

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

На правах рукопису

МАЙДАННИК ОЛЕГ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 616.432-006.55-089

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ВЕЛЕТЕНСЬКИХ
АДЕНОМ ГІПОФІЗА**

14.01.05 — нейрохірургія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник

Возняк Олександр Михайлович

кандидат медичних наук, доцент

Київ — 2015

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1. Історія вивчення проблеми	10
1.2. Епідеміологія	13
1.3. Етіологія та патогенез аденом гіпофіза	14
1.4. Класифікація	17
1.5. Клінічні прояви велетенських аденом гіпофіза	24
1.6. Діагностика велетенських аденом гіпофіза	27
1.7. Принципи хірургічного лікування велетенських аденом гіпофіза	29
1.8. Підсумок	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ	40
2.1. Загальна характеристика спостережень	40
2.2. Характеристика методів дослідження	42
2.3. Характеристика проведеного лікування	45
2.4. Статистична обробка отриманих даних	46
2.4.1. Описова статистика	46
2.4.2. Аналіз Каплана-Мейера	48
РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА	50
РОЗДІЛ 4. ГІСТО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА	73
РОЗДІЛ 5. ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ І ГІСТОЛОГІЧНІ СПІВСТАВЛЕННЯ ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА	82
РОЗДІЛ 6. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛЕТЕНСЬКИМИ АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА	95
6.1. Хірургічна класифікація велетенських аденом гіпофіза	95

6.2. Особливості периопераційної курації пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза	99
6.3. Анестезіологічне забезпечення при оперативних втручаннях у пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза	102
6.4. Транссфеноїдальні трансназальні хірургічні втручання	105
6.4.1. Ендоскопічна асистенція при транссфеноїдальному видаленні аденом гіпофіза	112
6.4.2. Нейронавігація при транссфеноїдальному видаленні велетенських аденом гіпофіза	118
6.5. Транскраніальні хірургічні втручання у пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза	128
6.5.1. Субфронтальний доступ	128
6.5.2. Лобово-латеральний доступ	133
6.5.3. Птеріональний доступ	137
6.5.4. Біфронтальний міжпівкульний доступ	141
6.5.5. Транскортикальний трансвентрикулярний доступ	142
6.6. Двохетапне хірургічне лікування пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза	144
6.7. Результати хірургічного лікування пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза	155
6.8. Співставлення основної групи пацієнтів та групи порівняння	172
ЗАКЛЮЧЕННЯ	177
ВИСНОВКИ	188
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	190
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	192
ДОДАТОК	216

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ	—	адренкортикотропний гормон
ВАГ	—	велетенська аденома гіпофіза
ВСА	—	внутрішня сонна артерія
ВЧТ	—	внутрішньочерепний тиск
ЕА	—	ендоскопічна асистенція
КТ		комп'ютерна томографія
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МСКТ	—	мультиспіральна комп'ютерна томографія
НН	—	нейронавігація
ПРЛ	—	пролактин
СТГ	—	соматотропний гормон
ТМО	—	тверда мозкова оболонка
ТТГ	—	тиреотропний гормон
ШКГ	—	шкала ком Глазго

ВСТУП

Актуальність теми. Велетенські аденоми гіпофіза (ВАГ) — це підгрупа аденом гіпофіза, яка, за своїми характеристиками, потребує особливих підходів до лікування. Неоднозначне визначення аденоми, як велетенської, різними авторами, отримало загальне узгодження — досягнення аденомою в одному із своїх діаметральних розмірів 40 мм є критерієм включення її в групу велетенських [94]. ВАГ, як і решта аденом гіпофіза, є доброякісними новоутвореннями селярної ділянки, які ростуть із клітин аденогіпофіза та складають 5–13,7% від усіх аденом гіпофіза [93, 94, 96, 138, 195].

Впродовж останніх двох десятиліть, підходи до лікування ВАГ суттєво еволюціонували: розширилися діагностичні можливості, вдосконалено, як хірургічну техніку, так і медичне устаткування для здійснення операцій. Незважаючи на це, хірургічне лікування пацієнтів з ВАГ, має низку невирішених проблем: важкість інтраопераційного контролю; неможливість радикального видалення пухлини при її інвазивному рості; технічна обмеженість можливості видалення супраселярної частини пухлини при трансфеноїдальних втручаннях; недосяжність ендо-інфраселярного компоненту ВАГ при транскраніальній хірургії. З вказаних причин, за даними літератури, застосування одномоментного одноетапного хірургічного лікування, обумовлює одужання лише 1/3 пацієнтів із ВАГ [92, 94, 187, 195, 205]. Решта 2/3 пацієнтів потребують комплексного підходу до лікування із комбінуванням хірургічних втручань, променевою терапією та радіохірургічними методиками лікування [44, 88, 95, 137, 142, 173].

Хірургічний метод є провідним у лікуванні більшості пацієнтів із ВАГ, а медикаментозне та променеве лікування розглядають, як додаткові заходи у їх комплексному лікуванні. В зв'язку з цим, основний акцент в роботі присвячений аналізу ефективності методик хірургічного лікування пацієнтів із ВАГ, що потенційно здатні забезпечити тривалу ремісію та задовільний

функціональний результат. Поширеність патології серед працездатної групи пацієнтів, кардинальний прогрес діагностичних та лікувальних методик, еволюція мікрохірургічної техніки, нечисленність наукових досліджень, в когорті пацієнтів із ВАГ, обґрунтувало актуальність дослідження, визначило його мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана в ініціативному порядку.

Мета дослідження — покращення результатів лікування хворих із велетенськими аденомами гіпофіза шляхом клінічного обґрунтування диференційованого хірургічного лікування із застосуванням мініінвазивних технологій.

Завдання дослідження:

1. Уточнити частоту, характер та особливості клінічних проявів захворювання у пацієнтів із ВАГ залежно від розмірів, структури та напрямків поширення пухлин, із врахуванням гендерних та вікових характеристик.
2. Розробити та впровадити інтегральну шкалу оцінки клініко-неврологічного стану пацієнтів з ВАГ для індивідуалізації лікування.
3. Визначити діагностичні критерії диференційованого вибору оптимальної лікувальної тактики та розробити модифіковану схему вибору хірургічного доступу до ВАГ.
4. Оцінити практичну значимість і переваги застосування нейронавігації (НН) та ендоскопічної асистенції (ЕА) при видаленні ВАГ.
5. Проаналізувати ефективність застосованих хірургічних методик, ранні та віддалені результати проведеного лікування, в залежності від структурних та топографо-анатомічних особливостей ВАГ.
6. Розробити і впровадити практичні рекомендації, щодо хірургічного етапу допомоги пацієнтам із ВАГ, а також їх подальшої курації у післяопераційному періоді.

Об'єкт дослідження: велетенські аденоми гіпофіза.

Предмет дослідження: клініка, діагностика, методики хірургічного лікування пацієнтів з велетенськими аденомами гіпорфіза.

Методи дослідження: загально-клінічні, клініко-неврологічні та катамнестичний — для оцінки особливостей клінічних проявів ВАГ до та після їх лікування; нейровізуалізуючі: мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) — для визначення топографо-анатомічних характеристик ВАГ; ендокринологічне і лабораторне обстеження пацієнтів — для визначення гормональної активності ВАГ та загально-клінічної оцінки стану пацієнтів; комплексні морфологічні — для визначення характеристик гістологічної будови ВАГ, їх структурно-біологічних особливостей та характеру росту в діагностичному комплексі; аналіз застосованих хірургічних методик, статистична обробка результатів — для оцінки достовірності. Під час виконання дисертаційного дослідження дотримані принципи біоетики.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблено існуючі знання щодо топографо-анатомічних варіантів переважних напрямків екстраселярного поширення ВАГ за результатами комплексу інструментальних методів обстеження.

Доповнено наукові дані щодо особливостей клінічної маніфестації та перебігу захворювання на ВАГ в залежності від типу їх екстраселярного поширення.

Визначені критерії прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів із ВАГ в залежності від клінічних, лабораторних і рентгенологічних даних.

Доведено ефективність застосування НН і ЕА при хірургічних втручаннях у пацієнтів із ВАГ, проаналізовано особливості, й результативність застосованих методик хірургічного лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в клінічну практику інтегральну шкалу оцінки клініко-неврологічного стану пацієнтів із ВАГ, що дозволило розділити пацієнтів на групи за тяжкістю перебігу захворювання до операції. В подальшому, це

оптимізувало клінічну оцінку функціонального результату проведеного лікування в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах.

Розроблено та впроваджено модифіковану схему вибору оптимального хірургічного доступу до ВАГ, на основі якої, визначено покази і критерії до того, чи іншого хірургічного доступу, а також послідовність їх комбінування.

Доведено доцільність застосування різних хірургічних доступів, як трансфеноїдальних, так і транскраніальних, їх комбінації, разом із застосуванням НН, хірургічного мікроскопа та ЕА, що забезпечило покращення клінічного стану у оперованих пацієнтів із ВАГ з високою якістю їх життя на тривалий період.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну діяльність відділень трансфеноїдальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», загальної нейрохірургії та нейросудинної патології клінічної лікарні «Феофанія», відділення нейросудинної патології Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Спільно із науковим керівником — к.мед.н., доцентом Возняком О.М. сформульовано мету та завдання дослідження, обговорені результати та висновки. Особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури. Автором здійснено обробку первинної медичної документації, проаналізовано результати клініко-інструментальних досліджень і лікування 95 пацієнтів з ВАГ, з безпосередньою участю у хірургічних втручаннях (самостійне проведення та у якості асистента), що виконувались у центрі загальної нейрохірургії та нейросудинної патології КЛ «Феофанія» ДУС. Дисертантом самостійно проведено статистичну обробку результатів дослідження, сформульовано практичні рекомендації. Всі розділи дисертації написані й оформлені автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження оприлюднені на 2-й Карпатській зимовій конференції по проблемам хірургії основи черепа (Буковель, 2014), 5-й конференції нейрохірургів України (Ужгород, 2013 рік), 5-му міжнародному семінарі цереброваскулярної патології та хірургії основи черепа та 3-му Київському семінарі хірургії основи черепа (Київ, 2012), Конференції нейрохірургів України (Судак, 2011), 15-му Всесвітньому конгресі нейрохірургів (Сеул, 2013), 7-мій Центральноєвропейській зустрічі нейрохірургічної спільноти (Прага, 2012), 4-му міжнародному семінарі цереброваскулярної патології та хірургії основи черепа (Гент, 2011).

Апробація дисертації відбулася на розширеному сумісному засіданні кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, вченої ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України 10 квітня 2015 р., протокол №7.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових друкованих робіт: з них 5 статей у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, у т.ч. 3 — публікації у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз, 7 — тез доповідей.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, підсумку, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Робота викладена на 223 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 58 рисунками, містить 31 таблицю. Список використаних літературних джерел містить 228 посилань, з них 21 — кирилицею, 207 — латиною.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Історія вивчення проблеми

Незважаючи на те, що медичний інтерес до вивчення проблеми новоутворень гіпофіза є актуальним з 80–90-х років XIX століття, виділення аденом гіпофіза із значним екстраселярним поширенням в окрему нозологічну групу розпочинається лиш з 40-х років XX століття. Цьому сприяло накопичення достатнього науково-практичного матеріалу за результатами хірургічного лікування пацієнтів із аденомами гіпофіза, в тому числі й тих, які мають аденоми із значним екстраселярним поширенням. Ряд авторів того часу G. Jefferson, J.C. White, S. Warren, L. Vakay, G. Horrah [39, 52, 125, 222] проводять аналіз хірургічного лікування у аспекті порівняння отриманих результатів лікування між пацієнтами із ендоселярними аденомами та тими, що мали аденоми із суттєвим екстраселярним поширенням. В своїх роботах автори зазначають високу післяопераційну летальність у вказаній групі пацієнтів, що сягала до 30% [16, 39, 52, 124, 125, 133].

У 1951 році Н.С. Trumble вперше застосовує термін «велетенська» аденома гіпофіза при описанні секційних препаратів мозку у 13 померлих пацієнтів із поширеними новоутвореннями гіпофіза, що мали одночасний різнонаправлений ріст за межі хіазмально-селярної ділянки [216]. В подальшому, термін починає застосовуватись в клінічній практиці інших нейрохірургів, але, тривалий час, кожен із авторів намагається зробити свій внесок у його інтерпретацію. Так, його наступне застосування має місце у роботах М. David, J. Leroire (1956), які визначають велетенською аденомою таку, що важить більше 10 грамів та має значне переважання розмірів екстраселярної частини по відношенню до ендоселярної [134, 140]. G. Jefferson (1969) вказує на те, що великими слід вважати аденоми гіпофіза, які поширюючись екстраселярно, наближаються до міжшлуночкових отворів

Монро ближче ніж на 6 мм [124–126]. В представленій серії своїх спостережень 16-ти пацієнтів L. Symon, J. Jakubowski та B. Kendall (1979) [198, 199] визначають велетенську аденому, як пухлину, що поширюється більш ніж на 40 мм від середньої лінії вирізки клиновидної кістки або наближається до отвору Монро ближче ніж 6 мм та, за томографічними даними, має більш ніж 2 напрямки супраселярного поширення. С. Wilson (1979) відносить до велетенських ті аденоми, що поширюються на 40 мм і більше над площадкою клиновидної кістки або поширюються до III шлуночка [224]. Г.С. Тиглієв та співавтори (1985) визначають велетенською аденому як таку, що має діаметр не менше 45 мм та виступає над рівнем площадки клиновидної кістки більш ніж на 30 мм [20]. У своїй роботі, присвяченій хірургічному лікуванню великих аденом гіпофіза, Я.В. Пацко, (1989) уникає терміну «велетенська аденома», застосовуючи визначення — «аденома із значним екстраселярним поширенням», вважаючи за таку пухлину, розміри якої перевищують 50 мм, не залежно від напрямків росту [12]. G. Mohr (1990) відносить до велетенських аденом всі новоутворення, що поширюються над пагорбком турецького сідла на 30 мм і більше [194]. Відповідно поглядам А. Krisht (1999) велетенськими інвазивними аденомами вважаються ті, що відповідають хоча б одному з критеріїв: інвазивний ріст у кавернозний синус та структури основи черепа або мають виразне супраселярне поширення із латералізацією [132]. А. Goel, (1996) раніше вважав велетенськими аденоми такі, що перевищують 30 мм, а потім, і до тепер, ті, діаметр яких є більшим ніж 40 мм [94, 97, 98]. Y. Kurokawa (1998), в серії своїх публікацій називає велетенськими аденоми такі, що перевищують розмір 40 мм [219]. Такої ж думки притримується й група італійських нейрохірургів M. Giovanelli, P. Mortini та співавторів (2007), робота яких присвячена хірургічному лікуванню 95 пацієнтів із ВАГ [196]. У дисертаційній роботі О.Ю. Улітіна (2008) виконаній при дослідженні 296 пацієнтів із ВАГ, автор, після проведеного детального аналізу літературних джерел, схиляється до такого ж висновку. Вказуючи на те, що визнання

аденоми велетенською, якщо один із її діаметральних розмірів перевищує 40 мм є клінічно обґрунтованим [18]. Деякі інші погляди висвітлюються у роботі Фейзулаєва Р.Б. (2009), яка, також, виконана на значному клінічному матеріалі — 259 пацієнтів із великими аденомами гіпофіза. Автори визначають велетенською аденому, що має розміри більше ніж 60 мм [19]. Це може бути обумовлено впливом на формування поглядів автора роботами його попередників — Б.А. Кадашева (1992) та В.Ю. Черebilло (2004) [1, 7–9, 21]. Проте, нам не зовсім зрозуміло подібне прагнення до новацій та масштабності роботи, виконаній переважно на ретроспективній 20 річній серії клінічних спостережень. Зі слів самих авторів, не завжди було можливим достеменно отримати відомості про розміри пухлин із історій хвороби та дослідити динаміку самого захворювання після проведеного лікування, не говорячи вже про низьку інформативність методик інструментальної діагностики у групі пацієнтів віднесеної авторами до «ранньої». Таким чином, більшість ведучих сучасних фахівців, думку яких розділяємо й ми, схиляються до визнання ВАГ, як такої, що хоча б у одному із своїх діаметральних розмірів сягає або перевищує 40 мм.

Аденоми гіпофіза — це доброякісні інтракраніальні новоутворення, що ростуть із генетично дефектних клітин аденогіпофіза, складають близько 15% усіх діагностованих неоплазм головного мозку, не мають схильності до метастазування та злоякісної трансформації, представляють групу новоутворень із широким різномаяттям гормонально-проліферативних характеристик [37, 72, 82, 99, 131, 163, 207]. Це можуть бути невеликі пухлини із низькою проліферативною активністю, які, у випадках відсутності гормональної гіперпродукції, не мають жодних клінічних проявів та діагностуються випадково як радіографічні «інциденталомі» або при аутопсії. В той же час, у разі гіперпродукції гормонів, аденоми незначних розмірів, можуть обумовлювати яскраві клінічні прояви у вигляді ендокринних ефектів [71, 101, 128, 156]. Аденоми, що сягають значних розмірів, як правило, проявляються симптомами інтракраніального мас-

ефекту. Вони можуть бути гормонально «німими» або активними, секретувати різні гормони та їх комбінації [54, 61, 191]. Деякі гормонально неактивні аденоми мають дуже повільні, впродовж років та десятиліть, темпи росту, при яких мозкові структури адаптуються до їх значних розмірів і пухлини тривало залишаються безсимптомними [153]. Враховуючи таку гетерогенність аденом гіпофіза в цілому, виділення окремої групи ВАГ, як найбільш неоднозначної та складної для лікування, виправдане з точки зору необхідності детального вивчення їх топографо-анатомічних і гісто-біологічних особливостей для подальшого формування раціонального лікувального алгоритму.

1.2. Епідеміологія

За даними епідеміологічних досліджень, проведених до 1969 року, щорічний рівень поширеності аденом гіпофіза складав близько 1,85 на 100 000 населення на рік з певними географічними та расовими варіаціями [99]. В роботах J. Annegers (1982) та K. Kovacs (1986) ми зустрічаємо трохи різні, але в цілому близькі дані, із досить широким діапазоном частоти виявлення аденом гіпофіза — від 0,5 до 7,4/100 000 та 2–7/100 000 в рік [29, 131]. Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать, що рівень захворюваності на аденому гіпофіза у популяції є значно вищим та спостерігається тенденція його подальшого зростання, що пояснюється, в першу чергу, розвитком діагностичних методик та клінічної обізнаності фахівців і пацієнтів. В загальних та перехресних медико-статистичних роботах за останнє десятиліття показник виявлення нового захворювання на аденому гіпофіза сягає 80–90 випадків на 100 000 населення у рік [82, 113, 120]. Найбільш розповсюдженим типом аденом є пролактиноми, які складають до 40–50% від решти. Близько третини (20–30%) новоутворень не асоціюються з клінічними синдромами гіперсекреції, але викликають симптоми внутрішньочерепного об'ємного новоутворення. Аденоми, які

продукують СТГ та адренокортикотропний гормон (АКТГ), складають по 10–15% від загальної кількості аденом, а ті що продукують тиреотропний гормон (ТТГ) зустрічаються вкрай рідко — до 1%.

За різними даними, на частку ВАГ припадає від 5 до 13,7%, а в деяких повідомленнях, і до 25% від загального числа лікованих аденом гіпофіза [97, 132, 188]. Така нерівномірність, в першу чергу, обумовлена нечисленними та невеликими когортами описаних пацієнтів, а також концентрацією хворих на ВАГ у спеціалізованих нейрохірургічних центрах. Переважна більшість ВАГ припадає на гормонально неактивні пухлини — до 60%, пролактиноми складають близько третини, соматотропіноми до 10% [151]. Ми зустріли лише поодинокі випадки в літературних повідомленнях випадків ВАГ із гіперпродукцією АКТГ та ТТГ [34, 91, 169].

1.3. Етіологія та патогенез аденом гіпофіза

Відповідно двом найбільш популярним гіпотезам розвитку аденом гіпофіза, гормональна гіперстимуляція протиставиться внутрішньому гіпофізарному клітинному дефекту [36, 208]. Доказами на користь гормональної етіології є: парадоксальні реакції гіпофізарних гормонів на екзогенну гормональну стимуляцію, що характерно при наявності аденоми гіпофіза; розвиток аденом гіпофіза у випадках надмірної стимуляції гіпоталамічних гормонів або зниженого подавлення зворотного зв'язку гормонами залози-мішені; доказаний факт вироблення гіпоталамічних гормонів в передній частці гіпофіза, що свідчить про важливість їх надмірної локальної стимуляції [23, 24, 149, 155, 192]. Однак, існують і переконливі докази проти гормональної етіології: мала розповсюдженість гіперпластичних змін, що асоціюються із аденомами; відсутність істинних аденоматозних змін в гіпофізі навіть після тривалої та неперервної стимуляційної дії гіпоталамічних гормонів у певних випадках; низька частота рецидивів після вдалого видалення пухлини [121, 190].

Другою причиною, яка підтверджує гормональну етіологію онкогенезу аденом гіпофіза, називають втрату інгібіторної гормональної регуляції, що досліджується на прикладі недостатності таких гормонів, як допамін, соматостатин, глюкокортикоїдних гормонів, гормонів щитовидної залози та гонадальних гормонів [36, 69, 189, 220].

Докази на користь теорії внутрішнього гіпофізарного клітинного дефекту у онкогенезі аденом гіпофіза базуються переважно на моноклональній природі цих пухлин. Метод оцінки клональних властивостей з допомогою патернів деактивації X-хромосоми розвинувся на основі гіпотези Лайон, відповідно якої в будь-якій зрілій жіночій соматичній клітині активна лише одна X-хромосома [56, 57, 172]. Інактивация іншої відбувається на ранньому етапі розвитку ембріона та продовжується протягом всього життя клітини та її нащадків. В ході проведених досліджень з застосуванням методів, заснованих на інактивации X-хромосоми, було доведено, що в аденомах гіпофіза проявляється патерн моноклональності. Хоч аденоми й моноклональні, соматичні мутації, притаманні іншим злоякісним новоутворенням, як правило відсутні, а молекулярні події обумовлюючі гіпофізарний онкогенез залишаються невідомими. Мутації в генах *ras* та *p53*, а також пов'язані з протеїнкіназою C, *c-erbB2 (neu)* та ретинобластомами, відбуваються вкрай рідко або зовсім відсутні в цих новоутвореннях [143, 165]. Тільки в невеликому числі аденом присутні активуючі мутації білка *Gsa* [75, 203]. Можливим геном-кандидатом, генетична мутація якого грає роль етіологічного фактору розвитку аденом у пацієнтів з множинними ендокринними неоплазіями 1-го типу, проголошується MEN-1. Проте, хоч зародкова мутація та втрата гетерозиготності MEN-1 часто зустрічаються в спадкових аденомах, для спорадичних пухлин їх частота низька, а експресія мРНК меніна, в більшості випадків, залишається без змін [28, 152].

Останнім часом багатьма науковцями звертається увага на фактори росту та рецептори клітин, які також можуть відігравати не останню роль в онкогенезі пухлин гіпофіза. Фактори росту це поліпептиди, які регулюють

клітинну реплікацію та функціональну диференціацію, безпосередньо змінюючи експресію конкретних генів. Висловлюється думка, що вони відіграють важливу функцію в багатоетапному шляху онкогенеза [36].

Проведений аналіз літератури свідчить, що жодна із сучасних існуючих теорій не надає переконливих пояснень про механізми онкогенезу пухлин гіпофіза. Саме тому, останнім часом, актуальності набуває інтегрований підхід, що намагається примирити обидві запропоновані теорії онкогенезу з допомогою багатоетапної теорії канцерогенезу [36, 90, 150, 176]. Існує вірогідність того, що більшість аденом гіпофіза розвиваються із дефектних клітин, які трансформуються в пухлинні внаслідок стимуляційної дії гормонів та факторів росту. Моноклональний склад більшості аденом гіпофіза людини підтверджує, що на початку цього процесу молекулярні генетичні зміни ведуть до клітинної трансформації. Але, «причинний»-ген чи їх сукупність дотепер достименно не визначено. Результати досліджень, приведені вище, вказують на те, що онкогени та гени-супресори пухлин, які мають значення при канцерогенезі в інших системах, не приймають безпосередньої участі в розвитку аденом гіпофіза. Навіть зміни гена MEN-1, здається, не важливі для розвитку більшості спорадичних гіпофізарних новоутворень. Різноманітні фактори росту та їх рецептори, які, як вважається, приймають участь в регуляції росту гіпофізарних клітин та їх функції, є альтернативним механізмом клітинної трансформації під дією мутацій або інших генетичних змін. В очевидь, прогресування пухлини із однієї «дефектної» клітини не можливе без поштовху до подальшого росту. Найімовірнішим кандидатом на роль промоторів у гіпофізі можуть виступати тропні гормони гіпофіза та ряд факторів росту. Інтеграційний підхід задіює як теорію гормонільної стимуляції, так і теорію внутрішнього дефекту гіпофіза, які намагаються пояснити онкогенез аденом гіпофіза. При цьому, остаточно не відомо, що саме є первинним у виникненні аденоми, гормональний дисбаланс чи генетичний дефект, а можливо має місце два шляхи розвитку одного захворювання. Саме інтеграційний підхід розглядає

таку імовірність, що відображено в літературних повідомленнях [35, 36, 149, 150].

1.4. Класифікація

В основу всіх класифікацій аденом гіпофіза, запропонованих впродовж останніх 100 років були покладені: розмір пухлин; ступінь та характер їх екстраселярного поширення; гормональна активність; топографо-анатомічні характеристики, за даними різних інтроскопічних методів досліджень; результати патогістологічних досліджень препаратів пухлин.

Відповідно функціональній класифікації прийнятій у ВООЗ від 2004 року типи аденом гіпофіза визначаються, в залежності від їх гормональної активності *in vivo* [25, 129]. Цей метод є розповсюдженим та широко застосовується, як ендокринологами, так і нейрохірургами. Розрізняють 6 типів аденом гіпофіза за їх секреторною активністю:

- Пролактиноми (ПРЛ-секретуючі аденоми) — пухлини, що викликають гіперпролактинемію та відповідні їй клінічні прояви, складають до 35%;
- Соматотропіноми (СТГ-секретуючі аденоми) — пухлини, яким притаманна надмірна продукція СТГ, що асоціюються клінічно з акромегалією та гігантизмом, складають до 20%;
- Кортикотропіноми (АКТГ-секретуючі аденоми) — новоутворення, що спричиняють гіперпродукцію АКТГ та викликають так звану хворобу Кушинга або синдромом Нельсона (за умови попередньої двобічної адреналектомії), складають до 10–12%;
- Тиреотропіноми (ТТГ-секретуючі аденоми) — пухлини гіпофіза, що супроводжуються посиленою продукцією ТТГ, складають близько 1–2%;
- Гонадотропні аденоми — незначна група аденом, що обумовлюють підвищену продукції гонадотропного, лютеїнізуючого та фолікулінстимулюючого гормонів. Тяжко на практиці відокремлюються

клінічно в окрему групу від функціонально неактивних пухлин, складають до 20%;

- Нефункціональні, тобто ендокринологічно неактивні, або нуль-клітинні аденоми — складають значну частку від всіх аденом, близько 10%, та клінічно не проявляють себе підвищенням рівня продукції жодного із гормонів гіпофіза.

Гістологічна класифікація аденом гіпофіза, що базується на фарбуванні гістологічного матеріалу гематоксиліном та еозином, навіть не зважаючи на появу імуногістохімії та електронної мікроскопії, через свою простоту, була і залишається базовою, хоч й малокорисною для практичного застосування. Згідно цієї класифікації, аденоми гіпофіза розподіляються на ацидофільні, базофільні та хромофобні. Вважалось, що ацидофільні аденоми асоціюються з акромегалією або гігантизмом, базофільні аденоми називались можливою причиною хвороби Кушинга, а хромофобні, з точки зору ендокринної системи, являються функціонально-неактивними пухлинами. Достовірність такої класифікації було поставлено під сумнів після накопичення достатньої клінічної бази, коли стало очевидним, що деякі хромофобні аденоми характеризувались різноманітною клінічною симптоматологією надлишку різних гормонів, а ацидофільні чи базофільні аденоми виявлялися гормонально неактивними [148, 180, 200].

Створення імуногістохімічної класифікації, що базувалась на виявленні специфічних антигенів у клітинах пухлин, обумовило революційний переворот в класифікації аденом гіпофіза. Оскільки гормони добре розпізнаються, як антигенні речовини інших видів, така технологія дозволила створити високоспецифічні антисироватки до аденогіпофізарних гормонів, що сприяло швидкому й точному визначенню гормонального складу пухлинних клітин. Функціональний підхід імуногістохімічної класифікації аденом гіпофіза за вмістом гормонів, найбільш вдало відповідає клінічній картині пацієнтів вказаної групи [36, 114, 118].

Досить вдалою, в аспекті об'єднання структури та функції, що враховує морфологічні характеристики аденом гіпофіза та їх секреторну активність виявилась класифікація запропонована К. Kovacs та співавторами, 2001 [130], відповідно якої всі аденоми розділяються на 5 груп: соматотрофні, лактотрофні, кортикотрофні, тиротрофні та гонадотрофні, що включають 0-клітинні аденоми і онкоцитоми.

Ідеальною класифікацією, з точки зору її практичної значимості, для будь-якої групи пухлин залишається клініко-патологічна, в рамках якої ендокринні прояви та агресивність аденом гіпофіза співставляються із специфічними морфологічними фенотипами. Саме така класифікація дозволяє максимально ефективно провести ідентифікацію структури та функції пухлин вказаної групи [22, 36].

Найбільш практичними для нейрохірургів, з точки зору формування хірургічного діагнозу та лікувальної стратегії, у пацієнтів з аденомами гіпофіза, є їх анатомічно-радіографічні класифікації. В основі створення останніх закладено результати нейровізуалізуючих обстежень, розмір пухлин, а також ступінь та характер їх поширення. Спроба описання та оцінки різних варіантів екстраселярного росту аденом гіпофіза проводилась ще Н. Cushing та W. Henderson [63, 111]. Останній, при аналізі 338 клінічних випадків оперованих аденом гіпофіза із серії Н. Cushing, вперше описав три основні варіанти росту пухлин: вниз із розповсюдженням в основну пазуху та носоглотку; латерально з компресією скроневої частки головного мозку; супраселярно вгору із наступною компресією зорових нервів, хіазми, дна III-го шлуночка, а в ряді випадків, і лобових часток та підкіркових структур [111]. В роботах G. Jefferson за 1940 рік описано кілька варіантів поширення пухлини: в напрямку гіпоталамуса, лобових часток, скроневої частки, в структури задньої черепної ями, а також субселярно [125]. Поодинокі спостереження та літературні описання особливостей локалізації та поширення аденом гіпофіза зустрічаються і в роботах інших авторів. У 1973 році J. Hardy, спираючись на досвід попередників, та підсумувавши власні

спостереження, запропонував першу класифікаційну схему варіантів росту та поширення аденом гіпофіза на основі аналізу результатів рентгенографій черепа, пневмоенцефалографії, політомографії та ангиографії [108]. У 1979 році С. Wilson дещо модифікував її, добавивши варіанти поширення аденоми в латеральному напрямку від турецького сідла [224]. Дана класифікація не втратила своєї актуальності й дотепер:

1. Аденоми 1-го ступеня, або мікроаденоми — це пухлини в середині гіпофіза діаметром меншим за 1 см. Пухлини виявляються за рахунок МСКТ та МРТ, разом з тим не викликають кісткових змін турецького сідла, які можна було б діагностувати рентгенологічним методом.

2. Аденоми 2-го ступеня мають в діаметрі більше ніж 1 см, але, переважно, розташовані всередині турецького сідла або мають супраселярний ріст без інвазії. Як правило, радіографічно, ідентифікується збільшення турецького сідла, але не спостерігається кісткової ерозії.

3. Аденоми 3-го ступеня являють собою великі або малі локально інвазивні пухлини, які можуть асоціюватись із дифузним селярним збільшенням та мати супраселярне розповсюдження, але, вони обов'язково, викликають кісткову ерозію турецького сідла.

4. Аденоми 4-го ступеня — великі інвазивні пухлини, що вражають екстраселярні структури, в тому числі кістки, гіпоталамус та кавернозні синуси.

За допомогою субкласифікації, наведені вище групи пухлин, що більше стосується 3-го та 4-го типів, розподіляються в залежності від супраселярного та параселярного поширення: А — в хіазмальну цистерну; В — компресують дно III-го шлуночка; С — грубо дислокують дно III-го шлуночка; D — інтракраніально поширюються в структури передньої, середньої або задньої черепної ями; Е — поширюються в, або під печеристу пазуху.

Приведена класифікація достатньо інформативна, але разом із тим досить об'ємна та не завжди відображає інформаційні потреби

практикуючого хірурга при оцінці аденоми, як, наприклад, у випадках пухлин із поєднанням кількох напрямків росту. В зв'язку з цим, у 1996 році G. Yasargyl у своїх роботах [227] наводить власну класифікацію, яка, в чомусь, перекликається із схемою Hardy, але більш проста та зручніша для хірурга:

1. Тип I — ендоселярні мікроаденоми не більше 10 мм в діаметрі;
2. Тип II — макроаденоми ендо-супраселярні із поширенням у субхіазмальну цистерну;
3. Тип III — великі та інвазивні пухлини із поширенням в різних напрямках:

- IIIa — супраселярно-супрахіазмально — фактично всі випадки виразного супраселярного росту;

- IIIb — супраселярно-ретроселярно — варіанти поширення пухлини в міжніжкову цистерну, за схил — до препонтинної ділянки та в верх до отворів Монро;

- IIIc — параселярно-інтракавернозно — поширення до кавернозного синуса, в медіальні відділи середньої черепної ямки та в порожнину орбіти.

4. Тип IV — панінвазивний ріст в усіх напрямках.

В дисертаційній роботі Р. Фейзулаєва, за 2009 рік, висловлюється думка, яку розділяємо й ми, що подібна класифікація є більш наближеною до потреб хірурга, але, все ж, далеко не в усіх випадках дозволяє адекватно описати пухлину. Знову ж таки, наведені вище класифікації стосуються усіх аденом загалом, а не окремо групи ВАГ. На нашу думку, для вказаної групи пухлин, як найбільш тяжкої та неоднозначної для хірургічного лікування, має бути розроблена окрема анатомічна класифікація. Саме такою, першою спробою у її створенні, бачимо класифікацію у роботі Р. Фейзулаєва 2009 року [19], що проведена на основі топографо-анатомічних варіантів росту аденом та побудована на оцінці трьох ознак:

1. Положення пухлини відносно турецького сідла — ендо- чи екстраселярне;
2. Опис локалізації інтракраніальної (супраселярної) частини пухлини;
3. Визначення напрямків інвазії пухлини в структури основи черепа:
 - інфраселярний ріст — до пазухи основної кістки, в носо- чи ротоглотку;
 - латероселярний ріст — в порожнину кавернозного синуса, під тверду мозкову оболонку (ТМО) дна середньої черепної ямки;
 - антеселярний ріст — поширення пухлини в решітчастий лабіринт та орбіту;
 - ретроселярний ріст — екстрадуральне поширення під ТМО схилу або формування інтрадурального вузла пухлини в його ділянці.

Вказана класифікація досить інформативна, в аспекті описання характеристик новоутворення та напрямків його розповсюдження, але, з точки зору формування хірургічної стратегії, не є достатньо методичною. Більш чіткою, ми вважаємо, запропоновану класифікацію ВАГ в роботах А. Goel [97], яка ґрунтується на 10-річному практичному досвіді пролікованих 180 пацієнтів із ВАГ. Відповідно розробленій класифікації, А. Goel виділив чотири типи пухлин:

1. Grade I — пухлини, які, незалежно від їх розмірів, розташовані під зміщеною доверху діафрагмою турецького сідла, розтягують, але не проростають її, та не інвазують медіальні стінки кавернозних синусів.
2. Grade II — пухлини які поширюються за межі медіальної стінки кавернозних синусів, що підтверджується охопленням пухлиною сонної артерії та її можливим латеральним зміщенням, за даними МРТ.
3. Grade III — пухлини, які, на відміну від попередніх, поширюючись в кавернозний синус, призводять до розтягнення та зміщення його верхньої стінки, але не проникають в субарахноїдальні простори мозку.

4. Grade IV — пухлини, що, проростаючи діафрагму турецького сідла або стінки кавернозних синусів, поширюються в субарахноїдальні простори, охоплюють черепні нерви, перфорантні артерії, судини Велізієвого кола та формують інтракраніальні пухлинні вузли.

Класифікація A. Goel та співавторів досить практична до застосування, дозволяє чітко розділити пацієнтів на категорії для подальшого планування того чи іншого методу хірургічного втручання. Але, на нашу думку, вона є занадто спрощеною та не розглядає варіантів поширення ВАГ в ростро-каудальному напрямку. А, часто, анте- та ретроселярне поширення пухлини відіграє ключову роль у виборі методу хірургічного втручання при ВАГ.

Окремим питанням, залишається визначення поняття інвазивності аденоми гіпофіза, що тривалий час викликала значні суперечки серед фахівців. Одні вважали інвазивний ріст ознакою злоякісності (W.H. Sheldon, A. Golden, P.K. Bondy, 1947; R.M. Salassa, T.P. Kearns, J.W. Kernohan, 1959 та ін.), інші — закономірністю в еволюції таких пухлин (G. Jefferson, 1955; I.M.D. Jackson, 1965; R.L. Blaylock, L.G. Kempe, 1977) [42, 123, 126, 166, 184]. В наш час вважається, що локальна інвазія аденом гіпофіза є однією із рис її можливої поведінки, але, в жодному разі, не є ознакою злоякісності [82, 122, 186]. Підтвердженням цьому є численні клінічні спостереження інфільтративних пухлин гіпофіза, які, вражаючи ТМО, кістки основи черепа та кавернозні синуси, мали доброякісний перебіг та не були здатні до утворення метастазів. Частота інвазії варіює, в залежності від методу її вивчення, макроскопічно чи мікроскопічно. Так, інвазивні ураження рідше ідентифікуються за допомогою методів візуалізації або нейрохірургом, ніж патологом, який вивчає біоптичний матеріал із твердою оболонкою під світловим мікроскопом [177, 206]. Інвазивність аденом гіпофіза не завжди корелює з типом та розміром пухлини [86, 205]. До найбільш розповсюджених інвазивних аденом гіпофіза відносяться тиротрофні аденоми або безсимптомні кортикотрофні пухлини [23, 41, 60, 186]. Крім того, часто, інвазивними є незвичайні плюригормональні безсимптомні

аденоми. Встановлено, що макроаденоми частіше виявляються інвазивними у порівнянні з мікроаденомами [12, 162]. Однак, не існує загальноприйнятих маркерів, що дозволили б передбачити інвазивну поведінку пухлини або попередити можливий рецидив. Цитологічні ознаки не спрацьовують, оскільки вони виявилися схожими, як для рецидивуючих, так і для нерецидивних новоутворень [150, 226]. Аналізи плоїдності пухлинних клітин не встановили, що анеуплоїдія корелює із гормональним профілем та рецидивом пухлини. Деякі автори висловлюють думку, що у цьому відношенні корисними можуть виявитись маркери проліферації Ki-67, ядерний антиген клітинної проліферації (PCNA) або p53 [35, 119, 164].

Підсумовуючи вищеозначене, можна сказати, що прийняті, на сьогоднішній день, класифікації відображають потреби практикуючих спеціалістів, дозволяють чітко віднести пухлину до того чи іншого класу за розмірами, гормональною активністю, гістологічними характеристиками. Разом з тим, незважаючи на розроблені анатомічні класифікації, в тому числі й у групі ВАГ, ми не зустріли тієї, що могла б повністю задовольнити практичні нейрохірургічні потреби. В жодній із анатомічних класифікацій не надано чіткої градації пухлин, що дозволяла б нейрохірургу “step by step” ідентифікувати ВАГ, та чітко, не турбуючись про можливі ускладнення, застосувати найбільш ефективну схему хірургічного лікування, у кожному конкретному клінічному випадку.

1.5. Клінічні прояви велетенських аденом гіпофіза

Клінічні прояви ВАГ визначаються їх локалізацією, поширенням, характером росту та гормональною активністю. Симптоматика у пацієнтів із ВАГ обумовлена безпосереднім об'ємним впливом пухлини на мозкові структури та ендокринними розладами. Об'ємний вплив найчастіше проявляється зоровими порушенням, окоруховими розладами,

гіпертензійним синдромом, а також, безпосереднім компресійним впливом на ту чи іншу ділянку головного мозку [33, 65].

Головний біль виявляється частим симптомом при ВАГ, носить варіабельний характер, може виникати локально у потиличній, скроневій, лобово-орбітальній ділянках, та пояснюється локальним об'ємним впливом пухлини на діафрагму турецького сідла, інвазією у печеристі пазухи та оточуючі структури. Рідше, цей симптом проявляється у комплексі загальнономозкової симптоматики при гіпертензійному синдромі, що характерно для випадків виразного супраселлярного поширення пухлини та стиснення III-го шлуночка і міжшлуночкових отворів з розвитком гідроцефалії [167]. Раптовий виразний головний біль може бути результатом швидкої експансії пухлини, як наслідок геморагії або інфаркту в її паренхімі [161, 207].

Зорові розлади у пацієнтів із ВАГ обумовлені дією пухлини на зорові нерви та їх перехрест. Синдроми випадіння полів зору, що спостерігаються у пацієнтів із ВАГ можуть бути різноманітними: передній хіазмальний синдром (*junction scotoma*) — центральні скотоми обох очей; середній хіазмальний синдром (*midchiasm syndrome*) — проявляється типовою бітемпоральною верхньою квадрантопсією; задній хіазмальний синдром (*posterior chiasm*) — можливий прояв, як бітемпоральною центральною скотомою, так й гомонімним дефектом зорового поля або, взагалі, відсутністю дефектів полів зору, навіть при значних розмірах пухлини. При “*prefixed*” положенні зорової хіазми можливий дефект зорового поля назально на одне око та темпорально на протилежне [141, 154].

При поширенні пухлини до печеристої пазухи можуть спостерігатись ураження окоорухових нервів (III, IV та VI черепні нерви), що проявляється частковою або повною офтальмоплегією. Як правило такі прояви носять, переважно, однобічний характер, та проявляються розширенням зіниці, парезом чи плегією верхньої повіки, обмеженням або відсутністю рухів очного яблука [30, 127]. Частіше описують випадки ураження III-го

черепного нерва (n. oculomotorius) з парезом m. levator palabrae superior, рідше зустрічаються ізольовані ураження n. abducens. Також, при поширенні пухлини до печеристої пазухи, зустрічаються тригемінальні болі, які обумовлені компресією I та II гілок трійчастого нерва [170].

