгострокового контролю над ростом пухлини, припинити тривале медикаментозне лікування шляхом опромінення залишків пухлини, у випадках стійких больових синдромів з інвазією та деструкцією кісток основи черепа, при фармакорезистентності до супресивної терапії. Променева терапія застосовується при неефективності хірургічного видалення пухлини, для попередження росту АГ при її неповному видаленні, при рецидивах після хірургічного лікування [109, 110]. Згідно даних літератури, післяопераційне застосування променевої терапії дозволяє досягнути контролю над розмірами пухлини та рівнем СТГ і ІФР-І, підвищити тривалість життя пацієнтів [117, 118].

В нашому дослідженні на лінійному прискорювачі пройшло лікування 9 пацієнтів первинно оперованих з приводу інвазивної АГ з різними ступенями інвазії [29] в ПП, клиновидну пазуху та інвазією в діафрагму турецького сідла, радикальне видалення яких було неможливим. Часткову відповідь пухлини відмічено в 7 (77,8%) випадках, стабілізація — в 2 (22,2%), прогресування росту пухлини не спостерігали.

Інтракраніальна СТРХ підводить до лікувального обсягу сумарну дозу за один сеанс і максимально виключає з обсягу опромінення навколишні нормальні тканини та структури головного мозку [115]. Нами встановлено, що застосування СТРТ та СТРХ в комбінованому лікуванні АГ, що секретують СТГ, свідчать про високу ефективність цих методів, особливо при частковому видаленні інвазивних і фармакорезистентних АГ, при рецидивуючому перебігу захворювання. Найінформативнішим методом контролю ефективності СТРХ та СТРТ в комбінованому лікуванні АГ з синдромом АМ є МРТ з в/в контрастуванням.

Таким чином, покращення результатів лікування пацієнтів з АГ, що секретують СТГ, залежить від оптимізації лікувальної тактики, яка ґрунтується на доказовій базі клініко-патоморфологічного співставлення із залученням легко відтворюваних критеріїв (проліферація, експресія СТГ та ПРЛ). Однак існують і індивідуальні характеристики, які зумовлені віком, статтю, та термінами звернення за медичною висококваліфікованою допомогою, що впливає на ефективність і результати хірургічного і комбінованого лікування. Запропонований комплексний підхід, що включає висококваліфіковане хірургічне втручання, раціональну променеву терапію і ефективне медикаментозне забезпечення сприяє покращенню результатів лікування пацієнтів з обговорюваною патологією.

ВИСНОВКИ

В дисертаційному дослідженні вирішене актуальне наукове завдання — удосконалення діагностики та тактики лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, на основі оцінки результатів клінічних, лабораторних та морфологічних змін.

1. До особливостей клінічного симптомокомплексу у пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, належить наступна тріада: неврологічні порушення, зорові порушення та ендокринні порушення. Одним з перших проявів захворювання є фенотипові зміни, поява яких потребує проведення додаткових методів обстеження. У пацієнтів з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон достовірним є підвищення в крові базального рівня соматотропного гормону.

2. Хірургічний метод лікування є найбільш ефективним у лікуванні аденом гіпофіза з синдромом акромегалії, з позитивною динамікою в 59,6% при інвазивних макроаденомах гіпофіза. Показами до хірургічного лікування визначено наявність акромегалії, клініко-неврологічної вогнищевої симптоматики та опто-хіазмального синдрому.

3. При ендоскопічній операції видалення аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, відносна ефективність щодо радикальності видалення була більшою на 16% у порівнянні з мікрохірургічним методом, досягнуто вірогідний показник ефективності 1,21 [1,01-1,43].

4. Прогностичні критерії ефективності хірургічного лікування хворих з аденомами гіпофіза із синдромом акромегалії: позитивний результат хірургічного втручання досягається при видаленні аденоми гіпофіза, що секретує соматотропний гормон з капсулою пухлини; точкою переходу для більш несприятливих результатів хірургічного лікування є гігантські аденоми (один з розмірів пухлини більше 5,0 см) та аденоми задньої локалізації.

5. При гістологічному дослідженні соматотропінпродукуючих аденом гіпофіза переважають хромофобний (42,7%) та змішаний типи (51,8%), з меншою вірогідністю еозинофільного типу (5,5%). Верифіковано, що показник імуногістохімічного дослідження пухлинного матеріалу з індексом проліферації пухлини Ki-67 більше 4% є безпосереднім показом до призначення променевого лікування в найближчий час.

6. Рівень соматотропного гормону для проведення ад'ювантного лікування в післяопераційному періоді становить 58,9 мМО/л, зі специфічністю 53,8%, чутливістю — 77,1%.

7. Призначення аналогів соматостатину в комплексному лікуванні хворих на аденомами гіпофіза з синдромом акромегалії дозволяє досягти стійкої клініко-лабораторної ремісії в 83,3% випадків. При соматомаммотропіномах кращий результат досягається базовим призначенням аналогів дофамінових рецепторів.

8. У віддаленому періоді 8,1% пацієнтів страждають на гіпопітуїтарний синдром з необхідністю постійної замісної терапії, 5,9% пацієнтів набувають інвалідність у зв'язку зі стійкими гормональними порушеннями, 2,2% — за рахунок стійких зорових порушень, без прогресії основного захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики та вибору оптимальної тактики лікування аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, необхідне комплексне клініко-інструментальне обстеження із застосуванням рентгенографії черепа, магнітно-резонансної томографії, імуно-гістохімічного дослідження, визначення базального рівня секреції соматотропного гормону та пролактину, інсулінзалежного фактору росту I, гормонів щитоподібної залози. Хворі з акромегалією повинні оперуватися в спеціалізованих нейрохірургічних закладах під контролем мультидисциплінарної команди.

2. Тактика лікування аденом гіпофіза, які секретують соматотропний гормон, є етапною та потребує мультидисциплінарного підходу з оглядом ендокринолога, отоневролога, офтальмолога та нейрохірурга. Для найкращого віддаленого прогнозу найбільш ефективним є проведення хірургічного втручання з подальшим медикаментозним та/або радіологічним лікуванням залежно від рівня соматотропного гормону, даних магнітно-резонансної томографії та ступеню проліферації пухлини за критерієм Ki-67.

3. Пацієнти з аденомою гіпофіза з синдромом акромегалії при вихідному рівні соматотропного гормону вище 58,9 мМО/л зазвичай потребують комплексного лікування. Рівень соматотропного гормону <20 мМО/л є показником сприятливого віддаленого прогнозу перебігу захворювання та соціальної адаптації.

4. Після проведеного комплексного лікування хворих з аденомами гіпофіза, що секретують соматотропний гормон, ознаками позитивної динаміки слід вважати за даними магнітно-резонансної томографії зменшення хоча б одного з максимальних розмірів вогнища, появу більш неоднорідної магнітно-резонансної характеристики в T2 і T1 зважених зображеннях, менш інтенсивне та неоднорідне накопичення контрастного препарату або зменшення ступеня здавлення й деформації прилеглих структур головного мозку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Кадашев ВА, ред. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. Москва: Триада; 2007. 367 с.
2. Аметов АС, Доскина ЕВ. Акромегалия и гигантизм. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 152 с.
3. Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. Functioning Pituitary Adenomas - Current Treatment Options and Emerging Medical Therapies. *Eur Endocrinol.* 2019 Apr;15(1):30-40. doi: 10.17925/EE.2019.15.1.30. PubMed PMID: 31244908; PubMed Central PMCID: PMC6587904.
4. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):22-32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8. Review. PubMed PMID: 27812777.
5. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM: An Int J Med.* 2017;110(7):411-420. Available from: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw004>.
6. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016 Sep;175(3):181-90. doi: 10.1530/EJE-16-0117. PubMed PMID: 27280374.
7. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x. PubMed PMID: 27743174; PubMed Central PMCID: PMC5334410.
8. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary.* 2016 Jun;19(3):262-7. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2. PubMed PMID: 26792654; PubMed Central PMCID: PMC4858553.

9. Анциферов МБ, Алексеева ТМ, Пронин ВС. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения. Фарматека. 2016;16:62-66.
10. Петров СВ, Райхлин НТ, ред. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд., доп. и перераб. Казань: Татмедиа; 2012. 624 с.
11. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jul;179(1):59-71. doi: 10.1530/EJE-18-0255. PubMed PMID: 29764907.
12. Galoiu S., Poiana C. Current therapies and mortality in acromegaly // *J. Med. Life.*-2015.-Vol. 8(4).-P. 411–415.
13. Hayhurst C, Taylor PN, Lansdown AJ, Palaniappan N, Rees DA, Davies JS. Current perspectives on recurrent pituitary adenoma: The role and timing of surgery vs adjuvant treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Nov. doi: 10.1111/cen.14127. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31715012.
14. Linsler S, Quack F, Schwerdtfeger K, Oertel J. Prognosis of pituitary adenomas in the early 1970s and today-Is there a benefit of modern surgical techniques and treatment modalities? *Clin Neurol Neurosurg.* 2017 May;156:4-10. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.03.002. PubMed PMID: 28284112.
15. Гарифзянов РФ, Гонтарева ЕС. Современные аспекты терапии аденомы гипофиза. В: Медицина: вызовы сегодняшнего дня: Материалы IV Международной научной конференции; 2017 ноябрь; Москва. Москва: Буки-Веди; 2017, с. 28-32. clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1825-33. doi: 10.1210/jc.2013-3757. PubMed PMID: 24606084; PubMed Central PMCID: PMC4010703.

16. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med.* 2013;6:31-8. doi: 10.2147/IJGM.S38594. PubMed PMID: 23359786; PubMed Central PMCID: PMC3555549.

17. Bernabeu I, Aller J, Álvarez-Escolá C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 May;65(5):297-305.

18. Кирилюк МЛ. Акромегалия. Современные подходы к диагностике и лечению. *Эндокринология.* 2014;19(1):70-80.

19. Duan L, Zhu H, Xing B, Gu F. Prolonged preoperative treatment of acromegaly with Somatostatin analogs may improve surgical outcome in patients with invasive pituitary macroadenoma (Knosp grades 1-3): a retrospective cohort study conducted at a single center. *BMC Endocr Disord.* 2017 Sep;17(1):55. doi: 10.1186/s12902-017-0205-3. PubMed PMID: 28874187; PubMed Central PMCID: PMC5585918.

20. Ромоданов СА, Могила ВВ. Опухоли основания черепа, растущие в кавернозный синус. Симферополь: Крымский государственный медицинский университет; 2010. 157 с.

21. Гузева ВИ, Быкова ОН, Касумов ВР, Гузева ВВ, Гузева ОВ, Маслова ЛН, и др. Особенности клинического течения аденомы гипофиза у лиц молодого возраста. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2017; 1:21-23.

22. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER Jr, Nippoldt TB, et al. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract.* 2004 May-Jun;10(3):213-25. PubMed PMID: 15382339. doi: 10.4158/EP.10.3.213.

23. Dutta P, Das S, Bhansali A, Bhadada SK, Rajesh BV, Reddy KS, et al. Congestive heart failure in acromegaly: A review of 6 cases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Nov;16(6):987-90. doi: 10.4103/2230-8210.103007. PubMed PMID: 23226648; PubMed Central PMCID: PMC3510973.
24. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol.* 2018 Sep;14(2):57-61. PubMed PMID: 30349595; PubMed Central PMCID: PMC6182922. doi: 10.17925/EE.2018.14.2.57.
25. Yaron M, Izkhakov E, Sack J, Azzam I, Osher E, Tordjman K, et al. Arterial properties in acromegaly: relation to disease activity and associated cardiovascular risk factors. *Pituitary.* 2016 Jun;19(3):322-31. doi: 10.1007/s11102-016-0710-9. PubMed PMID: 26873588.
26. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Feb;58(1):9-22. PubMed PMID: 24728159. doi: 10.1590/0004-2730000003002.
27. Neggers SJ. Acromegaly: 130 Years Later. *Neuroendocrinology.* 2016;103:5-6. PMID: 26695187. doi: 10.1159/000443541.
28. Kovacs K, Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV. The World Health Organization classification of adenohypophysial neoplasms. A proposed five-tier scheme. *Cancer.* 1996 Aug;78(3):502-10. PubMed PMID: 8697397. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<502::AICNCR18>3.0.CO;2-2
29. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993 Oct;33(4):610-617. doi: 10.1097/00006123-199310000-00008. PMID:8232800.
30. Naves LA, Mercado M, Duarte FG, Vilar BF, Vilar L. Acromegaly an overview. In: Vilar L, ed. *Endocrinologia Clinica.* 6-th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 56-70.