Описані випадки судомних нападів із чіткою аурую у пацієнтів, у яких ВАГ поширювались до скроневої або лобової частки мозку [1, 10]. Загальнономозкові симптоми є досить частими у пацієнтів із ВАГ [10, 12]. Досить часто описують розвиток гіпоталамічного та психо-органічних синдромів у пацієнтів, які мають поширення ВАГ із компресією зорового горба та лобових часток мозку [2]. При суттєвому ретроселярному поширенні, описані випадки грубої компресії ніжок стовбуру мозку із розвитком пірамідної недостатності, проте такі повідомлення вкрай рідкісні [3].

Гормонами, що обумовлюють клінічні прояви ендокринопатії у хворих з ВАГ є ПРЛ, СТГ, АКТГ та ТТГ. Гіперпродукція ПРЛ проявляється у жінок аменореєю, галактореєю, інфертильністю. У чоловіків, при підвищеному рівні ПРЛ спостерігається зниження лібідо, еректильна дисфункція, олігоспермія [68, 179]. Пухлини, які обумовлюють високий рівень СТГ проявляються акромегалією у дорослих та гігантизмом в дитячому віці [55, 168]. Неконтрольована гіперсекреція АКТГ обумовлює розвиток хвороби Кушинга [46, 83]. Підвищення рівня ТТГ спричиняє клініку гіпертиреозидизму [45]. Підвищення рівня фолікулінстимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, при гонадотропних аденомах гіпофіза, рідко асоціюються з якимись специфічними клінічними проявами [84].

Окремим питанням при розгляді гормональних порушень у пацієнтів із ВАГ постає гіпопітуїтарний синдром, який характерний для більшості хворих та має різний ступінь компенсації [67, 174]. Більш детально на клінічних проявах, як мас-ефекту так і ендокринопатій, обумовлених ВАГ, ми зупинимось на прикладі досліджуваної нами групи пацієнтів, у відповідному розділі роботи.

1.6. Діагностика велетенських аденом гіпофіза

Метою діагностики ВАГ є правильна оцінка спеціалістом клінічних проявів захворювання, результатів нейровізуалізуючих методів обстеження та оцінка показників вмісту сироваткових гормонів у крові. Саме нейровізуалізуючі та лабораторні методи діагностики відіграють виключну роль у підтвердженні діагнозу ВАГ та надають інформацію про їх класифікаційну приналежність до того, чи іншого секреторного типу.

Стандартними гормональними панелями, виходячи з можливих варіантів ендокринопатій при аденомах гіпофіза, є визначення рівнів таких гормонів як: ПРЛ, СТГ, АКТГ, ТТГ, фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів. Проте, на думку багатьох клініцистів [84], яку розділяємо й ми, визначення рівня двох останніх гормонів носить лише академічний інтерес. Визначення рівня АКТГ у хворих із ВАГ, при відсутності клінічних проявів хвороби Кушинга, зважаючи на вкрай низький рівень повідомлень про велетенські кортикотропіноми, теж викликає питання доцільності у рутинному застосування. Визначення тиреотропіну виправдано, незважаючи на рідкісні випадки тиреотропіном, через те, що останні можуть тривало рости не проявляючи об'ємної дії та приховуватись під маскою захворювань щитовидної залози [45]. Враховуючи розповсюдженість гіпопітуїтарного синдрому серед хворих із ВАГ дослідження гормонів щитовидної залози та кортизолу є доцільним у кожного з пацієнтів, що забезпечує, не лише визначення ступеня гіпопітуїтаризму, а й визначає шляхи його медикаментозної корекції [67, 174].

Рентгенографія черепа виконана у боковій проекції надає інформацію про розміри та конфігурацію турецького сідла. Вона є високоінформативною при визначенні кальцифікатів в селярній та параселярній ділянці, дає уявлення про кісткові ерозивні чи деструктивні зміни стінок турецького

сідла, передніх та задніх нахилених відростків. При оцінці бокових рентгенограм вдається верифікувати збільшення відстані між горбиком турецького сідла та задніми нахиленими відростками, що має місце при селярних новоутвореннях. Часто метод є допоміжним при проведенні диференціальної діагностики новоутворень селярної ділянки.

Комп'ютерна томографія (КТ) широко застосовується для виявлення селярних та параселярних новоутворень. Високоінформативна при візуалізації кісток основи черепа, носової порожнини та приносних пазух. Дані КТ дозволяють виявляти кісткові ерозії селярної ділянки, внутрішньопухлинні кальцифікати, проводити оцінку стану слизової носа, а також забезпечують визначення типу пневматизації основної пазухи. Окрім того, метод є основним у пацієнтів, що мають протипокази до проведення МРТ. Часто дані КТ застосовуються інтраопераційно при використанні навігаційного обладнання. Інформативною є при проведенні диференційної діагностики між аденомою гіпофіза та іншими селярними новоутвореннями. В доповнення, що є важливим при ВАГ, КТ-цистернографія є найбільш інформативним обстеженням для виявлення лікворної нориці, яка може сформуватись у післяопераційному періоді [116, 117, 214].

МРТ — метод інструментальної нейродіагностики, що є найбільш інформативним для виявлення патологій селярної та параселярної ділянок. Чутливість та точність МРТ є найвищою у порівнянні з іншими інтраскопічними обстеженнями головного мозку. Методика ефективна, як для доопераційної діагностики, інтраопераційного контролю, так і при спостереженні пацієнтів у післяопераційному періоді. Дані отримані на МРТ, застосовуються для інтраопераційної НН. В багатьох клініках інтраопераційні магнітно-резонансні томографи, все частіше, стають звичним обладнанням. Стандартними протоколами при проведенні МРТ у пацієнтів з підозрою на аденому гіпофіза, є доконтрастні та післяконтрастні T1-зважені (T1WI) аксіальні, сагітальні та коронарні зрізи, а також T2-зважені (T2WI) коронарні зрізи. В порівнянні з рентгенографією та КТ, МРТ є найбільш

еволюціонуючим методом. Постійно проводиться вдосконалення томографів, інженерам-фізикам вдається досягти все більшого напруження магнітного поля. Вже широко в практику запроваджують томографи із силою напруження магнітного поля в 3Тс [32]. Такі потужні апарати дозволяють досягти ліпшої сигнальної відповіді від анатомічних структур, більшої деталізації тканин, ліпшої візуалізації параселярних структур, в тому числі й пухлинних процесів, а також забезпечують виявлення ознак їх інвазивного росту на більш ранніх стадіях [73, 218].

1.7. Принципи хірургічного лікування велетенських аденом гіпофіза

Початком хірургічної ери, у лікуванні пацієнтів із аденомами гіпофізу, вважається 1889 рік, коли V. Horsley виконав перше оперативне втручання з приводу аденоми гіпофіза транскраніально, зробивше повідомлення про це у 1906 році, маючи в арсеналі вже 10 подібних операцій [204, 209]. В цей час, в Венеції, D. Giordano, досліджуючи секційний матеріал, відкрив можливість трансназального шляху до ділянки гіпофіза [201]. Натхненний цими дослідженнями Н. Schloffer, лікар-отоларинголог із Австрії, вперше видаляє пухлину гіпофіза, застосувавши латеральну ринотомію та трансназальний трансетмоїдальний підхід в Інсбруці у 1907 році [147, 204]. Така хірургія супроводжувалась суттєвими ускладненнями, як в ході оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді, а саме: інтраопераційним ушкодженням нервово-судинних структур, інфекціо-запальними ускладненнями після операції, назальною ліквореєю та, як наслідок, високим рівнем летальності. Намагаючись подолати вказані проблеми Т. Коher, швейцарський хірург та лауреат Нобелівської премії, котрий працював над проблемами захворювань щитовидної залози, запропонував підхід при якому виконувалась субмукозна дисекція носової перетинки [204]. Н. Cushing перейнявши досвід Т. Коher, з 1909 року продовжив подібні хірургічні

пошуки та сприяв розвитку нового трансфеноїдального напрямку у хірургії аденом гіпофіза [58].

Трансфеноїдальна хірургія, котра відома нам в даний час, розроблена одночасно О. Hirsch у Відні та Н. Cushing у Бостоні [110, 135]. В 1910 році О. Hirsch виконав свою першу ендоназальну, субмукозну резекцію носової перетинки. В цей же час Н. Cushing виконав першу сублабіальну трансептальну ексцизію пухлини гіпофіза. В 1911 році О. Hirsch презентував процедуру Н. Cushing. З 1910 по 1956 роки (413 пацієнтів) О. Hirsch оперував пацієнтів комбінуючи лікування з місцевим опроміненням. Н. Cushing продовжував практикувати сублабіальний трансептальний трансфеноїдальний підхід до селярного регіону. Проте, у 1929 році, маючи в своєму арсеналі 227 трансназальних операцій Н. Cushing відмовляється від трансфеноїдальної хірургії аденом на користь транскраніальної. Подібна зміна пріоритетів була обумовлена низкою ускладнень трансназальної хірургії, великою кількістю рецидивів, а також особистністними преференціями цього видатного хірурга. Безперечний авторитет та лідерські якості Н. Cushing були ключовими у формуванні поглядів більшості нейрохірургів того часу, що й обумовило відмову від трансназальної нейрохірургії на кілька десятиліть [135, 175].

Так, з 30-х років минулого століття активно починають розроблятися різні модифікації транскраніальних підходів до ділянки турецького сідла. Зустрічаємо багато інформації присвяченої цьому напрямку у роботах Л.М. Пуссепа, Н.Ф. Богоявленського, G. Heuer, W. Dandy, M. Olivecrona та ін. [4, 15, 64, 112, 157]. Лише з 60-х розпочинається відродження трансфеноїдальної хірургії після висвітлення власних результатів двома видатними нейрохірургами з Європи: N. Dott та G. Guiot. Саме вони відродили трансфеноїдальну хірургію та вдихнули в неї нові перспективи. N. Dott провів цілий рік поруч із Н. Cushing з 1923 по 1924 в якості учня. Після повернення до Единбургу він, незважаючи на зміну поглядів Н. Cushing, продовжив практикувати та розвивати трансфеноїдальний

напрямок хірургії. Вдосконалив техніку трансфеноїдального підходу та винайшов нові інструменти й засоби, що покращили умови для хірурга інтраопераційно. Guiot перейняв досвід, спостерігаючи за роботою Dott у 1956 році, а після повернення до Франції, розпочав широко практикувати трансфеноїдальну хірургію та винайшов інтраопераційний радіофлюороскоп, що сприяло подальшому розвитку вказаного напрямку хірургії [89, 107, 147, 204]. Звісно, окрім робіт цих хірургів, поверненню актуальності трансфеноїдальної хірургії слугували й розвиток патофізіології та клінічної ендокринології, діагностичних заходів та інструментально-технічної бази, анестезіологічного забезпечення та медикаментозних засобів (синтетичні кортикостероїди, антибіотики широкого спектру, дегідратаційні засоби). Поширення застосування трансфеноїдального підходу на території Північної Америки були обумовлені ініціативою нейрохірурга із Канади J. Hardy, який проходив навчання у G. Guiot в Парижі. Після повернення, J. Hardy запроваджує у рутинну практику застосування телерадіографічного інтраопераційного контролю, передопераційної ангиографії, політомографії турецького сідла та інтраопераційної повітряної енцефалографії [106, 108, 204]. З 1967 року він починає застосовувати для трансфеноїдальної хірургії операційний мікроскоп та розробляє ряд нових мікроінструментів. Оперативні втручання описані J. Hardy у 1971 році, їх техніка та принципи застосування мікроскопа та флюороскопа, стали основою для концепції трансфеноїдальної нейрохірургії, якою ми користувалися впродовж 30 років [136, 221].

I, якщо, вже починаючи з 70-х років при хірургії ендоселярних та невеликих макроаденом перевага надавалась трансфеноїдальній нейрохірургії, то питання вибору хірургічного підходу при пухлинах із суттєвим екстраселярним ростом, не набуло однозначності й дотепер. Складність хірургічних втручань та висока летальність у групі ВАГ відмічається багатьма авторами, зокрема G. Jefferson, 1940; J.C. White, 1945; L. Vakaу, 1950 та ін. вже починаючи з 50-х років, що й обумовило виділення

їх у окрему групу [39, 125, 222]. Порівняння показників післяопераційної летальності у пацієнтів з ендоселярними аденомами та пухлинами, що мали значне екстраселярне поширення, виявило чітку залежність результатів операцій від розміру пухлини. В період з 40-х по 70-ті роки зустрічаємо повідомлення різних авторів про летальність у групі ВАГ до 35% [39, 125, 222], при 5–8% у разі ендоселярних пухлин гіпофіза. Ліпшою ситуація стає з другої половини 70-х та у 80-х, що обумовлено вдосконаленням хірургічної техніки, впровадженням мікронейрохірургічних методик та оптимізацією ведення післяопераційного періоду. Так, С.В. Wilson (1979), L. Symon (1979) та С.Н. Федоров (1983) вказують на летальність у групі пацієнтів з ВАГ в межах 12–18% [11, 198, 199, 224].

В зв'язку з цим, актуальним стало питання диференційності при виборі хірургічного підходу, в залежності від структурно-біологічних та топографо-анатомічних характеристик ВАГ. Аргументовані наукові пошуки з цього приводу зустрічаються вже у роботах G. Guiot (1973), який намагався співставити покази до того, чи іншого хірургічного методу, з огляду на гормональну активність пухлин. Автор стверджує, що, клінічно ефективним, хірургічне лікування гормонально активних пухлин може бути лише у випадках максимальної радикальності, в той час, як основною метою хірургії у пацієнтів із нефункціонуючими ВАГ є усунення її об'ємної дії, а резидуальні залишки мають піддаватись променевою лікуванню. Відповідно таким переконанням, G. Guiot проводив хірургічне лікування пацієнтам із гормонально активними ВАГ, в стадії експансивного росту, переважно транскраніальним шляхом, що, на його думку, дозволяло досягти більшої радикальності. У разі інвазивного характеру росту пухлини, коли досягти радикального видалення було неможливо, автор пропонував застосовувати трансфеноїдальні втручання для часткового видалення пухлин, як метод вибору. У випадках гормонально неактивних ВАГ, при відносній відмежованості пухлини від мозкових структур, особливої різниці між обома методиками G. Guiot не відмічав. Проте, вказував на абсолютну доцільність

інтракраніального шляху у випадках трансдіафрагмального поширення пухлини, а також тоді коли пухлина мала тонкий перешийок між інфра- та супраселярною частинами. Також, на думку G. Guiot інвазія пухлини в клиновидну пазуху є абсолютним показом до трансфеноїдального підходу [103, 104].

Протилежне бачення проблеми висвітлено у роботах С. Fager та J. Poppen (1973) [80], які при великих аденомах із супра- та параселярним поширенням рекомендують виключно інтракраніальні втручання. Також, автори вказують на абсолютні покази до їх проведення у пацієнтів із ВАГ у разі розвитку спонтанної трансназальної ліквореї, швидкого прогресування зорових порушень та виявлення ознак крововиливу в пухлинній тканині. Аналогічні погляди зустрічаються і в роботах L. Symon (1979) [198, 199], який, у випадках аденом із значним екстраселярним різнонаправленим інвазивним характером росту, першочергової значимості надавав транскраніальному видаленню пухлин. Загалом, в кінці 70-х та на початку 80-х більшість авторів віддавали перевагу при видалення ВАГ інтракраніальним підходам [6, 11, 20, 198, 199]. Разом з тим, в роботах I. Fusek, 1980; T.A. Gennarelli, 1981; Pasztor, 1983 зустрічаємо повідомлення про значне поліпшення результатів трансфеноїдальної хірургії при пухлинах із суттєвим екстраселярним поширенням [85, 158, 171].

Період 70-х та 80-х років, в історії нейрохірургії, визнаний, як ера максимального радикалізму. Не останню роль в цьому відіграв і великий ентузіазм, викликаний роботами словенського нейрохірурга V. Dolenc, 1987 р. [70], що були присвячені хірургічним підходам до новоутворень печеристої пазухи. Така доля не оминула й погляди на хірургічне лікування пацієнтів із ВАГ, що відобразилось більшою кількістю прибічників транскраніальних операцій. Було розроблено екстрадуральні хірургічні підходи до ВАГ, що дозволяли одночасно видаляти, як інфра- так і супраселярні частини пухлин транскраніально.

Необхідність підвищення радикальності видалення ВАГ, велика кількість ускладнень, що супроводжувала спроби їх одномоментного видалення, призвела до формування ідеї та розробки двохетапної тактики видалення таких пухлин. При цьому сформувалась стратегія, згідно якій, транскраніально забезпечується видалення інтрадуральної частини пухлини, а другим етапом трансназально видаляються залишки новоутворення із основи черепа. Перші повідомлення про такий досвід зустрічаємо у роботі К. Burian (1970) на матеріалі 49 пацієнтів оперованих із комбінуванням транскраніального та трансфеноїдального лікування ВАГ [47]. Автор вказує на те, що у кожному з випадків виявлено залишки новоутворення в порожнині турецького сідла при проведенні другого трансназального етапу. При катамнестичному аналізі даної групи пацієнтів описано один випадок рецидиву аденоми за період спостереження від 3 до 8 років. При цьому, ми не зустріли інформації про летальність, кількість та характер післяопераційних ускладнень.

Поетапне застосування транскраніальних та трансфеноїдального підходів, на думку багатьох авторів, дозволяє досягти більшої радикальності при видаленні ВАГ. Але, зустрічаємо наукові суперечки стосовно послідовності таких хірургічних етапів. Частина хірургів, як наприклад В. Guidetti, В. Fraioli та ін. [102, 139, 160], пропонують першочергово виконувати трансназальний етап, а потім, при незадовільному об'ємі видалення пухлини, планувати транскраніальний підхід. Мотивом до такої послідовності є досягнення зменшення об'єму пухлини трансфеноїдально, що забезпечує, в подальшому, зменшення хірургічної травми лобових долей, гіпоталамуса, зорових нервів та хіазми при другому транскраніальному етапі. Інші, надають перевагу першому транскраніальному етапу, як найбільш ефективному при відділенні пухлини від зорових нервів та видаленні інтракраніальних вузлів, що знижує геморагічні ризики у післяопераційному періоді [182, 197].

Не зустрічається, також, і єдиної думки, стосовно інтервалу між етапами хірургічного лікування. М. Loyo, E. Kleriga, H. Mateos у 1984 р. пропонували комбінувати транскраніальне та трансфеноїдальне видалення ВАГ, не розбиваючи етапи у часовому проміжку, а одномоментно, в одному наркозі, двома нейрохірургічними бригадами [144]. Автори презентують власний досвід на 20 подібних втручаннях із задовільними результатами. При цьому, основна роль відводилась трансназальним маніпуляціям, під час яких забезпечувалось видалення більшої частини новоутворення, а інтракраніально досягалось ефективне відділення аденоми від зорових нервів, стебла гіпофіза та гіпоталамуса.

Наступні тенденції у поетапному лікуванні ВАГ зустрічаємо і в роботах П.Л. Калініна (1993), В.А. Кадашева, С.Н. Федорова (1996), Ю.К. Труніна (1989) [9, 14, 17], що відобразились у їх висновках:

1. При аденомах гіпофіза, що поширюються, як інтракраніально, так і в структури основи черепа, застосування тільки транскраніального або трансфеноїдального підходу часто не забезпечує достатньої радикальності втручання. В цих випадках показані двохетапні операції.

2. Поетапне застосування транскраніального та трансфеноїдального хірургічних доступів до різних ділянок пухлини підвищує радикальність хірургічного втручання та знижує число ранніх рецидивів.

3. Двохетапне оперативне лікування не призводить до суттєвої зміни структури та числа ускладнень, а також до збільшення летальності, в порівнянні з тільки транскраніальними або тільки трансфеноїдальними операціями.

4. Враховуючи, що найбільш тяжкі та небезпечні ускладнення при частковій резекції аденом гіпофіза із значним екстраселярним поширенням пов'язані із крововиливом у невидалену супраселярну частину пухлини, як перший етап хірургічного лікування, доцільно проводити втручання

транскраніальним доступом, особливо в випадках складної конфігурації супраселлярної частини пухлини.

5. Рекомендований інтервал між транскраніальною та трансфеноїдальною операцією складає 3–5 місяців.

Але, віддалені функціональні результати, розвиток післяопераційних ускладнень та не менша частота рецидивів, що підтверджуються багатьма авторами, при катамнестичній оцінці даних, в подальшому дещо охолодили прибічників такої радикальності в хірургії пацієнтів із ВАГ. Подібна тенденція, в цілому, спостерігалась і в хірургії основи черепа вже з кінця 90-х на початку 2000-х років, максималізований радикалізм поступився місцем зваженому раціоналізму, що забезпечував хороший функціональний та клінічний результат лікування.

Тим часом, трансфеноїдальна хірургія продовжувала розвиватись та завойовувала все більше прихильників. При оцінці літературних джерел виявлено, що вже в 90-х роках відбувається перелом у поглядах між прибічниками інтракраніальних та трансфеноїдальних методик лікування пацієнтів з ВАГ. Роботи G. Yasrgyl (1995), A. Goel (1996), A. Wesley (1996), A. Krisht та O. AL-Mefty (1997) сприяють формуванню думки про раціональне хірургічне лікування пацієнтів з ВАГ [98, 109, 132, 151, 227]. Застосування найменш травматичного підходу вважається оптимальним, а транскраніальна хірургія залишається методом вибору у разі протипоказів до трансфеноїдальної хірургії. Подібні погляди в оцінці застосування транскраніальних підходів у пацієнтів з ВАГ зустрічаємо і в роботах R. Paterson (1996), C. Wilson (1997), N. Maartens, A. Kaye (2006), A. Youssef, S. Agazzi (2005) [146, 159, 225, 228]. У повідомленні W.T. Couldwell (2004), присвяченому порівнянню транскраніальної та трансфеноїдальної хірургії аденом гіпофіза, зустрічаємо ствердження, що у 96–98% випадків трансфеноїдальний шлях забезпечує досягнення хірургічної мети — усунення об'ємної дії пухлини, відновлення функції гіпофіза, нормалізації гормональної секреції [62]. І тільки у незначній групі пацієнтів із

інвазивними аденомами виправдано застосування інтракраніальних методик, як заходу уникнення крововиливу у залишки пухлини. Завдяки роботам перерахованих авторів, останнім часом, у лікуванні пацієнтів із ВАГ, перевага надається трансфеноїдальній методиці, як малотравматичній та цілком ефективній по відношенню до поставлених перед хірургією завдань. Транскраніальна хірургія, на їх думку, залишається актуальною лише в певних випадках: виразне інвазивне поширення аденоми до передньої, середньої та задньої черепних ямок; вузький перешийок між інфра- та супраселлярними вузлами пухлини – форма пісочного годинника; суттєве переважання супраселлярної частини пухлини при незбільшеному турецькому сідлі; фіброзний характер пухлинної тканини; активний запальний процес у носових придатках за умови невідкладності проведення втручання через ризику неврологічного дефіциту; доліхоекстатичний варіант розміщення сонних артерій в селярній ділянці (каротиди майже доторкаються одна одної); збереження зорових порушень та порушень функції окорухових нервів при неповному трансназальному видаленні пухлини.

Не останню роль в формуванні подібної позиції хірургів зіграло впровадження та вдосконалення ендоскопічного обладнання, що забезпечило суттєвий прогрес у розвитку трансназальної хірургії. Незважаючи на винайдення ендоскопа, майже століття тому, до недавнього часу його застосування у нейрохірургії обмежувалось лиш інтравенрикулярними маніпуляціями. Приводом до застосування ендоскопа в трансфеноїдальній нейрохірургії слугувала неможливість контролю видалення ділянок макроадемом, що знаходились за межами прямої видимості мікроскопа. В 1994 році А. Gamea та М. Fathi роблять повідомлення про досвід лікування 10 пацієнтів із застосуванням ЕА при мікроскопічному трансфеноїдальному видаленні аденом гіпофіза [87]. Розвиваються і суто ендоскопічні трансфеноїдальні підходи у хірургії аденом, без використання мікроскопа. Першим подібним повідомленням є робота R. Jankowski та співавторів (1992) присвячена застосуванню ендоскопічного доступу до селярної ділянки через

середню турбінектомію у 3-х пацієнтів з аденомою гіпофіза [79]. У 1995 році D. Sethi та P. Pillay презентують застосування ендоназальної ендоскопічної трансфеноїдальної техніки, що перекликається з результатами робіт G. Rodziewicz та співавторів (1996), а також інших прихильників ендоскопії [183, 215]. Великого внеску у розробці, розвитку та популяризації ендоскопічного трансфеноїдального підходу при аденомах гіпофіза зроблено в роботах H. Dong Jho та R. Carrau (1996) з Пітсбургського медичного центру [50]. Саме їм відводиться роль піонерів даного напрямку, які розпочавши з ЕА при мікроскопічних операціях, розробили та розвинули суто ендоскопічну техніку при операціях на пухлинах селярної ділянки. З іменами P. Carrabianca та E. de Divitis пов'язують Європейський прогрес ендоскопії в трансфеноїдальній хірургії. Вони були одними з перших європейських нейрохірургів, які презентували власний досвід застосування ендоскопа при хірургії гіпофізарних пухлин, започаткувавши поняття функціональної ендоскопічної хірургії гіпофіза (FEPS) [48, 49]. Разом з тим, незважаючи на розвиток ендоскопічних методик, ми не зустріли літературних повідомлень, що були б присвячені хірургічному моно-ендоскопічному лікуванню значної групи пацієнтів із ВАГ. Як правило, такий досвід застосування ендоскопа виражався поодинокими практичними повідомленнями [105]. Це може бути обумовлено традиційним застосуванням більш звичних методів для лікування пацієнтів із ВАГ, а можливо й технічною недосконалістю ендоскопії, як моно-методики для забезпечення хірургічних потреб під час операції.

При вивченні результатів лікування 95 пацієнтів із ВАГ, P. Mortini та співавтори (2007) приходять до висновку, що, незважаючи на розвиток мікрохірургічних та ендоскопічних технік, різноманіття хірургічних підходів, можливості тотального видалення ВАГ залишаються сумнівними. Застосовуючи першочергово трансназальні підходи, автори використовують транскраніальну хірургію лише у випадках субфронтального, ретрохіазмального, ретроселярного та темпорального поширення пухлини,

вказують на те, що вибір хірургічної стратегії має балансувати між об'ємом видалення пухлини, достатнім для звільнення оптико-хіазмального комплексу та мінімальними ризиками побічних ускладнень. Чи не вперше, в літературі, ми зустрічаємо запропонований алгоритм мультидисциплінарного лікування пацієнтів із ВАГ[196].

1.8. Підсумок

Підсумовуючи вищезначене, можна сказати, що ВАГ це група пухлин гіпофіза, яка, попри свої розміри, суттєво відрізняється за структурними, біологічними, функціональними та топографо-анатомічними характеристиками. Ведуча роль хірургічного способу лікування ВАГ є безперечною. Однак, і на сьогоднішній день, не існує єдиного алгоритму визначення доцільності застосування того, чи іншого хірургічного підходу або їх комбінації при лікуванні пацієнтів із ВАГ. Не до кінця з'ясовані критерії радикальності видалення цих пухлин та застосування інноваційних методик, таких, як інтраопераційна НН, хірургічна ендоскопія та інших.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика спостережень

Робота ґрунтується на результатах хірургічного лікування 95 пацієнтів з ВАГ в центрі загальної нейрохірургії та нейросудинної патології клінічної лікарні «Феофанія» в період з 2009 по 2013 рр. В досліджувану групу було віднесено всіх пацієнтів із аденомами гіпофіза, які хоча б в одному із діаметральних розмірів перевищували 40 мм, що відповідає класифікації велетенських аденом. Мінімальний розмір пухлин в досліджуваній групі пацієнтів був 41 мм, а максимальний 89 мм. Серед оперованих хворих було: чоловіків — 51 (53,7%), жінок — 44 (46,3%). Середній вік хворих склав 48,7 років, наймолодшому пацієнту було 22 роки, найстаршому — 69 років. Середній вік серед чоловіків склав 47,8 років, серед жінок — 49,7 років.

Таблиця 2.1.1

Розподіл хворих за статтю та віком

Стать	Вік хворих (років)									
	20–29		30–39		40–49		50–59		60–69	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки n=51	8	15,7	3	5,9	15	29,4	14	27,4	11	21,6
Жінки n=44	4	9,1	4	9,1	11	25	15	34,1	10	22,7
Всього n=95	12	12,6	7	7,4	26	27,4	29	30,5	21	22,1

Як видно з табл. 2.1.1, більшість хворих 74 (77,9%) відносяться до працездатного віку (від 22 до 59 років), що знову ж підтверджує соціальну значимість у лікуванні пацієнтів із ВАГ. Крім того, хоч і незначно, але все ж більшість становила група чоловіків працездатного віку — 40 (42,1%), по відношенню до жінок — 34 (35,7%).

При формуванні групи порівняння відібрано 30 пацієнтів із макроаденомами гіпофіза, які в своїх діаметральних розмірах не досягли 40 мм. Вказана група відібрана серед хворих із аденомами гіпофіза, що були оперовані нами у 2013 році, шляхом неспецифічної вибірки. Порівняння обох груп включало в себе: співставлення вікових та гендерних характеристик груп, топографо-анатомічних особливостей поширення та характеру росту пухлин, їх секреторної активності, клінічного перебігу захворювання та основних симптомокомплексів, а також результатів хірургічного лікування.

Всім хворим основної групи було проведено повне клініко-інструментальне і лабораторне обстеження, що включало в себе загальноклінічний та неврологічний огляд, офтальмологічне обстеження, інструментальні методи нейрохірургічної діагностики, біохімічні та серологічні аналізи крові. При неврологічному обстеженні в першу чергу оцінювались вогнищевий та провідниковий дефіцит обумовлений впливом ВАГ на мозкові структури.

При оцінці функціональної активності аденом вказаної групи нами використана класифікація ВООЗ від 2004 року [25, 129], яка розділяє аденоми в залежності від типу гормону, що ними продукується на наступні групи: пролактиноми (ПРЛ-продукуючі), соматотропінома (СТГ-продукуючі), кортикотропіноми (АКТГ-продукуючі), тиреотропіноми (ТТГ-продукуючі) та гормонально-неактивні (не обумовлюють продукцію гормонів). Нами не виділялась окремо група гонадотропних пухлин, оскільки клінічно значимих проявів обумовлених гіперсекрецією фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у досліджуваної групи пацієнтів не спостерігалось, а визначення вказаних гормонів носить лиш академічний інтерес та не впливає на лікувальну тактику. Клінічно прояви гонадотропних ВАГ нічим не відрізнялись від групи гормонально-неактивних пухлин, тому вони і були віднесені до останніх.

2.2. Характеристика методів дослідження

Концентрація гормонів в сироватці крові пацієнтів визначалася методом імуноферментного аналізу на хемілюмінесцентному апараті "Architect-1000" (Abbot, США). До пролактином були віднесені пацієнти із рівнем ПРЛ у крові, що перевищував рівень верхньої межі референтних значень більш ніж в 10 разів, за норму ПРЛ ми вважали наступні значення: верхня межа для жінок — 20 ng/ml (600 мЕд/л), для чоловіків — 15 ng/ml (450 мЕд/л). До соматотропіном нами віднесено аденоми тих пацієнтів, у яких рівень СТГ в сироватці крові перевищував 8 ng/ml. Рівень АКТГ вважався нормальним, якщо не перевищував 52 pg/ml. За референтні значення для ТТГ було взято показники в межах 0,35–4,94 μ IU/ml.

Основним інструментальним методом обстеження була МРТ, виконана згідно існуючих протоколів, що деталізує топографо-анатомічні характеристики ВАГ. МРТ проводилась на томографі "Magnetom-espreo" (Siemens, Німеччина) з напругою магнітного поля 1,5 Тесла та товщиною зрізів — 1 мм. За необхідності, дослідження доповнювали виконанням МР-ангіографії. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) з метою доопераційної діагностики застосовували лише в тих випадках, коли у пацієнтів були протипокази до проведення МРТ, планувалось використання результатів МСКТ при подальшому інтраопераційному застосуванні нейронавігаційного спорядження, або була потреба у даних МСКТ для проведення передопераційної диференційної діагностики. МСКТ проводилась на томографі "Definition" (Siemens, Німеччина) в 3-х проекціях та товщиною зрізів 1,25 мм. Рентгенографія черепа виконувалась переважно, як доповнення до діагностичного спектру, при проведенні доопераційної диференційної діагностики.

В ранньому післяопераційному періоді інструментальні контрольні обстеження проводились у більшій кількості пацієнтів, в першу чергу це стосувалось усіх хворих оперованих транскраніально або випадків, коли

проведення таких обстежень було доцільно за клінічними даними. Перевага надавалась проведенню МСКТ, як методу, що більш інформативний для діагностування гострих крововиливів, проте, частині хворих виконано МРТ. Дані про інструментальні методи обстеження наведено в табл. 2.2.1.

Таблиця 2.2.1

Застосовані інструментальні методики дослідження

Метод дослідження	Кількість проведених обстежень	
	абс.	%
Рентгенографія черепа	3	3,2
МРТ (до операції)	95	100
МРТ з в/в контрастуванням (до операції)	23	24,2
МР-ангіографія	4	4,2
МСКТ (до операції)	2	2,1
МСКТ (ранній п/о період)	40	42,1
МРТ (ранній п/о період)	10	10,5

Як видно з таблиці, значній кількості пацієнтів контрольні обстеження в ранньому післяопераційному періоді не проводились, через відсутність клінічної доцільності. У віддаленому післяопераційному періоді, для оцінки результатів хірургічного лікування, у досліджуваній групі пацієнтів, проводилась МРТ із внутрішньовенним контрастуванням через 3–6 місяців після операції, і, в подальшому, кожні наступні 12 місяців.

Значної уваги, на етапі планування оперативного втручання, приділено оцінці соматичного статусу пацієнтів, не залежно від терміновості запланованої операції. Всім хворим проведено стандартний набір соматичних обстежень, що включав: електрокардіографію, оглядову рентгенографію органів грудної клітки, оцінку функції зовнішнього дихання, загальний та розширений біохімічний аналіз крові, а також загальний аналіз сечі. У разі виявлення певних відхилень, чи з'ясування деталей соматичного анамнезу,

доопераційні обстеження доповнювались ехо-кардіографією, УЗД черевної порожнини та органів малого тазу, доплерографією судин нижніх кінцівок, езофагогастродуоденоскопією, колоноскопією. За клінічної обґрунтованості, пацієнти були оглянуті до операції суміжними спеціалістами: кардіологом, ендокринологом, гастроентерологом, урологом та судинним хірургом. Всі пацієнти були оглянуті офтальмологом в до та післяопераційному періоді.

Так, при обстеженні у ході передопераційної підготовки, у 22 (23,2%) пацієнтів, переважно старшої вікової групи, нами виявлено супутні соматичні захворювання, що потребували медикаментозної корекції, як до, так і після операції. Отримані дані наведено в табл. 2.2.2.

Таблиця 2.2.2

Супутня соматична патологія у пацієнтів із ВАГ

Вид ураження систем організму	Кількість та співвідношення	
	абс.	%
Серцево-судинна патологія	16	16,8
Ендокринні порушення	4	4,2
Система травлення	3	3,2
Сечо-статева система	1	1
Опорно-рухова система	1	1
Інше	2	2,1

Як видно з таблиці, у більшості пацієнтів діагностована супутня серцево-судинна патологія — 16 (16,8%) випадків, а у 5 (5,3%) пацієнтів, діагностовано ураження кількох систем організму. Разом з тим, переважна більшість хворих, 73 (76,8%) із 95 пацієнтів, не мала супутньої соматичної патології, яка б потребувала медикаментозної корекції.

2.3. Характеристика проведеного лікування

Загалом, у 95 пацієнтів за час спостереження виконано 111 хірургічних втручань: із застосуванням трансфеноїдального підходу — 83 (74,8%) операції, та транскраніальних підходів — 28 (25,2%) операцій. У 81 (85,3%) пацієнта хірургічне лікування обмежилось одним втручанням, у 14 (14,7%) — проведено кілька хірургічних втручань за період спостереження. Так, дев'ятьом з них проведено двохетапне хірургічне лікування, у 4 пацієнтів проведення повторних операцій було обумовлено розвитком назальної ліквореї у післяопераційному періоді. В одному випадку, повторна операція проведена з приводу рецидиву ВАГ через 12 місяців від попереднього втручання. В досліджуваній групі із 95 пацієнтів первинні втручання виконано у 58 (61,1%) пацієнтів, а 37 (38,9%) хворих вже були попередньо оперовані.

У всіх випадках діагноз було верифіковано під час операції і, в подальшому, підтверджено даними гістологічних досліджень. Мікроскопічне дослідження біоптичного матеріалу, отриманого при хірургічному видаленні ВАГ проведено в усіх 95 (100%) клінічних випадках. Для гістологічного дослідження відбирались дрібні фрагменти пухлини (2–5 мм), відразу після видалення проводилась їх фіксація у 10% нейтральному формаліні. В подальшому, через 24 години, після проведення в спиртах зростаючої міцності, виконувалось їх заливання в парафін. Із готових парафінових блоків отримувались зрізи товщиною у 5–6 мікрон, які в подальшому забарвлювали гематоксиліном та еозином і імуногістохімічно за існуючими стандартами. Імуногістохімічне дослідження біоптичного матеріалу виконано на парафінових зрізах пухлинної тканини у 32 (33,7%) довільно вибраних хворих без врахування характеристик пухлинного росту. Зрізи відповідно попередньо оброблялись для демаскування антигенів. Застосовано первинні моноклональні антитіла до ПРЛ, СТГ та АКТГ. Для оцінки швидкості росту

імуногістохімічно визначали маркери клітинної проліферації Ki-67 та біомаркера апоптозу p-53.

Для оцінки результатів проведеного хірургічного лікування нами розроблено шкалу, яка була застосована на доопераційному етапі, в ранньому післяопераційному періоді через 3–6 місяців після операції та у віддаленому післяопераційному періоді через 12–18 місяців. Шкала ґрунтується на інтегральній оцінці основних симптомокомплексів, які впливають на тяжкість стану пацієнтів і визначають їх якість життя. Результати лікування відповідно розробленої шкали, так само, як й сама шкала, відображено у відповідному розділі.

Дані про клінічний стан пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді вдалося отримати у 85 (89,5%) із 95 хворих. Клінічне поліпшення у ранньому післяопераційному періоді серед вказаних 85 хворих відмічено у 76 (89,4%) з них, у 8 (9,4%) пацієнтів не відмічено жодної динаміки, а у 1 (1,2%) хворого мало місце погіршення у неврологічному статусі після проведеного лікування. Середній термін перебування в стаціонарі склав 4,8 дня. Летальних випадків у ранньому післяопераційному періоді, пов'язаних із захворюванням на ВАГ та проведеним лікуванням, в досліджуваній групі не було. За період спостереження померло 6 пацієнтів від соматичних причин, що не було пов'язано з проведеним хірургічним лікуванням. Катамнез впродовж 3-х років прослідковано у 85 (89,5%) із 95 пацієнтів досліджуваної групи.

2.4. Статистична обробка отриманих даних

2.4.1. Описова статистика

Статистичну обробку даних проводили за допомогою описової статистики, яка дозволяє зробити короткий підсумок про вибірку та про спостереження, які були проведені. Для цього спочатку проводили оцінку нормального розподілу вибірки. Нормальний розподіл — це розподіл

ймовірностей випадкової величини, що характеризується густиною ймовірності, вираховувалась за формулою:

$$f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right), \quad (2.4.1.1)$$

Центральна гранична теорема стверджує, що нормальний розподіл виникає тоді, коли дана випадкова величина являє собою суму великого числа незалежних випадкових величин, кожна з яких грає в утворенні всієї суми незначну роль. Нормально розподілена випадкова величина позначається так:

$$\xi \sim N(\mu, \sigma^2)$$

Якщо генеральна сукупність вибірки нормально розподілена, характеризується ступенем квантування вимірів, не має систематичних похибок, тоді:

Довірчий інтервал для величини X виглядає так:

$$P(X) = P\left(x_{min} - \frac{[Q]}{2} < X < x_{max} + \frac{[Q]}{2}\right) = 1$$

З урахуванням ступеня квантування середнє значення μ визначається з імовірністю:

$$P(\mu) = 1$$

Мірою відхилення значень випадкової величини від центру розподілу є дисперсія. Більші значення дисперсії свідчать про більші відхилення значень випадкової величини від центру розподілу. Дисперсія випадкової величини є одним з параметрів розподілу ймовірностей — це середньоквадратичне відхилення від середнього значення. Отже, дисперсія являє собою різницю математичного очікування $E(X^2)$ квадрата випадкової величини і квадрата середнього значення μ цієї величини:

$$\sigma^2 = E(X^2) - \mu^2 = \sum_x x^2 p(x) - \mu^2, \quad (2.4.1.2)$$

При дотриманні умови нормального розподілу та рівності дисперсії використовували двохвибірковий критерій Стюдента для незалежних вибірок.

У випадку з розміром вибірки, що трохи відрізняється, застосовували спрощену формулу наближених розрахунків:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}, \quad (2.4.1.3)$$

У випадку, якщо розмір вибірки відрізняється значно, застосовували складнішу і точнішу формула:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{(N_1-1)\sigma_1^2 + (N_2-1)\sigma_2^2}{N_1+N_2-2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}}, \quad (2.4.1.4)$$

де: M_1, M_2 — середнє арифметичне;

σ_1, σ_2 — стандартне відхилення;

а N_1, N_2 — розміри вибірок.

Кількість ступенів свободи розраховували як

$$df = N_1 + N_2 - 2$$

2.4.2. Аналіз Каплана-Мейера

Для оцінки ефективності лікування використовували аналіз Каплана-Мейера (аналіз виживаності). За допомогою цього аналізу оцінювали регрес клінічних проявів ВАГ після різних схем проведеного оперативного лікування. Аналіз даних методом Каплана-Мейера використовується для повних та цензурованих (неповних) спостережень. Спостереження вважаються цензурованими, якщо залежна перемінна (час життя, або тривалість симптому) представляє собою момент настання критичної події, а тривалість дослідження обмежена по часу. Тобто, є можливість контролювати випадки, та їх зміни протягом всього періоду спостереження.

Для розрахунку також використовували показники:

1). Кількість випадків, які на певний момент часу (в контрольні періоди від 3 до 6 міс, або 12–18 міс) мали 0–2 бали за розрахунковою шкалою скарг. Такі випадки відмічались терміном «complete».

2). Кількість випадків, які не мали змін при порівнянні з первинним обстеженням. Такі випадки відмічались терміном «censored».

3). Кумулятивна доля випадків, або функція виживання, тобто вірогідність того, що пацієнти доживуть, або будуть мати покращення в певний інтервал часу.

Оцінку функції виживання вираховували за формулою:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{i=0}^T \frac{R_i - d_i}{R_i}, \quad (2.4.2.1)$$

де: R_i — кількість об'єктів, які зберігаються до моменту часу t_i , виключив вибувших;

d_i — кількість об'єктів, для яких відбулося закінчення в момент часу t_i ;

$\frac{d_i}{R_i}$ — вірогідність закінчення.

Оцінку точності наближення кривої виживаності дає стандартна похибка, яка розраховується за формулою:

$$\sigma_{\widehat{S}} = \widehat{S}(t) \sqrt{\sum_{i=0}^t \frac{d_i}{R_i(R_i - d_i)}}, \quad (2.4.2.2)$$

Довірчий інтервал виживаності в момент t з довірчою вірогідністю $1 - \alpha$ визначають таким чином:

$$\widehat{S}(t) - \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha} < S(t) < \widehat{S}(t) + \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha}, \quad (2.4.2.3)$$

де: Φ_{α} — квантіль нормального розподілення. Брали 95% довірчий інтервал, тобто $\alpha = 0.05$.

Для розрахунку описової статистики та аналізу виживаності Каплана-Мейера використовували статистичні програми Statistica for Windows, та SPSS17.0.

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Клінічні прояви ВАГ обумовлені, в першу чергу, їх безпосереднім об'ємним впливом на мозкові структури, що проявляється неврологічним дефіцитом та психо-невротичною симптоматикою, а також ендокринними порушеннями: гормональною гіперсекрецією у випадках секреторно активних новоутворень та гіпопітуїтарним синдромом, як результату гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції.

В наших спостереженнях, за період із 2009 по 2013 рік, частка пацієнтів із ВАГ склала 30,1% в загальній когорті хворих на аденому гіпофіза. Такий високий відсоток, в порівнянні із статистикою іноземних спостережень — 6–13,7% [93, 94, 96, 138, 195], що не може бути поясненим лише напрямком практичної діяльності стаціонару. Напевно, несвоєчасне діагностування аденом гіпофіза на первинній ланці медичної служби також відіграє суттєву роль в цьому. Тому, ми вважаємо, що клінічному методу діагностики має приділятися більше уваги не тільки серед нейрохірургів, а й серед суміжних спеціалістів (офтальмологів, ендокринологів, неврологів) та лікарів широкої практики (сімейні лікарі, терапевти).

Аналіз клінічних проявів обстежених пацієнтів із ВАГ показав, що у 63 (66,3%) пацієнтів аденоми були гормонально неактивні, у 32 (33,7%) — гормон продукуючими: у 21 (22,1%) пацієнта верифіковано пролактиному, у 10 пацієнтів (10,5%) аденома секретувала СТГ та в одному клінічному випадку, у хворого із синдромом Нельсона (1,1%), мала місце велетенська кортикотропінома. У більшості пацієнтів відмічено тривалий безсимптомний перебіг захворювання на ВАГ. В табл. 3.1 вказано терміни проявів захворювання, за анамнестичними даними.

Середня тривалість клінічних проявів ВАГ

Загальна кількість пацієнтів		Тривалість клінічних проявів							
		до 1 року		1–5 років		6–9 років		10 років і більше	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
95	100	55	57,9	33	34,7	4	4,2	3	3,2

Подібний результат, напевно, обумовлений не лише патофізіологічними особливостями новоутворень вказаної групи, а й низькою онконастороженністю лікарів та пацієнтів. Із таблиці видно, що у переважної більшості пацієнтів захворювання діагностувалось переважно впродовж першого року від появи симптомів — 55 випадків, дещо меншою є група пацієнтів, яким діагноз встановлювався у термін від 1 до 5 років — 33 пацієнти. Із 7 пацієнтів, котрим діагноз встановлено більш ніж через 5 років від початкових симптомів, у 4 пацієнтів мали місце велетенські СТГ-оми із прогресивним розвитком акромегалії, а ще у 3 випадках спостерігались гормонально неактивні пухлини, при яких провідними проявами були зорові порушення, що тривало лікувались офтальмологами.

Згідно завдання дослідження, при аналізі клінічних проявів та їх комбінацій у пацієнтів із ВАГ, нами виділено пріоритетні 4 типи перебігу захворювання:

- прогресивний — повільний розвиток симптомів захворювання з поступовим прогресуванням, епізодами ремісії, без формування незворотнього неврологічного дефіциту — 64 (67,4%) випадки;

- підгострий — розвиток симптомів із відносно швидким прогресуванням, без епізодів ремісій та із поступовим формуванням стійкого неврологічного дефіциту — 18 (18,9%) випадків;

- гострий — раптовий розвиток симптомів із формуванням неврологічного дефіциту, обумовлених гострим крововиливом (апоплексія) у тканину новоутворення — 7 (7,4%) випадків;

- «безсимптомний» перебіг — відсутність специфічної симптоматики захворювання, діагностування захворювання при проведенні інструментальних обстежень на основі неспецифічних скарг хворого — 6 (6,3%) випадків.

Симптоми спричинені ВАГ нами розподілено на 3 групи:

- неврологічні;
- ендокринні;
- психо-невротичні.

Зорові порушення, як наслідок об'ємного впливу пухлини виявились провідними проявами захворювання та спостерігались у більшості пацієнтів, були обумовлені безпосередньою компресією зорових нервів та хіазми.

Оптико-хіазмальний синдром спостерігався у 82 (86,3%) пацієнтів, що проявлялось зниженням гостроти зору та різноманітними дефектами полів зору. У 76 (80%) пацієнтів виявлено зниження гостроти зору, серед них, двобічна амбліопія спостерігалась у 48 (63,2%) випадках, одностороннє порушення зору мало місце у 28 (36,8%) пацієнтів. Зниження гостроти зору, у переважної більшості хворих, носило асиметричний характер, та, лише у 12 (15,8%) із 76 пацієнтів амбліопія була симетричною. Тому, вказаний прояв оптико-хіазмального синдрому оцінювався по оку із меншою гостротою зору на момент госпіталізації до стаціонару. У досліджуваній групі пацієнтів нами виявлено, що: помірне зниження гостроти зору — до 0,5 мало місце у більшості випадків, а саме у 34 (44,7%) пацієнтів; низька гострота зору — до 0,1 спостерігалась у 28 (36,8%) хворих; грубе порушення гостроти зору — нижче 0,1 було відмічено у 11 (14,5%) пацієнтів; відсутність зору на обидва ока у досліджуваній групі пацієнтів нами не виявлено, але одностороння сліпота зафіксована у 3 (4%) пацієнтів.

Проведення офтальмологічної оцінки зорової функції виявило 48 випадків розвитку простої атрофії зорових нервів у пацієнтів вказаної групи, із них у 8 (16,7%) випадках вона мала однібічний характер. Поблідіння дисків зорових нервів спостерігалось у 39 (41,1%) пацієнтів. Застійні явища

на очному дні, як ознаку внутрішньочерепної гіпертензії, виявлено у 7 (7,4%) пацієнтів, незважаючи на те, що у 16 (16,8%) хворих за даними МРТ спостерегались ознаки оклюзійної гідроцефалії.

Дефекти полів зору мали місце у 71 (74,7%) пацієнта та спостерігались навіть у випадках з нормальною гостротою зору — 12 (12,6%) випадків. Найбільш поширеним дефектом поля зору була скронева геміанопсія на обидва або на одне око: повна скронева геміанопсія спостерігалась у 16 (22,5%) пацієнтів; майже повна — 7 (9,9%); неповна — 15 (21,1%); із звуженням в носовій половині — 14 (19,7%); із виразним звуженням у носовій половині — 11 (15,5%); із звуженням по всім меридіанам — у 5 (7,1%) пацієнтів. Порушення поля зору у вигляді одностороннього формування центральної скотоми виявлено у 2 (2,8%) пацієнтів. У 1 (1,4%) хворого відмічено порушення за типом залишкового центрального поля зору.

Суттєво значимої залежності частоти тих чи інших зорових порушень у пацієнтів різних вікових груп, а також їх залежності від гормональної активності ВАГ, нами не було виявлено. У 13 пацієнтів взагалі не спостерігалось жодних зорових порушень на момент госпіталізації до стаціонару, що ми можемо пояснити анатомічними особливостями оптико-хіазмального комплексу та характером росту ВАГ. У 10 з них відмічалось поширення пухлини в інфраселярному напрямку без об'ємного впливу на зоровий апарат, за даними інтраскопічних методів діагностики. У 2-х випадках суттєвого інфра-супраселярного поширення пухлини зорові порушення не було виявлено у хворих, що мали довгі зорові нерви та верифіковане заднє положення хіазми. В одному випадку інфра-супра-параселярного поширення відсутність оптико-хіазмальних порушень пояснювалось багатовузловим характером росту ВАГ із формуванням дочірніх вузлів в стороні від хіазми.

Розвиток зорових розладів, у переважної більшості хворих, носив повільно-прогресуючий характер без залежності від напрямку росту та гормональної активності ВАГ. Відносно швидкий розвиток зорових

порушень відмічався у 16 (16,8%) хворих, що мали пухлини із виразним супраселлярним та різно-направленим ростом. Гострий розвиток оптико-хіазмального синдрому в наших спостереженнях мав місце в 7 (7,4%) випадках й був характерним для всіх хворих, у яких верифіковано гіпофізарну апоплексію.

Головний біль виявився другим за частотою симптомом, що спостерігався у 71 (74,7%) пацієнта. Розвиток даного симптому у 57 хворих ми схильні пояснювати безпосередньою компресією та розтягненням пухлинною тканиною діафрагми турецького сідла, намету мозочка, ТМО основи черепа, стінок печеристих пазух, а також стінок магістральних артерій хіазмально-селярної ділянки. При цьому, нами відмічено, що подібний головний біль, у більшості випадків, носив періодичний, помірний та ниючий характер; частіше виникав у потиличній, скроневій та лобно-орбітальній ділянках. Характерний «діафрагмальний» біль, тобто той, що локалізувався в надбрівних ділянках та носив стійкий характер, спостерігався у 17 (17,9%) пацієнтів. Разом з тим, при детальному опитуванні хворих, ще в 9 (9,5%) випадках, попередньо до встановлення діагнозу, у різний проміжок часу пацієнти відчували епізоди інтенсивного головного болю з «діафрагмальним» характером. Що, можливо, було пов'язане із порушенням кровообігу ВАГ, яке підтверджувалось змінами на МРТ. Слід відмітити, що у всіх 10 спостереженнях пацієнтів із ВАГ, які мали акромегалію, хворі скаржились на головний біль, але лише у 4 спостереженнях біль носив характер «краніобазального больового синдрому». Ще у 4 пацієнтів спостерігався тригемінальний односторонній біль з іррадіацією у верхню щелепу та парестезіями по ходу I та II гілок трійчастого нерва, що було обумовлено безпосередньою компресією тканиною аденоми його гомолатерального ганглія через інвазивне поширення пухлини до печеристої пазухи.

Інтенсивний, із нудотою та блювотою, різню в очах, слезотечею та світлобоязливістю головний біль спостерігався у незначної кількості

пацієнтів, що поступали до стаціонару в гострому періоді внутрішньопухлинної гіпофізарної апоплексії — 7 (7,4%) випадків. Незважаючи на те, що, за даними інструментальних методів обстежень, у 16 випадках, ми спостерігали поширення аденоми до передніх відділів III шлуночка з ознаками блокування лікворообігу на рівні отворів Монро, лише у 7 хворих головний біль носив ознаки гіпертензійно-гідроцефального. В решти ж 9 хворих на перший план виступали симптоми компресії зорової хіазми та нервів, а також гіпоталамічний синдром. Загалом, головний біль вважається вкрай неспецифічним симптомом [161, 167], що може бути обумовленим рядом чинників, таких як, артеріальна гіпертензія, запалення додаткових пазух носа, остеохондроз, хронічні запальні ураження органів травлення. Саме за цієї причини, його діагностична цінність вважається не високою й, часто, скарга залишається без відповідної уваги серед клініцистів.

Порушення функції окоорухових нервів, спостерігалось у 15 (15,7%) пацієнтів досліджуваної групи, що відповідає показникам у дослідженнях інших авторів — 2,5–18% [30, 127]. Характерним було те, що у всіх 15 випадках пухлини мали суттєве латероселярне поширення в одну або обидві печеристі пазухи за даними МРТ. У наших спостереженнях подібна симптоматика проявлялась ізольованим або комбінованим ураженням відвідного, окоорухового та блоковидного нервів різного ступеню вираженості, й, переважно, носила однобічний характер. У 10 (10,5%) пацієнтів спостерігалось ураження одного з нервів: функція VI (n. abducens) нерва ізольовано постраждала у 6 хворих, при цьому, двосторонній характер дефіциту VI нерва спостерігався лише у одному випадку; 4 пацієнтів мали одностороннє ураження III (n. oculomotorius) нерва. Загалом, лише у третини хворих (5 спостережень) мало місце поєднане ураження кількох окоорухових нервів, у 2 випадках виявлено тотальну двосторонню офтальмоплегію, а ще у 3 пацієнтів симптоматика носила однобічний характер. Ізольованого одночасного випадіння функції обох окоорухових нервів не було, так само як і не спостерігалось ізольованого ураження блоковидного (IV) нерва.

У 5 із 7 пацієнтів, які мали апоплектиформний перебіг захворювання на ВАГ, зафіксовано окорухові розлади: ізольоване одностороннє ураження відвідного нерва спостерігалось у 2 випадках, комбіноване одностороннє ураження III та VI нервів було ще в двох випадках та у одного хворого мала місце тотальна двостороння офтальмоплегія. Враховуючи той факт, що гострий крововилив у нашій групі спостережень, загалом, мав місце у 7 хворих, можна зробити припущення, що різке наростання тиску в об'ємі пухлини внаслідок апоплексії, являється декомпенсуючим фактором адаптованості нервових волокон до об'ємної дії ВАГ. Приводимо виписку з історії хвороби пацієнта із гострим крововиливом у ВАГ та окоруховими порушеннями:

Спостереження № 55. Хворий Б-ич, 47 років (історія хвороби №2184/2) госпіталізований до стаціонару із скаргами на інтенсивний головний біль, порушення зору на праве око, порушення рухів правого очного яблука, порушення рухів правої верхньої повіки. Захворів гостро, за кілька днів до госпіталізації відчув інтенсивний головний біль із порушенням зору на праве око. При проведенні МРТ голови виявлено селярне новоутворення із інвазією обох печеристих пазух та ознаками апоплексії. При поступленні в клініку стан пацієнта розцінено, як середня ступінь тяжкості. При клінічній оцінці стану виявлено ознаки гіпопітуїтаризму. В неврологічному статусі: свідомість порушено за типом приглушення, за шкалою ком Глазго (ШКГ) 14 балів, відмічається легка дезорієнтація у просторі та часі. Спостерігається виразна загально мозкова симптоматика. Із вогнищевої симптоматики: хіазмальний синдром із правобічним акцентом, плегія окорухового та відвідного нервів праворуч. Має місце ригідність потиличних м'язів. Аналіз крові на вміст гормонів до операції: ТТГ — 0,005 $\mu\text{IU/ml}$; fT3 — 0,89 pg/ml ; fT4 — 0,47 ng/ml ; Кортизол — 2,19 $\mu\text{g/dl}$; ПРЛ — 16,5 ng/ml . МРТ доопераційна (натив + контраст): додатковий об'ємний утвір в селярній ділянці з поширенням супра- та інфраселярно, повністю виповняє клиноподібну пазуху, поширюється на обидві печеристі пазухи та прилягає

до інтракавернозної частини внутрішньої сонної артерії (ВСА). Обабіч дещо більше зліва, утвір викликає компресію хіазми. Розмір утвору 4,7x3,2x2,8 см. Структура гетерогенна, сигнал на T1 помірно гіпоінтенсивний з гіперінтенсивними включеннями до 0,9x0,6 см (крововиливи). Після введення контрасту нерівномірне помірне накопичення тканиною пухлини (Рис. 3.1.).

Огляд офтальмолога: Vis. OD=0,4; OS=0,8. Очне дно — диски зорових нервів бліді, контури розмиті в скроневій та верхній частині. Вени розширені, повнокровні, артерії вузькі. Поодинокі петехіальні крововиливи на сітківці.

Операція: трансфеноїдальне ендокансулярне субтотальне видалення аденоми гіпофіза.

Гістологічний діагноз — еозинофільна аденома гіпофіза (Ki-67 — менше 5%; АКТГ, СТГ, ПРЛ — негат).

Післяопераційний період протікав без ускладнень. При повторному аналізі крові на вміст гормонів виявлено: ТТГ — 0,39 μ IU/ml; fT3 — 1,49 pg/ml; fT4 — 0,67 ng/ml; Кортизол — 2,46 μ g/dl; ПРЛ — більше 8,4 ng/ml. В післяопераційному періоді у хворого відмічено повний регрес загально мозкової та вогнищевої неврологічної симптоматики: Vis. OD=OS 1,0, повністю відновилась функція очорухових нервів. Пацієнту призначено замісну терапію з приводу гіпопітуїтарного синдрому. При подальшому спостереженні за пацієнтом не відмічається рецидиву ВАГ. МРТ (контроль після операції): стан після оперативного втручання в селярній ділянці, резидуальної непластичної тканини на момент обстеження не виявлено (Рис. 3.2.).

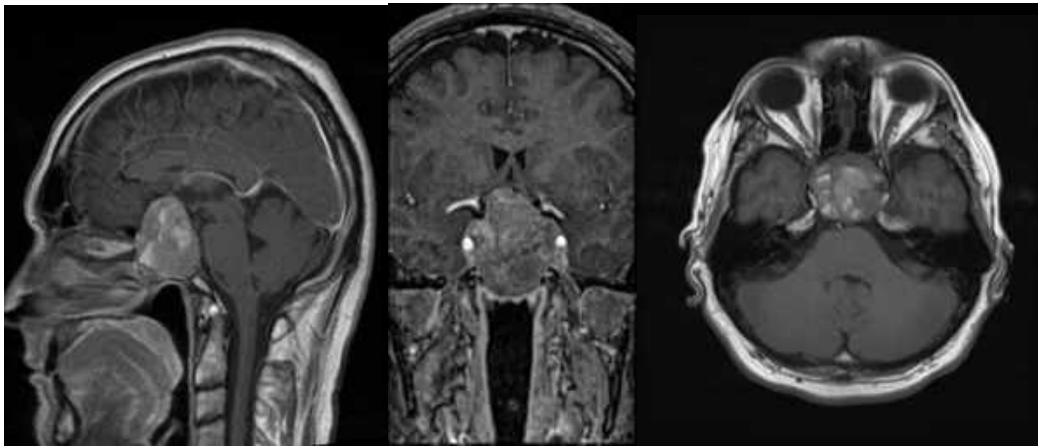


Рис. 3.1. Спостереження № 55. Хворий Б-ич, 47 років (історія хвороби №2184/2). МРТ до операції.

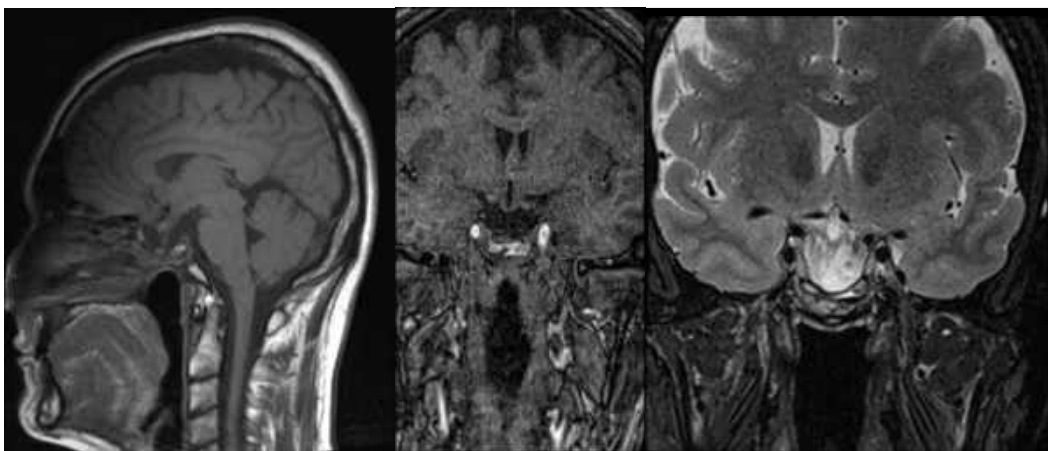


Рис. 3.2. Спостереження № 55. Хворий Б-ич, 47 років (історія хвороби №2184/2). МРТ після операції.

Незважаючи на те, що у 16 (16,8%) пацієнтів, за даними МРТ, верифіковано значне супраселярне поширення ВАГ у бік III-го шлуночка з його компресією та оклюзією лікворопровідних шляхів на рівні міжшлуночкових отворів, а у 8 випадках відмічалась інвазія пухлини у шлуночкову систему, загально мозкова симптоматика у більшості з них виявилась помірною. Розвиток оклюзійно-гідроцефального синдрому із характерними статико-координаторними порушеннями, пригніченням свідомості, некритичністю та порушенням контролю функції тазових органів спостерігався лише у 6 (37,5%) пацієнтів із вказаної групи. Подібне спостереження ще раз свідчить про повільний та довготривалий розвиток захворювання на ВАГ, а також про значні компенсаторно-приспосувальні характеристики мозку.

Екзофтальм у наших спостереженнях виявився доволі рідкісним, і спостерігався у 4 (4,2%) хворих, був помірним та однобічним. Враховуючи дані МРТ, його розвиток був обумовлений, не безпосереднім поширенням пухлини в порожнину орбіти, а носив вторинний характер, як наслідок проростання пухлини в кавернозний синус та блокади відтоку крові по офтальмічній вені. Рідкість спостереження «венозного» екзофтальму, незважаючи на те, що поширення аденом до печеристої пазухи у наших пацієнтів виявлено у 71 (74,7%) випадку із 95 наявних, також свідчить про клінічно доброякісний характер перебігу захворювання на ВАГ, через їх повільний темп росту.

Пірамідна симптоматика, незважаючи на розміри та часте суттєве супраселярне поширення ВАГ із компресією мозку, не виявилась поширеною серед наших спостережень, що не суперечить літературним повідомленням [1, 3]. У 9 пацієнтів була виявлена помірна анізорефлексія. Лише у 2 хворих провідникові порушення були представлені у вигляді грубого геміпарезу за центральним типом та центральним ушкодженням лицевого нерва, що було обумовлено безпосередньою компресією внутрішньої капсули екстраселярним компонентом пухлини.

В одному клінічному спостереженні у пацієнта із ВАГ, першим та єдиним симптомом була спонтанна назальна лікворея, що в подальшому ускладнилась розвитком бактеріального менінгіту. У ході обстеження, при виконанні МРТ голови, було діагностовано ВАГ. В літературі, подібний прояв ВАГ описано [51], як правило, він характерний для інвазивних аденом із значним інфраселярним поширенням, та частіше зустрічається у групі пролактином, що виявлено і в нашій роботі. Приводимо виписку з історії хвороби даного пацієнта із доопераційними та післяопераційними рентгенологічними даними:

Спостереження № 40. Хворий Д-ур, 54 роки (історія хвороби №4382/2) госпіталізований до стаціонару із скаргами на періодичний інтенсивний головний біль, періодичне виділення прозорої рідини із носа, легке двоїння в

очах при погляді в сторони, загальну слабкість. Хворим себе вважає близько місяця, коли відмітив появу прозорих виділень з носа, підвищення температури тіла до 38,6С, розвиток гострого головного болю. Був госпіталізований до неврологічного стаціонару із діагнозом бактеріальний менінгіт, що підтверджено лабораторно. Пацієнту проведено антибактеріальну терапію, на фоні останньої відмічено позитивну динаміку. При проведенні МСКТ головного мозку у хворого запідозрено новоутворення селярної ділянки, що обумовило подальше звернення пацієнта до нейрохірургічного стаціонару. При поступленні в клініку стан пацієнта розцінювався, як відносно задовільний. Вогнищевої та провідникової неврологічної симптоматики не виявлено. При детальній клінічній оцінці стану виявлено ознаки помірного гіпопітуїтарного синдрому, зниження потенції, підвищення маси тіла та збільшення молочних залоз, які розцінювались пацієнтом, як вікові зміни. Аналіз крові на вміст гормонів до операції: ТТГ — 0,31 $\mu\text{IU/ml}$; fT3 — 0,92 pg/ml ; fT4 — 0,5 ng/ml ; Кортизол — 3,29 $\mu\text{g/dl}$; ПРЛ — 6,56 ng/ml . МРТ (натив + контраст), МСКТ (натив): в селярній ділянці виявлено додатковий об'ємний утвір неправильної форми, умовним розміром 59×51×31 мм. Утвір поширюється інфраселярно — виповнює тотально основну пазуху та частково задні відділи комірок решітчастого лабіринту, викликає деструкцію основної кістки, вздовж схилу розповсюджується в препонтинну цистерну. Латерально поширюється на обидва кавернозні синуси, із частковим охопленням правої ВСА та повним охопленням лівої ВСА. Відмічається деформація супраселярної цистерни та компресія зорової хіазми. Структура утвору гетерогенна, сигнал на T2 та T1 переважно ізоінтенсивний до тканини мозку. Після введення контрасту активне відносно рівномірне його накопичення тканиною утвору (Рис. 3.3.).

Огляд офтальмолога: Vis. OD=OS 1,0. Очне дно — вікові зміни.

Операція: трансфеноїдальне субтотальне видалення аденоми гіпофіза.

Гістологічний діагноз — хромофобна аденома гіпофіза.

МРТ (контроль після операції) натив та з контрастом: стан після субтотального видалення аденоми гіпофіза. В ділянці оперативного втручання — в основній пазусі гемостатичний матеріал, в бічних кишенях більше зліва ліквор. Основна та супраселлярна цистерни добре прослідковуються. Лійка дещо зміщена вправо (Рис. 3.4.). Післяопераційний період протікав без ускладнень. При повторному аналізі крові на вміст гормонів виявлено: ТТГ — 0,29 $\mu\text{IU/ml}$; fT3 — 1,02 pg/ml ; fT4 — 0,67 ng/ml ; Кортизол — 3,68 $\mu\text{g/dl}$; ПРЛ — більше 150 ng/ml . При повторному визначенні рівня ПРЛ при розведенні 1:10, виявлено виразну гіперпролактинемію — 1356 ng/ml . Подібний результат був обумовлений так званім “hook”-ефектом, описання якого у пацієнтів із пролактиномами досить часто зустрічається в літературі. В післяопераційному періоді з метою подальшого лікування залишків пролактиноми, хворому призначено агоністи дофамінових рецепторів. Впродовж 2 тижнів з моменту хірургічного втручання у пацієнта розвинулась назальна лікворея, що обумовила проведення повторного трансназального втручання для її пластики. В даному випадку, через виразне руйнування пухлиною кісткових структур основи черепа, а також, на нашу думку, через вплив агоністів дофаміну на залишки ВАГ, у післяопераційному періоді, назальна лікворея набула рецидивного характеру. Загалом, за рік, з моменту видалення ВАГ, хворому додатково проведено 3 втручання спрямованих на пластику рецидивної лікворної нориці. При цьому, впродовж першого місяця рецидив ліквореї спостерігався 2 рази, а наступний розвинувся лише через 12 місяців. При подальшому спостереженні за пацієнтом не відмічається рецидиву ВАГ та назальної ліквореї.

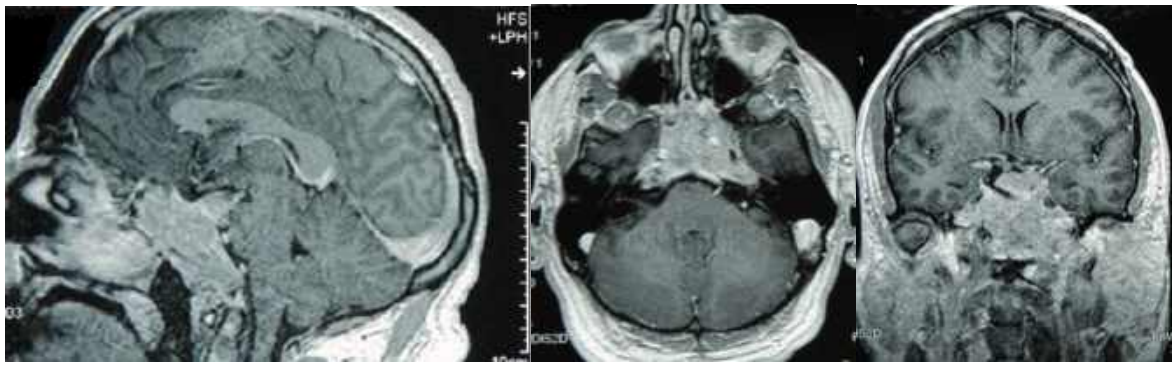


Рис. 3.3. Спостереження № 40. Хворий Д-ур, 54 роки (історія хвороби №4382/2). МРТ до операції.

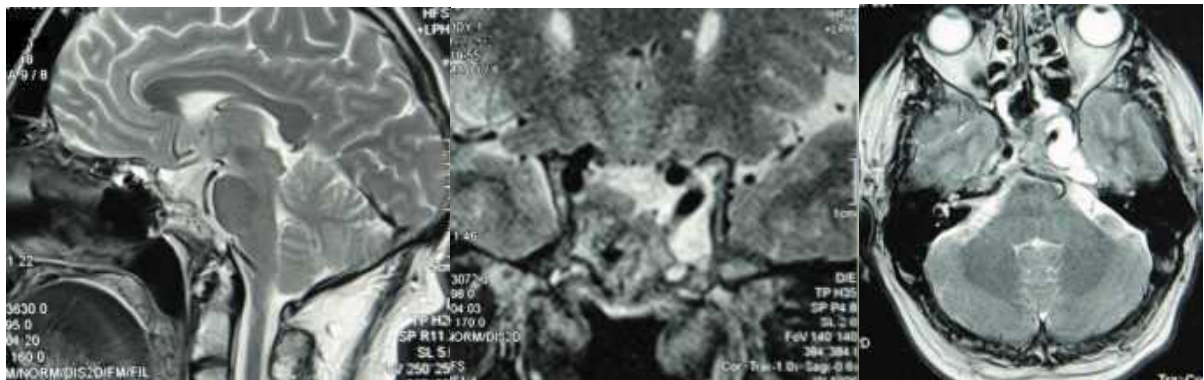


Рис. 3.4. Спостереження № 40. Хворий Д-ур, 54 роки (історія хвороби №4382/2). МРТ після операції.

Психо-невротичні порушення, що спостерігались у наших пацієнтів виявились досить частими та різноманітними: розлади свідомості різного ступеня (13 спостережень), порушення пам'яті (19 спостережень), дезорієнтованість (8 спостережень) та астено-невротичні розлади (21 спостереження). Вказані порушення ми схильні пояснювати, як безпосереднім впливом пухлини на медіо-базальні структури головного мозку, так і гормональними розладами, як внаслідок гіперсекреції гормонів, так, і гіпофізарної недостатності.

Вегетативні розлади, як правило, проявлялись порушенням сну, пароксизмами симпато-адреналового, ваго-інсулярного або змішаного характеру. Спостерігались у 34 (35,8%) пацієнтів в різних комбінаціях із помірною або легкою інтенсивністю проявів, та лише у 4 (4,2%) хворих, що мали ВАГ із значним поширенням у ділянку III-го шлуночка, проявлялись

грубими поліморфними вегето-судинними та вегето-вісцеральними порушеннями.

Слід зазначити, що в усіх пацієнтів із вегетативними та психопатологічними синдромами нами виявлено ознаки гіпофункції гіпофіза. Тому, чітко вказати на причину їх виникнення у хворих з ВАГ, як наслідок лише компресії лобово-, скронево-базальної та гіпоталамічної зон мозку не можна. Напевно, доцільно розглядати природу розвитку вказаних симптомів й в аспекті клінічного симптомокомплексу гіпопітуїтарних порушень.

Серед наших спостережень не було виявлено симптомів, які описані іншими авторами у пацієнтів із ВАГ: судомні пароксизми, сенсорні галюцинації, епілептичні напади, Корсаківський синдром, двостороння сліпота, симптомокомплекс Горнера (птоз, міоз, енофтальм) [3, 10, 170].

Незважаючи на те, що більшість із ВАГ досліджуваної групи наших пацієнтів були гормонально неактивними (66,3% спостережень), лабораторні дослідження крові для визначення рівнів гормонів було обов'язковим для встановлення діагнозу та планування подальшого лікування даної патології. Стандартними були такі гормони, як: ПРЛ, СТГ (при підозрі на акромегалію), тиреоїдна панель (тироксин (Т4) вільний; ТТГ) та наднирникова панель (кортизол, АКТГ).

За даними літературних джерел, частка гормонально активних ВАГ складає від 23,5 до 37%, із значною перевагою гіперпродукції ПРЛ, значно рідше — СТГ, вкрай рідко — АКТГ [207]. В наших спостереженнях частка пацієнтів, що мали ендокринопатію обумовлену гормональною гіперпродукцією пухлин склала 32 (33,7%) випадки. Серед них, у 21 (22,1%) хворого спостерігались ВАГ, що продукували ПРЛ, у 10 випадках (10,5%) виявлено СТГ продукуючі ВАГ та, у одному випадку виявлено велетенську АКТГ-продукуючу аденому гіпофіза. У представленій групі пацієнтів спостерігались ті чи інші ознаки мас-впливу пухлини на оточуючі нервові структури різного ступеня прояву, що були характерні для досліджуваної групи пацієнтів з ВАГ в цілому. Нами не виявлено статистично значимих

відмінностей у прояві мас-ефекту ВАГ в залежності від їх функціональної активності. Проте, у кожній групі гормонально активних ВАГ, були характерні симптомокомплекси обумовлені високим вмістом того чи іншого гормону.

Група пацієнтів із велетенськими пролактиномами була представлена 17 чоловіками та 4 жінками, загалом – 21 спостереження. Окрім неврологічних розладів, для даних хворих, характерними були розлади у сексуальній та репродуктивній сфері. Типовими симптомами були аменорея та порушення місячного циклу у жінок, галакторея, зниження потенції у чоловіків, разом із згасанням лібідо та гінекомастією. Велетенські пролактиноми виявлено лише у 4 жінок, при цьому, лише у 2 пацієнок репродуктивного віку (35 та 48 років). Молодша пацієнтка виказувала скаргу на безпліддя та зниження лібідо, у старшої спостерігалось поєднання аменореї з галактореєю. Дві інші жінки, на момент лікування, були в менопаузі та не мали специфічних проявів гіперпролактинемії, хоча, у одної з них місячний цикл припинився у віці 42 років.

Більш чисельною, у кількості 17, серед пацієнтів із велетенськими пролактиномами, виявилась група чоловіків, яка суттєво відрізнялась віковими особливостями в порівнянні з жінками. Так, переважна більшість хворих були молодими чоловіками репродуктивного віку, від 20 до 49 років — 13 спостережень (76,5%). У 12 з них спостерігалась еректильна дисфункція, при чому на імпотенцію висловлювали скаргу 7 пацієнтів, а ще у 5 мало місце зниження лібідо. Галакторея виявилась досить поширеним проявом у даній групі, так, 6 чоловіків відмічали виділення білої рідини із молочних залоз, при цьому, у 3 із них спостерігалась гінекомастія та відкладення жирової тканини за жіночим типом. Скарга на безпліддя у чоловіків, серед наших спостережень, виявлена лише в даній групі пацієнтів та спостерігалась у 3 випадках. Чоловіки старшого віку (4 випадки) не висловлювали скарг на порушення у сексуальній сфері, вважаючи їх характерними віковими змінами. У одного з них захворювання проявилось

спонтанною назальною ліквореєю, що детально описано у представленому вище клінічному спостереженні.

Велетенські аденоми, що продукували СТГ, виявлені нами у 10 пацієнтів (10,5%), які були представлені в усіх вікових групах, починаючи з 23 років та закінчуючи 62 роками. В даній групі переважали жінки — 9 випадків (90%). Саме в цій групі ми виявили пацієнтку із найбільш тривалим анамнезом захворювання — близько 10 років. Пізнє звернення до стаціонару та тривалий анамнез захворювання, в цілому, був притаманний цій групі хворих та склав у середньому — 31,9 місяців, в той час як для всієї групи пацієнтів із ВАГ — 19,3 місяців. Клінічні прояви соматотропіном, серед наших спостережень, характеризувались типовим синдромом акромегалії, який розвивався досить тривало із помірною прогресією та був обумовленим дією на організм пацієнтів надлишку СТГ в крові. Лише у одного пацієнта, чоловіка 33 років, захворювання протікало гостро із зоровими та окоруховими порушеннями, через крововилив у тканину новоутворення. Анамнез акромегалії, на яку пацієнт не зважав, склав близько 3-х років.

Клінічна картина акромегалії у хворих на велетенські соматотропіноми виявилась досить поліморфною, оскільки майже не існує жодного органу чи системи організму, що не зазнає негативного впливу надлишку СТГ. Основними ознаками захворювання даної групи пацієнтів були типові прояви акромегалії: збільшення розмірів кистей та стоп, збільшення крил носа та вушних раковин, збільшення нижньої щелепи та надбрівних дуг, набряки на кінцівках, парестезії та оніміння в кінцівках, зміна тембру голосу, біль в суглобах та хребті, огрубіння шкіри. Слід зазначити, що більшість хворих із скаргами на біль в серці, порушеннями серцевого ритму, артеріальною гіпертензією, задухою були саме в групі пацієнтів із соматотропіномами, що можна пояснити міокардіопатією, яка розвивається під впливом СТГ. Скарги на головний біль, запаморочення та збільшення ваги тіла зустрічались з такою ж частотою, що і в інших групах пацієнтів із ВАГ. Разом з тим, головний біль у акромегалів виявлявся більш інтенсивним, носив характер

краніобазального та погано піддавався дії анальгетиків. Слід зазначити, що клінічні прояви об'ємної дії велетенських соматотропіном, в тому числі й хіазмальний синдром, у наших спостереженнях виявились досить помірними для даної групи пацієнтів, більшістю з них залишені поза увагою та виявлені лише в ході передопераційної підготовки.

Для АКТГ-продукуючих пухлин (кортикотропіном), не є характерним досягнення великих розмірів. Більшість із них діагностуються на стадії мікроаденоми, а випадки велетенських АКТГ-продукуючих аденом зустрічаються в поодиноких літературних повідомленнях [185]. В нашій роботі виявлений один випадок АКТГ-продукуючої ВАГ у пацієнта, якому було проведено видалення обох наднирників, а через кілька років потому виявлено аденому гіпофіза. Через неординарність спостереження, вважаємо за доцільне розглянути випадок детально із наведенням даних історії хвороби.

Спостереження №20. Хворий К-ць, 31 рік (історія хвороби №4511/2) при госпіталізації висловлював скарги на виразний головний біль, загальну слабкість, гіперпігментацію шкірних покривів. Із анамнезу: хворіє більше 10 років, коли почав відмічати збільшення ваги тіла, появу багряних стрій на тулубі. Пацієнту було встановлено діагноз синдрому Кушинга та проведено двобічну тотальну адреналектомію, в два етапи з інтервалом у 6 місяців. МРТ головного мозку пацієнту не виконувалось. Хворим був відмічений регрес початкових симптомів, проте виникла гіперпігментація шкірних покривів. Через рік після адреналектомії, при проведенні МРТ головного мозку, у пацієнта виявлено ендоселярну аденому гіпофіза. Встановлено діагноз: хвороба Кушинга, стан після двосторонньої адреналектомії, синдром Нельсона. Впродовж 2 років пацієнту проведено 3 трансфеноїдальні оперативні втручання з приводу аденоми гіпофіза в інших лікувальних закладах. При проведенні чергового МРТ головного мозку, через 8 років від останнього хірургічного втручання, виявлено ознаки рецидиву аденоми гіпофіза, що й обумовило подальше звернення до нашого стаціонару. На

момент госпіталізації стан хворого розцінено, як середнього ступеня тяжкості, через виразні прояви гіпопітуїтаризму та синдрому Нельсона. Вогнищевого та провідникового неврологічного дефіциту не виявлено. Огляд офтальмолога: Vis. OD=OS=1.0, поля зору збережені, очне дно спокійне. Аналіз крові на вміст гормонів до операції: ТТГ — 0,24 $\mu\text{IU/ml}$; fT3 — 0,72 pg/ml ; fT4 — 0,49 ng/ml ; Кортизол — 4,0 $\mu\text{g/dl}$; АКТГ — 1756 pg/ml ; ПРЛ — 42,7 ng/ml . МРТ головного мозку.

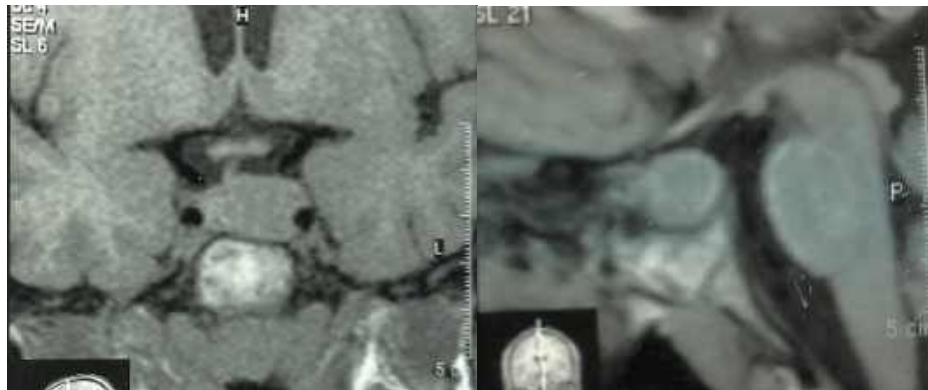


Рис. 3.5. Спостереження №20. Хворий К-ць, 31 рік (історія хвороби №4511/2). МРТ до первинної трансфеноїдальної операції.

МРТ від 2001 р. — утвір лівих відділів аденогіпофізу, умовним розміром 2,1x2,3x1,9 см солідна, відносно однорідної структури, частково розповсюджується на лівий кавернозний синус, прилягає до стінки ВСА. Лійка зміщена вправо (Рис. 3.5.).

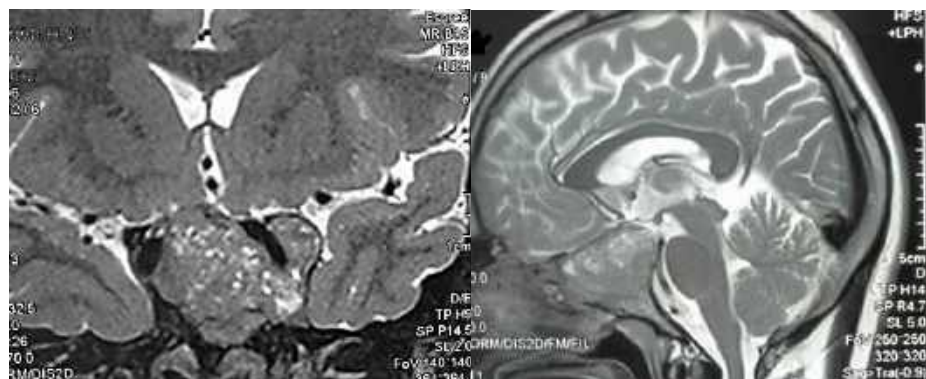


Рис. 3.6. Спостереження №20. Хворий К-ць, 31 рік (історія хвороби №4511/2). МРТ перед останнім хірургічним втручанням.