31. Naves LA, Daly AF, Dias LA, Yuan B, Zakir JC, Barra GB, et al. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. *Endocrine*. 2016 Feb;51(2):236-44. doi: 10.1007/s12020-015-0804-6. Epub 2015 Nov 25. PubMed PMID: 26607152; PubMed Central PMCID: PMC5497487
32. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. *Pituitary*. 2016 Dec;19(6):547-551. PubMed PMID: 27497970. doi: 10.1007/s11102-016-0735-0
33. Chenlo M, Rodriguez-Gomez IA, Serramito R, Garcia-Rendueles AR, Villar-Taibo R, Fernandez-Rodriguez E, et al. Unmasking a new prognostic marker and therapeutic target from the GDNF-RET/PIT1/p14ARF/p53 pathway in acromegaly. *EBioMedicine*. 2019 May;43:537-552. PubMed PMID: 30975543; PubMed Central PMCID: PMC6562173. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.007.
34. Zhan X, Long Y. Exploration of Molecular Network Variations in Different Subtypes of Human Non-functional Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Feb;7:13. doi: 10.3389/fendo.2016.00013. PubMed PMID: 26903949; PubMed Central PMCID: PMC4748062.
35. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar;5(1):20. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6. PubMed PMID: 30899019.
36. Файзуллаев РБ. Гигантские аденомы гипофиза (клиника, диагностика, хирургическое лечение) [диссертация]. Москва: ГУ «Науч.-исслед. ин-т нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» РАМН; 2009. 40 с.
37. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. Москва; 2015.

38. Devesa J, Almengló C, Devesa P. Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2016 Oct;9:47-71. PubMed PMID: 27773998; PubMed Central PMCID: PMC5063841.

39. Capatina C, Wass JA. 60 years of neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol*. 2015 Aug;226(2):T141-60. doi: 10.1530/JOE-15-0109. PubMed PMID: 26136383.

40. Боднар ПН, ред. Эндокринология: учебник. 2-е изд. Винница: Нова книга; 2015. с. 51-58.

41. Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF. The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Dec;14(12):705-720. doi: 10.1038/s41574-018-0114-1. PubMed PMID: 30361628.

42. Levy MJ. Pituitary headache. *ACNR*. 2015;15(3):10-11.

43. Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Oct;11(1):135. PubMed PMID: 27716353; PubMed Central PMCID: PMC5052978. doi: 10.1186/s13023-016-0516-x.

44. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017 Feb;17(2):8. doi: 10.1007/s11892-017-0838-7. Review. PubMed PMID: 28150161.

45. Rostomyan L, Daly AF, Beckers A. Pituitary gigantism: Causes and clinical characteristics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Dec;76(6):643-9. doi: 10.1016/j.ando.2015.10.002. PubMed PMID: 26585365.

46. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016 Aug;19(4):448-57. doi: 10.1007/s11102-016-0725-2. PubMed PMID: 27279011; PubMed Central PMCID: PMC4935749.

47. Bernabeu I, Aller J, Álvarez-Escolá C, Fajardo-Montañana C, Gálvez-Moreno Á, Guillín-Amarelle C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 May;65(5):297-305. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.01.008. PubMed PMID: 29653911.
48. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun;13(2):64-67. doi: 10.14797/mdcj-13-2-64. PubMed PMID: 28740584; PubMed Central PMCID: PMC5512681.
49. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun;164(6):877-84. doi: 10.1530/EJE-10-1050. PubMed PMID: 21464140.
50. Bernabeu I, Cámara R, Marazuela M, Puig Domingo M. Expert document on management of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Oct;65(8):428-437. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.012. PubMed PMID: 30244765.
51. Zhang S, Li Y, Guo X, Gao L, Lian W, Yao Y, et al. Body mass index and insulin-like growth factor 1 as risk factors for discordant growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels following pituitary surgery in acromegaly. *J Formos Med Assoc.* 2018 Jan;117(1):34-41. doi: 10.1016/j.jfma.2017.02.014. PubMed PMID: 28341329.
52. Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2016 Jul;27(7):470-483. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.014. PubMed PMID: 27229934.
53. Романенко ВА, Теплякова МА, Шабаева ВИ. Гормональные нарушения при аденоме гипофиза как причина бесплодия. Молодой ученый. 2017;14(148):36-39. Доступно на: <https://moluch.ru/archive/148/41929/>

54. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep;13:1179558119871921. doi: 10.1177/1179558119871921. PubMed PMID: 31523136; PubMed Central PMCID: PMC6734626.

55. Sesmilo G, Resmini E, Sambo M, Blanco C, Calvo F, Pazos F, et al. Prevalence of acromegaly in patients with symptoms of sleep apnea. *PLoS One*. 2017 Sep;12(9):e0183539. doi: 10.1371/journal.pone.0183539. PubMed PMID: 28898247; PubMed Central PMCID: PMC5595301.

56. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Jun;23(6):469-80. doi: 10.1530/ERC-16-0106. PubMed PMID: 27185871.

57. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Ben Slama C, Nagi S, et al. Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2-weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Apr;22(2):169-77. doi: 10.1530/ERC-14-0305. PubMed PMID: 25556181.

58. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine*. 2016 May;52(2):333-43. doi: 10.1007/s12020-015-0766-8. PubMed PMID: 26475495.

59. Melmed S. Acromegaly. In: Jameson JL, DeGroot LJ, editors. *Endocrinology, Adult and Pediatric*. 7th Edition. Philadelphia, PA, USA: Elsevier (Saunders); 2016. p. 209-26.

60. Gondim JA, Almeida JP, Albuquerque LA, Gomes EF, Schops M. Giant pituitary adenomas: surgical outcomes of 50 cases operated on by the endonasal endoscopic approach. *World Neurosurg*. 2014 Jul-Aug;82(1-2):e281-90. doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.028. PubMed PMID: 23994073.

61. Maffezzoni F, Formenti AM, Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Aug;17(12):1631-42. doi: 10.1080/14656566.2016.1199687. PubMed PMID: 27352098
62. Mercado M. Acromegaly: a Latin American perspective. *Pituitary*. 2014;17(Suppl 1):S1-3. doi: 10.1007/s11102-013-0518-9.
63. Stalla G, Dimopoulou C, Jung-Sievers C, Arzt E, Paez Pereda M, Theodoropoulou M, et al. Geoffrey Harris Award 2019: Translational research in pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2019 Nov; pii: EJE-19-0677.R1. doi: 10.1530/EJE-19-0677. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31705792.
64. Тарасова ОИ. Анализ эффективности использования различных лечебных технологий у пациентов с гиперсоматотропизмом. В: Сикорский АВ, Доронина ОК, ред. Актуальные проблемы современной медицины и фармации - 2016: сб. материалов 70-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых; 2016 апр. 20-22; Минск. Минск: БГМУ; 2016, с.1887-1890
65. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700. PubMed PMID: 25356808.
66. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017 Feb;317(5):516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699. Review. PubMed PMID: 28170483.
67. Калинин ПЛ. Хирургическое лечение аденом гипофиза. Клинические рекомендации. Москва; 2014. 27 с.
68. Калинин ПЛ, Кадашев БА, Фомичев АВ, Кутин МА, Астафьева ЛИ, Шарипов ОИ, и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2017;81(1):95-107.

69. Ntali G, Karavitaki N. Recent advances in the management of acromegaly. *F1000Res*. 2015 Dec;4. pii: F1000 Faculty Rev-1426. doi: 10.12688/f1000research.7043.1. PubMed PMID: 26918140; PubMed Central PMCID: PMC4754011

70. Iglesias P, Arcano K, Triviño V, García-Sancho P, Díez JJ, Cordido F, et al. Non-functioning pituitary adenoma underwent surgery: A multicenter retrospective study over the last four decades (1977-2015). *Eur J Intern Med*. 2017 Jun;41:62-67. doi: 10.1016/j.ejim.2017.03.023. PubMed PMID: 28389053.

71. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2011 Apr;30(4):E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317. PubMed PMID: 21456921.

72. Friedel ME, Johnston DR, Singhal S, Al Khalili K, Farrell CJ, Evans JJ, et al. Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec;149(6):840-4. doi: 10.1177/0194599813507236. PubMed PMID: 24091425.

73. Chalongsongse S, Chumnanvej S, Suthakorn J. Analysis of Endonasal Endoscopic Transsphenoidal (EET) surgery pathway and workspace for path guiding robot design. *Asian J Surg*. 2019 Aug;42(8):814-822. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.12.016. PubMed PMID: 30709589.

74. Chumnanvej S, Pattamarakha D, Sudsang T, Suthakorn J. Anatomical Workspace Study of Endonasal Endoscopic Transsphenoidal Approach. *Open Med (Wars)*. 2019 Oct;14:537-544. doi: 10.1515/med-2019-0060. PubMed PMID: 31667352; PubMed Central PMCID: PMC6814958.

75. Briceno V, Zaidi HA, Doucette JA, Onomichi KB, Alreshidi A, Mekary RA, et al. Efficacy of transsphenoidal surgery in achieving biochemical cure of growth hormone-secreting pituitary adenomas among patients with cavernous sinus invasion: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017

May;39(5):387-398. doi: 10.1080/01616412.2017.1296653. PubMed PMID: 28301972.

76. Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, Monsalves E, Kilian A, Krischek B, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection. *J Neurosurg*. 2014 Jul;121(1):75-83. doi: 10.3171/2014.3.JNS131679. PubMed PMID: 24785323.

77. Marquez Y., A.Tuchman, G. Zada. Surgery and Radiosurgery for Acromegaly: A Review of Indications, Operative Techniques, Outcomes, and Complications. // *International Journal of Endocrinology* Volume 2012, Article ID 386401, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/386401>

78. Minniti G., C. Scaringi, R. M. Enrici. Radiation techniques for acromegaly // *Radiat Oncol*. 2011; 6: 167.

79. Mooney MA, Simon ED, Little AS. Advancing Treatment of Pituitary Adenomas through Targeted Molecular Therapies: The Acromegaly and Cushing Disease Paradigms. *Front Surg*. 2016 Jul;3:45. doi: 10.3389/fsurg.2016.00045.

80. Han S, Gao W, Jing Z, Wang Y, Wu A. How to deal with giant pituitary adenomas: transsphenoidal or transcranial, simultaneous or two-staged? *J Neurooncol*. 2017 Apr;132(2):313-321. doi: 10.1007/s11060-017-2371-6. PubMed PMID: 28074324.

81. Lenzi J, Lapadula G, D'amico T, Delfinis CP, Iuorio R, Caporlingua F, et al. Evaluation of trans-sphenoidal surgery in pituitary GH-secreting micro- and macroadenomas: a comparison between microsurgical and endoscopic approach. *J Neurosurg Sci*. 2015 Mar;59(1):11-8. PubMed PMID: 25658052.

82. Heaney AP. Clinical review: Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3649-60. doi: 10.1210/jc.2011-2031. PubMed PMID: 21956419; PubMed Central PMCID: PMC3277423.

83. Thawani JP, Ramayya AG, Pisapia JM, Abdullah KG, Lee JY, Grady MS. Operative Strategies to Minimize Complications Following Resection of Pituitary Macroadenomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017 Apr;78(2):184-190. doi: 10.1055/s-0036-1597276. PubMed PMID: 28321384; PubMed Central PMCID: PMC5357219

84. Găloiu S, Poiană C. Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life*. 2015 Oct-Dec;8(4):411-5. PubMed PMID: 26664461; PubMed Central PMCID: PMC4656943.

85. Fahlbusch R, Kleinberg D, Biller B, Bonert V, Buchfelder M, Cappabianca P, et al. Surgical debulking of pituitary adenomas improves responsiveness to octreotide lar in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017 Dec;20(6):668-675. doi: 10.1007/s11102-017-0832-8. PubMed PMID: 28825168.

86. Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect*. 2014 Apr;3(2):93-8. doi: 10.1530/EC-14-0021. PubMed PMID: 24692509; PubMed Central PMCID: PMC5327845.

87. Куроедов АВ, Цалкина ЕБ, Журавлева СИ, Зыкова АА, Городничий ВВ. Клинический случай обнаружения гормонально неактивной аденомы гипофиза в ходе обследования пациента с подозрением на глаукому. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. КОФТ, Современные методы исследования в офтальмологии. 2006; 2:84-87.

88. de Fátima Borges M, Lara BHJ, Tomé JM, de Araújo LP, Bugiga FCL, Sousa JC, et al. Treatment of acromegaly patients at the Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM): Experience Report. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Apr;72(4):218-223. doi: 10.6061/clinics/2017(04)05. PubMed PMID: 28492721; PubMed Central PMCID: PMC5401613.