На МРТ від 2010 р. — рецидив аденоми гіпофізу (стан після хірургічного видалення від 2001 р). ВАГ (4,0x4,3x3,8 см), гетерогенної структури, з інфраселлярним та супраселлярним ростом (повністю виповнює основний синус, поширюється на спинку турецького сідла, кавернозні синуси, охоплює ліву ВСА) (Рис. 3.6.).

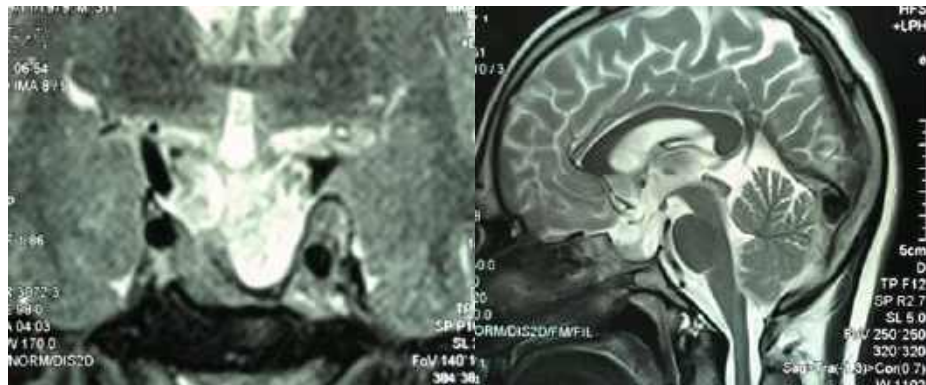


Рис. 3.7. Спостереження №20. Хворий К-ць, 31 рік (історія хвороби №4511/2). Контрольні знімки МРТ через 6 місяців після операції та променевої терапії.

На контрольному МРТ від 2011 р. — стан після видалення рецидиву гігантської аденоми, сформоване сфеноїдальне менінгоцеле, неопластичної тканини не виявляється (Рис 3.7.).

Операція: трансфеноїдальне субтотальне видалення аденоми гіпофіза. Гістологічний діагноз — базофільна аденома гіпофіза. Післяопераційний період без особливостей, відмічено регрес головного болю та нормалізацію рівня АКТГ в крові, що після операції становив — 174,3 pg/ml. В подальшому, пацієнту проведено курс променевої терапії в дозі 45 Грей. На даний час, ознак продовженого росту пухлини немає. Хворий отримує замісну терапію.

У значної частини пацієнтів, а саме у 40 (42,1%) були ознаки зниження функції гіпофіза (гіпопітуїтарний синдром), що мали різний ступінь виразності, але не виходили на роль провідних у клінічних проявах захворювання. Клінічно, гіпопітуїтаризм проявлявся у пацієнтів загальною слабкістю, адинамією, блідістю та сухістю шкіри, гіпотрихозом, зниженням

апетиту, порушеннями формули сну, артеріальною гіпотензією, вегетативними розладами, у чоловіків спостерігались порушення потенції та лібідо. Гіпокортицизм проявлявся загальною слабкістю, втомлюваністю, артеріальною гіпотензією, абдомінальними болями, нудотою, блювотою, гіпонатріемією [100]. Серед обстежених нами пацієнтів клінічні і лабораторні ознаки гіпокортицизму були відмічені у 37 (38,9%) хворих. Основними симптомами тиреоїдної недостатності виявились підвищена втомлюваність, набір ваги, знижена толерантність до холоду, схильність до запорів, брадикардія, суха шкіра, зниження глибоких сухожилкових рефлексів. Вираженість тиреоїдної недостатності, в загальному, корелювала з ознаками стероїдної недостатності, але була відмічена у більшій кількості пацієнтів — 40 (42,1%) випадків.

Недостатність функції задньої частки гіпофіза, що проявилась нецукровим діабетом, спостерігалась у наших хворих нечасто — 4 випадки, що не входить у протиріччя із даними літератури [151, 196]. В одному випадку його діагностовано у хворого із гострим апоплектиформним перебігом захворювання на пролактиному при первинному зверненні до нейрохірургічного стаціонару. У решти пацієнтів мали місце гормонально-неактивні ВАГ із рецидивним перебігом захворювання, що вже мали попередньо по 3–4 хірургічні втручання з приводу аденоми гіпофіза в інших лікувальних закладах.

Серед наших спостережень, також, були пацієнти у котрих велетенські аденоми були виявлені випадково, в ході проведення МРТ головного мозку, та не мали специфічних клінічних проявів. Безсимптомний перебіг ВАГ спостерігався у 6 (6,3%) клінічних випадках. У 4 (4,2%) випадках мали місце гормонально неактивні неінвазивні ВАГ із значним інфраселярним поширенням, що не мали типових клінічних неврологічних проявів. У двох (2,1%) інших випадках пухлини, маючи значне супраселярне поширення, не спричиняли неврологічних розладів, незважаючи на компресію зорових

провідників та підпагорбкової ділянки головного мозку, і, також, виявились випадковою знахідкою на МРТ.

Стандартними методами інструментального діагностування аденом гіпофіза є рентгенографія турецького сідла, МСКТ та МРТ. Рентгенографія дає змогу отримати інформацію про розміри та конфігурацію турецького сідла, наявність кальцифікатів в його ділянці та характер пневматизації основної пазухи. Обстеження надалі входить в стандартний діагностичний комплекс, але на нашу думку втратило свою актуальність на етапі встановленого діагнозу та являється актуальним лише в якості скрінінг дослідження при первинному поліклінічному зверненні хворого. Дане обстеження використовувалось нами вкрай рідко — 3 (3,2%) випадки, для отримання більш детальної інформації про кісткову анатомію селярної ділянки при проведенні диференційної діагностики.

Комп'ютерна томографія є достатньо інформативним методом діагностики ВАГ, котра надає інформацію не лише про наявність пухлини та її локалізацію, а й про кісткову анатомію селярної ділянки, форму та пневматизацію основної пазухи, стан кісткового дна турецького сідла. Дана методика застосована нами на доопераційному етапі у 2 (2,1%) пацієнтів, що мали медичні протипокази до проведення МРТ через встановлені попередньо водії серцевого ритму. В якості післяопераційного контролю МСКТ проведено у 40 пацієнтів, із яких, як стандарт, у всіх 28 (100%) хворих, що були оперовані транскраніальними підходами та у 12 (17,9%) пацієнтів оперованих трансназально за наявності клінічних показів.

Стандартним обстеженням, застосованим нами у 93 (97,9%) пацієнтів, була МРТ головного мозку виконана відповідно існуючого протоколу. Обстеження проводилось у T1WI та T2WI режимах при оцінці даних у сагітальній, аксіальній та коронарній площинах. На томограмах отримано ізоінтенсивні, по відношенню до мозкової речовини, у T1WI режимі та гіпоінтенсивні у T2WI зображення селярних новоутворень діаметральні розміри яких у одній із площин становили більше 41 мм. Найменший розмір

новоутворень у серії наших спостережень становив 41 мм у діаметрі, найбільший 89 мм, середній діаметральний розмір у групі склав 48,7 мм. При оцінці характеристик пухлинної тканини, за даними МРТ, у 93 пацієнтів нами отримано наступні результати: солідні пухлини — 63 (67,7%), кістозно-солідні — 27 (29%), кістозні — 3 (3,3%). За даними МРТ виявлено ознаки гострої геморагічної апоплексії у 7 (7,4%) пацієнтів, що в подальшому було підтверджено інтраопераційно. Ще у 9 пацієнтів із кістозно-солідними новоутвореннями, за результатами обстеження, верифіковано ознаки крововиливів різної давнини, що було підтверджено у ході хірургічного видалення аденом. У 21 (22,1%) випадку виявлено накопичення контрастної речовини тканиною пухлини більш інтенсивно, ніж мозковою речовиною. Подібний факт дещо суперечить літературним повідомленням інших авторів, які наголошують на тому, що переважна більшість аденом накопичує контраст менш інтенсивно ніж мозкова речовина [73, 218]. Усім пацієнтам із ВАГ, за найменшої підозри на селярну аневризму, застосовувалось поєднання МРТ із МР-ангіографією, що було проведено у 4 (4,2%) випадках. В цілому, МРТ дала змогу отримати вичерпну інформацію не лише про анатомію пухлини, а й мати чітке уявлення про її взаємовідношення із інтракавернозними ділянками сонних артерій, зоровими нервами, зоровим перехрестом та структурами основи черепа. Детально топографо-анатомічні особливості ВАГ, у наших хворих, характер їх росту та просторове поширення розглянуто нижче у відповідному розділі.

Ми прийшли до висновку, що МРТ є найбільш інформативним нейровізуалізуючим методом діагностування ВАГ, який часто дозволяє виключити потребу у рутинному проведенні рентгенографії та МСКТ у більшості пацієнтів. Графічні дані МРТ, що застосовані нами при виконанні операцій із нейронавігаційною асистенцією, виявились високоінформативними та повністю задовольнили хірургічні потреби, навіть без їх поєднання із даними МСКТ, що виключило необхідність додаткового рентгенівського опромінення хворих.

Підсумовуючи, можна сказати, що, незважаючи на розвиток інструментальних методів обстежень та їх розповсюдженість, клінічний метод залишається вагомим при діагностиці ВАГ, а складна клінічна картина проявів ВАГ потребує чіткого уявлення спеціалістів про механізми формування її симптомокомплексів. Саме це необхідно для якомога раннього запідозрення та верифікації захворювання, ще до розвитку грубих незворотніх неврологічних змін у пацієнтів. Окрім цього, правильна оцінка клінічних даних, у сукупності із аналізом даних лабораторно-інструментальних методів діагностики, забезпечує розробку подальшої ефективної комплексної лікувальної тактики у пацієнтів із ВАГ та досягнення більш задовільних результатів у їх лікуванні.

РОЗДІЛ 4 ГІСТО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Оцінка гісто-біологічних особливостей ВАГ базується на співставленні результатів гістологічних досліджень біопсійного матеріалу та показників гормональної активності, що визначалась до операції при серологічному дослідженні крові. Отримані результати співставлено із віковими та гендерними характеристиками досліджуваної групи пацієнтів, що представлено на рис. 4.1 та в табл. 4.1 і 4.2.



Рис. 4.1. Розподіл ВАГ за гістологічною структурою.

Таблиця 4.1.

Розподіл ВАГ за гістологічною структурою серед груп чоловіків та жінок

Стать	Гістологічні групи ВАГ									
	хромофобні		змішаноклітинні		еозинофільні		базофільні		атипові	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки n=51	23	45,1	11	21,6	10	19,6	2	3,9	5	9,8*
Жінки n=44	13	29,6	17	38,6	14	31,8	0	0	0	0

Примітка: * $p < 0,05$, при порівнянні між чоловіками та жінками, в решті випадків різниця недостовірна.

Розподіл ВАГ за гістологічною структурою серед вікових груп пацієнтів

Вікові групи (роки)	Гістологічні групи ВАГ									
	хромобобні n=36		змішаноклітинні n=28		еозинофільні n=24		базофільні n=2		атипові n=5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20–29	7	19,4	2	7,2	2	8,3	1	50	0	0
30–39	3	8,3	3	10,7	0	0	1	50	0	0
40–49	10	27,8	9	32,1	5	20,8	0	0	2	40
50–59	10	27,8	7	25	10	41,7	0	0	2	40
60–69	6	16,7	7	25	7	29,2	0	0	1	20

Примітка: достовірної різниці при порівнянні вікових груп між собою не виявлено, $p > 0,05$.

З таблиць видно, що найбільш поширеним гістологічним варіантом пухлин серед ВАГ виявляються хромобобні аденоми гіпофіза із переважанням у чоловіків майже в два рази, відповідно 23 : 13. В той час, як у жінок частіше спостерігаються змішаноклітинні форми новоутворень, співвідношення складо 17 : 11. Майже порівну за гендерним принципом розподіляються пухлини еозинофільного варіанту. Базофільні та атипові гістологічні варіанти пухлин склали найменш чисельну групу, але цікавим є те, що виявлені вони лише у чоловіків, що узгоджується з даними світової літератури.

Співставлення гістологічних варіантів ВАГ із визначеною за допомогою серологічних досліджень крові гормональною активністю пухлин та гендерною приналежністю пацієнтів ми отримали результати, що висвітлено в табл. 4.3.

**Розподіл ВАГ за гістологічною структурою із врахуванням
гормональної активності**

Гістологічна група		Гормональна активність							
		неактивні n=63		ПРЛ продукуючі n=21		СТГ продукуючі n=10		АКТГ продукуючі n=1	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
хромофобні	1	22	34,9	13	61,9**	1	10	0	0
змішаноклітинні	2	19	30,2	4	19	5	50	0	0
еозинофільні	3	19	30,2	1	4,8	4	40	0	0
базофільні	4	0	0	1	4,8	0	0	1	100
атипові	5	3	4,7	2	9,5	0	0	0	0
		p>0,05 у всіх випадках		p(1-2)<0,01 p(1-3)<0,01 p(1-4)<0,01 p(1-5)<0,01		p>0,05 у всіх випадках		p>0,05 у всіх випадках	

Примітка: ** достовірна різниця між показниками різних гістологічних груп ПРЛ продукуючих ВАГ з $p<0,01$.

Оцінка отриманих результатів, виявила, що серед гормонально неактивних пухлин, які є найбільшою часткою в досліджуваній групі, майже однаково зустрічаються хромофобні, еозинофільні та змішаноклітинні гістологічні варіанти аденом з практично рівним розподілом, як серед чоловіків, так і серед жінок.

За даними рівнів гормонів в крові матеріал розподілено на функціональні групи: пролактиноми, соматотропіноми та кортикотропіноми. У групі пролактином виявлено значну перевагу хромофобних аденом, переважно у чоловіків, що може бути пояснено їх чисельною більшістю загалом у вказаній групі. Разом з тим, серед пролактином спостерігалися всі гістологічні варіанти аденом. Соматотропіноми були представлені, переважно у жінок, змішаноклітинними та еозинофільними гістологічними групами, знову ж таки, подібний гендерний розподіл, скоріше за все,

обумовлений чисельною перевагою жінок у групі. Кортикотропінома, що виявлена клінічно та підтверджена лабораторно у одного пацієнта із ВАГ та синдромом Нельсона, при гістологічному дослідженні віднесена до базофільних аденом гіпофіза. Неоднозначним вважаємо одне спостереження випадку із пролактиномою при якій виявлено базофільний гістологічний тип пухлинної тканини.

Виявлено, що при імуногістохімічному дослідженні у більшості випадків ВАГ, а саме у 30 (93,8%) із 32 досліджуваних, Ki-67 — коливається, проте не перевищує 10%. Реакція на показники апоптозур-53 виявилась негативною у всіх пацієнтів. Результати, в цілому, свідчать про доброякісність аденом гіпофіза, незалежно від їх гормональної активності та гістологічного типу. Ми провели аналіз співвідношення між активністю маркера проліферації Ki-67% та реакцією пухлинних клітин із моноклональними антитілами досліджуваних гормонів. Результати надано на рис. 4.2 і в табл. 4.4.



Рис. 4.2. Активність маркера проліферації Ki-67 у відсотковому еквіваленті серед ВАГ.

Співставлення активності маркера проліферації Ki-67 та результатів реакції клітин з моноклональними антитілами досліджуваних гормонів

Моноклональні антитіла	Маркер проліферації клітин Ki-67							
	до 3% n=11		до 6% n=6		до 10% n=13		більше 10% n=2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПРЛ	0	0	2	33,3	2	15,4	0	0
СТГ	4	36,4	2	33,3	5	38,5	0	0
ПРЛ/СТГ	3	27,3	0	0	1	7,7	1	50
АКТГ	0	0	0	0	1	7,7	0	0
Реакція негативна	4	36,4	2	33,3	4	30,7	1	50

Примітка: $p > 0,05$ при порівнянні між групами у всіх випадках.

З наведених гістологічних результатів видно, що у 30 (93,8%) випадків ВАГ маркер клітинної проліферації не перевищував 10%, а у 17 (53,1%) взагалі визначався в межах 6%. Лише в 2 (6,3%) спостереженнях показник був вищим ніж 10%: в одному випадку гормонально неактивної пухлини він склав 11%, а в іншому, при змішаній ПРЛ/СТГ — активності ВАГ, показник сягнув 21%. При цьому, нами не виявлено залежності активності проліферації Ki-67 від активності синтезу певних гормонів.

В подальшому для з'ясування можливих статистичних закономірностей між гістологічною належністю пухлин, їх клініко-функціональною гормональною активністю, рівнем активності проліферації Ki-67 від активності синтезу певних гормонів, ми провели співставлення вищевказаних даних. Отримані результати наведено в табл. 4.5 та 4.6.

Співвідношення активності маркера проліферації Ki-67 із гістологічними групами досліджуваних ВАГ

Маркер проліферації показник Ki-67 (%)	Гістологічний варіант ВАГ							
	хромофобні n=9		змішаноклітинні n=11		еозинофільні n=11		атипові n=1	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 3%	5	55,6	5	45,4	1	9,1	0	0
До 6%	2	22,2	1	9,1	3	27,3	0	0
До 10	2	22,2	4	36,4	7	63,6	0	0
Більше 10%	0	0	1	9,1	0	0	1	100

Примітка: $p > 0,05$ при порівнянні між групами у всіх випадках.

Таблиця 4.6

Співвідношення результатів реакції клітин з моноклональними антитілами досліджуваних гормонів із гістологічними групами досліджуваних ВАГ

Моноклональна антитіла догормонів	Гістологічний варіант пухлин							
	хромофобні n=9		змішаноклітинні n=11		еозинофільні n=11		атипові n=1	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПРЛ	2	22,2	2	18,2	0	0	0	0
СТГ	1	11,2	4	36,4	6	54,5	0	0
ПРЛ/СТГ	2	22,2	2	18,2	0	0	1	100
АКТГ	0	0	0	0	1	9,1	0	0
Р-ція негативна	4	44,4	3	27,2	4	36,4	0	0

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між групами у всіх випадках.

При оцінці реакції пухлинних клітин із гормональними моноклональними антитілами нами виявлено групу пухлин із ПРЛ/СТГ змішаною активністю за даними імуногістохімічного дослідження, що не мали клінічних проявів гормональної активності та не супроводжувались підвищенням рівнів гормонів в сироватці крові, за лабораторними даними. До цієї групи ввійшло 5 пацієнтів, із них по 2 випадки приходились на хромофобні та змішаноклітинні гістологічні типи аденом, а в одному випадку

пухлину класифіковано, як атипову. В групах хромофобних та змішаноклітинних аденом нами виявлено розділення пухлин за активністю маркера проліферації Ki-67 та реакцією з моноклональними гормональними антитілами практично в рівних частках.

Цікавим і, на нашу думку, важливим є результат оцінки еозинофільних ВАГ у яких виявлено найчисельнішу групу із 7 випадків активності Ki-67 в межах 10%, при цьому більшість пухлин, а саме 6, вступали в реакцію з моноклональними антитілами до СТГ. Подібне спостереження може свідчити про більшу агресивність еозинофільних аденом із СТГ-позитивною реакцією клітин. Неоднозначним є виявлення одиничного випадку реакції еозинофільної аденоми з моноклональними антитілами до АКТГ, що жодним чином не підтверджувалось клінічною картиною та лабораторними аналізами. Подібна реакція була б зрозумілою у випадку з базофільною пухлиною, при наявності відповідної клініки, але, в нашому матеріалі не проводилось імуногістохімічного дослідження у випадку з базофільною кортикотропіною.

Таблиця 4.7

**Співвідношення активності маркера проліферації Ki-67 із
гормональною активністю у групі ВАГ**

Маркер проліферації, показник Ki-67 (%)	Гормональна активність ВАГ					
	гормонально неактивні n=20		пролактиноми n=8		соматотропіноми n=4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 3%	7	35	3	37,5	1	25
до 6%	3	15	2	25	1	25
до 10%	9	45	2	25	2	50
більше 10%	1	5	1	12,5	0	0

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між групами у всіх випадках.

Співвідношення результатів реакції клітин з моноклональними антитілами досліджуваних гормонів із гормональною активністю у групі ВАГ

Моноклональні антитіла до гормонів	Гормональна активність ВАГ						Достовірність різниці між показниками
	гормонально неактивні n=20		пролактиноми n=8		соматотропіноми n=4		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ПРЛ	1	5	3	37,5*	0	0	p(1–2)<0,05
СТГ	8	40*	0	0	3	75*	p(1–2)<0,05 p(2–3)<0,05
ПРЛ/СТГ	0	0	4	50*	1	25	p(1–2)<0,05
АКТГ	1	5	0	0	0	0	
р-ція негативна	10	50*	1	12,5	0	0	p(1–2)<0,05

*Примітка:**p<0,05 при порівнянні між вказаними показниками, в інших випадках різниці немає.

При оцінці співвідношення гормональної активності пухлин із маркером проліферації та активністю різних гормонів, нами виявлено, що в групі гормонально неактивних пухлин найбільше випадків із рівнем Ki-67 близьким до 10%. Також, у вказаній групі виявлено найбільше пухлин, що вступають в реакцію із моноклональними антитілами до СТГ. Враховуючи результати наведені вище в табл. 4.7 та 4.8, при їх співставленні, можна зробити припущення, що гормонально неактивні еозинофільні аденоми гіпофіза, які вступають в реакцію із моноклональними антитілами до СТГ мають схильність до більш агресивної поведінки, про що свідчить їх числова перевага у групі пухлин із маркером проліферації в межах 10%.

Також, цікавим є спостереження, що в групі пролактином та соматотропіном, виявлено новоутворення із змішаною реакцією до моноклональних антитіл ПРЛ та СТГ, що не було верифіковано на доопераційному етапі лабораторно. При цьому, серед пролактином, така частка пухлин значно більша, ніж серед соматотропіном, співвідношення склало 4 : 1 відповідно. Подібні спостереження змішаної активності серед

гормонально-активних аденом, а також випадки реакції з гормональними антитілами біоптичного матеріалу неактивних пухлин, можуть бути важливими у прогнозуванні їх перебігу та виборі додаткових методів лікування в аспекті мультидисциплінарності лікувального процесу.

Враховуючи отримані результати, при спробі співставлення вікових та гендерних характеристик досліджуваної групи пацієнтів із даними про функціональну активність ВАГ, їх гістологічну структуру, в тому числі й з результатами імуногістохімічних досліджень, ми не прослідкували чітких закономірностей розподілу пухлин за досліджуваними параметрами у статистично достовірні групи. Отримані нами результати, в котре, свідчать про гетерогенність групи ВАГ, як в клінічному та біологічному аспектах, так і в гістологічній структурі.

РОЗДІЛ 5

ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНІ І ГІСТОЛОГІЧНІ СПІВСТАВЛЕННЯ ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Проведення роботи по вивченню топографо-анатомічних особливостей ВАГ ґрунтувалось на співставленні даних інструментальних доопераційних діагностичних даних (МРТ, МСКТ, Ro-фії), клінічних проявів захворювання, а також результатів гістологічного дослідження біоптичного матеріалу усіх 95 спостереженнях. В першу чергу нами проведено визначення пріоритетного напрямку росту досліджуваних пухлин та розділ їх на групи. Нами виділено 5 основних напрямків росту ВАГ:

- Інфраселярний — поширення вниз від рівня дна турецького сідла в порожнину клиновидної пазухи, передні решітки та у напрямку носоглотки;
- Супраселярний — поширення пухлини вище рівня умовної лінії між горбиком турецького сідла та його спинкою;
- Параселярний — ріст латерально від турецького сідла, що супроводжується залученням кавернозного синуса, а також випадки поширення пухлини в ділянку середньої черепної ямки під або з інвазією скроневої частки головного мозку;
- Антеселярний — ріст пухлини в оральному напрямку від горбика турецького сідла під лобові частки головного мозку;
- Ретроселярний — ріст пухлини у каудальному напрямку за спинку турецького сідла.

Однією з характеристик ВАГ було одночасне поєднання двох і більше напрямків росту та їх різноманітні комбінації. При оцінці напрямків росту ВАГ у досліджуваних пацієнтів, нами виявлено наступні варіанти їх поєднання:

- Інфра-супраселярний ріст виявлений у 13 (13,7%) пацієнтів, що мали ВАГ із чіткими контурами без ознак інвазії;
- Інфра-параселярний ріст відмічено у 10 (10,5%) пацієнтів, для таких пухлин було характерним поширення нижче лінії між пагорбком та

спинкою турецького сідла і повне заповнення порожнини клиновидної пазухи основної кістки. В даній групі виявлено ознаки до інвазивного росту в обидва кавернозні синуси, що було характерно для 6 пацієнтів групи. Загалом, ураження обох кавернозних синусів відмічено у 20 (21%) із 95 досліджуваних хворих. Саме в цій групі спостерігались значні деструктивні зміни кісток основи черепа, що відмічено у 8 (8,4%) пацієнтів. У одного хворого із даної групи пухлина поширювалась в носоглотку;

- Інфра-супра-параселярний ріст виявлено у 38 (40%) пацієнтів, група складала найбільшу серед досліджуваних хворих, параселярний ріст у більшості був односторонній із переважним залученням однієї печеристої пазухи, рідше спостерігались випадки проростання пухлини до СЧЯ та формування інвазивних вузлів у скроневій частці головного мозку;

- Інфра-супра-антеселярний ріст характеризувався поширенням пухлини допереду від пагорбка турецького сідла під лобові частки мозку, виявлено у 2 (2,1%) пацієнтів із ВАГ, без ознак інвазивного росту;

- Інфра-супра-ретроселярний ріст був відмічений у одному клінічному випадку: пухлина поширювалась за спинку турецького сідла без формування топічно-значущого вузла;

- Інфра-супра-анте-ретроселярний ріст з поширенням пухлини допереду пагорбка та дозадю від спинки турецького сідла, виявлений у однієї хворої; для пухлини був характерний не інвазивний ріст та мало місце звуження перешийка між інфра- та супраселярною частинами;

- Інфра-супра-анте-параселярний ріст представлений у 6 хворих із інвазивними ВАГ, що переважно, у 5 випадках, залучали один кавернозний синус;

- Інфра-супра-ретро-параселярний ріст також характеризувався залученням переважно однієї печеристої пазухи, що виявлено у 6 із 8 (8,4%) пацієнтів даної групи;

- Супра-параселярний ріст характеризувався тим, що пухлина не поширювалась нижче дна турецького сідла, а її основна маса була

представлена супраселярним компонентом із залученням одного кавернозного синуса в обох виявлених випадках;

- Супра-антеселярний ріст та супра-ретроселярний ріст виявлені у 3 та 1 пацієнтів відповідно, були представлені переважно супраселярним компонентом без ознак інвазивного росту;

- Супра-ретро-параселярний ріст виявлений у 2 пацієнтів, супроводжувався одностороннім залученням кавернозного синуса;

- Супра-анте-ретро-параселярний ріст виявлено у одного пацієнта із ВАГ, що демонструвала поширення в усіх напрямках одночасно, окрім інфраселярного та інвазувала обидві печеристі пазухи;

- Розповсюдження ВАГ в усіх напрямках виявлено у 7 пацієнтів, при цьому інвазія обох кавернозних синусів виявлена лиш у 2 із них.

При оцінці отриманих результатів нами виявлено поширення ВАГ із порожнини турецького сідла у двох напрямках у 29 (23,2%) пацієнтів, найбільш чисельною групою стало поширення у 3 напрямках — 43 (45,3%), для 16 (16,8%) пацієнтів був характерний ріст ВАГ у 4 напрямках і у 7 (7,4%) випадках їх поширення розцінено, як у всіх напрямках (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Розподіл ВАГ за кількістю напрямків поширення із порожнини турецького сідла.

Також, при оцінці доопераційних даних МРТ, виявлено, що інвазивний характер росту виявлено у 71 (74,7%) пацієнта, а у 24 (25,3%) випадках пухлини мали відносно чіткі обриси та були відмежовані від оточуючих (прилеглих) структур. При цьому, у 51 (53,7%) пацієнта із інвазивною ВАГ проростання пухлини до кавернозних синусів було однобічним, двобічне ураження синусів відмічено у 20 (21%) спостереженнях. Також, виявлено 8 (8,4%) випадків інвазиване поширення пухлини у шлуночкові систему головного мозку. У 2 пацієнтів спостерігалось звуження шийки між інфра- та супраселярною частиною пухлини.

При оцінці максимальних діаметральних розмірів ВАГ у представленій групі пацієнтів ми виявили, що найменша з них мала діаметральний розмір — 41 мм, а найбільша 89 мм. Розподіл ВАГ на групи за їх найбільшим діаметральним розміром представлено на рис. 5.2.



Рис. 5.2. Розподіл ВАГ за найбільшим діаметральним розміром.

Після оцінки напрямків росту ВАГ у досліджуваної групи, в подальшому, наші пошуки були спрямовані на з'ясування факторів від яких залежать розмір, поширення та характер росту пухлини. В першу чергу, ми намагалися прослідкувати їх залежність від гендерних та вікових характеристик пацієнтів. Результати представлено в табл. 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 та 5.6.

Таблиця 5.1

Співвідношення розмірів ВАГ із статтю пацієнтів

Стать	Розміри пухлини, мм							
	41–50		51–60		61–70		71 і більше	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки n=51	31	60,8	16	31,4	2	3,9	2	3,9
Жінки n=44	31	70,5	10	22,7	1	2,3	2	4,5

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між чоловіками та жінками.

Таблиця 5.2

Співвідношення характеру росту ВАГ із статтю пацієнтів

Стать	Характер росту			
	інвазивний		неінвазивний	
	абс.	%	абс.	%
Чоловіки n=51	40	78,4	11	21,6
Жінки n=44	31	70,5	13	29,5

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між чоловіками та жінками.

Таблиця 5.3

Співвідношення розмірів ВАГ з віковими характеристиками пацієнтів

Вік (роки)	Розміри пухлини, мм							
	41–50		51–60		61–70		71 і більше	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20–29 n=12	7	58,3	4	33,3	0	0	1	8,4
30–39 n=7	7	100	0	0	0	0	0	0
40–49 n=26	16	61,5	9	34,6	0	0	1	3,9
50–59 n=29	18	62,1	8	27,6	1	3,4	2	6,9
60–69 n=21	14	66,7	5	23,8	2	9,5	0	0

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні розмірів ВАГ у вікових групах.

Співвідношення характеру росту ВАГ та віку пацієнтів

Характер росту ВАГ	Вік пацієнтів (роки)									
	20–29 n=12		30–39 n=7		40–49 n=26		50–59 n=29		60–69 n=21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
інвазивний	9	75	7	100	20	76,9	24	82,8	11	52,4*
неінвазивний	3	25	0	0	6	23,1	5	17,2	10	47,6*

Примітка: * $p < 0,05$, в інших випадках достовірної різниці не було.

Таблиця 5.5

Співвідношення кількості напрямків росту ВАГ із статтю пацієнтів

Стать	Кількість переважних напрямків росту ВАГ із порожнини турецького сідла							
	2 напрямки		3 напрямки		4 напрямки		у всіх напрямках	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
чоловіки n=51	16	31,4	23	45,1	9	17,6	3	5,9
жінки n=44	13	29,5	20	45,5	7	15,9	4	9,1

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між чоловіками та жінками.

Таблиця 5.6

Співвідношення кількості напрямків росту ВАГ із віком пацієнтів

Вік (роки)	Кількість напрямків росту ВАГ із порожнини турецького сідла							
	2 напрямки		3 напрямки		4 напрямки		у всіх напрямках	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20–29 n=12	3	25	6	50	2	16,7	1	8,3
30–39 n=7	1	14,3	4	57,1	1	14,3	1	14,3
40–49 n=26	6	23,1	14	53,8	4	15,4	2	7,7
50–59 n=29	7	24,1	13	44,8	6	20,7	3	10,4
60–69 n=21	12	57,1	6	28,6	3	14,3	0	0

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між різними віковими групами.

При оцінці результатів, в наведених таблицях, можна побачити, що розподіл ВАГ, в залежності від розмірів, характеру та направленості їх росту, у різних вікових групах чоловіків та жінок, є майже рівномірним. Незначна чисельна перевага у певних групах чоловіків не була статистично значущою та може бути пояснена їх загальною більшістю серед досліджуваних пацієнтів. Висновком, до якого призводять отримані нами результати, є те, що розміри, характер та направленість росту ВАГ не залежать від віку та статі пацієнтів.

При співставленні даних про розмір пухлин, характер росту та направленість поширення ВАГ, ми отримали певні закономірності. Так, більшість неінвазивних пухлин мали 2 напрямки росту — 16 із 24, у 6 пацієнтів спостерігалось 3 напрямки росту ВАГ і, лише у 2 випадках ВАГ мала 4 напрямки росту без ознак інвазії. Діаметральні розміри неінвазивних ВАГ в межах 50 мм були характерні для більшості випадків та відмічені у 18 із 24 неінвазивних ВАГ, в межах 51–60 мм у 5 випадках і, лише в одному випадку пухлина досягла розмірів 67 мм. В той само час, як інвазивні пухлини переважно мали 3 і більше напрямків росту — 58 випадків із 71, а також більшу частку пухлин, що перевищували 50 мм у своїх діаметральних розмірах — 27 із 71. Саме в цій групі спостерігались найбільші пухлини, розміри яких перевищували 71 мм у 3 випадках, досягаючи максимального розміру ВАГ у одному з наших спостережень — 89 мм. Розподіл ВАГ за групами в залежності від розмірів, характеру та направленості росту представлено в табл. 5.7 та 5.8.

Співвідношення характеру росту ВАГ та кількості напрямків поширення

Характер росту	Напрямки росту ВАГ із порожнини турецького сідла							
	2 напрямки		3 напрямки		4 напрямки		у всіх напрямках	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
інвазивний n=71	13	18,3	37	52,1*	14	19,7	7	9,9*
неінвазивний n=24	16	66,7**	6	25	2	8,3	0	0

Примітка: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ при порівнянні між групами з інвазивним та неінвазивним характером росту ВАГ.

Таблиця 5.8

Співвідношення розмірів ВАГ та кількості напрямків поширення

Розмір, мм	Напрямки росту ВАГ із порожнини турецького сідла							
	2 напрямки		3 напрямки		4 напрямки		у всіх напрямках	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
41–50 n=62	23	37,1*	32	51,6	5	8,1	2	3,2
51–60 n=26	4	15,3	10	38,5	10	38,5*	2	7,7
61–70 n=3	1	33,3	1	33,3	1	33,3	0	0
71 і більше n=4	1	25	0	0	0	0	3	75

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні між розмірами ВАГ та кількістю напрямків поширення, в решті випадків різниця недостовірна ($p > 0,05$).

З наведених таблиць бачимо, що інвазивний характер росту більш притаманний пухлинам, які мають більші розміри та здатність до поширення у різних напрямках. Такий висновок свідчив би про те, що інвазивний ріст це лише еволюційна здатність ВАГ, що закономірно виникає на певному етапі існування пухлини. І на цьому, в пошуках закономірностей в характері росту ВАГ можна було б поставити крапку. Але, подібне твердження спростовується у наших спостереженнях, враховуючи те, що на частку

інвазивних ВАГ, розміри яких не перевищують 50 мм, припадає досить значна кількість спостережень — 44 із 71. В табл. 5.9 представлено розподіл ВАГ за їх діаметральними розмірами та характером росту.

Таблиця 5.9

Співвідношення розмірів ВАГ та характеру їх росту

Характер росту	Діаметральний розмір ВАГ, мм							
	41–50		51–60		61–70		71 і більше	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
інвазивний n=71	44	62	21	29,6	2	2,8	4	5,6
неінвазивний n=24	18	75	5	20,8	1	4,2	0	0

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між групами з інвазивним та неінвазивним характером росту ВАГ.

Отриманий результат свідчить про те, що характер росту ВАГ можливо й обумовлює їх подальшу прогресію, як в розмірах, так і в просторовому поширенні, але залежить все ж від якихось інших здатностей пухлинної тканини аденом.

Подальші пошуки були спрямовані в бік гісто-біологічних характеристик аденом гіпофіза досліджуваної групи пацієнтів, а саме, в напрямку співставлення характеру росту ВАГ із функціональною активністю досліджуваних пухлин та результатами гістологічних досліджень біоптичного матеріалу. Результати отримані нами при аналізі характеру росту ВАГ та їх функціональної активності визначеної клінічно та підтвердженої лабораторно при серологічному дослідженні крові пацієнтів на доопераційному етапі представлено в табл. 5.10.

Співвідношення гормональної активності ВАГ та характеру їх росту

Характер росту пухлин	Гормональна активність ВАГ							
	неактивні		пролактиноми		соматотропіноми		кортикотропіноми	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
інвазивний n=71	41	57,7	19	26,8*	10	14,1**	1	1,4
неінвазивний n=24	22	91,7**	2	8,3	0	0	0	0

Примітка: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ при порівнянні між групами з інвазивним та неінвазивним характером росту ВАГ.

Отримані результати можуть свідчити про те, що гормонально активні пухлини, у своїй більшості, схильні до інвазивного характеру росту в порівнянні з гормонально неактивними. Разом з тим, і в групі несекретуючих ВАГ, частка інвазивних аденом гіпофіза майже вдвічі перевищувала неінвазивні форми.

При розподілі ВАГ за гістологічним типом та характером росту ми не отримали статистичної різниці у сформованих групах. Відсоткова частка інвазивних та неінвазивних форм ВАГ практично не відрізнялась у кожному з гістологічних типів досліджуваних пухлин. Лише в двох випадках із базофільними аденомами інвазивний ріст зафіксовано у 100%, але кількість спостережень даної групи не дозволяє робити якихось висновків. У решти випадках інвазивні форми були представлені в межах 75%, що відповідає співвідношенню інвазивних та неінвазивних форм ВАГ у досліджуваній групі пацієнтів в цілому. Результати співставлення гістологічних типів пухлин та характеру їх росту наведено в табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Співвідношення гістологічного типу пухлин та характеру їх росту

Характер росту пухлин	Гістологічний варіант пухлини									
	хромофобні		змішаноклітинні		еозинофільні		базофільні		атипові	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
інвазивний n=71	28	39,5	21	29,6	17	23,9	2	2,8	3	4,2
неінвазивний n=24	8	33,3	7	29,2	7	29,2	0	0	2	8,3

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між групами з інвазивним та неінвазивним характером росту ВАГ.

При визначенні закономірних залежностей між характером росту пухлин та імуногістохімічними дослідженнями проведеними у 32 із 95 пацієнтів досліджуваної групи ми отримали результати, що наведено в табл. 5.12 та 5.13.

Таблиця 5.12

Співвідношення між активністю проліферації ВАГ та характеру їх росту

Характер росту пухлин	Рівні проліферації Ki-67							
	до 3%		до 6%		до 10%		більше 10%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
інвазивний n=26	8	30,8	5	19,2	11	42,3	2	7,7
неінвазивний n=6	3	50	1	16,7	2	33,3	0	0

Примітка: різниця недостовірна, $p > 0,05$ при порівнянні між групами з інвазивним та неінвазивним характером росту ВАГ.

**Співвідношення рівнів гормонів в тканині пухлини та характером
росту ВАГ**

Характер росту пухлин	Рівні гормонів в тканині пухлини									
	ПРЛ		СТГ		ПРЛ/СТГ		АКТГ		р-ція негативна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
інвазивний n=26	2	7,7	9	34,6	5	19,2*	1	3,9	9	34,6
неінвазивний n=6	2	33,3	2	33,3	0	0	0	0	2	33,3

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні між групами з інвазивним та неінвазивним характером росту ВАГ.

Як видно з таблиць, в досліджуваній групі імуногістохімічні дослідження виконано у 26 пацієнтів із інвазивними ВАГ та у 6 випадках коли пухлина мала неінвазивний характер росту. У групі інвазивних пухлин рівень Кі-67 до 6% представлений у половині досліджень, в той час як при неінвазивних пухлинах таких випадків було більше — 4 із 6. Лише у групі інвазивних пухлин спостерігались показники Кі-67 більше 10% — 2 випадки. Відсоткове співвідношення типів за активністю клітин пухлин (з різними моноклональними антитілами) у обох групах виявилось майже однаковим, проте, лише в групі інвазивних пухлин зафіксовано випадки із змішаною реакцією на моноклональні антитіла до ПРЛ та СТГ.

В даному розділі нами детально проаналізовано напрямки росту ВАГ, визначено та розподілено їх на групи, в залежності від розміру, а також, проаналізовано характер росту вказаних пухлин для кожної із сформованих груп. Із впевненістю можна зробити висновок, що вікові та гендерні характеристики пацієнтів у жодному разі не впливали на розміри, напрямки поширення та характер росту досліджуваної групи ВАГ.

Виявлено, що інвазивний ріст був притаманний більшості ВАГ — 71 (74,7%) із 95 випадків, в жодному разі не являється характеристикою їх злоякісності та, напевно, є однією із закономірних особливостей ВАГ. Разом

з тим, значна частка інвазивних ВАГ в групі пухлин розміром 41–50 мм, свідчить про відсутність прямо-пропорційної залежності характеру росту від розмірів, та обумовлює остаточну невизначеність причинності набуття пухлиною інвазивних характеристик. Нами встановлено чітку залежність між функціональною активністю аденом та характером їх росту, але залежності інвазивності від гістологічного типу пухлини не виявлено. При оцінці імуногістохімічних даних прослідковуються певні особливості, але на жаль, в рамках проведеної роботи, їх не достатньо для формулювання обґрунтованих висновків. Отримані результати доводять необхідність поглибленого дослідження для з'ясування клініко-анатомічних і гістобіологічних особливостей ВАГ [36, 90, 150, 152].

РОЗДІЛ 6 ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛЕТЕНСЬКИМИ АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА

6.1. Хірургічна класифікація велетенських аденом гіпофіза

Мінімізація хірургічної травми мозку та запобігання ризиків ушкодження нервово-судинних структур, у аспекті отримання задовільних функціональних результатів лікування, завжди були й залишаються пріоритетами нейрохірургічного лікування всіх пацієнтів. Основними завданнями хірургічного лікування пацієнтів з ВАГ являються: декомпресія оптико-хіазмального апарату і підпагорбкової ділянки головного мозку, а також максимально можливий об'єм видалення пухлини, що є підґрунтям для довготривалої ремісії захворювання. Вибір оптимального хірургічного підходу до ВАГ, є безумовною запорукою досягнення завдань хірургічного лікування.

В наш час, враховуючи розвиток мікрохірургічної техніки, наявність у арсеналі нейрохірургів НН та ендоскопічного устаткування, більшість ВАГ доступні для трансфеноїдального видалення [188]. Але, як не дивно, й в останньому десятилітті ми зустріли роботи виконані на широкому матеріалі, в яких автори застосували при лікуванні ВАГ лише краніальну хірургію, більш того, з єдиним різновидом краніотомії для всіх представлених пацієнтів без врахування диференційного підходу [18, 19], а також ті роботи де хірургічний шлях до ВАГ напряду залежав від їх розмірів [19]. Тим не менш, більшість нейрохірургів схиляється до думки, що трансфеноїдальний шлях є найбільш безпечним, малотравматичним, короткотривалим та функціонально найрезультативнішим для більшості хворих із ВАГ. Разом з тим, значна частка ВАГ потребує застосування транскраніального шляху для їх видалення. При цьому, фахівцями вказується, що вибір хірургічного підходу має залежати ні в якому разі не від розміру аденоми, а від її анатомо-просторових співвідношень із краніальними структурами [62, 188, 228].

Впродовж всього історичного періоду лікування пацієнтів із аденомами гіпофіза питання показів та протипоказів до того чи іншого хірургічного підходу було дискусійним. Лише впродовж останнього десятиліття вдалося, правда, в загальних рисах, систематизувати підходи до хірургічного лікування хворих із аденомами гіпофіза та сформулювати характеристики пухлин, при яких трансфеноїдальна хірургія не є рекомендованою: а) виразне інвазивне поширення аденоми до передньої, середньої та задньої черепних ямок; б) вузький перешийок між інфра- та супраселлярними вузлами пухлини (форма пісочного годинника); в) суттєве переважання супраселлярної частини пухлини, при незбільшеному турецькому сідлі; г) фіброзний характер пухлинної тканини; д) активний запальний процес у носових придатках, за умови невідкладності проведення втручання через ризики неврологічного дефіциту; е) доліхоекстатичний варіант розміщення сонних артерій в селірній ділянці (каротиди майже доторкаються одна одної) [62].

Тим не менш, в нашій практичній роботі, в тому числі і на прикладі досліджуваної групи хворих, ми не одноразово зіштовхувались з тим, що подібні твердження не є абсолютними, а лікування такої гетерогенної групи пухлин, як ВАГ, не може бути стандартизованим для всіх хворих. Навпаки, складні біологічні, гормональні та топографо-анатомічні характеристики ВАГ спонукали нас до індивідуалізованого підходу при виборі хірургічного підходу до пухлини. Тому, на нашу думку, застосування існуючих загальних рекомендацій та класифікацій ВАГ, що не враховують цілий спектр особливостей даної групи хворих, являється практично не виправданим та не сприяє поліпшенню клінічних результатів у післяопераційному періоді. Після оцінки більшості існуючих класифікацій ВАГ, ми зробили висновок, що, на даний час, не розроблено тієї, яка в повній мірі відповідала б потребам нейрохірурга при плануванні оперативного втручання у конкретного пацієнта з ВАГ.

Враховуючи значимість певних томографічних характеристик ВАГ, які не відображаються повною мірою у жодній із розроблених хірургічних

класифікаціях ВАГ, але являються важливими при визначенні виду хірургічного втручання, ми розробили схему вибору хірургічного підходу до ВАГ, яка ґрунтується на власному практичному досвіді. Вона не тільки дає змогу деталізувати томографічні характеристики пухлин та індивідуалізувати хірургічну лікувальну тактику у кожному з клінічних випадків, а й дозволяє створити своєрідний «паспорт» ВАГ.

В першу чергу, пропонуємо розділити ВАГ на 4 групи в залежності від ступеня їх екстраселярного поширення в суміжні анатомічні ділянки:

- Ступінь-I (Grade I) — 2/3 й більше від загального об'єму пухлини локалізовано інфраселярно;
- Ступінь-II (Grade II) — пухлина розташовується інфра- та супраселярно у рівних частках;
- Ступінь-III (Grade III) — в межах 2/3 пухлинної тканини має супраселярне поширення;
- Ступінь-IV (Grade IV) — основна маса пухлини розташовується супраселярно при майже не збільшеному або незначно збільшеному турецькому сідлі.

Другим етапом, з метою більшої деталізації просторових характеристик ВАГ, нами введено ще ряд просторових характеристик, які будуть позначені першими англійськими літерами від слів, що їх описують:

A — antesellar (антеселярне) — поширення пухлини в оральному напрямку від пагорбка турецького сідла;

B — basic (стандартна) — аденома, яка, поширюючись суб- та супраселярно в аксіальній площині, не має суттєвих відхилень від середньої лінії;

C — cavernouse (кавернозний) — поширення пухлини в кавернозний синус;

D — dorsal (дорзальне) — розповсюдження ВАГ за спинку турецького сідла;

Е — easthmus (перешийок) — наявність вузького перешийку в структурі ВАГ;

F — fusion (злитий) — спостерігається інвазія пухлини в паренхіму мозку;

G — grape (грона) — визначається багатовузлова структура аденоми;

H — horn (ріг) — поширення аденоми через міжшлуночкові отвори в їх порожнини.

Співставлення наведених вище томографічних характеристик ВАГ відповідно табл. 6.1.1 дозволяє визначитись із вибором хірургічного підходу при їх видаленні.

Таблиця 6.1.1

Модифікована схема вибору хірургічного підходу до ВАГ

Томографічні характеристики	Поширення			
	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
А				
В				
С				
Д				
Е				
F				
G				
Н				

Примітка: ВАГ, які підлягають трансфеноїдальному видаленню означені світлими сотами; темними — позначено аденоми, характеристики яких обумовлюють доцільність застосування транскраніальних хірургічних підходів.

Співставлення топографо-анатомічних характеристик ВАГ у досліджуваній групі пацієнтів, із врахуванням доопераційних томографічних даних та оцінки особливостей поширення пухлини, спонукало нас до вибору трансфеноїдального методу хірургічного лікування у 67 (70,5%) випадках,

транскраніальна методика застосована у 19 (20%) пацієнтів, ще 9 (9,5%) хворих проліковано хірургічно в два етапи.

6.2. Особливості периопераційної курації пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза

Враховуючи той факт, що у значної частини пацієнтів досліджуваної групи (42,1%) мав місце гіпопітуїтарний синдром, який може обумовити не тільки підвищення рівня хірургічних ризиків та ускладнень, а й післяопераційної смертності [59], основною особливістю у периоперативному веденні хворих даної групи, на нашу думку, є його своєчасне виявлення, визначення глибини та подальша корекція.

При визначенні ступеня гіпопітуїтарних порушень у пацієнтів із ВАГ, на етапі діагностики, найбільш важливим, в клінічному відношенні, було визначення ступеня ушкодження наднирникової і тиреоїдної панелей, оскільки недостатність означених вісей підвищує вказані вище ризики [59, 217]. Окрім того, попри недостатність передньої частки гіпофіза, у пацієнтів можливе порушення секреції вазопресину, внаслідок чого може розвиватися нецукровий діабет. Загалом, в протокол передопераційного дослідження включені гіпофізарні гормони і гормони залоз-мішеней: ТТГ, тироксин вільний (fT4) та кортизол. У випадках підозри на нецукровий діабет після оцінки питомої ваги сечі та визначення добового діурезу, за потреби, проводилось визначення вмісту вазопресину (антидіуретичного гормону) в сироватці крові.

Всі пацієнти з новоутвореннями в ділянці турецького сідла повинні бути обстежені на предмет гіпокортицизму. Обсяг тестування дискутується в літературі. Запропоновані провокаційні тести, такі як, стимулюючий тест козинотропіном, фармакологічна стимуляція АКТГ, тест резистентності до інсуліну та інші, мають дуже сумнівну інформативність і, в практичній медицині, є не доцільними [38, 100]. Тому, ми вважаємо, що в більшості випадків, визначення ранкового рівня кортизолу, разом з оцінкою клінічних

даних, достатньо для формування думки про стан даної панелі. В літературі немає єдиної думки щодо граничних показників рівня кортизолу, які б вказували на необхідність призначення замісної терапії. Більшість авторів, схиляються до того, що рівень ранкового кортизолу в сироватці крові 270 нмоль/л, є мінімальним. При показниках нижчих за вказаний, хворий потребує призначення замісної терапії. Зазвичай, ми користуємося гідрокортизоном в дозі 15–25 мг на добу (10 мг вранці і 5 мг після обіду). У пацієнтів з рівнем кортизолу, більшим за 270 нмоль/л, ми призначаємо глюкокортикоїдну терапію тільки впродовж періоду стресу, тобто, під час хірургічного втручання і в перші дні після нього. Ми проводимо оцінку гіпофізарно-адrenalової функції і в ранньому післяопераційному періоді.

В багатьох центрах всім пацієнтам, яким проводиться хірургічне втручання з приводу аденоми гіпофіза, призначається периопераційна «стресова» стероїдна терапія гідрокортизоном і дексаметазоном. Ми, іноді, також, користуємося подібною схемою. В переважній більшості випадків ми застосовуємо тільки дексаметазон, оскільки він, хоч і викликає певну супресію гіпофізарно-адrenalової системи, не впливає на результати лабораторних показників рівню кортизолу, що важливо для об'єктивної оцінки лабораторних даних в післяопераційному періоді. Рішення про припинення або продовження замісної стероїдної терапії приймається на основі оцінки клінічного стану хворого та лабораторних показників, в першу чергу, рівню кортизолу в сироватці крові. Пацієнти з доопераційною адrenalовою недостатністю, як правило, продовжують прийом стероїдів до першого контрольного огляду. У переважній ж більшості хворих стероїди відміняються в перші післяопераційні дні.

Передопераційна оцінка тиреоїдної панелі необхідна, в першу чергу, для виявлення вираженого гіпотиреоїдизму перед операцією. З вказаною метою достатньо визначити рівні вільного тироксину (FT4) і ТТГ. Визначення тільки ТТГ у пацієнта з гіпопітуїтаризмом неінформативне, оскільки при цьому синдромі він може бути пониженим, нормальним і навіть

підвищеним. Було показано, що у пацієнтів з гіпопітуїтаризмом може вироблятися біологічно неактивний ТТГ, який визначається імунологічними дослідженнями. Як правило, при вторинному гіпопітуїтаризмі, у пацієнтів визначається низький рівень FT4 при нормальному або зниженому рівні ТТГ. Якщо наявність гіпотиреоїдизму доведена, то замісну терапію рекомендують починати безпосередньо перед операцією [38, 59]. За даними останніх повідомлень, дозування L-тироксину слід проводити в залежності від маси тіла (1,6 мкг на кілограм ваги тіла) з прагненням до досягнення показників FT4, близьких до верхніх [213]. Ми визначали необхідну дозу L-тироксину саме за такою схемою. Слід відмітити, що тільки в поодиноких випадках, а саме у 3 хворих, хірургічне втручання було відкладене нами через необхідність компенсації недостатності щитовидної залози. У переважної більшості хворих замісна терапія тиреоїдними гормонами була призначена в післяопераційному періоді.

Нецукровий діабет є менш типовим для аденом гіпофіза, і, частіше, обумовлений неаденомними ураженнями ділянки турецького сідла [217]. Тому, синдром нецукрового діабету, виявлений перед операцією, повинен схилити до думки про краніофарингіому, гліому, запальний процес, метастаз та інше [217]. При збиранні анамнезу ми з'ясовували наявність надмірного сечовиділення, спраги, особливо, бажання пити холодні рідини. Ознакою нецукрового діабету є виділення пацієнтом великих об'ємів, більше ніж 3 літри за день, неконцентрованої сечі. Золотим стандартом вважається тест утримування від прийому води. Однак, підвищена спрага і наявність поліурії з низькою щільністю сечі, з ніктурією (кожні 1–2 години), є достатніми для встановлення діагнозу без проведення будь-яких провокаційних тестів. В передопераційному періоді часто достатньо забезпечити пацієнта необхідною кількістю води та проводити постійний моніторинг водного балансу організму, при субкомпенсованому нецукровому діабеті [59]. Якщо вираженість синдрому більша і пацієнт повинен прокидатися неодноразово впродовж ночі, спостерігається наростання гіпернатріємії, медикаментозна

терапія вважається обов'язковою [59]. В подібних випадках необхідні невідкладні заходи щодо компенсації стану пацієнта, а саме — призначення синтетичних аналогів антидіуретичного гормону. Його можна призначати підшкірно в дозі 1–2 мг, ендоназально — 10 мг у вигляді крапель чи спрею, або в вигляді таблеток в дозі 10–20 мг. Кількість введень препарату на добу визначалася індивідуально, але в більшості випадків достатнім був 1–2 прийоми на день. Якщо хворий приймав антидіуретичний гормон до операції, він приймав його і в день втручання. Також препарат можна вводити і під час операції, що дозволяє контролювати водно-сольовий баланс організму. У всіх випадках лікування гіпопітуїтарний порушень проводилося препаратом «Мінірін» у формі спрею або таблеток.

Оцінка функціонального стану гіпофіза у пацієнтів з ВАГ, безумовно, надзвичайно важлива. Однак, не слід забувати, що хірургічну тактику, в першу чергу, визначає неврологічна симптоматика, її вираженість і темпи прогресування. Тому, у пацієнтів з катастрофічно наростаючим неврологічним дефіцитом хірургічне втручання проводилось незалежно від функціонального стану гіпофіза, щоб уникнути інвалідизації пацієнта та забезпечити кращий функціональний ефект втручання. На корекцію гормонального статусу відводилося мінімум часу і, тому, в основному, вона полягала у введенні хворому стероїдних препаратів безпосередньо перед, під час і після операції. В подібних ургентних випадках передопераційне короткочасне призначення тиреоїдних препаратів не мало сенсу, тому, підбір цієї замісної терапії відкладався на післяопераційний період.

6.3. Анестезіологічне забезпечення при оперативних втручаннях у пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза

У пацієнтів із ВАГ можуть бути застосовані будь-які сучасні схеми анестезії: тотальна внутрішньовенна анестезія на основі інфузії пропофолу та наркотичних анальгетиків, а також інгаляційна анестезія чи їх комбінування.

Більшість внутрішньовенних анестетиків знижують перфузію крові по мозковим судинам, внутрішньочерепний об'єм крові, внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) та викликають депресію церебрального метаболізму. У випадках інгаляційних анестетиків, ситуація дещо інакша, вони обумовлюють виразну депресію церебрального метаболізму, але дещо підвищують мозковий кровоток, внутрішньочерепний об'єм крові та ВЧТ. Разом з тим, у інгаляційних анестетиків останнього покоління (ізофлуран, севофлуран) подібний ефект виражений найменше та може бути легко нівельованим помірною гіпервентиляцією (гіпокапнія), так як вазоконстрикторна реакція церебральних судин на CO_2 при цьому зберігається. Щодо їх ефективності стосовно антиноцептивного захисту, то і тотальна внутрішньовенна анестезія, й інгаляційний наркоз задовольняють клінічні потреби при втручаннях у пацієнтів із ВАГ.

Анестезіологічне забезпечення при трансфеноїдальних та транскраніальних операціях мають певну специфіку, що пов'язано із потребою керування внутрішньочерепними об'ємами та ВЧТ. Так, при транскраніальному видаленні ВАГ головною метою являється забезпечення умов зниження ВЧТ, внутрішньочерепного об'єму крові та ліквора, що дозволяє полегшити доступ до базальних цистерн основи черепа, й, таким чином зменшити травматичність тракції мозкової речовини. Для цього доцільним є застосування осмодіуретиків, гіпервентиляції, болісного введення тіопенталу натрію на момент розітнення ТМО, люмбального або вентрикулярного дренажу, а також їх комбінації. Доцільності до застосування люмбального або вентрикулярного дренажів, у нашій практиці, не було. Дієвим виявилось застосування гострої гіпервентиляції із поєднаним внутрішньовенним введенням тіопенталу натрію, що використовувалось у випадках напруження ТМО виявленого після краніотомії. При трансфеноїдальних втручаннях потреба у ефективному керуванні внутрішньочерепними об'ємами навіть більша ніж при транскраніальних операціях. При цьому, в залежності від певної інтраопераційної ситуації,

направленість зрушень ВЧТ може бути різнонаправленим, як його підвищення, так і зниження. На відміну від транскраніальних втручань, при трансфеноїдальних операціях у хворих із ВАГ епізодично виникала потреба у підвищенні ВЧТ та збільшення внутрішньочерепних об'ємів. Це було обумовлено необхідністю низведення в операційну рану супраселлярної частини і капсули ВАГ, з метою полегшення їх видалення та підвищення радикальності втручань. Така мета досягалась простим переводом параметрів штучної вентиляції легень на субнормальні значення (на 35–40% нижче потрібних об'ємів хвилинної вентиляції).

Всі хірургічні втручання у досліджуваній групі, незалежно від хірургічного доступу (трансфеноїдальний чи транскраніальний), проводились із інтубацією трахеї пацієнтів, під загальною анестезією, із комбінуванням інфузійних та інгаляційних анестетиків, при застосуванні штучної вентиляції легень на апараті Drögger (Німеччина). Інтубація трахеї проводилась за стандартною методою, після внутрішньовенного введення анестетика та міорелаксантів. У переважній більшості хворих процедура проходила без складностей. Проте у 6 із 10 пацієнтів, які мали клінічні ознаки акромегалії, інтубація потребувала залучення бронхоскопу, що було обумовлено вираженим збільшенням нижньої щелепи, макрогლოსією, виразним розростанням сполучнотканинних структур носоглотки та гортані, а також неможливістю розгинання шиї через гормонально індуковані зміни сполучнотканинних та кісткових структур шийного відділу хребта.

У нашій практиці рутинно загальна анестезія при хірургічних втручаннях у пацієнтів із ВАГ виконувалася за загальноприйнятими методиками комбінованої анестезії:

- премедикація: феназепам 0,0005 напередодні операції; атропін 0,1% із дозуванням 0,01 мг/кг, димедрол 1% 1 мл, промедол 2% 1 мл (внутрішньом'язово) — за 30 хвилин до подачі хворого в операційну;

- індукція анестезії: сібазон 10 мг, фентаніл 0,1 мг (внутрішньовенно), тіопентал натрію 7 мг/кг (внутрішньовенно), міорелаксація досягалася введенням ардуану, дитиліну;

- підтримка анестезії впродовж операції забезпечувалась застосуванням севофлюрану (МАК 0,7–1,0) з аналгезією за рахунок фракційного введення фентанілу (0,005%) з дозуванням в залежності від етапу оперативного втручання.

З метою попередження нудоти та блювоти у післяопераційному періоді пацієнтам вводилися: осетрон 4 мг внутрішньовенно за 10 хв до індукції, інтраопераційно дексаметазон 8 мг внутрішньовенно та осетрон 4 мг за 30 хв до екстубації. Післяопераційне знеболення проводилось застосуванням дексалгіну у дозі 50 мг внутрішньовенно через 8 год. Обсяг моніторингу: електрокардіографія, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, пульсоксиметрія. Не спостерігалось жодного випадку блювоти, але двоє пацієнтів відмічали скарги на нудоту в післяопераційному періоді.

6.4. Транссфеноїдальні трансназальні хірургічні втручання

Незважаючи на те, що трансфеноїдальний хірургічний підхід використовується для видалення новоутворень селярної ділянки впродовж десятиліть, його техніка постійно змінюється в бік забезпечення найліпшого огляду хірургічного поля та зниження травматичності. Мікрохірургія та ендоскопічна хірургія поступово витіснили травматичні трансфеноїдальні втручання, що проводилися із сублабіального підходу. І сама трансназальна техніка пережила суттєву еволюцію: так, перші трансназальні втручання проводилися із пересіченням шкірної частини перетинки носа, потім вони були замінені однобічними підходами, що виконувались із резекцією кісткової перетинки носа. В наш час, більшість хворих на аденому гіпофіза, в тому числі й пацієнти з ВАГ, оперуються із застосуванням ендоназального трансфеноїдального хірургічного підходу. В своїй практиці ми

користуємося парасептальним підходом до клиноподібної пазухи, який не потребує резекції носової перетинки.

Всі трансфеноїдальні втручання проводились під внутрішньовенним наркозом із штучною вентиляцією легень. Положення хворого на столі: лежачи на спині з дещо розігнутою головою. Розташування членів операційної бригади: хірург знаходиться за маківкою голови пацієнта по середній лінії, асистент — ліворуч, а операційна медсестра — по праву руку оператора. Розташування приладів: стійка мікроскопа розташована праворуч від операційного столу, дуга електронно-оптичного перетворювача в горизонтальному положенні під підголовником пацієнта (доцільність застосування С-арки було вкрай рідкісним, тому її встановлення проводилось в ході операції лише за потреби), апарат штучної вентиляції легень, апарат електрокоагуляції, аспіратор та інша апаратура знаходяться біля ніг пацієнта. Підготовка слизової носа: перед проведенням втручання в обидва носові ходи пацієнта закапувалась суміш розчинів антисептика та судинно-звужуючого засобу.

Нами виділено наступні етапи операції: 1) огляд обох носових ходів; 2) гідропрепарування слизової перетинки носа; 3) розріз слизової перетинки носа; 4) резекція гребеня клиноподібної кістки; 5) огляд порожнини пазухи основної кістки; 6) трепанація dna турецького сідла; 7) розтин ТМО; 8) видалення аденоми; 9) гемостаз; 10) пластика dna турецького сідла; 11) відновлення слизового покриву порожнини носа. Слід зазначити, що в нашій практиці, вже починаючи з першого етапу операції, ми користувались мікроскопом Carl Zeiss Pentero (рис. 6.4.1) та Carl Zeiss Sensera (рис. 6.4.2) (Німеччина).



Рис. 6.4.1. Мікроскоп Carl Zeiss Pentero



Рис. 6.4.2. Мікроскоп Carl Zeiss Sensera

1) При огляді носових ходів з'ясовували стан слизової, наявність хоанальних поліпів, викривлення носової перетинки, наявність кісткових розростань перетинки носа. В разі виявлення хоанальних поліпів, які заважали проведенню хірургічного підходу, останні видалялися. При значних викривленнях перетинки носа проводилася операція септопластики, та, за необхідності, видалялися септальні кісткові шипи.

2) Проведення гідропрепарування задніх відділів мукози носової перетинки розчином місцевого анестетика (0,5% розчин лідокаїну) з адреналіном є важливим, оскільки забезпечує атравматичне розсічення слизової оболонки та її відділення від гребеня клиноподібної кістки, а також зменшує кровоточивість судин слизової оболонки.

3) Розріз слизової оболонки на носовій перетинці проводили в місці переходу її кісткової частини в гребінь клиноподібної кістки (рис. 6.4.3).

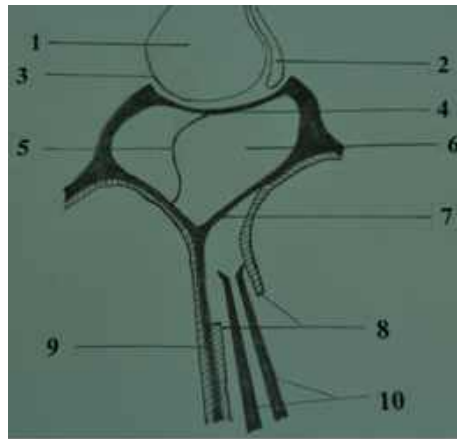


Рис. 6.4.3. Схематичне зображення розрізу слизової оболонки: 1 — аденома гіпофіза; 2 — компримований гіпофіз; 3 — псевдокапсула аденоми; 4 — дно турецького сідла; 5 — перетинка основної пазухи; 6 — порожнина основної пазухи; 7 — передня стінка основної пазухи; 8 — розсічена та відсепарована слизова носової перетинки; 9 — носова перетинка; 10 — бранші носового ретрактора.

Після цього перетинка носа відламувалася від місця фіксації до гребеня і зміщувалася латерально таким чином, щоб в центрі операційного поля залишався гребінь пазухи клиноподібної кістки (рис. 6.4.4).

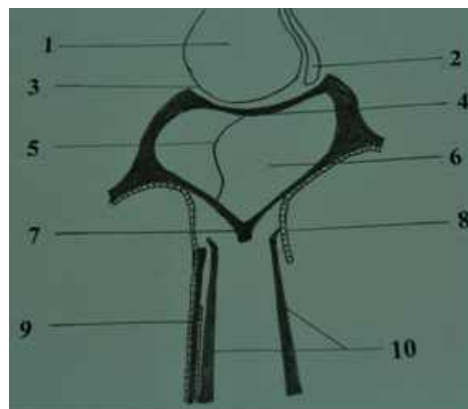


Рис. 6.4.4. Схематичне зображення доступу до гребеня основної кістки: 1 — аденома гіпофіза; 2 — компримований гіпофіз; 3 — псевдокапсула аденоми; 4 — дно турецького сідла; 5 — перетинка основної пазухи; 6 — порожнина основної пазухи; 7 — гребінь сошника основної кістки; 8 — відсепарована слизова носової перетинки; 9 — відламана та зміщена носова перетинка; 10 — бранші носового ретрактора.

4) Резекція гребеня виконувалася за допомогою пістолетних кусачок типу «керісон» та оториноларінгологічних конхотомів. Важливим

моментом, на нашу думку, являється зкусування гребеня таким чином, щоб в нижньому кутку операційного поля, в проекції сошника, візуалізувались його залишки. Останні, як правило, не заважали маніпуляціям хірурга та були хорошим орієнтиром середньої лінії, що є запорукою зниження ризиків пошкодження кавернозних синусів, а відповідно й сонних артерій та окорухових нервів (рис. 6.4.5).

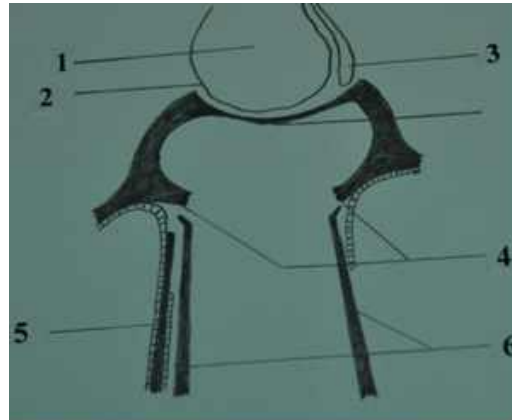


Рис. 6.4.5. Схематичне зображення резекції гребеня основної кістки: 1 — аденома гіпофіза; 2 — псевдокапсула аденоми; 3 — компримований гіпофіз; 4 — кісткові краї трепанаційного вікна в передній стінці основної пазухи; 5 — відламана та зміщена носова перетинка; 6 — бранші носового ретрактора.

5) Після видалення перетинок пазухи клиноподібної кістки, анатомія яких є досить варіабельною, виконувалася трепанація дна турецького сідла. Слід зауважити, що перетинка основної пазухи дуже рідко розташовується по середній лінії, тому в жодному разі не може бути анатомічним орієнтиром при забезпеченні хірургічного підходу до аденоми гіпофіза.

6) Зазвичай, ми прагнули виконати резекцію дна турецького сідла від одного кавернозного синуса до іншого латерально, донизу — до початку схилу, доверху — до лінії фіксації діафрагми турецького сідла: таким чином можна було забезпечити максимальну експозицію гіпофізарної ямки і її вмісту. Широка трепанація турецького сідла є важливою складовою, що

забезпечує достатній простір для маневрування мікроінструментів при роботі з тканиною пухлини та полегшує видалення її супраселярної частини.

7) Форма розрізу ТМО дна сідла була різною, але, здебільшого, ми розсікали її трьома розрізами, що сходилися в центрі, на кшталт перевернутої до хірурга літери «Y». Краї розрізу ТМО зкоагулювались, що дозволяло в подальшому уникнути їх потрапляння в аспіратор та суттєво розширювало доступ до пухлини (рис. 6.4.6).

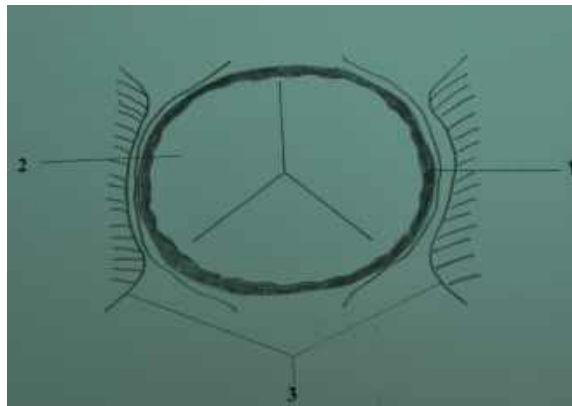


Рис. 6.4.6. Схематичне зображення розрізу ТМО дна турецького сідла: 1 — краї трепанованого дна турецького сідла; 2 — псевдокапсула аденоми із її Y-подібним розсіченням; 3 — бранші носового ретрактора.

8) Наступним етапом було ендокансулярне видалення пухлини, що виконувалось, переважно, за рахунок її аспірації та кюретажу. Видалення пухлинного вузла ми розпочинали із нижніх та бокових відділів з метою створення простору для поступового опускання супраселярної порції аденоми. При роботі з пухлиною основною метою, що ставилась нами, було її максимально повне видалення при умові уникнення ризиків ушкодження судинно-нервових структур основи черепа та мозкової речовини. Об'єм видалення розцінювався, як задовільний у випадках, коли після опускання та видалення супраселярної частини ВАГ, в операційному полі візуалізувалась діафрагма турецького сідла. Видалення супраселярної частини ВАГ є критично важливою умовою для отримання задовільного функціонального результату лікування. Адже, неповне видалення супраселярної частини

пухлини супроводжується крововиливом у її залишки, що може спричинити негативну неврологічну картину у вигляді поглиблення зорового дефіциту, різноманітних порушень свідомості, гіпоталамічних розладів, а інколи й летальних наслідків, через поширення крововиливу до зорового горбка.

При цьому, просякнення кров'ю залишків пухлини в порожнині печеристої пазухи, які технічно не можна видалити хірургічним шляхом, є безпечнішим з точки зору функціонального результату лікування пацієнтів із ВАГ.

Радикальність хірургічного втручання в великій мірі залежала від характеру росту пухлини, першочергово від її інвазії в кавернозні синуси. Проте зауважимо, що наявність подібної інвазії не вказувала на неможливість повного видалення новоутворення. Нам вдавалося видалити пухлину з кавернозного синуса повністю, в тих випадках, коли не спостерігалось її поширення латеральніше від інтракавернозної ділянки сонної артерії. Наявність “відшнурованих” інвазивних вузлів, що поширювалися інтракраніально, не тільки унеможлилювала радикальне видалення пухлини трансфеноїдальним підходом, а частіше взагалі виявлялась обґрунтуванням вибору транскраніального шляху операції. В подібних випадках, також, розглядалися можливості двохетапного хірургічного лікування пацієнтів із ВАГ.

9) Ретельний гемостаз в операційному полі забезпечувався за рахунок застосування, як системного медикаментозного впливу інфузійних гемостатиків, так і локальних гемостатичних засобів. Такі препарати, як діцинон, амінокапронова та транексанова кислота вводились пацієнту вже на етапі видалення пухлини. Слід відмітити, що кровоточивість із пухлинної тканини прогресивно знижувалась в ході її видалення та ставала малоінтенсивною по його завершенню. Неінтенсивна капілярна кровоточивість добре зупинялась локальним застосуванням 3% розчину перекису водню, гемостатичної марлі “SurgyCell” та гемостатичної губки.

10) Пластику dna турецького сідла проводили із застосуванням гемостатичної губки, жирового аутоімпланту, кісткових фрагментів перетинки носа, титанових пластинок — у різних комбінаціях.

11) Після встановлення перетинки носа в середнє положення краї розрізу слизової оболонки співставлялися, а в носові ходи вводилися мазьові турунди. Важливою складовою трансфеноїдального втручання були упередження та профілактика післяопераційних ускладнень, в першу чергу — ліквореї, а також — травмування слизової носа, ушкодження сонної артерії і окоорухових нервів, травмування гіпофіза під час втручання.

Хірургічний набір для здійснення трансфенідальних втручань включав: носові дзеркала, носові розширювачі різної довжини, набір біполярних пінцетів, скальпель, баянетні ножиці, набір диссекторів і распатерів для роботи із слизовою носа, набір пістолетних кусачок №№ 1–5 з різними кутами загину кусаючої частини, набір м'якотканинних кусачок, набір баянетних кюреток і мікродиссекторів (в нашому арсеналі їх більш ніж 30), набір зігнутих аспіраторів різної товщини і довжини, канюля для іригації операційного поля. Крім того, завжди необхідно мати гемостатичні матеріали (гемостатична губка, SurgiCell) і медичний клей.

6.4.1. Ендоскопічна асистенція при трансфеноїдальному видаленні аденом гіпофіза

Трансназальні трансфеноїдальні хірургічні втручання для лікування селярних та параселярних новоутворень, останнім часом, стали більш ніж просто елегантною альтернативою транскраніальних операцій. Високої ефективності та безпечності вказана методика отримала не лише завдяки розвитку хірургічної техніки, а й завдяки впровадженню у рутинну практику оптичного обладнання. Так, з 70-х років у арсеналі нейрохірургів з'явився мікроскоп, а у 80-х він поповнився ендоскопічним обладнанням, постійне вдосконалення якого, дозволило використовувати його, як основне при

проведенні трансфеноїдальних операцій з кінця 90-х років [62, 138, 181]. З плином часу та набуттям практичного досвіду у застосуванні обох технічних засобів, відношення практикуючих спеціалістів до вказаних приладів набуло неоднозначності: від категоричної відмови від одного з них, при хірургії аденом гіпофіза, до їх раціонального поєднання [77, 78, 181]. В своїй повсякденній практиці ми проводимо мікроскопічні трансфеноїдальні втручання з ЕА.

В даному розділі нашої роботи ми прагнули дати критичну оцінку застосуванню, як ендоскопа так і мікроскопа, а також їх комбінації при виконанні трансфеноїдальних хірургічних втручаннях у пацієнтів з ВАГ, ґрунтуючись на аналізі травматичності застосування обох методик, їх зручності для хірурга, якості огляду операційного поля, тривалості окремих етапів хірургічних втручань. Серед 45 пацієнтів із ВАГ яким проводилось хірургічне втручання первинно трансфеноїдальним шляхом, у 34 хворих операції проводились із комбінованим використанням ендоскопа та мікроскопа. Зазначимо, що хірургічні втручання із поєднанням обох методик, в нашій групі хворих, застосовано лише у пацієнтів, які були оперовані первинно. Застосовувались мікроскопи Carl Zeiss Pentero і Sensera (Німеччина) та ендоскопічне обладнання фірми Karl Storz (Німеччина) із камерами 0°, 30° та 45° огляду (рис. 6.4.1.1 та 6.4.1.2).



Рис. 6.4.1.1. Ендоскопічна стійка Karl Storz (Німеччина).



Рис. 6.4.1.2. Камери для ендоскопічної стійки Karl Storz з кутами огляду 0°, 30° та 45°.

У всіх 34 випадках розміщення пацієнта на хірургічному столі було таким, при якому його грудна клітка піднімалась до 30° від горизонтальної лінії, а голова була повернутою на 15° у бік хірурга. У 24 випадках голова пацієнта розміщувалась у підголовнику, а у 10 хворих застосовано жорстку фіксацію голови у скобі “Mayfield”, що було обумовлено застосуванням НН, мова про яку піде у наступному розділі. Хірург розташовувався лицем до обличчя пацієнта з його правого боку (рис. 6.4.1.3).



Рис. 6.4.1.3. Положення хірурга під час застосування ЕА при трансфеноїдальній операції.

Мікроскоп та асистент розташовувались по ліву руку оператора, медична сестра — по його праву руку; аспіратор, електрокоагуляція, дихальний апарат, анестезіологічна стійка та інше допоміжне спорядження розташовувались в ногах пацієнта, а монітори ендоскопічної стійки і НН (у разі її використання), за головою хворого, тобто напроти хірурга. У всіх випадках видалення пухлин проводилося через однобічний трансназальний трансфеноїдальний підхід без резекції носової перетинки.

Для порівняльної оцінки обох методик та їх комбінації, нами виділено три основних етапи хірургічного втручання: підхід до пухлини, видалення новоутворення та завершальний етап — пластика основи черепа і закриття операційного поля. На кожному з етапів застосовано, як ендоскоп, так і мікроскоп з метою оцінки їх ефективності та доцільності використання, а також визначення схеми їх оптимального комбінування. На першому етапі безперечну перевагу ми віддали мікроскопу, який забезпечував прямий та тривимірний огляд, дозволяючи проводити вказаний етап за 5–15 хвилин. Проте, на цьому ж етапі, використання ендоскопу іноді було доцільним для кращої візуалізації анатомічних утворень порожнини носа та основної пазухи. Другий етап втручання завжди виконувався із застосуванням обох методик: спочатку виконувалося максимально можливе видалення аденоми,

після чого, із застосуванням хірургічного ендоскопа видалялися залишки новоутворення, що знаходилися за межами прямого огляду мікроскопа. Саме в таких випадках ендоскоп із камерами різних кутів огляду (30° та 45°) був незамінним для безпечного, ефективного та радикального видалення вказаних порцій новоутворення. Після видалення пухлини та проведення завершального гемостазу, з метою ревізії операційного поля нами, також, застосовувався ендоскоп з камерами 30° та 45° огляду. При виконанні пластики основи черепа та закриття операційної рани мікроскоп виявився зручнішим для огляду операційного поля і маніпулювання в ній. Нами зроблено висновок, що в порівнянні з трансфеноїдальними операціями при застосуванні лише мікроскопу, втручання, у яких додатково використовувався ендоскоп, як допоміжне обладнання, не відрізнялись суттєво за часом. Втручання із застосуванням обох методик були на 10–30 хвилин тривалішими.

При огляді літератури останніх років, звертає на себе увагу зростання кількості публікацій, присвячених ендоскопічній хірургії аденом гіпофіза, в порівнянні з мікроскопічною [66, 76–78, 181]. З одного боку, це свідчить про бурхливий розвиток ендоскопічного обладнання і самої методики, а з іншого — створює хибне враження про її домінування в трансфеноїдальній нейрохірургії. Насправді ж, в значній кількості ведучих світових клінік, частіше застосовується мікроскоп, а ендоскоп використовується, як допоміжне обладнання. Ефективна ендоскопічна хірургія потребує застосування хірургічного підходу через обидва носові ходи, резекції слизової носоглотки та масивної резекції основної кістки, а також, постійної роботи двох хірургів в “чотири руки”. Для здійснення трансназального підходу із застосуванням мікроскопа, яке виконується одним хірургом, достатньо невеликого розрізу слизової перетинки носа біля гребеня клиноподібної кістки без масивної резекції слизової і кістки. Трьохмірність зображення, є безперечною перевагою мікроскопа, однак, вже на стадії практичного застосування з’являються тривимірні ендоскопи [212].

Панорамний огляд із забезпеченням візуалізації кутів операційного поля є безперечною перевагою ендоскопа, яка не завжди є необхідною при виконанні трансфеноїдальних втручань. Суттєвим недоліком ендоскопа є необхідність частого очищення його лінз від крові та слизу. Перелік зауважень та їх зустрічних заперечень можна продовжити, але все зводиться до того, що одна й інша методика можуть бути повністю автономними та високоефективними, в залежності від виконавця. Разом з тим, є кілька незаперечних переваг у застосуванні мікроскопа чи ендоскопа, з якими ми зустрілись не лише в літературних джерелах, а й переконались на власному досвіді:

- ЕА була незамінною у випадках пухлин з ретроселярним, параселярним та субфронтальним поширенням;
- при використанні ендоскопа не обов'язковим було застосування носового розширювача;
- ендоскоп забезпечував огляд «сліпих» кутів операційного поля, але лише в двомірному зображенні;
- мікроскоп забезпечував стереотаксичну візуалізацію та тривимірний огляд операційного поля без оптичних аберацій, що могли обумовити просторову дезорієнтацію та можливі технічні помилки хірурга;
- мікроскоп дозволяв оператору використовувати дві руки для хірургічних маніпуляцій;
- при застосуванні ендоскопа, як допоміжного обладнання, відпадала необхідність у асистенті.

Як свідчить наш досвід, проведення трансназальних трансфеноїдальних хірургічних втручань для видалення ВАГ з використанням хірургічного мікроскопа та ендоскопічною асистенцією, є ефективним і таким, що забезпечувало оптимальну візуалізацію операційного поля впродовж всього втручання, високу радикальність втручань при незначній травматичності, виконання операцій одним нейрохірургом, та незначну тривалість інтервенцій.

Незважаючи на те, що нейрохірургічний мікроскоп забезпечує достатній огляд операційного поля при проведенні трансфеноїдальних хірургічних втручань майже на всіх етапах операцій, все ж, застосування ендоскопічного обладнання дозволяє оптимізувати мікроскопічні хірургічні втручання. При цьому, використання ендоскопічної техніки, як допоміжної, при трансфеноїдальній хірургії ВАГ з операційним мікроскопом, суттєво не збільшує тривалість операцій. Таким чином, можна стверджувати, що поєднання хірургічного мікроскопа і ендоскопа є оптимальним для ефективного хірургічного лікування ВАГ трансфеноїдальним шляхом, що забезпечує хірургу отримання переваг та уникнення недоліків вказаних технік при їх моно застосуванні.

6.4.2. Нейронавігація при трансфеноїдальному видаленні велетенських аденом гіпофіза

Вибір оптимальної траєкторії хірургічного підходу, орієнтування в вузькій та глибокій операційній рані, контроль обсягу видалення пухлини безпосередньо під час нейрохірургічного втручання завжди були й залишаються актуальними проблемами трансфеноїдальної нейрохірургії [138, 202], особливо коли мова йдеться про пацієнтів із ВАГ. Впродовж останніх десятиліть, як вже зазначалось вище, трансфеноїдальна нейрохірургія зазнала суттєвих еволюційних змін не лише завдяки накопиченню теоретичних знань та практичного досвіду, розвитку мікрохірургічної техніки, а й за рахунок впровадження засобів інтраопераційної візуалізації. До останніх відносяться: інтраопераційний флюороскоп, світловий мікроскоп, ендоскопічне обладнання, а також одна із останніх нейрохірургічних новинок кінця ХХ ст. — НН [31, 74, 81].

Рутинне застосування нейронавігаційної системи «Brainlab Curve Dual Display» (Німеччина) для лікування пацієнтів нейрохірургічного профілю в нашій клініці розпочато з січня 2013 року, як при проведенні

транскраніальних, так і при трансфеноїдальних втручаннях, в тому числі й у пацієнтів із ВАГ. Враховуючи актуальність і новизну методики, а також здобуття власного досвіду, наступний розділ нашої роботи присвячено аспектам практичного застосування нейронавігаційного обладнання при трансфеноїдальних хірургічних втручаннях у пацієнтів із ВАГ.