89. Vasiljevic A, Jouanneau E, Trouillas J, Raverot G. Clinicopathological prognostic and theranostic markers in pituitary tumors. *Minerva Endocrinol*. 2016 Sep;41(3):377-89. PubMed PMID: 26940458.

90. Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Cook DM. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus*. 2010 Oct;29(4):E15. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10154. PubMed PMID: 20887125.

91. Langlois F, McCartney S, Fleseriu M. Recent Progress in the Medical Therapy of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Jun;32(2):162-170. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.162. PubMed PMID: 28685507; PubMed Central PMCID: PMC5503860.

92. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Apr;10(4):243-8. PMID: 24566817. doi: 10.1038/nrendo.2014.21.

93. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, et al. Staging and managing patients with acromegaly in clinical practice: baseline data from the SAGIT® validation study. *Pituitary*. 2019 Oct;22(5):476-487. doi: 10.1007/s11102-019-00977-5. PubMed PMID: 31338660; PubMed Central PMCID: PMC6728296.

94. Kuhn E, Chanson P. Cabergoline in acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):121-128. doi: 10.1007/s11102-016-0782-6. Review. PubMed PMID: 28025719.

95. Kwancharoen R, Auriemma RS, Yenokyan G, Wand GS, Colao A, Salvatori R. Second attempt to withdraw cabergoline in prolactinomas: a pilot study. *Pituitary*. 2014 Oct;17(5):451-6. PubMed PMID: 24078319. doi: 10.1007/s11102-013-0525-x.

96. Chanson P. Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):50-8. doi: 10.1159/000377704. PubMed PMID: 25677539.

97. Vandeva S, Elenkova A, Natchev E, Kirilov G, Tcharaktchiev D, Yaneva M, et al. Treatment outcome results from the Bulgarian Acromegaly

Database: adjuvant dopamine agonist therapy is efficient in less than one fifth of non-irradiated patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jan;123(1):66-71. doi: 10.1055/s-0034-1389987. PubMed PMID: 25611123.

98. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):791-9. doi: 10.1210/jc.2013-2480. PubMed PMID: 24423324; PubMed Central PMCID: PMC3965714.

99. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):100-108. doi: 10.1007/s11102-017-0791-0. PubMed PMID: 28176162.

100. Древаль АВ, Покрамович ЮГ, Тишенина РС. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60(3):10-14). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460310-14>.

101. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1282-90. doi: 10.1210/jc.2013-3318. PubMed PMID: 24423301; PubMed Central PMCID: PMC4009579.

102. Древаль АВ, Покрамович ЮГ, Триголосова ИВ, Виноградова АВ, Иловайская ИА. Эффективность лечения различными дозами Сандостатина лар пациентов с акромегалией в московской области. *Альманах клинической медицины*. 2014;32:31-35.

103. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci*. 2019 Apr;24:29. doi: 10.4103/jrms.JRMS_955_18. PubMed PMID: 31143230; PubMed Central PMCID: PMC6521613.

104. Gatto F, Feelders RA, Franck SE, van Koetsveld PM, Dogan F, Kros JM, et al. In Vitro Head-to-Head Comparison Between Octreotide and Pasireotide in GH-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun;102(6):2009-2018. doi: 10.1210/jc.2017-00135. PubMed PMID: 28323931.
105. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A, Rozière M, Salenave S, Brailly-Tabard S, et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* 2015 Nov;173(5):693-702. doi: 10.1530/EJE-15-0500. PubMed PMID: 26429918; PubMed Central PMCID: PMC4592912.
106. Chiloiro S, Bima C, Tartaglione T, Giampietro A, Gessi M, Lauretti L, et al. Pasireotide and Pegvisomant Combination Treatment in Acromegaly Resistant to Second-Line Therapies: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov;104(11):5478-5482. doi: 10.1210/jc.2019-00825. PubMed
107. Bunevicius A, Laws ER, Vance ML, Iuliano S, Sheehan J. Surgical and radiosurgical treatment strategies for Cushing's disease. *J Neurooncol.* 2019 Dec;145(3):403-413. doi: 10.1007/s11060-019-03325-6. Review. PubMed PMID: 31677031.
108. Kim MY, Kim JH, Oh YK, Kim E. Long-term outcomes of surgery and radiotherapy for secreting and non-secreting pituitary adenoma. *Radiat Oncol J.* 2016 Jun;34(2):121-7. doi: 10.3857/roj.2016.01683.
109. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1040-50. doi: 10.1210/jc.2012-3072. PubMed PMID: 23393175.
110. Hannon MJ, Barkan AL, Drake WM. The Role of Radiotherapy in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):42-9. doi: 10.1159/000435776. Review. PubMed PMID: 26088716.

111. González B, Vargas G, Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Mercado M. Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly. *Arch Med Res*. 2011 Jan;42(1):48-52. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.01.004.
112. Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):154-168.
113. Yu YL, Yang YJ, Lin C, Hsieh CC, Li CZ, Feng SW, et al. Analysis of volumetric response of pituitary adenomas receiving adjuvant CyberKnife stereotactic radiosurgery with the application of an exponential fitting model. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e4662. PubMed PMID: 28121913; PubMed Central PMCID: PMC5287937. doi: 10.1097/MD.0000000000004662.
114. Saleh H, Kassas B. Developing Stereotactic Frames for Cranial Treatment. In: Benedict SH, Schlesinger DJ, Goetsch SJ, Kavanagh BD, eds. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy*. Boca Raton: CRC Press; 2015. p. 156-159. Available from: <https://doi.org/10.1201/b16776>.
115. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P. Acromegaly. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:197-219. doi: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00014-9. PubMed PMID: 25248589
116. Sadik ZHA, Voormolen EHJ, Depauw PRAM, Burhani B, Nieuwlaat WA, Verheul J, et al. Treatment of Nonfunctional Pituitary Adenoma Postoperative Remnants: Adjuvant or Delayed Gamma Knife Radiosurgery? *World Neurosurg*. 2017 Apr;100:361-368. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.028. PubMed PMID: 28108427.
117. Zhang R, Wang Z, Gao L, Guo X, Feng C, Deng K, et al. Clinical Characteristics and Postoperative Recovery of Hypopituitarism in Patients with Nonfunctional Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*. 2019 Jun;126:e1183-e1189. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.062. PubMed PMID: 30880207.
118. Touma W, Hoostal S, Peterson RA, Wiernik A, SantaCruz KS, Lou E. Successful treatment of pituitary carcinoma with concurrent radiation,

temozolomide, and bevacizumab after resection. *J Clin Neurosci*. 2017 Jul;41:75-77. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.052. PubMed PMID: 28291643.

119. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Oct; 24(10):505-518. PMID: 28733467; PMCID: PMC5574208. doi: 10.1530/ERC-17-0253.

120. Sattler MG, van Beek AP, Wolffenbittel BH, van den Berg G, Sluiter WJ, Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol*. 2012 Dec;168(1):39-47. doi: 10.1530/EJE-12-0602. PubMed PMID: 23087126.

121. Langendijk JA, et al. The incidence of second tumours and mortality in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiotherapy versus surgery alone. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):125-30. PubMed PMID: 22682541. doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.024.

122. Phan K, Xu J, Reddy R, Kalakoti P, Nanda A, Fairhall J. Endoscopic Endonasal versus Microsurgical Transsphenoidal Approach for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas-Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017 Jan;97:398-406. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.029. PubMed PMID: 27756664.

123. Наказ МОЗ України № 317 від 13.06.2008р. Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з АГ.

124. Frank G, Pasquini E. Approach to the cavernous sinus. *Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery*. 2002;159-175. doi: 10.1007/978-3-7091-6084-8_10.

125. Sarkar S, Rajaratnam S, Chacko G, Chacko AG. Endocrinological outcomes following endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery in 113

patients with acromegaly. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Nov;126:190-5. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.09.004. PubMed PMID: 25278017.

126. Potorac I, Beckers A, Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):116-120. doi: 10.1007/s11102-017-0788-8. PubMed PMID: 28197813.

127. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al., Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17. doi: 10.1210/jc.2008-2421. Epub 2009 Feb 10.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПАЦІЄНТІВ

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
1	С-а Н. М.	Жін.	59	2010	1928	Ендопараселярна АГ
2	І-а О. А.	Жін.	37	2010	6627	Ендосупраселярна АГ
3	К-а Т. С.	жін	54	2010	3764	Ендоселярна АГ
4	К-ь В. І.	чол	47	2010	4396	Ендосупраселярна АГ
5	К-в А. Я.	чол	22	2010	3283	Ендоінфраселярна АГ
6	З-а Н. М.	жін	43	2010	2919	Ендосупраселярна АГ
7	М-в Р. А. о.	чол	51	2010	5754	Ендосупраселярна АГ, прод.ріст
8	П-к С. І.	жін	49	2010	1701	Ендосупраселярна АГ
9	П-н П. А.	чол	61	2010	4128	Ендосупраселярна АГ
10	П-н Н. А.	жін	49	2010	4148	Ендосупраселярна АГ
11	П-а І. П.	жін	40	2010	5499	Ендоселярна АГ
12	Р-х О. Г.	чол	44	2010	958	Ендосубселярна АГ
13	Ф-к Р. Г.	чол	28	2010	5841	Ендопараселярна АГ, прод. ріст
14	Г-о О. В.	жін	31	2010	2578	Ендосупраселярна АГ
15	Д-а Н. Ф.	жін	48	2010	73	Ендосупраселярна АГ
16	А-й К. В.	жін	23	2010	3906	Ендосупрапараселярна АГ

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
17	Г-а О. Г.	жін	39	2010	2489	Ендопараселярна АГ
18	Б-а В. І.	жін	49	2010	4662	Ендосупраселярна АГ, прод.ріст
19	В-о М.М.	чол	47	2010	3041	Ендоселярна АГ
20	А-к М.М.	чол	30	2010	578	Ендосупраселярна АГ
21	К-к В.Р.	чол	38	2010	4807	Ендосупрапараселярна АГ
22	М-о Н.П.	жін	38	2010	4410	Ендосупраселярна АГ
23	Д-ч О.Є.	чол	33	2008	4956	Ендосупраселярна АГ
24	С-о Л.М.	жін	32	2007	5496	Велетенська АГ
25	Р-о А. П.	чол	53	2008	7451	Ендосупраселярна АГ
26	К-а Г. П.	жін	41	2009	3468	Ендосупраінфрапараселярна АГ
27	М-к Р. К.	жін	38	2009	1592	Мікроаденома гіпофіза
28	М-а І. С.	жін	25	2009	5788	Ендосупраселярна АГ
29	М-о В. Д.	чол	50	2009	387	Ендосупраселярна АГ
30	М-к З. М.	жін	27	2009	2929	Ендосупраселярна АГ
31	П-а Л. М.	жін	45	2009	3247	Ендосупраселярна АГ, прод.ріст
32	З-й О. В.	чол	35	2009	705	Ендоселярна АГ
33	Д-к Л. В.	жін	29	2009	3395	Ендосупраселярна АГ

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
34	Б-а О. П.	жін	47	2009	415	Ендосупраселярна АГ
35	Б-к М. С.	чол	37	2009	4931	Ендосупраселярна АГ
36	В-в В. М.	чол	46	2008	2831	Ендоселярна АГ
37	Б-о І. О.	чол	36	2009	1878	Ендосупраселярна АГ
38	П-к С. А.	чол	35	2009	5278	Ендосупраселярна АГ
39	К-ч О. В.	чол	37	2008	5503	Ендосупраселярна АГ
40.	С-о Д. В.	чол	33	2009	7028	Ендопараселярна АГ, прод.ріст
41	Х-к О. С.	чол	40	2009	6669	Ендосупраселярна АГ
42	Д-к О. М.	чол	22	2008	1494	Ендосупраселярна АГ
43	В-а Н. В.	жін	46	2008	2466	Ендосупрапараселярна АГ
44	Д-д С. О.	жін	21	2008	4714	Ендоінфраселярна АГ
45	М-в О. П.	чол	34	2008	1912	Ендосупрапараселярна АГ, прод.ріст
46	Ч-о Г. А.	жін	57	2008	2460	Ендоселярна АГ
47	К-я Г. В.	жін	36	2009	6372	Ендосупраселярна АГ
48	З-а Г. Г.	жін	43	2008	1148	Ендоселярна АГ
49	Н-к О. В.	жін	45	2008	4901	Ендоселярна АГ
50	В-в В. В.	чол.	35	2007	7235	Ендоінфрапараселярна АГ, прод. ріст