Нейронавігаційне обладнання застосовано у 12 пацієнтів із ВАГ, що були оперовані трансфеноїдальним шляхом. У всіх випадках проведено трансназальний парасептальний трансфеноїдальний хірургічний підхід. Операції виконувались під хірургічним мікроскопом та, в переважній більшості випадків, із застосуванням ендоскопічного обладнання. Серед оперованих пацієнтів із застосуванням НН, первинно втручання виконано у 10 (83,3%) хворих, повторно операції з приводу рецидиву аденоми проведено у 2 (16,7%) випадках. У всіх 12 пацієнтів застосовано жорстку фіксацію голови у скобі Mayfield, при підйомі грудної клітки на 30° та повороті голови пацієнта на 15° у бік хірурга. Розташування медичного персоналу та обладнання було ідентичним тому, що описано в попередньому розділі. У жодному з 12 проведених трансфеноїдальних хірургічних втручань із застосуванням НН не виникло потреби у застосуванні флюороскопа інтраопераційно. У ході операцій не спостерігалось затруднень із визначенням середньої лінії основи черепа та кута хірургічної атаки. Досягнуто задовільного орієнтування в операційному полі та візуалізації судинно-нервових структур параселярної ділянки.

Система інтраопераційної НН Brainlab Curve Dual Display — це цифрова платформа планування та навігації, яка розроблена для візуального контролю нейрохірургічних втручань, застосовувалась нами на початковому й основному етапах трансфеноїдальних операцій у пацієнтів із ВАГ (рис. 6.4.2.1).



Рис. 6.4.2.1. Система інтраопераційної нейронавігації «Brainlab Curve Dual Display».

Базисним принципом НН є віртуальне співставлення відцифрованих нейрорадіологічних даних та реальних анатомічних структур, котре забезпечує тримірну орієнтацію в рані, опосередковану графічно-анатомічним співставленням в режимі реального часу. Curve — це бездротова система, яка керується завдяки сенсорному екрану та складається з наступних компонентів:

- Система оптичного контролю — це стійка з камерою, що випромінює та вловлює інфрачервоні імпульси, а також відбиваючі інфрачервоне випромінювання маркери, які розміщуються на системі жорсткої фіксації та інструментах;
- Комп'ютерний блок — цифровий елемент, що забезпечує інтеграцію компонентів системи та роботу програмного «софту»;
- Сенсорні монітори — забезпечують візуальне відображення навігації та підтримують функцію сенсорного керування системою, забезпечуючи взаємодію користувача з програмним забезпеченням.

Першочерговою умовою вдалого застосування НН є, виконане з дотриманням певних умов, нейрорадіологічне дослідження. Система Curve Dual дозволяє застосовувати для планування та навігації, як дані МСКТ, так і МРТ, а за рахунок наявності двох моніторів, і їх одночасного поєднання. Вимоги до томографічного дослідження прості, але принципові: тонкий зріз

— не більше 1 мм; візуалізація обличчя — починається від верхньої губи з захопленням кінчика носа та надбрівних дуг. Використання контрастних міток не є обов'язковим, як в інших системах, а лише дозволяє досягти більш точної реєстрації пацієнта при складному просторовому положенні голови хворого (обличчя донизу) або у випадках потреби контролю точності реєстрації об'єкта. Відмова від міток обумовлена наявністю змоги застосування інфрачервоної указки (рис. 6.4.2.2) при реєстрації положення голови пацієнта при стандартних укладках хворого (як то у випадках її застосування при проведенні трансназальних трансфеноїдальних втручань).



Рис. 6.4.2.2. Інфрачервона указка для реєстрації пацієнта.

Другою принциповою умовою застосування НН є жорстка фіксація голови в скобі до якої нерухомо кріпляться відбиваючі маркери-матриці, що вказують на просторове положення пацієнта. Ми застосовуємо систему жорсткої фіксації «Mayfield», яка не використовується рутинно при трансназальних втручаннях, а лише у випадках потреби використання НН.

Після завантаження даних МРТ та/або МСКТ пацієнта до системного блоку та фіксації голови пацієнта, проводилася реєстрація просторового положення голови хворого та його співставлення з графічними даними. Реєстрація виконувалася користувачем системи завдяки застосуванню інфрачервоної указки, шляхом проведення інфрачервоного променя по параорбітальних ділянках, надбрівних дугах, перенісся та крилах носа (рис. 6.4.2.3).



Рис. 6.4.2.3. Реєстрація пацієнта інфрачервоною указкою.

Правильність реєстрації перевірялася навігаційною указкою шляхом встановлення її кінчика на нерухомі анатомічні структури: глабела, ключові скулові точки, зовнішні слухові проходи або на контрастні мітки, за умови їх використання (рис. 6.4.2.4 та 6.4.2.5). Співставлення положення голови хворого з графічними даними система виконує самостійно та автоматично у ході реєстрації.



Рис. 6.4.2.4. Перевірка реєстрації навігаційною указкою.

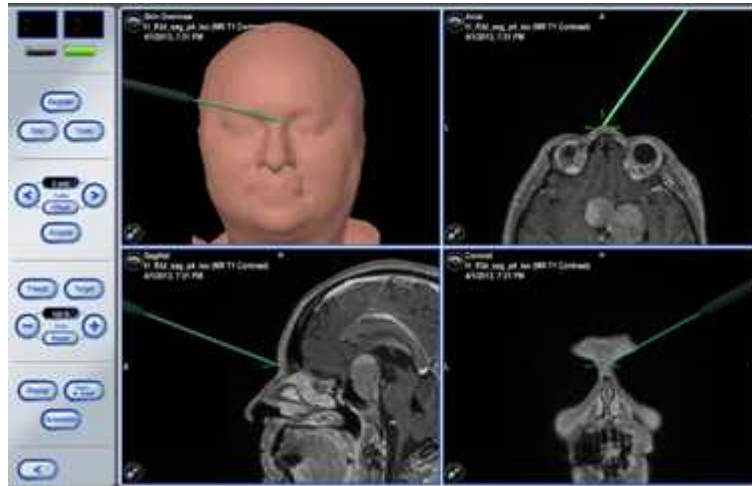


Рис. 6.4.2.5. Перевірка реєстрації по нерухомих анатомічних орієнтирах.

У нашій практиці, при хірургії ВАГ, враховуючи складність їх топографо-анатомічних характеристик, ми застосовували НН із використанням даних МСКТ та МРТ одночасно, маючи вичерпну інтраопераційну інформацію про кісткові та м'якотканинні анатомічні структури, що набувало особливої актуальності, через відсутність звичних анатомічних орієнтирів, при повторних трансфеноїдальних втручаннях.

При застосуванні системи Brainlab Curve, окрім стандартної навігаційної указки, ми мали змогу одночасної реєстрації до 4-х інструментів, котрі стають видимі на екрані системи в режимі реального часу (рис. 6.4.2.6). Як правило ми реєструємо 3–4 інструменти, а саме: звичайний хірургічний аспіратор, аспіратор із вигнутим ріжучим кінчиком (рис. 6.4.2.7), подовжену вигнуту кюретку (рис. 6.4.2.8) та ендоскопічний високошвидкісний бор (у разі його необхідності).



Рис. 6.4.2.6. Калібрувальний штатив для реєстрації інструментів під НН.



Рис. 6.4.2.7. Реєстраційні мітки НН на хірургічному аспіраторі із вигнутим ріжучим кінчиком.

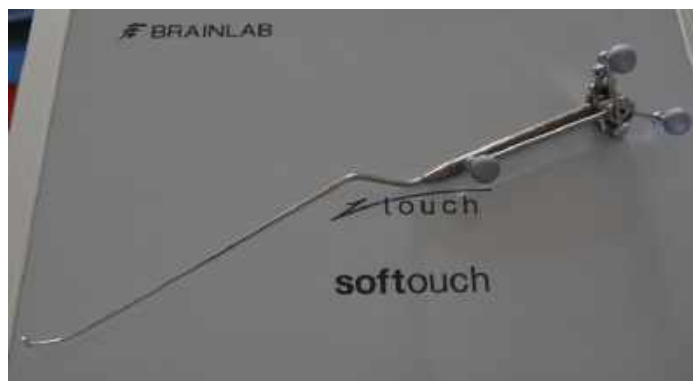


Рис. 6.4.2.8. Реєстраційні мітки НН на подовженій хірургічній кюретці.

Уникнення вітальних ризиків для пацієнта, мінімізація хірургічної травми та зниження ризиків ушкодження судинно-нервових структур основи черепа являються першочерговими при виконанні будь-якого

краніобазального нейрохірургічного втручання [81, 138]. Особливо актуальними ці завдання є у пацієнтів із ВАГ, враховуючи складну базальну локалізацію та топографо-анатомічне співвідношення вказаної групи новоутворень із структурами основи черепа. Обмежена можливість орієнтування під час операції, через недостатність видимих орієнтирів у вузькому хірургічному полі, особливо, при залученні анатомічних структур до пухлинного процесу, була і залишається однією з найбільших проблем при проведенні трансфеноїдальних операцій [74, 81, 138]. На даний час, безрамкова локалізація новоутворення, на основі графічно-анатомічної концепції, що застосовується у системі НН, є однією з найбільш перспективних методик інтраопераційної нейровізуалізації. У нашій практиці, при проведенні трансфеноїдальних втручань у пацієнтів з ВАГ, ми прийшли до певних висновків, що підтверджуються й повідомленнями у публікаціях інших авторів [31, 193, 211]. А саме: нейронавігаційна система полегшує нейрохірургічне планування трансфеноїдальних втручань, зменшує травматичність операцій і, загалом, поліпшує післяопераційні результати. НН забезпечує точне визначення топографо-анатомічних співвідношень новоутворення до кісток основи черепа та судинно-нервових структур параселярної ділянки. Забезпечує достатньо точне орієнтування у вузькому та глибокому операційному полі, а також чітке визначення середньої лінії та кута хірургічної атаки, що особливо актуально при трансфеноїдальних втручаннях (рис. 6.4.2.9 та 6.4.2.10).

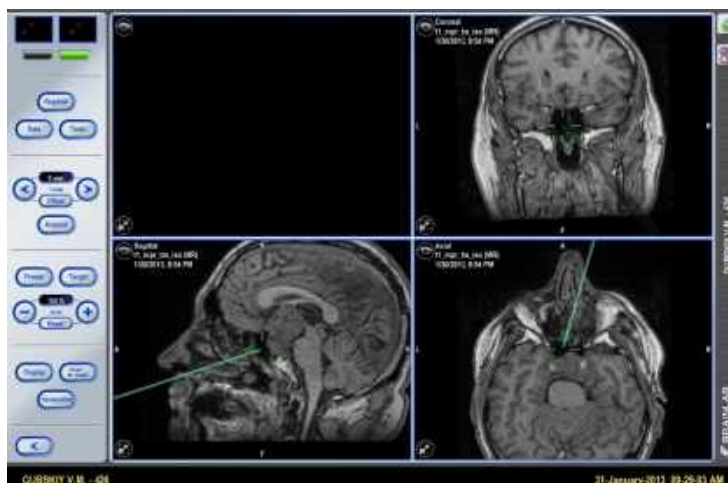


Рис. 6.4.2.9. Визначення середньої лінії та кута хірургічної атаки при підході до ВАГ.

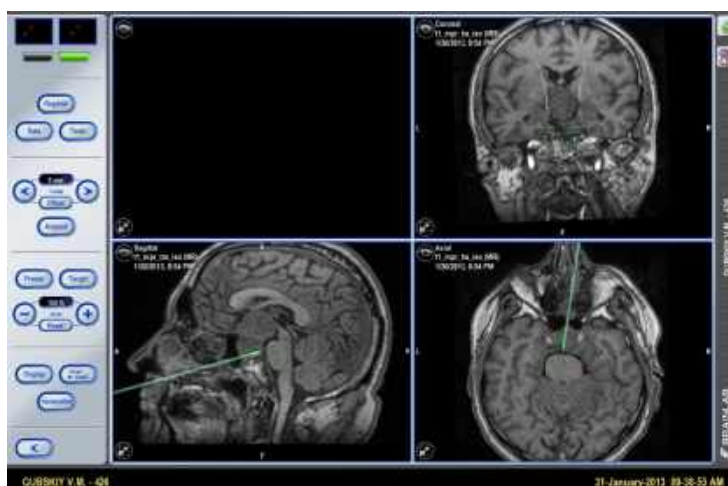


Рис. 6.4.2.10. Орієнтування у операційному полі та опосередкований контроль об'єму видалення ВАГ.

Окрім цього, графічна візуалізація інструментів при роботі у рані сприяє проведенню більш радикальних втручань. Об'єм інформації, що отримується при застосуванні НН, в кінцевому результаті, зменшує кількість хірургічних ускладнень та поліпшує функціональні результати проведеного лікування [81, 138, 202, 211].

Разом з тим, при застосуванні НН нами виявлені й певні недоліки. Оскільки, візуальну точність графічної інформації система забезпечує при роботі з фіксованими об'єктами, то, безумовно, жорстка фіксація є однією із ключових умов при застосуванні НН. При рутинних трансфеноїдальних втручаннях, коли застосування НН не планується, ми уникаємо використання

жорсткої фіксації голови. Більш суттєвим недоліком НН була неможливість адаптації до умов, що постійно змінюються в операційному полі під час видалення аденоми гіпофіза, а саме — зміщення інтракраніальної частки пухлини, по відношенню до оточуючих анатомічних структур, в процесі видалення пухлини. Тому, ми вважаємо, що НН система є малоприсадоною для контролю радикальності видалення супраселярної частки ВАГ. Проте, візуально-навігаційне співставлення, що являє собою сукупність графічних даних НН і візуальних даних із мікроскопа та ендоскопа, забезпечує хірурга достатньою інформацією для контролю радикальності видалення ВАГ, а також орієнтування в операційній рані.

Зважаючи на наш досвід у застосуванні НН ми прийшли до наступних практичних висновків: застосування НН на початкових етапах операції дозволяє чітко визначити траєкторію та кут атаки при плануванні та проведенні хірургічного підходу до ВАГ. Графічні дані із системи НН, при орієнтуванні у операційному полі під час видалення ВАГ, надають вичерпну інформацію про положення інструментів у рані й анатомічне співвідношення пухлини до кісткових та судинно-нервових структур. Інформація, отримана хірургом при використанні НН, в кінцевому результаті, зменшує кількість хірургічних ускладнень та поліпшує функціональні результати проведеного лікування.

НН не пристосована для адаптації графічних даних до динамічних змін, які мають місце в операційному полі при видаленні подвижних часток ВАГ. При застосуванні НН відпадає необхідність у використанні інтраопераційного флюороскопічного контролю, що зменшує променеве навантаження на персонал та пацієнта. Незважаючи на технічний прогрес та розвиток засобів нейровізуалізації, все ж, досвід хірурга та постійне вдосконалення практичних навиків залишаються одним із визначальних критеріїв безпечного та ефективного лікування пацієнтів із ВАГ.

6.5. Транскраніальні хірургічні втручання у пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза

6.5.1. Субфронтальний підхід

Субфронтальна краніотомія при видаленні ВАГ, серед наших спостережень, застосована у 2-х пацієнтів, аденоми яких, у максимальному діаметральному розмірі сягнули 41 мм, були досить добре відмежованими від мозкової речовини, за даними МРТ, та мали інфра-супра-антеселярне поширення. Показами до застосування субфронтального підходу, у обох вказаних хворих, було антеселярне поширення аденоми і наявність відшнурованого вузла пухлини біля одного з зорових нервів (Рис. 6.5.1.1.). Видалення останнього через ніс було технічно не можливе, навіть при застосуванні ендоскопа, а ризики крововиливу в нього та погіршення зорової функції, у післяопераційному періоді, було більш ніж імовірним.

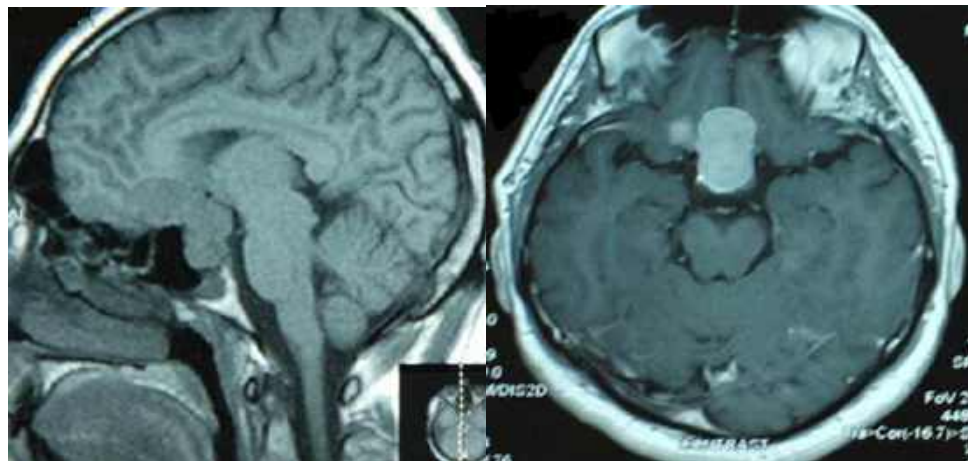


Рис. 6.5.1.1. Спостереження №3. Хворий С-ук, (історія хвороби №578/2). Доопераційна МРТ у пацієнта оперованого субфронтальним підходом.

При проведенні субфронтальної краніотомії пацієнт розміщувався на спині із центральним положенням голови та її фіксацією у скобі. При цьому, шия хворого розгиналась до 15° у горизонтальній площині, що забезпечувало відходження лобної долі мозку від основи черепа під дією гравітаційних сил

та без потреби у додатковій тракції хірургічним ретрактором, шпатель останнього слугував більше для захисту речовини мозку від травмування інструментами на етапі видалення пухлини. У обох випадках ми застосували розріз по контуру брови, котрий розпочинався з її медіального кута та закінчувався на латеральному (Рис. 6.5.1.2.).



Рис. 6.5.1.2. Розмітка на шкірі при розрізі по брові.

При цьому краї рани розводились тупими гачками. Подібний розріз шкіри є досить атравматичним та косметичним, добре підходить для пацієнтів із вираженою довгою бровою та задовільною еластичністю шкіри (частіше застосовується у чоловіків). Ми проводили розріз апоневрозу та окістя окремо, що дозволяло, в подальшому, за потреби, використати окістя для пластики ТМО або герметизації лобної пазухи. Розріз окістя розпочинали з ключової точки, спрямовували доверху на 2–3 см вздовж лінії кріплення скроневого м'яза, плавно, у вигляді дуги, проводили по верхньому краю операційної рани у проекції лобної кістки та закінчували на верхньому краю орбіти медіально, у точці віддаленій від серединної лінії на 0,5–1 см. Окістя відділялось від кістки разом з нервово-судинним пучком, що проходить у надорбітальній вирізці (або каналі), відверталась та фіксувалась до попередньо сформованого шкірно-апоневротичного клаптя (Рис. 6.5.1.3.).

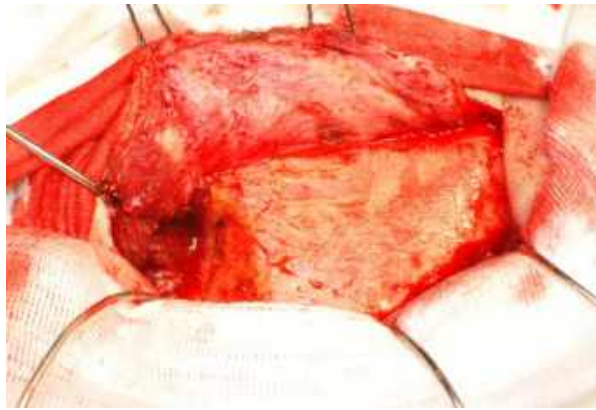


Рис. 6.5.1.3. Формування шкірно-апоневротичного клаптя.

Трепанация виконувалась з одного трефінаційного отвору сформованого у ключовій точці. Кістковому розрізу надавалась форма трапеції, що має закруглені кути й висоту близько 2,5 см, загалом розміри краніотомії становили 2,5×3 см. Ми намагалися не лишати кістковий бортик на основі ПЧЯ, у разі потреби проводилось базальне спилування кістки високошвидкісним бором, що забезпечувало задовільний об'єм та комфорт маніпуляцій під час видалення пухлини, а відповідно й меншу травматизацію лобної частки головного мозку.

У пацієнтів із значними розмірами лобної пазухи, при виконанні субфронтального підходу, доводилося вдаватися до її відкриття. На нашу думку проводити остаточну герметизацію пазухи доцільно до розітнення ТМО, не вдаючись до тимчасової герметизації, з метою попередження запальних ускладнень. Ми проводили відділення слизової оболонки від кісткових стінок та заворачання її у глибину пазухи. Далі, кількаразово, з профілактичною метою, обробляли пазуху та операційне поле антисептиком. Після цього проводилось тампонування лобної пазухи гемостатичною губкою, поверх якої вкладалось окістя на живлячій ніжці. Як правило, подібної герметизації пазухи виявлялося достатньо для попередження інфекційних ускладнень та назальної ліквореї у післяопераційному періоді. Обов'язковим було видалення залишків слизової оболонки на вільному кістковому клапті для попередження мукоцеле.

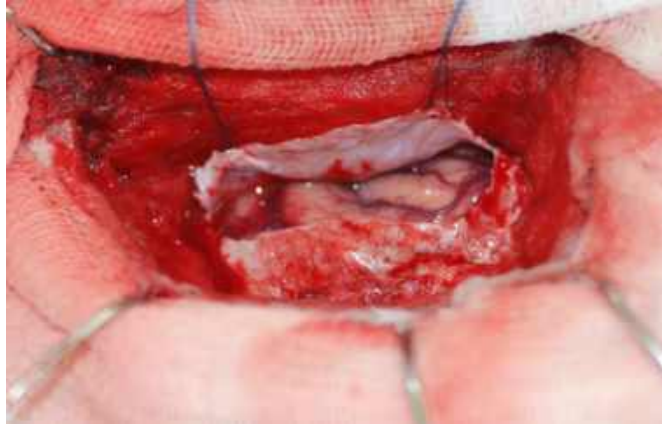


Рис. 6.5.1.4. Розріз ТМО після виконаної краніотомії.

ТМО розтинали лінійно біля основи кісткового вікна у напрямку від медіального до латерального кута (Рис. 6.5.1.4.). Такого розрізу достатньо для встановлення ретрактора на базальну поверхню лобової долі та досягнення тракції мозку комфортної для параселярних маніпуляцій. До встановлення ретрактора проводилась аспірація ліквору із базальних цистерн та одностороннє виділення нюхового нерва з метою надання останньому мобільності, що попереджало його інтраопераційне пошкодження. Нюховий нерв був анатомічним орієнтиром, що в подальшому виводив нас на гомолатеральний зоровий нерв, оптико-хіазмальну цистерну та, відповідно, на саму аденому гіпофіза. Після аспірації ліквору та релаксації мозкової речовини ми встановлювали мозковий ретрактор на рівні краю великого крила основної кістки, який лише притримував та захищав мозок.

При огляді оптико-хіазмальної цистерни, арахноїдальна оболонка, що покривала зорові нерви, хіазму та пухлину була дещо потовщеною, мутною і мала множинні перетяжки. Ми проводили її розсічення, якого було б достатньо для введення в тканину аденоми кюреток та аспілятора. Після розсічення псевдокапсули аденоми в її порожнину почергово вводились різних розмірів та з різними кутами згину мікрокюретки і хірургічний аспіратор та проводилась декомпресія в пухлині за рахунок поступового видалення її центральної частини. Паренхіматозна кровотеча з

новоутворення, в переважній більшості випадків, була контрольованою та поступово зменшувалась по ходу видалення пухлини. Видалення центральної частини аденоми забезпечувало створення простору, в який починала опускатись її супраселярна частина. Ми прагнули досягти повного ендокapsулярного видалення пухлини. Після цього, в порожнину новоутворення вкладалась кровозупинна марля “SurgiCell” для проміжного гемостазу. Далі, визначався ступінь адгезії пухлини до мозкових структур та її поширення в кавернозні синуси. За рахунок мікродисекції та поступового висічення псевдокапсули проводилось відділення та видалення пухлини із супра- та параселярних просторів. Ми прагнули досягти повного відділення аденоми від оптико-хіазмального комплексу, судин Велізієвого кола та медіальних стінок кавернозних синусів, якщо характеристики пухлини дозволяли досягти цього без пошкодження останніх (Рис. 6.5.1.5.). У випадках, коли пухлина інвазувала в кавернозні синуси, або псевдокапсула аденоми була впаяна в мозкові та судинні структури, а її видалення супроводжувалось високим ризиком пошкодження останніх, головною метою хірургії була декомпресія зорових нервів та хіазми. Після видалення інтракраніальної частини новоутворення ми проводили розсічення діафрагми турецького сідла по середній лінії у міжхіазмальному просторі та, за допомогою зігнутих під різними кутами кюреток і аспіратора, видаляли інфраселярну частину новоутворення. Видалення пухлини закінчувалось ретельним гемостазом, переважно за рахунок гемостатичної марлі “SurgyCell Fibrillar” та коагуляції дрібних капілярів низькотоковою діатермією. Часто, в інфраселярний простір занурювалась гемостатична губка не лише для зупинки кровотечі, а й з метою пластики діафрагми турецького сідла.



Рис. 6.5.1.5. Спостереження №3. Хворий С-ук, (історія хвороби №578/2). Контрольна МРТ після проведеного хірургічного лікування.

На етапі закриття операційної рани на ТМО накладали безперервний шов, кістку фіксували у 2–3 точках. Апоневроз ушивали інвертованими вузлами, а шкіру, при її розрізі по бровній дузі, не зашивали взагалі, обмежившись якісним ушиванням апоневроза.

6.5.2. Лобово-латеральний підхід

Лобово-латеральна краніотомія застосована нами у 4 пацієнтів із ВАГ оперованих краніальним шляхом. Даний хірургічний підхід, на відміну від субфронтального, дозволяє досягнути більшої релаксації мозкової речовини за рахунок розкриття Сільвієвої цистерни, й відповідно отримати більш широкий доступ під різними кутами до оптико-хіазмальної ділянки та супраселярної частини ВАГ. Показами до застосування фронто-латеральної краніотомії у нашій практиці були: анте-супраселярне поширення аденоми із багатовузловим характером її росту, із поширенням новоутворення до рівня дна III-го шлуночка, його деформацією та піальною інвазією у мозкову тканину зорового горба (Рис. 6.5.2.1.).

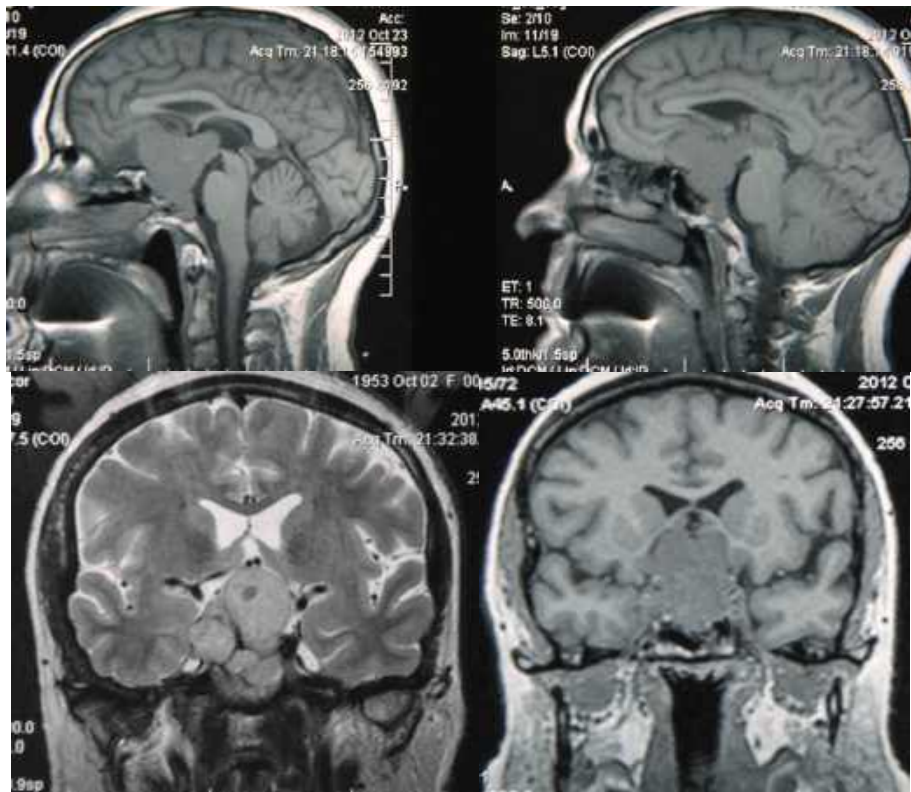


Рис. 6.5.2.1. Спостереження №66. Хвора О-ук, (історія хвороби №4269/2). Доопераційна МРТ у хворі оперованої із застосуванням лобово-латеральної краніотомії.



Рис. 6.5.2.2. Спостереження №66. Хвора О-ук, (історія хвороби №4269/2). МСКТ після проведеного хірургічного втручання.

Положення пацієнта на операційному столі було на спині з фіксованою головою у скобі з розміщенням голови вище рівня серця. Голова ротвана у контралатеральний бік на 30°. Розріз шкіри проводився на 1 см за лінією

росту волосся та мав дугоподібну форму, розпочинався на 1,5 см вище кореня виличного відростка на скроневій кістці та не доходив до середньої лінії на 1,5–2 см. Після розрізу проводилась фіксація його переднього краю тупими гачками, на протилежний же край накладались кровозупинні кліпси. Виконувалось формування цілісного шкірно-апоневротичного клаптя, який відділявся від кістки діатермією та відводився допереду. Тракція останнього виконувалась доки не було візуалізовано верхній кістковий край орбіти та передню частину виличної дуги. Після цього проводився розріз скроневого м'язу у двох напрямках: по лінії його кріплення та по основі скуловидного відростку, м'яз зміщувався дозад таким чином, щоб було візуалізовано птеріон. Кісткове вікно формувалось із одного тріфінанційного отвору, який накладався на лінії кріплення скроневого м'язу та був віддалений від ключової точки на 3 см. При розрізі кістки формувалась краніотомія розмірами 3×4 см таким чином, щоб в центрі основи кісткового вікна була ключова точка. При цьому в операційному полі візуалізувався перехід ТМО з лобної на скроневу частку мозку. Після підняття кісткового клаптя в операційному полі візуалізувалась ТМО, що вкривала базальну частину лобної долі, сільвієву щілину та передню третину скроневої долі мозку. Додатково, вздовж основи черепа, проводилось спилування великого крила клиновидної кістки для досягнення більш базальної краніотомії.

Тверда оболонка розсікалась дугоподібно, з вигином у напрямку від основи черепа. Першочергово, скальпелем, виконувалось невелике розсічення обох листків ТМО, потім, в створений отвір, на лобову долю, для протекції мозкової тканини вкладалась волога стрічка. Далі, в отвір заводились оболонкові ножиці та виконувалась передня частина розсічення оболонки. Котонова стрічка переміщувалась на скроневу долю, після чого, оболонковими ножицями, завершувався розріз ТМО. Створений вільний листок оболонки підшивався до м'якотканинного клаптя. Краніотомія вважалась виконаною правильно, якщо в нижньому куті операційного поля візуалізувалась Сільвієва щілина.

Наступним етапом ми проводили розсепарування Сільвієвої щілини, що є найліпшим шляхом досягнення базальних структур без травматичної тракції мозкової речовини. Сільвієва щілина розпочинається із Сільвієвої цистерни, яка є найглибшою та найпроксимальнішою її частиною, що розділяє лобову та скроневу частки мозку. Форма, об'єм та венозна анатомія Сільвієвої щілини варіабельні та індивідуальні у кожному клінічному випадку. Але, у будь якого разі, «золотим» стандартом, для кожного випадку, було збереження цілісності венозних структур та досягнення задовільного об'єму операційного поля. Розкриття павутинної оболонки Сільвієвої щілини ми розпочинали із її розрізу звичайною голкою від шприца. При цьому, на фронтальній стороні від поверхневої вени виконувався розріз павутинної оболонки, а в створений отвір, субарахноїдально, у глибину Сільвієвої щілини, звичайним шприцем з канюлею проводилась інфузія до 5 мл ізотонічного розчину. Таким чином досягалось розтягнення підпавутинних просторів та первинна дисекція судинних структур від оточуючої мозкової речовини та оболонок, що в подальшому значно полегшувало розсепарування Сільвієвої щілини й виділення її судин. Ця методика дістала назву — «субпіальне гідропрепарування», її застосування дозволяє уникнути зайвої травматизації анатомічних структур Сильвієвої щілини. Після виконання гідродисекції проводилося розсепарування щілини: для обережної та нетравматичної тракції використовувалась лише сила розведення браншів мікропінцета, без додаткових зусиль з боку хірурга, а всі арахноїдальні мембрани та трабекули гостро розсікались мікроножицями. Останні, у закритому стані, могли використовуватись, як мікродисектор. Для м'якого розтягнення та контролю венозного просочування застосовувались невеликі котонові шарики. Встановлення пінцетів ретрактора проводилось лише після повного запланованого розсепарування щілини та обов'язково лише на прикритий котоновою стрічкою мозок. Застосування ретрактора буває зайвим, адже достатньої ширини операційного поля, часто, вдається досягти дисекцією

щілини та її м'яким розтягненням котоновими шариками, які видаляються по завершенню основного етапу втручання.

Вздовж крила основної кістки забезпечувався підхід до оптико-каротидного трикутника та пухлини. Після візуалізації гомолатерального зорового нерва та супракліноїдної частини ВСА розпочинався етап видалення пухлини (Рис. 6.5.2.2.). В цілому, останнє проводилось за стандартною методикою, яка була описана в попередньому підрозділі. Закінчувалась операція ретельним гемостазом та ушиванням тканин.

6.5.3. Птеріональний підхід

Показами до видалення ВАГ із птеріонального хірургічного підходу був багатовузловий інвазивний характер росту аденом із формуванням вузла в скроневої частці мозку, інвазією порожнини кавернозного синуса та поширенням пухлини у супра- і ретроселярному напрямку (Рис. 6.5.3.1.). Подібні характеристики ВАГ виявлено нами у 9 (47,4%) із 19 пацієнтів оперованих транскраніальним шляхом.

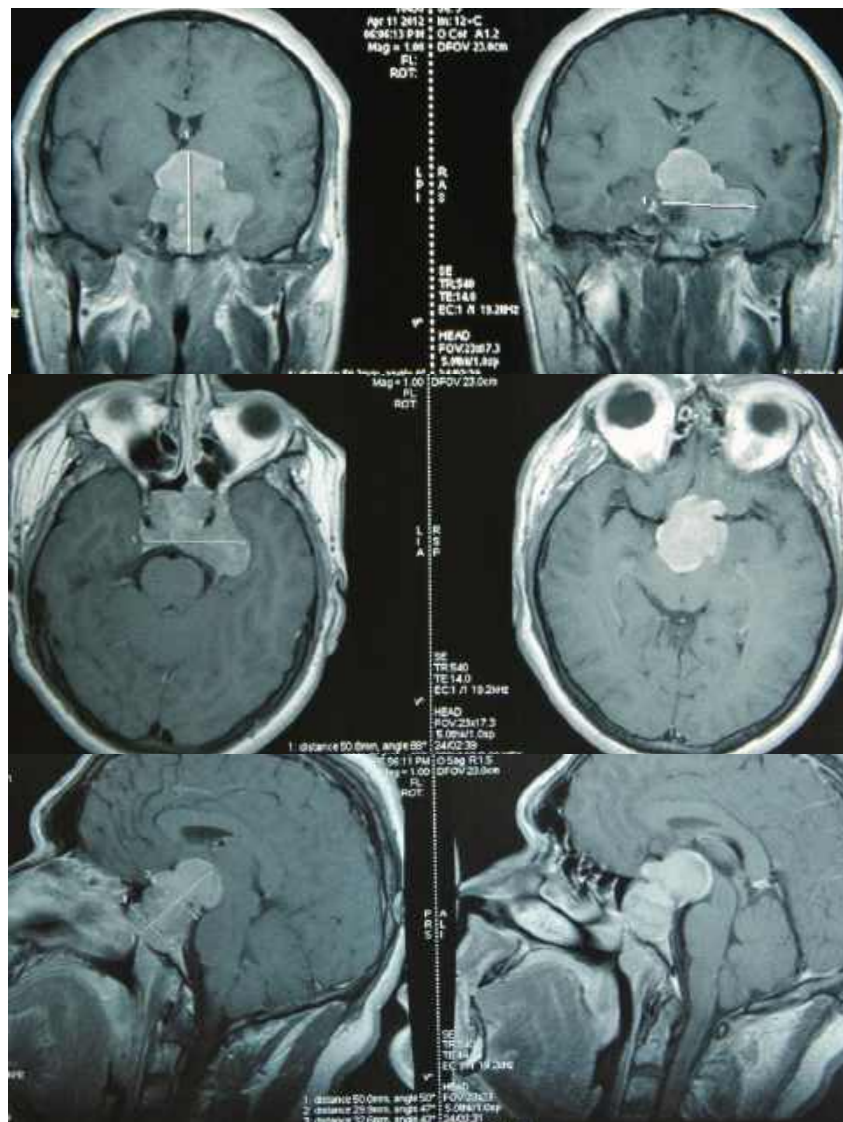


Рис. 6.5.3.1. Спостереження №53. Хворий Є-ов, (історія хвороби №1625/2). Доопераційна МРТ у випадку застосування птеріональної краніотомії.

Положення пацієнта було на спині, з ротацією голови на 45° у протилежний розрізу бік, з легким розгинанням шиї та вкладанням валика під гомолатеральне плече. Розріз розпочинали від верхнього краю виличної дуги, на рівні козелка вушної раковини, відступивши від останнього на 1 см допереду. Шкірний розріз проводили паралельно лінії росту волосся із відступом від останньої на 1–2 см, не доходячи до середньої лінії на 1–2 см. Розріз м'яких тканин виконували пошарово, в першу чергу розсікали шкіру, підшкірну клітковину та апоневроз, а вже потім надкістницю та скроневий м'яз. Таке розділення м'якотканинного клаптя забезпечувало більшу

мобільність його шарів, що спрямоване на досягнення базальності доступу. Відсепаровування шкірно-апоневротичного клаптя виконувалось ножицями та тупфером, переважно проводилась «тупа» препаровка тканин у межах шару пухкої сполучної тканини між апоневрозом та скроневою фасцією. Відділення шкіри й апоневроза над скронеvim м'язом проводилось до виявлення жирової тканини під скроневою фасцією. По краю жирового валика виконували дугоподібний розріз поверхневої фасції м'яза. Після, підтримуючи фасцію з жировою тканиною пінцетом, за допомогою тупфера проводилось її відділення від м'язу. Цей нескладний прийом давав змогу попередити пошкодження лобової гілки лицевого нерва, що проходить у жировій тканині між поверхневою та середньою скронеvими фасціями. Далі, формування шкірно-апоневротичного клаптя продовжували до ключової точки, але вже з скроневою фасцією. М'яз розрізали дугоподібно по верхньому краю фіксації, відступивши від останнього на 0,5 см для створення своєрідної манжети. Наявність цієї м'язової манжети на кістці дає змогу відновити анатомічну та функціональну цілісність скроневого м'яза на етапі закриття операційного поля. В передньо-нижньому куті, відразу над ключовою точкою, дугоподібний розріз м'яза спрямовували дозад лiнійним розрізом паралельно виличній дузі. Відсепарований м'язовий клапоть виводиться із операційного поля шляхом фіксації гачками у напрямку назад й донизу.

При формуванні кісткового клаптя трєфінаційний отвір виконували по задньому краю майбутнього кісткового вікна, у лусковій частині скроневої кістки, по лінії прикріплення скроневого м'яза віддаленій від ключової точки до 4 см. Через сформований отвір проводиться відсепаровування твердої оболонки від кістки. За необхідності додатково формували трєфінаційний отвір в ключовій точці та в подальшому краніотомом проводилось сполучення отворів таким чином, щоб розміри кісткового вікна становили 4×3,5 см. Для задовільного доступу до базальних цистерн проводилась резекції птеріона високошвидкісним бором. Якщо кісткове вікно сформоване

правильно, то в операційному полі візуалізується ТМО, що вкриває скроневу та лобну частки головного мозку та легко розпізнається проекція Сільвієвої щілини. Розсічення ТМО виконували дугоподібно, спрямовуючи від лобової частки до основи скроневої.

За аналогічною методикою, що описана в попередньому підрозділі, проводилась дисекція Сільвієвої щілини з метою аспірації ліквору із базальних цистерн та релаксації мозкової речовини. В більшості випадків, у даної категорії пацієнтів із ВАГ, ми намагалися виявити проекцію пухлинного вузла який вдавався в скроневу частку головного мозку та розпочати видалення пухлини з нього. Інколи для його досягнення проводилась кортикальна резекція мозкової речовини по траєкторії найбільш наближеній до нього. Видалення його центральної частини суттєво полегшувало подальший підхід до решти новоутворення в оптико-каротидній та оптико-хіазмальній ділянках. В цілому методика видалення пухлини була подібною з висвітленою у попередніх підрозділах (Рис. 6.5.3.2.).

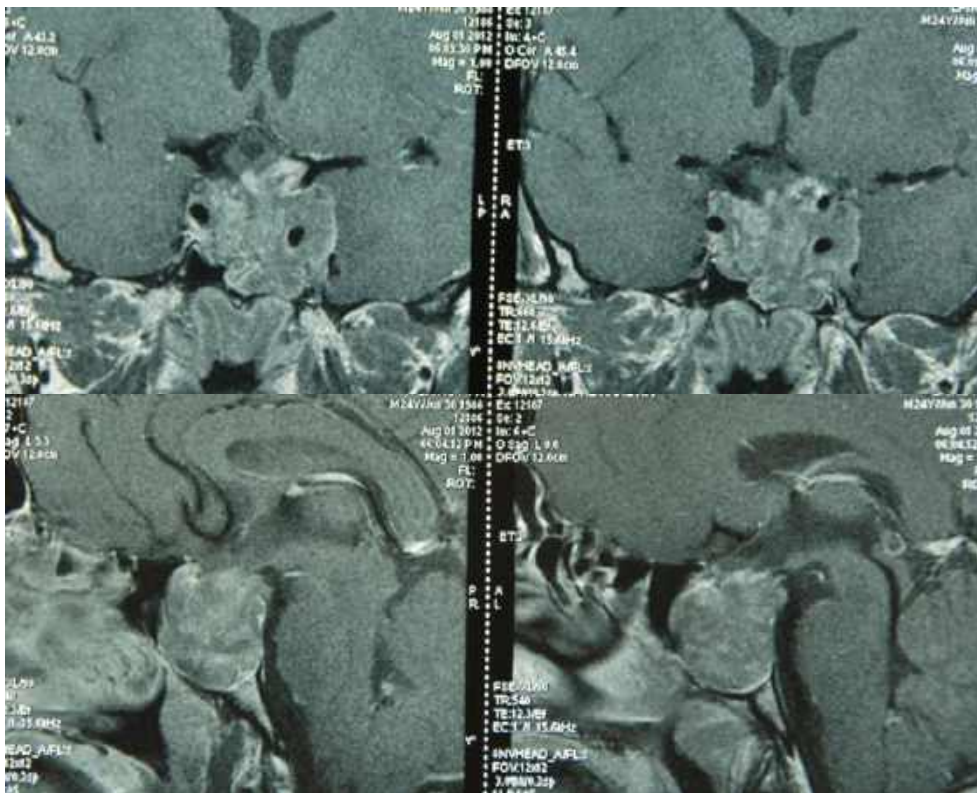


Рис. 6.5.3.2. Спостереження №53. Хворий Є-ов, (історія хвороби №1625/2). МРТ після проведеного хірургічного втручання.