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
51	Ш-а Н. В.	жін	38	2007	1432	Ендосупраселярна АГ
52	О-к В. А.	жін	42	2007	7770	Ендоселярна АГ
53	П-а Д. В.	чол	18	2007	1654	Ендосупраселярна АГ
54	П-к О. М.	жін	27	2007	5782	Ендоінфраселярна АГ
55	С-а Л. Я.	жін	54	2007	2535	Ендосупраселярна АГ
56	Я-о С. Й.	жін	63	2008	7284	Ендосупраселярна АГ, прод. ріст
57	З-а І. О.	жін	27	2007	4047	Ендосупраселярна АГ
58	Л-н А.М.	чол	57	2007	789	Ендосупрапараселярна АГ
59	К-о С.І.	жін	46	2008	6994	Ендосупрапараселярна АГ
60	К-р О.Н.	чол	48	2007	2537	Ендоселярна АГ, прод. ріст
61	М-т О.Ю.	жін	33	2007	2249	Ендоінфраселярна АГ
62	М-н С.В.	жін	40	2007	1652	Ендоселярна АГ
63	Х-а М.В.	жін	44	2010	4519	Велетенська АГ
64	Ф-в П.І.	чол	30	2008	2709	Ендосупраселярна АГ
65	Ф-о І.Є.	чол	30	2008	4176	Ендосупрапараселярна АГ
66	Р-к З.Ф.	жін	47	2008	3213	Ендосупрапараселярна АГ
67	Ч-н К.Д.	жін	41	2008	2468	Ендосупрапараселярна АГ, прод. ріст
68	Ю-к Н.М.	жін	55	2007	7018	Ендосупраселярна АГ

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
69	Г-а О.А.	чол	39	2008	7082	Ендосупрапараселярна АГ, прод. ріст
70	Б-а Л.А.	жін	19	2007	2324	Ендосупрапараселярна АГ
71	Б-ь Н.М.	жін	49	2008	8039	Ендоінфраселярна АГ
72	Ж-о В.В.	чол	28	2011	347	Ендоінфрасупрапараселярна АГ
73	Г-о Я.С.	жін	59	2011	460	Ендоінфрапараселярна АГ
74	Щ-к П.В.	чол	42	2011	805	Ендосупрапараселярна АГ
75	Р-о А.П.	чол	48	2011	988	Ендосупраселярна АГ, прод. ріст
76	Ш-а Т.В.	жін	54	2011	1080	Ендоінфрасупрапараселярна АГ
77	Т-в С.В.	жін	48	2011	1091	Ендосупраселярна АГ
78	Д-ь А.І.	чол	48	2011	213	Ендоселярна АГ
79	Ф-к М.І.	жін	50	2011	1626	Ендоселярна АГ
80	П-а Ю.О.	жін	32	2011	1969	Ендосупраселярна АГ
81	К-в С.О.	чол	33	2011	2116	Ендосупрапараселярна АГ
82	О-т О.І.	жін	37	2011	2223	Велетенська АГ
83	Т-к О.В.	жін	26	2011	2680	Ендосупраінфрапараселярна АГ
84	Т-а І.М.	жін	40	2011	2667	Ендосупрапараселярна АГ

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
85	Н-у М.П.	жін	51	2011	2813	Ендосупрапарайнфраселярна АГ
86	А-й К. В.	жін	27	2011	3031	Ендосупрапарайнфраселярна АГ
87	У-т Т. І.	жін	31	2011	3042	Ендоселярна АГ
88	Б-а Л. М.	жін	68	2011	3088	Ендосупрапараселярна АГ
89	С-а А. Р.	жін	15	2011	3194	Ендосупраселярна АГ
90	З-я В. В.	жін	26	2011	3112	Велетенська АГ
91	К-а О. І.	чол	54	2011	3440	Ендосупраселярна АГ
92	М-ь С.М.	жін	46	2011	3466	Ендосупраселярна АГ
93	Б-й І. В.	жін	41	2011	3587	Ендопараселярна АГ
94	Г-т С. С.	чол	25	2011	3766	Ендоінфрапараретроселярна АГ
95	Г-н Г. В.	чол	30	2011	3864	Мікроаденома гіпофіза
96	Ж-о Н. І.	жін	43	2011	3907	Ендосупрапараселярна АГ
97	С-я О. М.	жін	26	2011	4085	Ендосупрапараселярна АГ
98	П-к А. П.	чол	61	2011	4257	Ендоінфраселярна АГ
99	Б-а Я. В.	жін	25	2011	4695	Ендопараселярна АГ
100	Б-о Т. О.	жін	52	2011	4828	Ендосупраселярна АГ
101	О-а О. М.	жін	43	2011	4953	Ендосупраселярна АГ

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
102	Р-с А. В.	жін	44	2011	5024	Ендосупраселярна АГ
103	О-й І. І.	чол	23	2011	5111	Ендопараселярна АГ
104	П-а С. М.	жін	40	2011	5278	Ендосупраінфраселярна АГ
105	А-а Н. Г.	жін	27	2011	5303	Велетенська АГ
106	Ф-ь Г. М.	жін	52	2011	5498	Велетенська інвазивна АГ, прод. ріст
107	Д-а Р. М.	жін	57	2011	5494	Ендосупраселярна АГ
108	Г-д Т. Г.	жін	48	2011	5601	Ендопараселярна АГ
109	К-к М. І.	жін	33	2011	5935	Ендосупрапараселярна АГ
110	Г-о М. С.	жін	34	2011	6087	Ендосупраселярна АГ
111	Г-к Д. В.	жін	42	2011	6173	Ендосупраселярна АГ
112	П-к С. В.	чол	40	2011	6547	Ендосупраселярна АГ
113	С-а Н. Р.	жін	34	2011	6599	Ендоселярна АГ, прод. ріст
114	Ж-к О. В.	жін	24	2011	6271	Ендосупраселярна АГ
115	Ч-о В. А.	чол	39	2011	6687	Ендопараселярна АГ
116	К-а І. О.	жін	38	2011	6830	Ендосупраселярна АГ
117	П-к Л. Я.	жін	52	2011	7071	Ендосупраселярна АГ
118	Г-а С. Т.	жін	36	2011	7223	Ендосупрапараселярна АГ
119	Б-о І. А.	жін	34	2011	7226	Ендосупраселярна АГ
120	З-а А. Д.	жін	18	2011	7330	Ендосупрапараселярна АГ