6.5.4. Біфронтальний міжпівкульний підхід

Біфронтальну краніотомію застосовано у 2 (10,5%) із 19 оперованих транскраніально пацієнтів. У обох випадках пухлини характеризувались найбільшими діаметральними розмірами у наших спостереженнях та сягали 76 мм та 89 мм. Проте, показами до застосування саме цього хірургічного шляху були не скільки розміри пухлин, як їх виразне поширення у супра-антеселярному напрямку між півкулями мозку з формуванням інвазивних вузлів у його лобових частках, III-му та бічних шлуночках головного мозку, розміри яких становили не менше половини від загальних розмірів ВАГ (Рис. 6.5.4.1.). Подібні характеристики новоутворень розцінено нами як такі, що унеможлилювали їх ефективне видалення будь-яким іншим хірургічним шляхом.

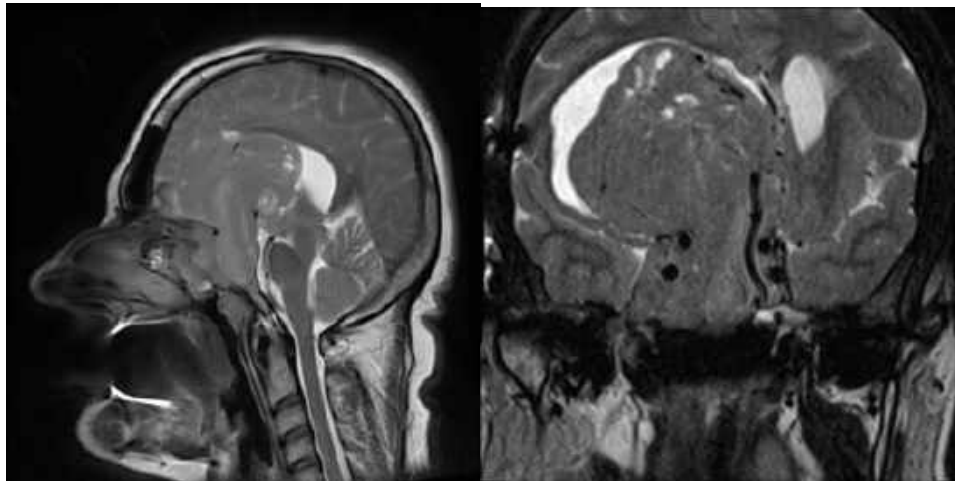


Рис. 6.5.4.1. Спостереження №72. Хвора III-та, (історія хвороби №309/2). Доопераційна МРТ у хворі оперованої із застосуванням біфронтальної краніотомії.

Методика біфронтальної краніотомії була стандартною, проводилась краніотомом із формуванням двох трєфінаційних отворів: по верхньому краю над ВСС та по нижньому краю над лобною пазухою. Вже на етапі формуванні шкірно-апоневротичного клаптя, ми створювали широкий васкуляризований клапот з окістя, що в подальшому застосовували для герметизації лобової пазухи. При виконанні підходу, враховуючи компресію та набряк мозкової речовини, обумовлені пухлиною, ми прагнули створити

широке кісткове вікно, не менше ніж 8×7 см. Це суттєво підвищувало мобільність мозкової тканини, завдяки чому зменшувалась хірургічна травма лобних часток і венозних колекторів при розсепаруванні міжпівкульної щілини та на етапі видалення ВАГ. Після візуалізації пухлини в міжпівкульній щілині, проводили розсічення її капсули та виконували внутрішню декомпресію, після чого, інструменти заводились в латеральному напрямку до вузлів у лобових частках мозку та проводилось їх видалення. Після ендокapsулярного видалення ми, за рахунок мікродисекції, проводили видалення капсули ВАГ у ділянках де це було технічно можливим. Так, як у обох випадках новоутворення були масивними й характеризувались інвазивним ростом із інвазією обох печеристих пазух, мова не могла йти про повне видалення ВАГ (Рис. 6.5.4.2.). Тому, видалення пухлин було частковим ендокapsулярним, а капсулу ми видаляли лише за відсутності її адгезії з мозком. Частина капсули, що не відділялась від мозку, залишалась з метою зниження хірургічних ризиків та досягнення задовільного клінічного стану хворих у післяопераційному періоді.

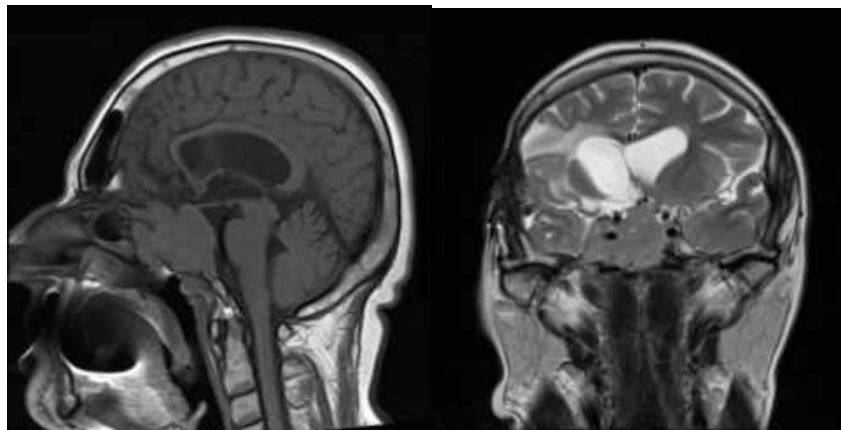


Рис. 6.5.4.2. Спостереження №72. Хвора Ш-та, (історія хвороби №309/2). Контрольна МРТ після проведеного лікування.

6.5.5. Транскортикальний трансвентрикулярний підхід

Показом до вибору даного хірургічного коридору, при видаленні ВАГ, була наявність оклюзійної гідроцефалії внаслідок їх поширення в один чи обидва бічні шлуночки головного мозку при інвазивному багатовузловому

характері росту пухлин (Рис. 6.5.5.1.). Даний підхід було застосовано у 2 клінічних випадках.

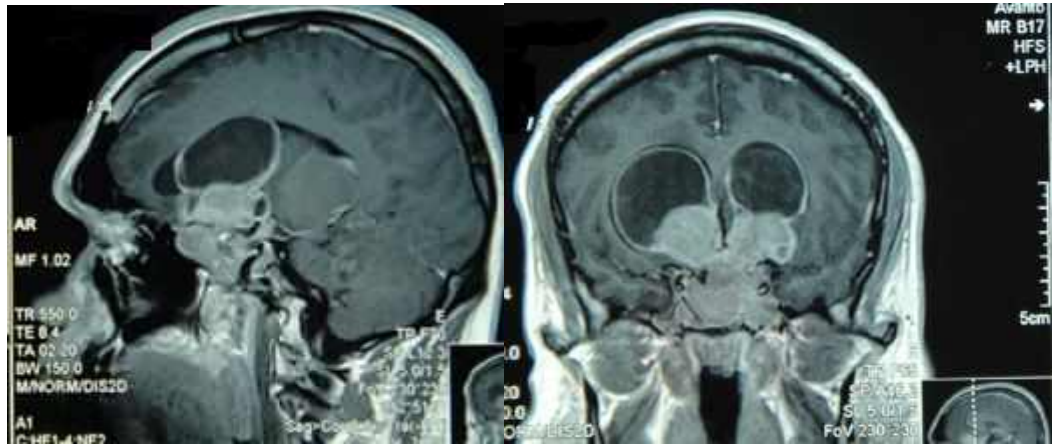


Рис. 6.5.5.1. Спостереження №31. Хворий В-ес, (історія хвороби №2719/2). Доопераційна МРТ у хворого оперованого трансвентрикулярним підходом.

Пацієнт на столі розміщувався на спині із центральним положенням голови та зігнутою допереду шиєю, так, щоб між підборіддям та грудиною вміщувалось 2 пальці. Розрізу шкіри та м'яких тканин надавалась дугоподібна форма у проекції над точкою Кохера. Кісткове вікно над останньою формувалось краніотомом загальним розміром до 4×4 см. У лобовій частці мозку проводилась резекція кори до 2 см у діаметрі, що спрямовувалась до переднього рогу бокового шлуночка. Після формування каналу від точки Кохера, ми могли візуалізувати порожнину бокового шлуночка, в якій було виявлено тканину ВАГ, що відмежовувалась від мозку за рахунок псевдокапсули. Після розсічення останньої, методика видалення ВАГ, в обох із спостережень, особливо нічим не відрізнялась. Видалення новоутворення проводилось за рахунок, переважно, аспірації та застосування кюреток. При видаленні означених пухлин, ми не прагнули виявити межу між їх тканиною та мозком, через їх інвазивний характер росту. З цієї ж причини, в обох випадках, ми не змогли досягти радикального видалення ВАГ (Рис. 6.5.5.2.). Видалення розцінено, як ендокapsулярне часткове в межах від 70%.

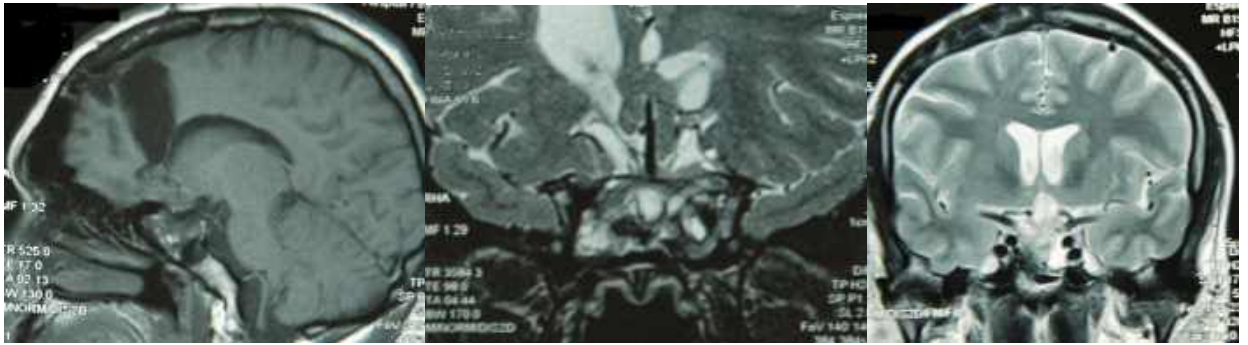


Рис. 6.5.5.2. Спостереження №31. Хворий В-ес, (історія хвороби №2719/2). Контрольна МРТ після проведеного лікування.

6.6. Двохетапне хірургічне лікування пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза

Серед ВАГ виділяється група пухлин, видалення яких є вкрай ризикованим при застосуванні стандартних, як трансфеноїдального, так і транскраніальних хірургічних підходів. Їх топографо-анатомічні особливості, доброякісна гістоструктура, залежність результату лікування та прогнозу захворювання від об'єму видалення, спонукають до вибору нестандартних схем оперативного лікування. До вищезначеної групи ми віднесли ВАГ, яким, при суттєвому суб- та інтракраніальному поширенні, була притаманна багатовузлова інтракраніальна інвазія, особливо, в пара- та ретроселярному напрямках. Саме в таких випадках, з метою забезпечення хорошого функціонального результату хірургічного лікування та уникнення фатальних ускладнень, доцільне застосування комбінації хірургічних підходів. В літературних повідомленнях почерговість та часовий проміжок застосування трансфеноїдального та транскраніального підходів дискутується вже не одне десятиліття. Багато авторів схиляються до первинного застосування субкраніального шляху видалення ВАГ [62, 181, 188, 196], вказуючи на те, що досить часто трансфеноїдальне втручання видається більш ефективним ніж планується на доопераційному етапі, що в подальшому виключає доцільність проведення другого хірургічного етапу. Разом з тим, не менше з них висловлюються за проведення краніального втручання, як першого етапу, мотивуючи таку хірургічну комбінацію, більшою безпекою для життя

пацієнта [13, 14, 26, 40, 223]. Загалом, повідомлення про двохетапне лікування ВАГ базуються на невеликому клінічному матеріалі.

Наш досвід двохетапної хірургії ВАГ склав 9 клінічних спостережень у яких модель лікування включала комбінування трансфеноїдального і транскраніального підходів. У всіх хворих, за даними МРТ, визначалась багатовузлова інвазія ВАГ у головний мозок. Пацієнти, яким планувалося двохетапне видалення, були віднесені до груп D і E, за класифікацією Wilson [223], тобто такі, що мали асиметричне інтракраніальне поширення анте-, супра-, ретро- і параселярно (група D), або мали суттєве параселярне інтрадуральне поширення (група E). Для означених пацієнтів спроба видалення пухлини тільки трансфеноїдальним підходом була надто ризикованою, через можливі фатальні ускладнення, а проведення лише транскраніального втручання не забезпечувало б очікуваного клінічного результату та достатньої радикальності видалення пухлини.

У 4 пацієнтів, першим етапом лікування обрано краніальне втручання, що забезпечило декомпресію зорових нервів та мозкових структур, і відповідно, суттєвий регрес симптомів або стабілізацію стану хворих, за рахунок часткового видалення супраселярної порції пухлини. Критерієм для вибору першим транскраніального підходу при видаленні ВАГ, в нашій роботі, слугували наявність «відшнурованих» пухлинних вузлів інтракраніально та, спричинена пухлиною, оклюзійна гідроцефалія. Слід зазначити, що обираючи вид транскраніального хірургічного підходу, ми опирались на анатомо-топографічні характеристики ВАГ, отримані при аналізі томограм, аналогічно тому, що описано нами у попередніх підрозділах. Всіх вказаних пацієнтів було попереджено про можливість проведення другого, трансфеноїдального, етапу лікування через 3–4 місяці від первинного втручання, після оцінки даних контрольних МРТ. На основі власного досвіду, а також даних літературних джерел [14, 62], ми вважаємо, що такий міжопераційний проміжок є оптимальним, оскільки за цей час встигає сформуватись рубцевий бар'єр. Останній забезпечує відмежування

інтракраніального простору від залишків пухлини в турецькому сідлі та інфраселлярно, що є важливим в плані зниження ризику ліквореї після другого етапу хірургічного лікування. Крім того, проведення контрольної післяопераційної МРТ не доцільно раніше ніж через 3 місяці після первинного втручання. Лише за її даними можна отримати об'єктивну інформацію про резидуальну тканину ВАГ, що необхідно для планування другого оперативного етапу. У всіх 4 випадках було проведено запланований другий трансфеноїдальний етап лікування.

У 5 пацієнтів першим етапом було проведено трансфеноїдальне часткове видалення ВАГ. При цьому, лише в одному випадку результат первинного втручання можна розцінити, як задовільний. Лише в одного хворого первинне часткове трансназальне видалення ВАГ обумовило суттєвий регрес загально мозкової с-ки та стабілізацію зорових порушень при тому, що об'єм видаленої пухлини розцінено в межах 50%. В подальшому через 4 місяці за даними МРТ у пацієнта верифіковано опускання супраселлярної порції ВАГ, яка була недоступною при первинному втручанні. У зв'язку з цим пацієнту, другим етапом, проведено її довидалення із застосуванням, повторно, трансфеноїдального шляху. Приводимо виписку з історії хвороби пацієнта із ВАГ оперованого у 2 етапи із застосуванням трансфеноїдального доступу:

Спостереження №41. Хворий К-ик, 28 років (історія хвороби №4438/2, 1098/2) госпіталізований до стаціонару із скаргами на виразний інтенсивний головний біль, звуження полів зору, зміну поведінкових устоїв (зі слів родичів), загальну слабкість. Хворим себе вважає з 2006 року, коли вперше почав відмічати появу зорових порушень та їх прогресування. Із анамнезу: пацієнт оперований 3-чі з приводу аденоми гіпофіза за останні п'ять років в інших лікувальних закладах. Різке погіршення стану та розвиток вищевказаних скарг відмічено впродовж останнього місяця до госпіталізації. В ході обстежень виявлено ознаки продовженого росту аденоми гіпофіза. При поступленні в клініку стан пацієнта розцінено, як тяжкий. При клінічній

оцінці стану виявлено ознаки декомпенсованого гіпопітуїтаризму. В неврологічному статусі: свідомість порушено за типом приглушення, за ШКГ 14 балів, відмічається дезорієнтація у просторі та часі, спостерігається виразна загально мозкова симптоматика із ознаками психо-органічного синдрому. Із вогнищевої симптоматики: хіазмальний синдром із двостороннім зниженням гостроти зору та бітемпоральною геміанопсією. Менінгіальної симптоматики не виявлено. Аналіз крові на вміст гормонів до операції: ТТГ — 0,24 $\mu\text{IU/ml}$; fT3 — 1,14 pg/ml ; fT4 — 0,63 ng/ml ; Кортизол — 2,2 $\mu\text{g/dl}$; ПРЛ — 8,8 ng/ml . МРТ доопераційна натив (до першого етапу лікування): МР картина додаткового об'ємного утвору в селярній ділянці з поширенням в основну пазуху, обидві печеристі пазухи та переважно супраселярно до дна третього шлуночка включно, виражена компресія хіазми, по контуру прилежить до судин вілізієвого кола. Сигнал на T2 гіперінтенсивний, на T1 слабо гіпоінтенсивний. Структура дещо гетерогенна. Розмір 5,6x2,5x3,6 см. Ознаки гідроцефалії за рахунок бічних шлуночків (вірогідно часткова оклюзія на рівні міжшлуночкових отворів) (Рис. 6.6.1.).

Огляд офтальмолога: Vis. OD=0,2; OS=0,6. Очне дно — диски зорових нервів бліді, контури не чіткі. Вени розширені, із ознаками повнокрів'я. Застійні явища на очному дні.

Операція: трансфеноїдальне ендокансулярне часткове видалення аденоми гіпофіза.

Гістологічний діагноз — хромофобна аденома гіпофіза. Післяопераційний період протікав без ускладнень. Відмічено регрес загально мозкової симптоматики та позитивна динаміка у прояві хіазмального синдрому. Призначено замісну гормональну терапію з приводу гіпопітуїтарного синдрому. Враховуючи частковий об'єм видалення пухлини пацієнту заплановано розгляд питання, що до другого етапу видалення ВАГ у термін від 3 до 6 місяців після операції.

Повторно пацієнт звернувся до клініки через 4 місяці після першого етапу лікування. При поступленні скарги на: періодичний неінтенсивний

головний біль, звуження полів зору та зниження його гостроти, загальну слабкість. При поступленні в клініку стан пацієнта розцінено, як відносно задовільний. При клінічній оцінці стану виявлено ознаки субкомпенсованого гіпопітуїтаризму. В неврологічному статусі: свідомість не порушено, за ШКГ 15 балів. Із вогнищевої симптоматики: хіазмальний синдром, бітемпоральна геміанопсія. Менінгіальної симптоматики не виявляється. Аналіз крові на вміст гормонів до операції: ТТГ — 0,89 $\mu\text{IU/ml}$; fT3 — 2,34 pg/ml ; fT4 — 0,93 ng/ml ; Кортизол — 8,8 $\mu\text{g/dl}$; ПРЛ — 6,4 ng/ml .

МРТ доопераційна натив (до другого етапу лікування): у порівнянні з попереднім обстеженням до оперативного втручання — парціальне трансфеноїдальне видалення — наразі розмір пухлини становить 3,2x2,5x2,1 см (близько 50%) (Рис. 6.6.2.).

Огляд офтальмолога: Vis. OD=0,4; OS=0,8. Очне дно — диски зорових нервів звичайного кольору, контури чіткі. Вени не розширені, застійних явищ на очному дні не виявлено (позитивна динаміка).

Операція: трансфеноїдальне ендокapsулярне повне видалення аденоми гіпофіза. Гістологічний діагноз — хромофобна аденома гіпофіза.

Післяопераційний період протікав без ускладнень. Відмічено позитивну динаміку у вигляді регресу хіазмального синдрому: повний регрес бітемпоральної геміанопсії, наростання гостроти зору на праве око Vis. OD=0,6; OS=0,8. Пацієнту відкореговано замісну терапію з приводу гіпопітуїтарного синдрому.

При подальшому спостереженні за пацієнтом не відмічається рецидиву ВАГ. МРТ (контроль після 2 етапів хірургічного лікування) — стан після повторного оперативного втручання (трансфеноїдально), неопластичної тканини в зоні інтересу не виявлено — тотальне видалення пухлини; спостерігається жирова тканина в інфраселлярній області (Рис. 6.6.3.).

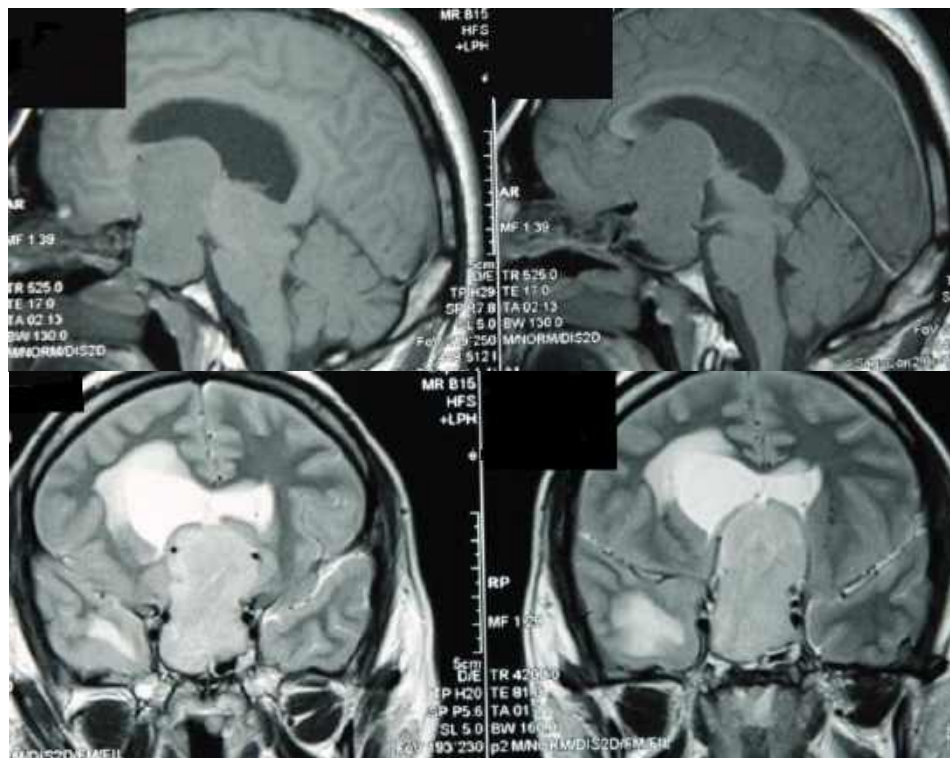


Рис. 6.6.1. Спостереження №41. Хворий К-ик, (історія хвороби №4438/2). Доопераційна первинна МРТ у хворого оперованого із застосуванням трансфеноїдального підходу в 2 етапи.

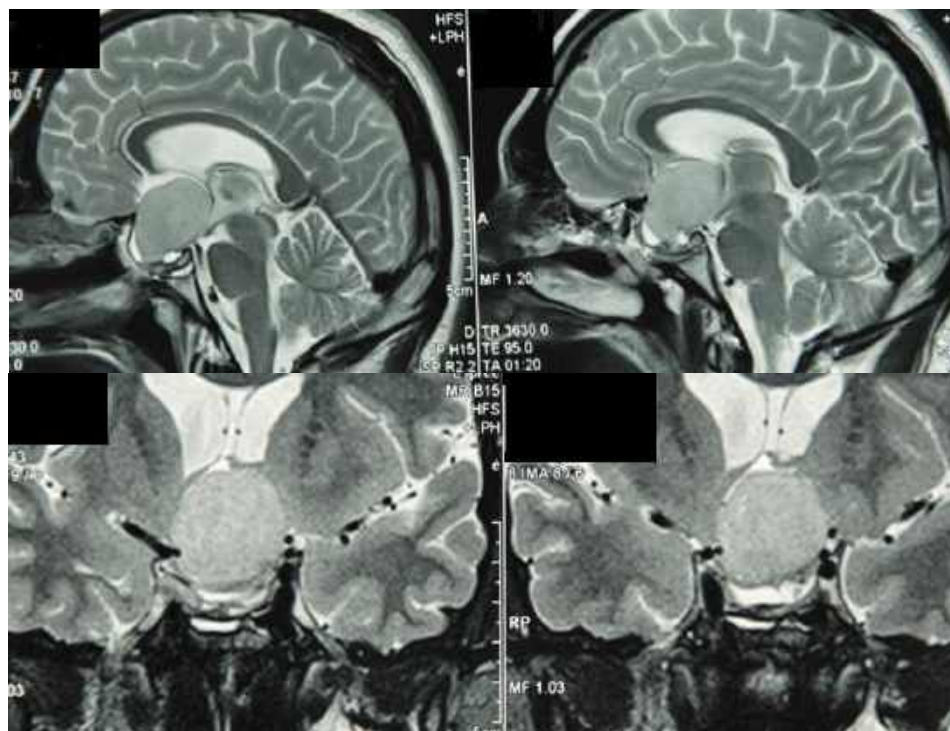


Рис. 6.6.2. Спостереження №41. Хворий К-ик, (історія хвороби №4438/2; 1098/2). Доопераційна контрольна МРТ у хворого оперованого із застосуванням трансфеноїдального підходу в 2 етапи перед проведенням другої операції.

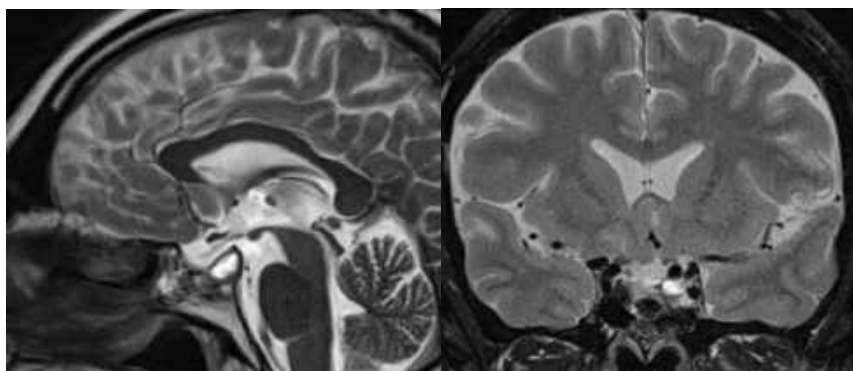


Рис. 6.6.3. Спостереження №41. Хворий К-ик, (історія хвороби №4438/2; 1098/2). Контрольна МРТ в післяопераційному періоді у хворого оперованого із застосуванням трансфеноїдального підходу в 2 етапи.

У решти 4 пацієнтів, ініціально оперованих трансфеноїдальним підходом, другим етапом хірургічного лікування, у зв'язку з недостатньою радикальністю первинної трансфеноїдальної операції, проведено транскраніальні втручання. При цьому, у двох пацієнтів, по ходу трансфеноїдального етапу, нами було виявлено досить щільні за консистенцією пухлини. Після видалення інфра- та, проекційно, ендоселярних частин означених аденом, спроби низведення їх супраселярних часток виявились неефективними, через щільність пухлин. У зв'язку з цим, в тому ж наркозі, у обох пацієнтів виконано транскраніальне видалення супраселярних часток ВАГ із застосуванням лобово-латеральної краніотомії.

Ще у двох пацієнтів трансфеноїдальний та транскраніальний етапи були розділені в часі, але міжопераційний термін склав 6 та 10 днів відповідно. Обумовлено це було тим, що в обох випадках, після первинного трансфеноїдального втручання, нами не було отримано будь-якого клінічного поліпшення, неврологічні прояви захворювання у обох пацієнтів спостерігались на доопераційному рівні, а частка невидаленої супраселярної порції пухлини, за даними томограм, залишалась значною. Тому, нами було прийнято рішення про проведення другого транскраніального етапу лікування у значно коротші терміни, ніж як зазвичай. Клінічні результати проведеного двохетапного лікування будуть наведені нижче у відповідному розділі. Приводимо виписку з історії хвороби пацієнтки із ВАГ оперованої у

2 етапи із застосуванням трансфеноїдального та транскраніального доступів із інтервалом у 10 днів:

Спостереження №52. Хвора 3-на, 51 рік (історія хвороби №1425/2, 1592/2) госпіталізована до стаціонару із скаргами на головний біль, порушення гостроти зору, звуження полів зору, порушення ходи, пам'яті, зміну характерологічних поведінкових устоїв (зі слів доньки). Хворою себе вважає тривало, головний біль та поступове погіршення зору вже відмічає близько 2-х років. В ході обстежень при проведенні МРТ голови виявлено ВАГ. При поступленні в клініку стан пацієнта розцінено, як середнього ступеня тяжкості. При клінічній оцінці стану в неврологічному статусі: свідомість не порушена, за ШКГ оцінено в 15 балів, проте відмічається порушення сконцентрованості, пам'яті, уваги. Відмічається помірна цефалгія, із вогнищевої с-ки: хіазмальний синдром, бітемпоральна геміанопсія. Спостерігається порушення самостійної ходи, некритичність. Менінгіальної симптоматики не виявляється. Аналіз крові на вміст гормонів до операції: ТТГ — 1,67 $\mu\text{IU/ml}$; fT3 — 3,9 pg/ml ; fT4 — 0,93 ng/ml ; Кортизол — 8,8 $\mu\text{g/dl}$; ПРЛ — 54,6 ng/ml . МРТ доопераційна натив (до першого етапу лікування): Додатковий об'ємний утвір неправильної гентелеподібної форми, що розташований супра- та інфраселярно, справа інвазія печеристої пазухи. Утвір гетерогенний, з кістозним компонентом в більшій частині супраселярно, умовними розмірами 4,4×3,4×2,8 см. Спостерігається інвазія нижньої стінки третього шлуночка, блок на рівні міжшлуночкових отворів (більше зліва) із розширенням бічних шлуночків (більше зліва) та перивентрикулярною резорбцією (Рис. 6.6.4.).

Огляд офтальмолога: Vis. OD=0,4; OS=0,2. Очне дно — диски зорових нервів бліді, контури не чіткі. Вени розширені, із ознаками повнокрів'я. Застійні явища на очному дні.

Операція: трансфеноїдальне ендокансулярне часткове видалення аденоми гіпофіза.

Гістологічний діагноз — хромофобна аденома гіпофіза. Післяопераційний період протікав без ускладнень. Відмічено регрес загально мозкової симптоматики та позитивна динаміка у прояві хіазмального синдрому. У задовільному стані пацієнтка виписана зі стаціонару.

Повторно пацієнтка звернулась до клініки через 10 днів, через різке погіршення стану (зі слів доньки) напередодні. При поступленні скарги на: інтенсивний головний біль, донька вказує на неадекватність у психічній поведінці, відмову від самостійної ходи, порушення контролю за функцією тазових органів. Погіршення стану розвинулось за 2 дні до повторної госпіталізації. При поступленні в клініку стан пацієнта розцінено, як тяжкий. При клінічній оцінці стану в неврологічному статусі: свідомість порушена за типом глибокого приглушення, за ШКГ оцінено в 13 балів. Відмічається виразна цефалгія, із вогнищевої с-ки: хіазмальний синдром, бітемпоральна геміанопсія. Спостерігається порушення самостійної ходи, некритичність, порушення функції тазових органів. Менінгіальної симптоматики не виявляється. Запідозрено крововилив у залишки ВАГ. При проведенні МСКТ головного мозку: Стан після оперативного втручання з приводу ендоканслярного трансфеноїдального видаленням пухлини (зберігається резидуальна тканина в області правого кавернозного синуса). Виявляється гострий крововилив в залишки пухлини супратенторіально, мають місце ознаки обструктивної гідроцефалії. Загальні розміри новоутворення відповідають попереднім: 4,4×3,4×2,8 см (Рис. 6.6.5.).

Операція: кістково-пластична трепанація черепа, транскортикальне трансвентрикулярне ендоканслярне субтотальне видалення аденоми гіпофіза. Гістологічний діагноз — хромофобна аденома гіпофіза.

Післяопераційний період протікав без ускладнень. Відмічено позитивну динаміку у вигляді повного регресу загально мозкової симптоматики, часткового регресу хіазмального синдрому: повний регрес бітемпоральної геміанопсії, наростання гостроти зору на обидва ока Vis. OD=0,8; OS=0,6.

При подальшому спостереженні за пацієнтом не відмічається рецидиву ВАГ. МРТ (контроль після 2 етапів хірургічного лікування) — стан після повторного оперативного втручання (хірургічний доступ через лівий бічний шлуночок), бічний шлуночок дещо зменшений в розмірах; непластичної тканини на момент обстеження не виявлено (Рис. 6.6.6.).

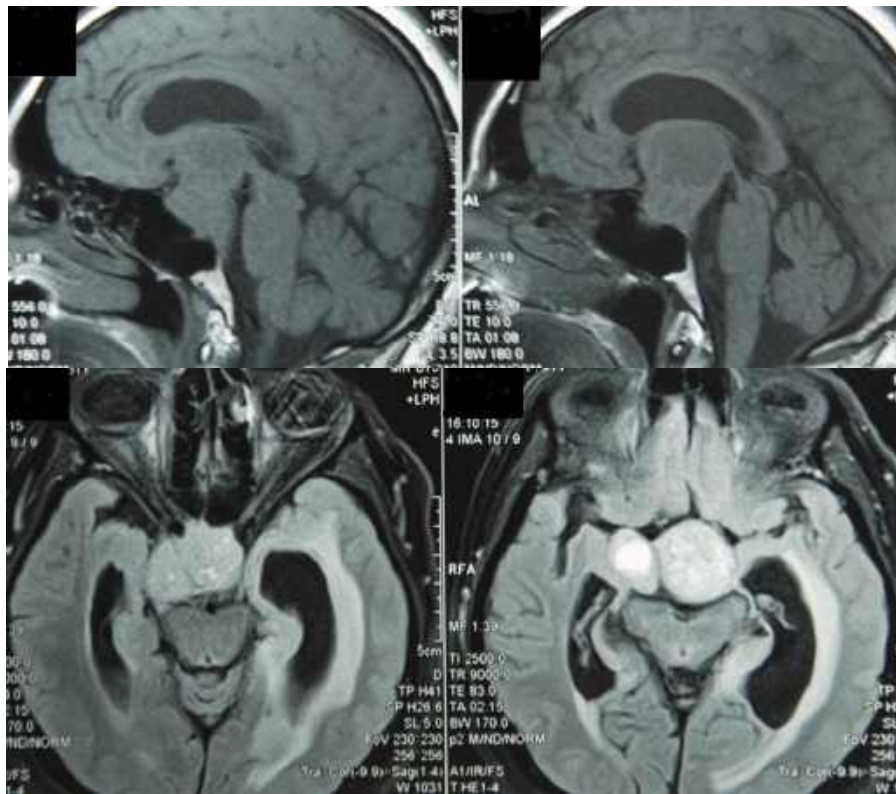


Рис. 6.6.4. Спостереження №52. Хвора З-на, (історія хвороби №1425/2). Доопераційна первинна МРТ у хворої оперованої в 2 етапи із застосуванням комбінації трансфеноїдального та транскраніального підходів.

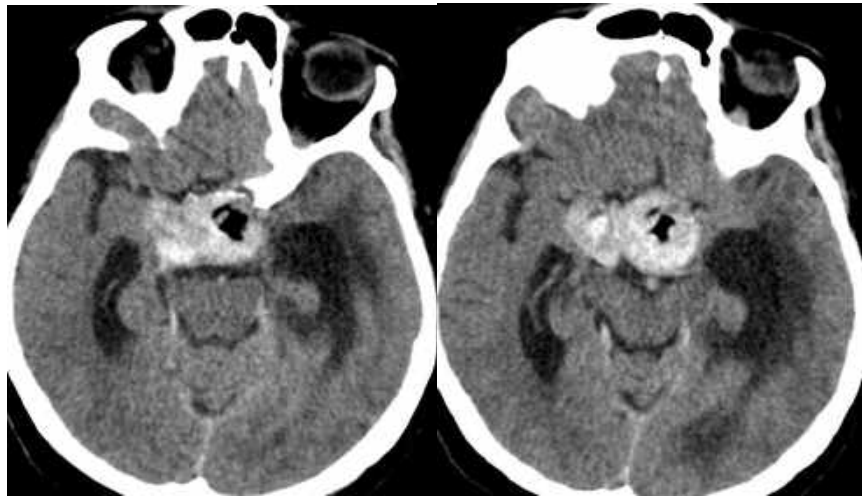


Рис. 6.6.5. Спостереження №52. Хвора 3-на, (історія хвороби №1425/2; 1592/2). МСКТ після первинного трансфеноїдального втручання у хворої оперованої в 2 етапи із застосуванням комбінації трансфеноїдального та транскраніального підходів.

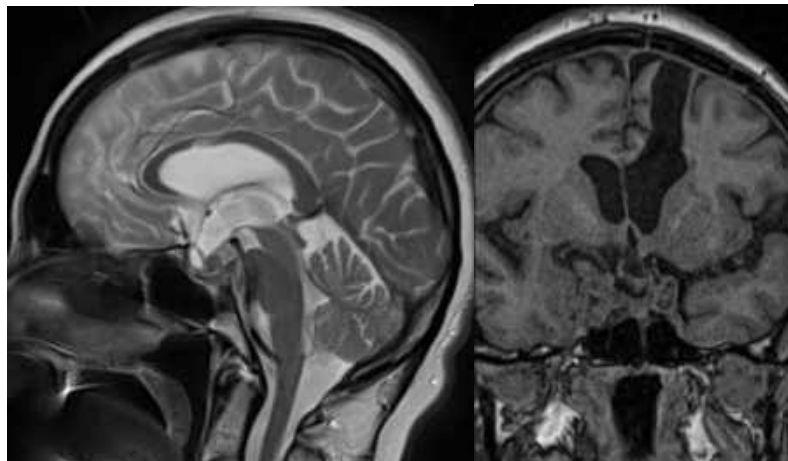


Рис. 6.6.6. Спостереження №52. Хвора 3-на, (історія хвороби №1425/2; 1592/2). Контрольна МРТ у хворої оперованої в 2 етапи із застосуванням комбінації трансфеноїдального та транскраніального підходів у віддаленому післяопераційному періоді.

Незважаючи на, порівняно, невелику кількість спостережень, можна говорити про ефективність і безпечність двохетапної хірургії у певній групі пацієнтів з ВАГ. Застосування транскраніального підходу дозволяло провести безпечну декомпресію супраселярної частини ВАГ і, в подальшому, виконати її мікродисекцію від мозкових і судинних структур, але виявилось малоефективним для роботи з субкраніальною її часткою. А, трансфеноїдальні операції були ефективними для повноцінної пухлинної

декомпресії, тільки в випадках, коли основна маса пухлини знаходиться в межах хірургічного коридору. Комбіноване ж застосування транскраніального і трансфеноїдального підходів для видалення ВАГ дозволило звести до мінімуму їх недоліки та, в повній мірі, використати переваги кожного з них. Завдяки цьому, двоетапне хірургічне лікування ВАГ може вважатись ефективним і таким, що забезпечує довготривалий клінічний результат у окремої групи пацієнтів із ВАГ.

6.7. Результати хірургічного лікування пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза

Оцінку ефективності проведеного хірургічного лікування в досліджуваній групі пацієнтів із ВАГ вдалося виконати у 85 (89,5%) із 95 пролікованих хворих. З них, у 60 пацієнтів, було проведено трансфеноїдальне видалення аденом, у 16 виконано транскраніальні хірургічні втручання, а у решти 9 пацієнтів оперативне лікування ВАГ складалось із 2 етапів. В зв'язку з цим, виділено означені 3 групи хворих, для кожної з яких проведено оцінку отриманих результатів окремо, спираючись на порівняння клінічних і томографічних даних в доопераційному, ранньому та відділеному післяопераційному періодах. В післяопераційному періоді оцінка здійснювалась в термін від 3 до 6 місяців з моменту операції, коли проводилась контрольна МРТ при первинному амбулаторному контрольному огляді хворих. Віддалені клінічні результати оцінювались в термін від 12 до 18 місяців, з моменту операції, при повторному амбулаторному зверненні пацієнтів. Оцінювання результатів для кожної із 3 груп хворих проведено на основі, розробленої нами, інтегративної шкали клінічної оцінки стану хворих із ВАГ, даних про динаміку основних симптомів захворювання до та після операції, а також завдяки порівнянню результатів МРТ до і після операції із розрахунком об'єму видалення пухлини.

В розробленій інтегральній шкалі брались до уваги загальний стан пацієнта, що співставлялось із шкалою Карновського [178, 210], та неврологічні й ендокринні симптоми, які можна вважати найбільш специфічними для ВАГ. Шкала побудована таким чином, що кожна її характеристика оцінювалась балами від 0 до 2, в залежності від ступеня прояву. При цьому, чим тяжчим був клінічний стан пацієнта, тим вище бал він отримував, відповідно запропонованій шкалі. Мінімальна сума балів, яку пацієнт міг отримати становила — 0 балів, а максимальна — 12 балів (табл. 6.7.1).

Таблиця 6.7.1

Інтегральна шкала клінічної оцінки стану пацієнта із ВАГ

Загальний стан	Задовільний	0	
	Середня тяжкість	1	
	Тяжкий	2	
Гострота зору	Збережена	0	
	Знижена	1	
	Сліпота	2	
Випадіння полів зору	Відсутні	0	
	Наявні	1	
Загальноомозкова симптоматика	Відсутня	0	
	Помірна	1	
	Виразна	2	
Вогнищева неврологічна симптоматика	Окурухові порушення	Відсутні	0
		Наявні	1
	Пірамідна симптоматика	Відсутня	0
		Наявна	1
Ендокринні порушення	Гіпопітуїтаризм	Відсутні	0
		Компенсований	1
		Декомпенсований	2
	Гіперсекреція	Відсутня	0
Наявна		1	
Загальна кількість балів (від 0 до 12)			

При оцінці загального стану пацієнти були розділені на 3 групи, що відповідали розподілу відповідних груп за шкалою Карновського (табл. 6.7.2).