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
121	Ж-у В. Г.	жін	48	2012	227	Ендоселярна АГ
122	О-т О. І.	жін	38	2012	833	Ендопараселярна АГ
123	К-ь Л. М.	жін	54	2012	1002	Ендосупраселярна АГ
124	Д-ч С. В.	чол	31	2012	1718	Ендосупраселярна АГ
125	К-о М. П.	жін	25	2012	1810	Ендопараселярна АГ, прод. ріст
126	С-а О. В.	жін	23	2012	1774	Ендосупраселярна АГ
127	Х-н С. В.	чол	31	2012	2597	Мікроаденома гіпофіза
128	С-а С. І.	жін	49	2012	2973	Ендоінфрапараселярна АГ
129	П-а А. А.	жін	44	2012	3056	Ендопараселярна АГ
130	Л-а І. М.	жін	33	2012	3246	Ендосупрапараселярна АГ
131	К-х О.Ф.	жін	49	2012	3813	Ендоінфраселярна АГ
132	П-а О.Ю.	жін	29	2012	4387	Ендосупрапараселярна АГ
133	З-в Ф.Х.о.	чол	41	2012	4429	Ендоселярна АГ, прод. ріст
134	С-к Ю.Г.	чол	18	2012	4511	Ендосупраселярна АГ
135	К-й С.С.	жін	46	2012	4623	Ендосупрапараселярна АГ, прод. Ріст
136	С-о Л.І.	жін	63	2012	4904	Ендосупрапараселярна АГ
137	О-к Г.Д.	жін	51	2012	4956	Ендосупрапараселярна АГ
138	К-я О.П.	чол	20	2012	5111	Ендосупрапараінфраселярна

№ п/п	ПІБ	Стать	Вік	Рік госпі тал.	№ істор. хв.	Діагноз
1	2	3	4	5	6	7
						АГ
139	Я-о І.В.	чол	53	2012	4980	Ендоселярна АГ
140	М-а Н.М.	жін	54	2012	5350	Мікроаденома гіпофіза
141	Г-н О.Г.	жін	25	2012	5664	Ендосупрапараселярна АГ
142	Д-а Л.Г.	жін	38	2012	5923	Ендосупраселярна АГ
143	У-а О.Б.	жін	37	2012	6015	Ендосупраселярна АГ
144	В-к Н.П.	жін	57	2012	6193	Ендопараселярна АГ
145	З-о Н.О.	жін	51	2012	6201	Ендосупрапараселярна АГ
146	Д-н Л.О.	жін	32	2014	1103	Велетенська АГ
147	С-а Л.М.	жін	42	2012	6987	Ендопараселярна АГ
148	К-к І.А.	чол	10	2014	5512	Ендосупрапараінфраретроселярна АГ
149	К-к В.Л.	чол	45	2014	6148	Ендосупрапараселярна АГ, прод.ріст
150	С-й І.В.	чол	26	2010	5391	Велетенська АГ

ДОДАТОК Б

**Поєднання методів лікування в структурі комплексного лікування
аденом гіпофіза, що секретують соматотропний гормон**

№ п/п	Методи лікування	Всього хворих	
		абс.	%
1	Лише хірургічний	77	51,3
2	Хірургічний+консервативний, з них	48	32
	- АД	41	27,3
	- АС	6	4
	- АД + АС	1	2,7
3	Хірургічний+променеий	7	4,7
4	Хірургічний+консервативний+променеий	18	12
	Всього	150	100

ДОДАТОК В

**Модифікована схема тактики лікування АГ з АМ на основі схеми
Мельмеда із співавторами, редакція 2009 р. [127].**



ДОДАТОК Г

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Возняк ОМ, Гук ОМ, Пазюк ВО, Гук МО, Закордонець ВО, Майданник ОВ. Аналіз клінічних проявів хвороби Кушинга на основі 110 власних спостережень оперованих хворих. Наук. вісн. НМУ ім. акад. О.О. Богомольця. 2009;2(23):88-92.

(Особистий внесок здобувача: аналіз історій хвороб, статистична обробка даних.)

2. Возняк ОМ, Гук ОМ, Пазюк ВО, Гук МО, Закордонець ВО. Особливості трансфеноїдальних хірургічних втручань з приводу аденоми гіпофіза, що секретує адренокортикотропний гормон. Український нейрохірургічний журнал. 2009;4(48):41-43.

(Особистий внесок здобувача: аналіз історій хвороб, статистична обробка даних.)

3. Гук ОМ, Даневич ЛО, Гук МО, Закордонець ВО. Оцінка інвазії гормонально-неактивних аденом гіпофіза до кавернозного синусу. Вибір оптимального класифікаційного підходу. Наук. вісн. НМУ ім. акад. О.О. Богомольця. 2012;1(36):61-64.

(Особистий внесок здобувача: участь в оперативних втручаннях із аналізом даних власних спостережень та літературних даних, написання статті.)

4. Закордонець ВА. Комплексное предоперационное обследование больных с аденомой гипофиза. Хирургия. Восточная Европа. 2014;4(12):113-117.

(Особистий внесок здобувача: збір та аналіз матеріалу, огляд літературних джерел, написання статті.)

5. Грязов АБ, Чувашова ОЮ, Гук НА, Гук АН, Медведовская ЮВ, Андрийченко ЕГ, Закордонець ВА. Опыт применения стереотаксической

радиохирургии и радиотерапии в комбинированном лечении аденом гипофиза. Український нейрохірургічний журнал. 2015;1:23-29.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних власних спостережень та літературних даних, написання статті.)

6. Возняк ОМ, Гук ОМ, Пазюк ВО, Гук МО, Закордонець ВО. Результати комплексного лікування гормонально активних аденом гіпофіза. В: Матеріали IV з'їзду нейрохірургів України; 2008 трав 27-30; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ; 2008, с.123.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних власних спостережень та літературних даних, написання тез.)

7. Гук МО, Закордонець ВО, Гук ОМ, Даневич ОО, Мумлев АО. Прогнозування результатів лікування акромегалії. В: V з'їзд нейрохірургів України; 2013 черв 25-28; Ужгород. Ужгород; 2013, с. 167.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних, написання тез.)

8. Гук МО, Гук ОМ, Даневич ОО, Закордонець ВО, Мумлев АО, Тесленко ДС. Сучасна ендоскопія та мікрохірургія пухлин селярної локалізації. Співіснування та доповнення методик. В: Науково-практична конференція «Інновації в нейрохірургії» в рамках V Міжнародного медичного форуму «Інновації в медицині – здоров'я нації»; Київ, Програма, Тези доповідей; 2014 жовтня 14-15; Київ. Київ; 2014, с.21.

(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, аналіз даних, написання тез.)