Таблиця 6.7.2.

Розподіл пацієнтів на групи за шкалою Карновського

Стан хворого	Індекс та шкала Карновського		Бали
Задовільний	100%	Стан хворого нормальний, відсутні скарги та симптоми захворювання	0
	90%	Збережена нормальна активність, але наявні незначні симптоми захворювання	
	80%	Нормальна активність можлива при додаткових зусиллях, помірно виражені симптоми захворювання	
Середня тяжкість	70%	Хворий обслуговує себе самостійно, але не здатний до нормальної діяльності чи роботи	1
	60%	Хворий іноді потребує сторонньої допомоги, але в цілому обслуговує себе самостійно	
	50%	Хворий часто потребує сторонньої допомоги та медичного обслуговування	
Тяжкий	40%	Більшу частину часу хворий проводить в ліжку, потребує спеціального догляду та сторонньої допомоги	2
	30%	Хворий прикований до ліжка, показана госпіталізація до медичного закладу	
	20%	Виразні прояви захворювання, необхідна госпіталізація та підтримуюча терапія	
	10%	Помираючий хворий, швидке прогресування захворювання	

Оцінка неврологічних проявів захворювання враховувала зорові порушення, загально мозкову та вогнищеву симптоматику, які спостерігались у пацієнтів до операції. Ендокринні розлади оцінювались наявністю чи відсутністю гіпопітуїтарного синдрому та гіперсекреторної активності аденом.

При оцінці пацієнтів відповідно шкалі, ми вважаємо доцільним виділення 4 груп, в залежності від сумарної кількості балів, яку отримують хворі. Подібна градація дозволила не тільки охарактеризувати тяжкість стану пацієнта до операції, а й, в подальшому, оцінити динаміку перебігу захворювання (табл. 6.7.3).

Таблиця 6.7.3.

Клінічні групи тяжкості перебігу захворювання на ВАГ

0–1 бал	Відсутність клінічних проявів, або легкі прояви захворювання, що не впливають на якість життя пацієнта.
2–5 балів	Помірно виражені симптоми захворювання, що призводять до зниження якості життя пацієнта.
6–9 балів	Виражені симптоми захворювання, що обумовлюють інвалідизацію пацієнта.
10–12 балів	Вкрай виражені симптоми захворювання, що не лише інвалідизують пацієнта, а й створюють загрозу для його життя.

Окрім цього, нами, окремо, було прослідковано динаміку оптико-хіазмального синдрому, порушення функції очорухових нервів та ендокринних розладів для кожної групи пацієнтів.

З метою оцінки ступеня радикальності проведеного хірургічного видалення ВАГ, визначали об'єм пухлини ($V_{\text{ВАГ}}$) за даними доопераційної МРТ та об'єм резидуальної пухлинної тканини ($V_{\text{р.т.}}$) за результатами контрольної МРТ, проведеної через 3–6 місяців після операції. Враховуючи те, що найчастіше форма ВАГ була неправильною, але найбільше походила на еліпсоїдну, розрахунок об'єму пухлини та резидуальної тканини ми проводили за формулою запропонованою N. Korsisaari та співавторами [43]:

$$V = \frac{\pi}{6} \times a \times b \times c$$

де: a — найбільший розмір пухлини у аксіальній площині; b — найбільший розмір пухлини у сагітальній площині; c — найбільший розмір пухлини у коронарній площині.

Оцінка відсоткового співвідношення вказаних об'ємів дозволяла зробити висновок про радикальність проведеного лікування. За основу ми взяли градацію, що описана в літературних повідомленнях закордонних фахівців [27] та представлена в табл. 6.7.4.

Радикальність видалення ВАГ

Об'єм хірургічного втручання	% співвідношення ($V_{P.T.}$) до ($V_{ВАГ}$)
Радикальне видалення	$V_{P.T.}$ становить менше 10% від $V_{ВАГ}$
Субтотальне видалення	$V_{P.T.}$ в межах 10%-20% від $V_{ВАГ}$
Розширене часткове видалення	$V_{P.T.}$ в межах 20%-40% від $V_{ВАГ}$
Часткове видалення	$V_{P.T.}$ становить 40% від $V_{ВАГ}$

Група пацієнтів, оперованих трансфеноїдально, складала 67 спостережень, у 45 з них хірургічне втручання було первинним, решта 22 пацієнта раніше були оперовані в інших лікувальних закладах та повторно оперовані нами з приводу продовженого росту ВАГ. Ми не виділяли окремо хворих із продовженим ростом аденоми, оскільки на хірургічну тактику і на оцінку отриманих результатів лікування подібний факт не впливав.

Оцінити результати в ранньому та віддаленому післяопераційному періоді вдалося у 60 хворих, оперованих трансфеноїдальним шляхом. У 7 випадках провести оцінку не вдалося, оскільки 2 пацієнта померло впродовж перших 3 місяців після операції з причин не пов'язаних із втручанням, а решта 5 пацієнтів на повторний огляд не звернулась з невідомих причин. При оцінці стану хворих, відповідно інтегративній шкалі, до операції та в післяопераційному періоді ми отримали наступні результати:

- оцінку в 0–1 бал до операції отримали 4 пацієнти, в ранньому післяопераційному періоді 37 пацієнтів, у віддаленому післяопераційному періоді 44 хворих;

- оцінку в 2–5 бали до операції мали 35 пацієнтів, в ранньому післяопераційному періоді — 23, у віддаленому — 16 хворих;

- оцінка 6–9 балів спостерігалась у 20 пацієнтів до операції, а після проведеного лікування, пацієнтів, які були б віднесені до вказаної групи не виявлено;

- 10–12 балів отримано в одному клінічному випадку до операції, після лікування подібної оцінки не було в жодного пацієнта (рис. 6.7.1).

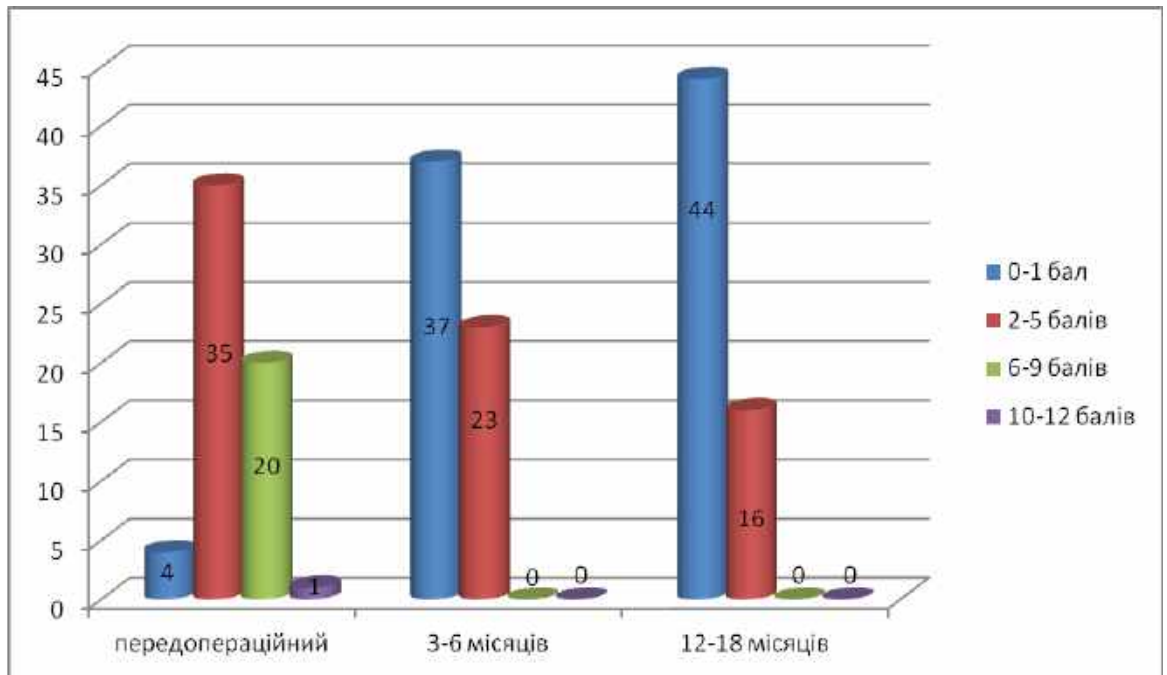


Рис. 6.7.1. Інтегральна оцінка стану хворих на ВАГ оперованих трансфеноїдально, в динаміці.

Слід відмітити, що у віддаленому післяопераційному періоді ми спостерігали зростання кількості пацієнтів першої групи, за рахунок їх зменшення у другій. Аналізуючи вказаний результат, ми встановили, що всі 7 пацієнтів, які мали поліпшення клінічного стану у віддаленому періоді були представниками старшої вікової групи. Поясненням цього, був повільний регрес зорових та ендокринних порушень у пацієнтів саме похилого віку, за рахунок виснаження компенсаторних механізмів, що потребували більш тривалого періоду для їх відновлення. Подібні спостереження описано в роботах інших авторів [5].

При детальному аналізі динаміки основних симптомів захворювання до та після проведеного лікування, ми оцінювали гостроту та поля зору, відновлення функції окопорових нервів, динаміку загально мозкової та пірамідної симптоматики, а також ендокринних розладів. Виявлено, що

гострота зору була зниженою у 46 (76,7%) пацієнтів даної групи до проведеного лікування, після лікування симптом зберігався у 22 (36,7%) випадках. Різноманітні дефекти полів зору мали місце у 39 (65%) хворих до операції, після лікування зберігались у 7 (11,7%) пацієнтів. Загально мозкова симптоматика у пацієнтів, як правило була помірною, але досить частою — 43 (71,7%) спостереження до операції, не регресувала у 3 (5%) пацієнтів. Окорухові порушення були представлені до операції у 12 (20%) хворих, регресували повною мірою після проведеного лікування. Пірамідна недостатність була вкрай рідкісною, мала місце у 4 (6,7%) пацієнтів до операції, повністю регресувала в ранньому післяопераційному періоді. При оцінці ендокринних порушень виявлено, що у 25 (41,7%) пацієнтів мав місце гіпопітуїтарний синдром до операції, при цьому у 20 (33,3%) з них він розцінений, як декомпенсований. Після проведеного лікування ми не спостерігали його повного регресу у жодного із вказаних пацієнтів, навпаки, ще у 2 пацієнтів означений симптом було виявлено після операції. Разом з тим, завдяки медикаментозній корекції, у всіх 27 (45%) хворих, що мали гіпопітуїтарні розлади, вдалося їх компенсувати, що позитивно відобразилось на якості життя пацієнтів після операції. У 19 (31,7%) пацієнтів до операції спостерігалась гіперсекреція гіпофізарних гормонів, серед них було: 13 хворих із пролактиномами, 5 пацієнтів із соматотропіномами та 1 хворий із кортикотропіномою. У 3 (60%) пацієнтів з акромегалією завдяки хірургічному втручанню вдалося досягти нормалізації рівня СТГ в крові.

При визначенні ступеня радикальності проведених трансфеноїдальних хірургічних втручань, відповідно обраній попередньо градації, отримано наступні результати (рис. 6.7.2):

- Радикального видалення ВАГ вдалося досягти у 31 (52%) пацієнта;
- Субтотальним видаленням розцінено у 21 (35%) хворого;
- Розширене часткове видалення проведено у 6 (10%) випадках;
- Частковим видаленням операції обмежились у 2 (3%) пацієнтів.



Рис. 6.7.2. Радикальність трансфеноїдальних операцій.

Загалом, позитивного клінічного ефекту від лікування вдалося досягти у 54 (90%) із 60 пацієнтів хворих на ВАГ, яким проведено трансфеноїдальне хірургічне видалення пухлини. У 6 (10%) пацієнтів не відмічено позитивної клінічної динаміки у післяопераційному періоді, результат їх лікування розцінено, як стабілізація стану. У вказаних пацієнтів прояви захворювання були помірними та тривалими по часу, переважно проявлялись головним болем, порушенням гостроти зору та наявністю дефекту полів зору, що не регресували після проведеного лікування. В одному випадку ми спостерігали клінічні ознаки продовженого росту ВАГ, що в подальшому було підтверджено даними томографії, через 12 місяців з моменту операції. Пацієнт був повторно оперований з позитивним ефектом, спостерігається останні 42 місяці без ознак рецидиву ВАГ. Погіршення клінічного стану в післяопераційному періоді, так само як і летальних випадків, у представленій групі пацієнтів не було.

Групу пацієнтів, оперованих із застосуванням різних транскраніальних хірургічних підходів до ВАГ склали 19 випадків. Первинними втручання

виявились у 7 пацієнтів, решта 12 хворих попередньо були оперовані в інших нейрохірургічних стаціонарах. Застосовано наступні хірургічні підходи: субфронтальних односторонній — 2 спостереження, лобно-латеральний — 4 випадки, птеріональний — 9 випадків, біфронтальний міжпівкульний — 2 спостереження, транскортикальний трансвентрикулярний — 2 випадки. Оцінку результатів у ранньому та віддаленому періоді лікування вдалося провести у 16 (84,2%) хворих представленої групи, в одному випадку пацієнтка померла в перший місяць після операції через дихальну недостатність, а решта 2 хворих на повторний огляд не з'явилися.

Відповідно інтегративній шкалі клінічної оцінки стану пацієнтів із ВАГ отримано наступні результати:

- оцінку в 0–1 бал до операції не отримав жоден пацієнт, в ранньому післяопераційному періоді 7 хворих, у віддаленому післяопераційному періоді — 9;

- оцінку в 2–5 бали до операції мали 6 пацієнтів, в ранньому післяопераційному періоді — 9, у віддаленому — 7 хворих;

- оцінка 6–9 балів спостерігалась у 10 пацієнтів до операції, а після проведеного лікування, пацієнтів, які були б віднесені до вказаної групи не виявлено;

- 10–12 балів не спостерігалось в жодному клінічному випадку, як до, так і після проведеного лікування (рис. 6.7.3).

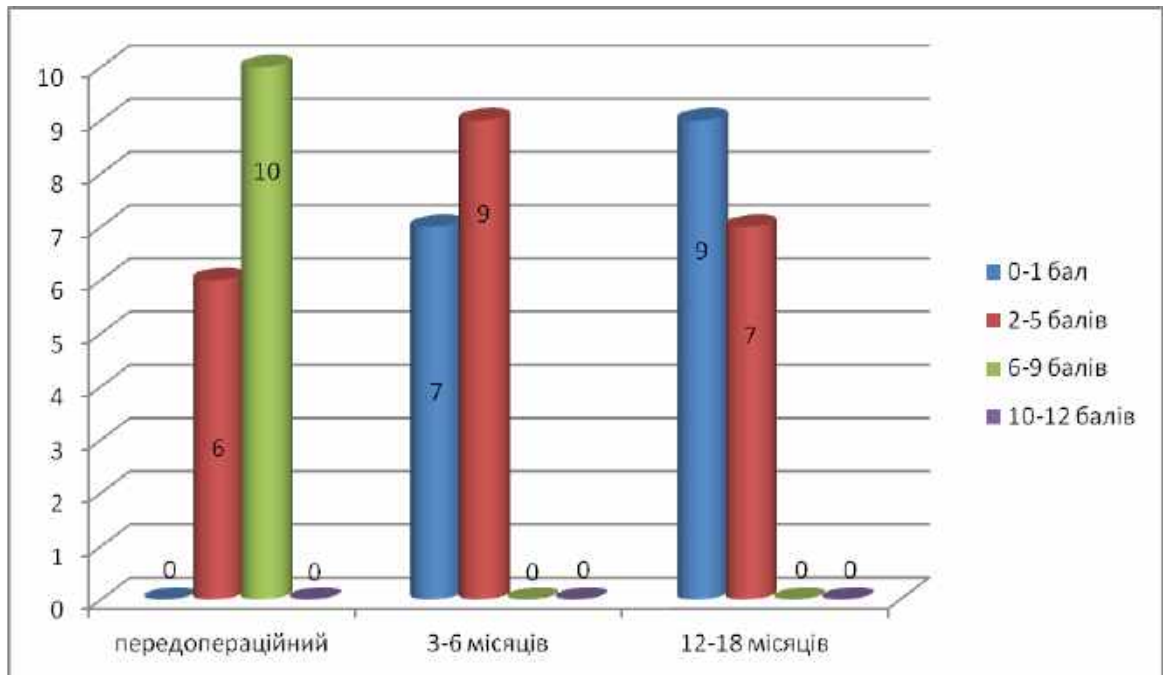


Рис. 6.7.3. Інтегральна оцінка стану хворих на ВАГ оперованих транскраніально, в динаміці.

При розгляді віддалених результатів лікування ми виявили, що поліпшення у 2 вказаних випадках було за рахунок повільного регресу оптико-хіазмального синдрому, як і в попередній групі, у пацієнтів старшої вікової категорії.

При оцінці гостроти зору виявлено, що до операції її зниження спостерігалось у всіх 16 (100%) пацієнтів, після операції зберігалось у 11 (68,8%) випадках. Дефекти полів зору мали місце у 13 (81,2%) хворих представленої групи, регресували у 10 з них. Порушення функції окорухових нервів, яке відмічалось у 2 (12,5%) випадках до операції, регресували повною мірою у обох випадках. Пірамідна симптоматика у 3 хворих також регресувала повністю. Загально мозкова симптоматика була представлено різною інтенсивністю проявів у 15 (93,8%) хворих до операції, регресувала у 14 (93,3%) з них. Гіпопітуїтарний синдром мав місце у 10 (62,5%) випадках до операції, з них, у 7 (43,8%) хворих розцінювався, як декомпенсований. Його кількісний показник в післяопераційному періоді не змінився, разом з тим, у всіх 10 пацієнтів досягнуто позитивного ефекту в його компенсації за рахунок підбраної замісної терапії. У 7 випадках спостерігалась

гіперсекреція гіпофізарних гормонів: 3 пацієнтів мали соматотропіноми та 4 пролактиноми. Тільки в одному випадку (14,3%) із вказаних 7, у хворого із соматотропіномою, було досягнуто зниження рівня гормону в крові до показників референсних значень після хірургічного лікування.

Оцінка радикальності проведених оперативних втручань у вказаній групі виявилась наступною (рис. 6.7.4):

- Радикального видалення ВАГ вдалося досягти у 3 (18,75%) пацієнтів;
- Субтотальним видаленням розцінено ще у 3 (18,75%) хворих;
- Розширеним частковим видаленням було у 8 (50%) випадках;
- Частковим видаленням операції обмежились ще у 2 (12,5%) пацієнтів.



Рис. 6.7.4. Радикальність транскраніальних операцій.

У 15 (93,8%) пацієнтів представленої групи результат проведеного лікування розцінено, як позитивний. У одного хворого (6,2%) не відмічено суттєвої динаміки клінічних проявів захворювання у післяопераційному періоді.

Двохетапне хірургічне лікування проведено у 9 хворих, у 6 випадках при первинному зверненні до нейрохірургічного стаціонару з приводу ВАГ і 3-х пацієнтів попередньо оперованих в інших закладах. У 4 пацієнтів, першим етапом було виконано транскраніальне втручання, а другим трансфеноїдальне. В одному випадку виконано 2 трансфеноїдальні операції розділені часовим проміжком. Ще в 4 хворих першим етапом проведено трансфеноїдальне часткове видалення ВАГ, а другий етап був транскраніальним. У всіх 9 пацієнтів вдалося провести оцінку ефективності наданого лікування у ранньому та віддаленому післяопераційних періодах.

За інтегральною шкалою, при оцінці стану пацієнтів до операції та в післяопераційному періоді отримано наступні результати (рис. 6.7.5):

- оцінка в 0–1 бал до операції у представленій групі хворих не спостерігалась, в ранньому післяопераційному періоді мала місце у 3 хворих;
- оцінку в 2–5 бали до операції мали 7 пацієнтів, в ранньому післяопераційному періоді — 6 хворих;
- оцінка 6–9 балів до операції була у 2 пацієнтів, після проведеного лікування, пацієнтів, які були б віднесені до вказаної групи не виявлено;
- 10–12 балів не отримано в жодному клінічному випадку до та після операції.

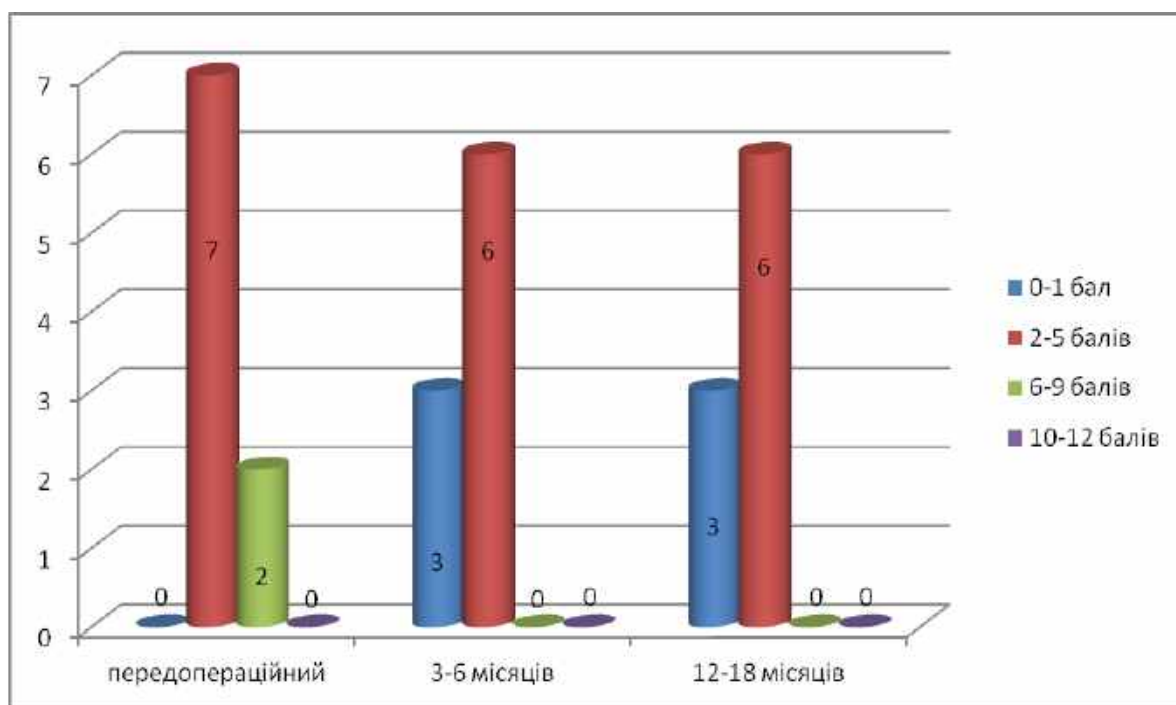


Рис. 6.7.5. Інтегральна оцінка стану хворих на ВАГ оперованих двохетапно, в динаміці.

Слід зазначити, що на відміну від попередніх груп, кількісне співвідношення пацієнтів, при оцінці за інтегративною шкалою, у ранньому та віддаленому післяопераційному періодах було незмінним.

Зниження гостроти зору до операції мало місце у всіх 9 (100%) хворих оперованих в 2 етапи, зберігалось після операції у 7 (77,8%) випадках. Дефекти полів зору до операції відмічались у 8 (88,9%) хворих, після операції у 3 (33,3%) випадках не регресували. Пірамідна симптоматика була помірною, представлена у одному клінічному спостереженні до операції, регресувала після проведеного лікування. Загально мозкова симптоматика виявлялась у 7 (77,8%) хворих до операції, не регресувала в 1 (11%) випадку. Ендокринні розлади були представлені гіпопітуїтаризмом у 5 пацієнтів та підвищеним рівнем СТГ у 2 хворих, після проведеного хірургічного лікування регресу не спостерігалось.

При оцінці радикальності проведеного хірургічного лікування в 2 етапи ми встановили, що (рис. 6.7.6):

- радикальне видалення ВАГ мало місце у 4 (44,5%) випадках даної групи;

- субтотальним видалення розцінено ще в 4 (44,5%) випадках;
- розширене часткове видалення мало місце в 1 (11%) пацієнта.

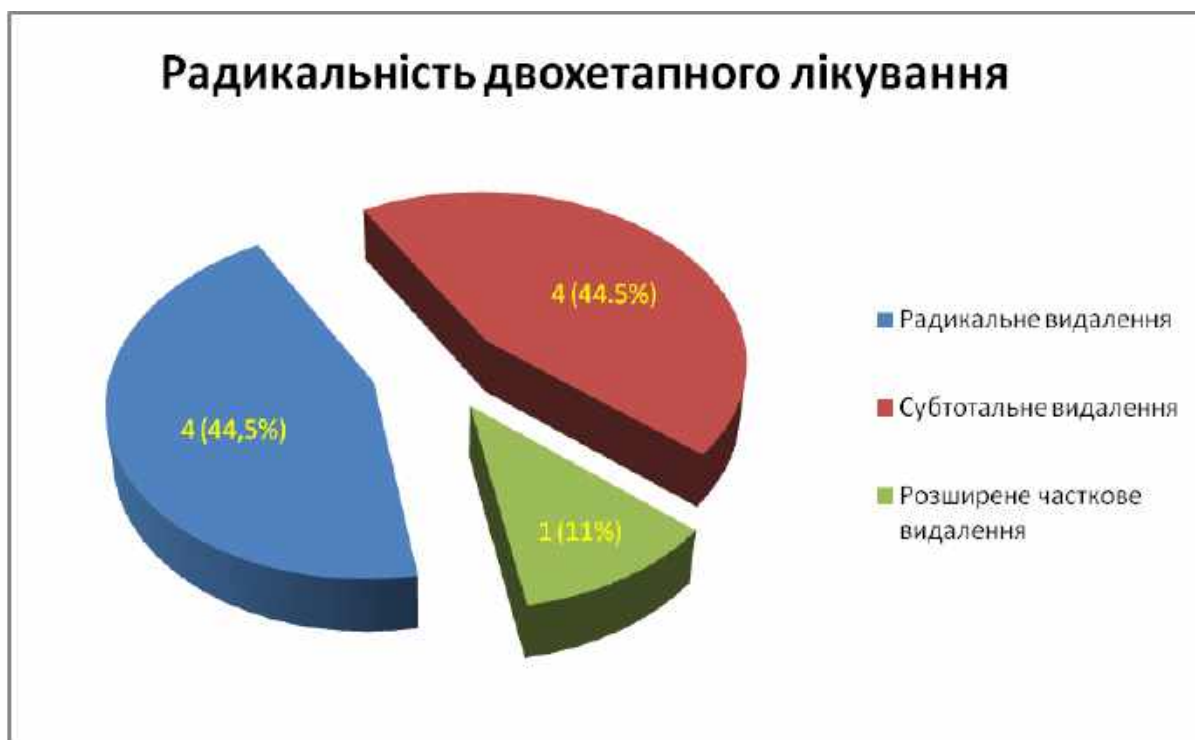


Рис. 6.7.6. Радикальність транскраніальних операцій.

При оцінці результативності проведеного двохетапного хірургічного лікування у 7 (77,8%) пацієнтів ефект розцінено, як поліпшення. У одному випадку (11,1%) не спостерігалось змін в клінічному статусі хворо після лікування, результат розцінено без змін. Ще в одного хворого (11,1%), незважаючи на задовільний об'єм видалення ВАГ, при клінічній оцінці оптико-хіазмального синдрому відмічено негативну динаміку в післяопераційному періоді.

В цілому, оцінку ефективності проведеного лікування ВАГ вдалося провести у 85 із 95 хворих, катамнез прослідковано впродовж 3-х років. Із 10 пацієнтів, у яких не вдалося оцінити ефективність проведеного лікування, є відомості про те, що 3 хворих померли в перші 3 місяці від оперативного втручання з причин, не пов'язаних із втручанням, ще 7 пацієнтів не звернулись на повторний огляд із невідомих причин. У групі із 85 пацієнтів,

яким проведено оцінку результатів наданої хірургічної допомоги в ранньому та віддаленому періоді лікування, 3 пацієнти померли від причин, не пов'язаних із захворюванням на аденому гіпофіза, в період від 18 до 36 місяців з моменту операції. При оцінці ефективності проведеного лікування у 85 пацієнтів встановлено, що позитивним клінічний результат лікування був у 76 (89,4%) хворих, не відмічено позитивних змін у післяопераційному періоді у 8 (9,4%) хворих. У одного хворого (1,2%), якому проведено лікування у 2 хірургічні етапи, відмічено негативну клінічну динаміку, що стосувалося поглиблення зорових розладів (рис. 6.7.7).

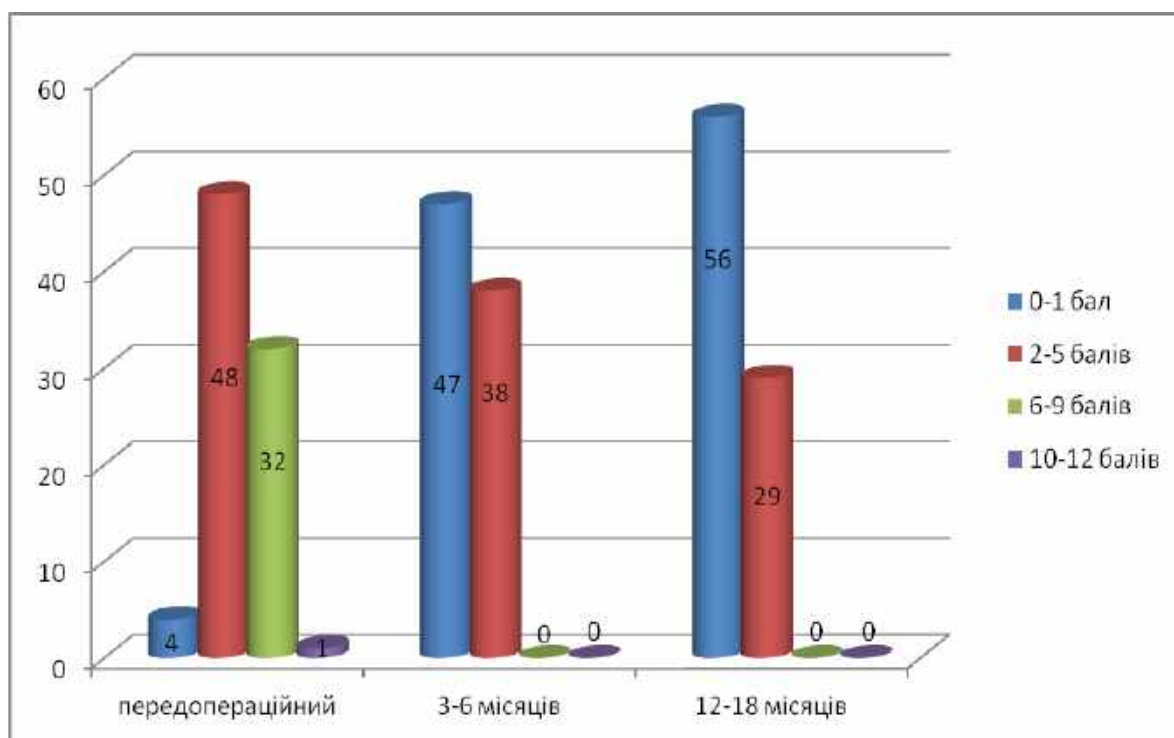


Рис. 6.7.7. Інтегральна оцінка стану хворих на ВАГ, в динаміці.

Регрес клінічних проявів захворювання на ВАГ у 85 пацієнтів оцінено за допомогою аналізу Каплана-Мейера, що дозволив моделювати часові терміни регресу симптомів захворювання у післяопераційному періоді. Результат останнього відображається графічно на рис. 6.7.8.

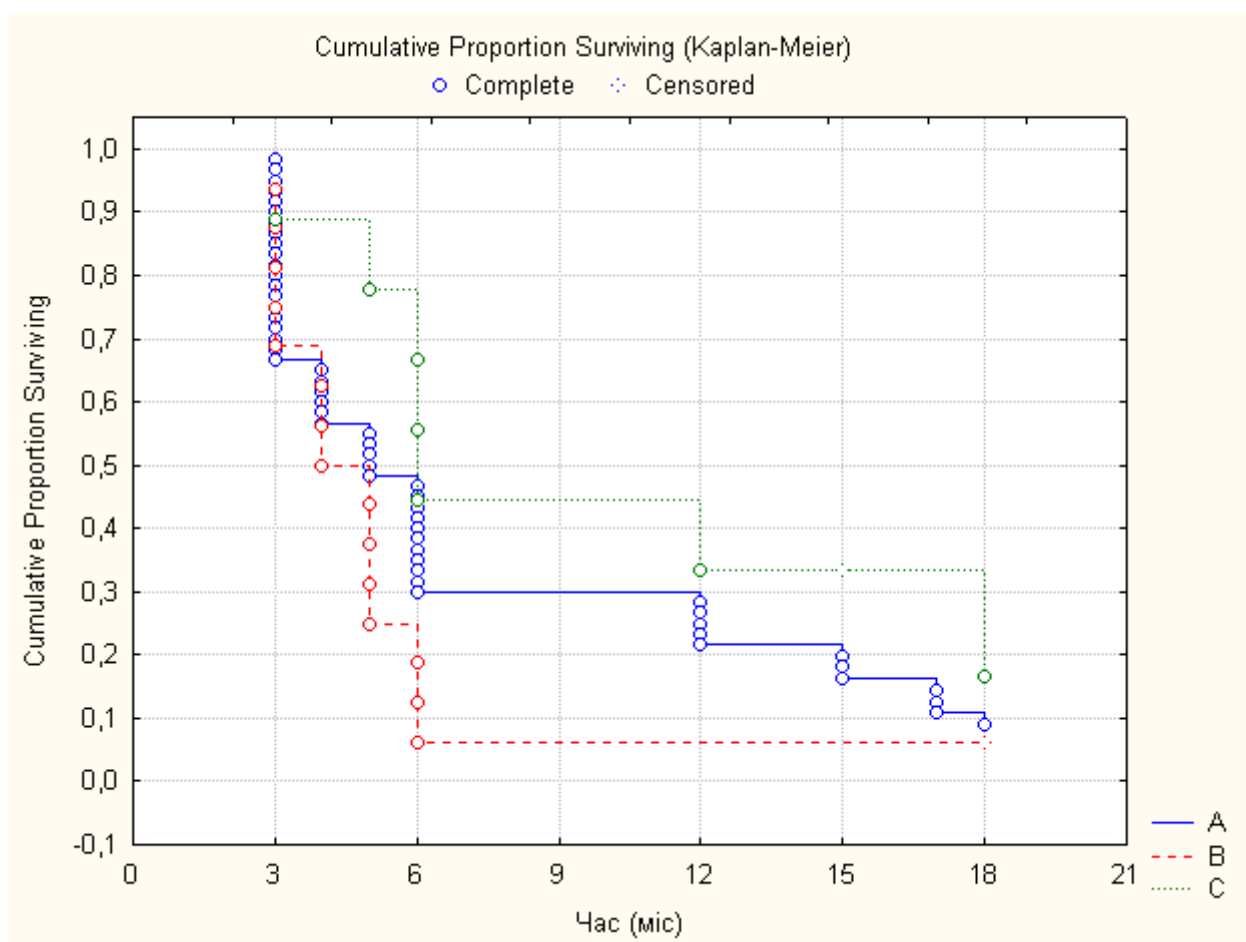


Рис. 6.7.8. Аналіз Каплана-Мейера при оцінці регресу симптомів ВАГ.

За результатами аналізу Каплана-Мейера, видно, що у хворих, які отримували різні схеми оперативного лікування є позитивний результат. Так, при порівнянні груп А (трансфеноїдальне видалення пухлин) та В (транскраніальне видалення) клінічне покращення спостерігалось у більшості пацієнтів (93,6%) групи В, проти 90% групи А, причому зменшення сумарного балу оцінки клінічних симптомів відбулося протягом першого періоду спостереження (3–6 міс) від початку лікування. Також, позитивний ефект лікування відмічено в групі С (двохетапне видалення) — 77,8% пацієнтів. Проте, при порівнянні між групами достовірної різниці не відмічено ($p > 0,05$).

При оцінці радикальності проведеного хірургічного лікування, за томографічними даними, нами встановлено, що, загалом, у 38 (44,7%) пацієнтів видалення ВАГ було радикальним, субтотально видалено пухлини

у 28 (32,9%) пацієнтів, розширеним частковим видалення було у 15 (17,7%) випадках, часткове видалення мало місце у 4 (4,7%) хворих (рис. 6.7.9).



Рис. 6.7.9. Радикальність хірургічних втручань у пацієнтів із ВАГ.

Із ускладнень, які мали місце у післяопераційному періоді слід відмітити поглиблення гіпопітуїтарного синдрому у 2 (2,4%) хворих в післяопераційному періоді та 4 (4,7%) випадки післяопераційної назальної ліквореї, яка потребувала хірургічної пластики. Підбір гормональної замісної терапії у вказаних 2 випадках дозволив забезпечити задовільну якість життя пацієнтів після проведеного лікування. У одному випадку лікворея мала рецидивний характер і потребувала проведення 3 додаткових хірургічних втручань впродовж 1 року спостереження. Летальних випадків під час операцій та у ранньому післяопераційному періоді, у досліджуваній групі пацієнтів, не було.

6.8. Співставлення основної групи пацієнтів та групи порівняння

Порівняльна група представлена 30 клінічними спостереженнями у пацієнтів із макроаденомами, які не були віднесені до ВАГ, тобто, перевищували 10мм, але не досягли 40 мм у жодному із своїх діаметральних розмірів. Діаметральні розміри аденом в контрольній групі визначалися за даними МРТ та варіювали від 24 мм до 36 мм, в середньому — $31 \pm 1,03$ мм. Саме діапазон розміру, більше 10 мм і менше 40 мм, та гістологічна верифікація захворювання на аденому гіпофіза були визначальними при формуванні групи порівняння. Всі вказані пацієнти були оперовані нами у 2013 році та відібрані до контрольної групи шляхом неспецифічної вибірки. Основного акценту, при порівнянні груп, було надано співставленню їх вікових та гендерних характеристик, секреторної активності, топографо-анатомічних особливостей поширення та характеру росту, клінічного перебігу захворювання та основних симптомокомплексів, а також результатів хірургічного лікування.

Контрольна група склалась із 17 (56,7%) чоловіків та 13 (43,3%) жінок, середній вік котрих загалом був 47,2 роки. Таким чином, нами не прослідковано різниці достовірності за віком та статтю при порівнянні із основною групою пацієнтів ($p > 0,05$). При розподілі за секреторною активністю аденом гіпофіза, у пацієнтів групи порівняння, з'ясувалось, що у 20 (66,8%) випадках мова йшла про гормонально неактивні пухлини, а решта прийшла на ПРЛ та СТГ-секретуючі аденоми, які розділились порівну — по 5 (16,6%) пацієнтів відповідно. Достовірної різниці при розподілі за секреторною активністю між основною та контрольною групою також не виявлено ($p > 0,05$). Подібний результат не корелює із загальноприйнятим розподілом за гормональною активністю серед аденом гіпофіза загалом, що можна пояснити нечисленністю контрольної групи.

При визначенні та порівнянні топографо-анатомічних особливостей поширення аденом гіпофіза із порожнини турецького сідла, за даними МРТ,

у контрольній та досліджуваній групах виявлено достовірну різницю ($p < 0,05$). Так, у групі порівняння, пухлини переважно мали не більше двох напрямків поширення: 5 (16,7%) пухлин мали один напрямок поширення, 17 (56,6%) — два. Лише у 8 (26,7%) спостереженнях відмічено 3-х напрямки поширення із порожнини турецького сідла та в жодному випадку не спостерігалось поширення у 4-х та всіх напрямках. Достовірною виявилась різниця і стосовно характеру росту аденом — більшість пухлин у пацієнтів із групи контролю мали ознаки неінвазивного росту 20 (66,7%), в той час, як для ВАГ характерним був інвазивним ріст (74,7%) ($p < 0,05$).

При оцінці клінічного перебігу встановлено, що в обох групах переважав прогредієнтний тип, різниця ж виявилась в тому, що підгострий перебіг спостерігався лиш в одного пацієнта контрольної групи (3,3%) на відміну від основної — 18 (18,9%), а випадків безсимптомного перебігу в контрольній групі взагалі не відмічено. Достовірної різниці по частоті хіазмального синдрому та його проявах в обох групах не виявлено ($p > 0,05$). Виявлено достовірну різницю у частоті скарг на головний біль: в основній групі симптом спостерігався у 71 (74,7%) пацієнта, на відміну від порівняльної — 10 (33,3%) ($p < 0,05$). Різниці між клінічними проявами у гормональній сфері пов'язаними із гіперпродукцією гормонів в обох групах не виявлено. В той час, як встановлено достовірну різницю у частоті гіпопітуїтарних порушень: досліджувана група — 40 (42,1%), контрольна — 2 (6,7%) ($p < 0,05$). Порушення функції окорухових нервів виявлено лише у одного пацієнта (3,3%) групи контролю, на відміну від основної — 15 (15,7%); різниця достовірна ($p < 0,05$).

Клінічні результати лікування порівнювались між 85 пацієнтами основної групи, які в подальшому звернулись амбулаторно для оцінки стану в післяопераційному періоді, та 30 пацієнтами контрольної групи, яким всім проведено оцінку клінічного стану в динаміці. Поліпшення відмічено у 89,4% пацієнтів із ВАГ та 96,7% хворих із контрольної групи, стан без змін розцінено у 9,4% основної групи та 3,3% групи порівняння, а випадок

погіршення клінічного стану мав місце лише у одного пацієнта (1,2%) основної групи. При статистичній обробці даних клінічного результату лікування достовірної різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$).

При оцінці хірургічного лікування та його результатів в обох групах встановлено, що у групі контролю всі 100% виконано трансфеноїдальним шляхом, а доцільності у транскраніальних доступах та їх комбінації у два етапи не було — різниця достовірна ($p < 0,05$). Об'єм видалення аденом гіпофіза у контрольній групі розцінено, як радикальний (66,7%) та субтотальний (33,3%), а випадків розширеного часткового та часткового взагалі не спостерігалось, на відміну від основної групи пацієнтів ($p < 0,05$). Результати наведено в табл. 6.8.1.

Таблиця 6.8.1

Результати статистичного співставлення основної та контрольної груп

Показник	Основна група n=95	Контрольна група n=30	p
1	2	3	4
Стать			
Жінки	44(46,3%)	13(43,3%)	>0,05
Чоловіки	51(53,7%)	17(56,7%)	>0,05
Вік середній	48,7±0,48	47,2±1,6	>0,05
Min	22	22	
Max	69	65	
Гормональна активність			
Неактивні	63(66,3%)	20(66,8%)	>0,05
ПРЛ	21(22,1%)	5(16,6%)	>0,05
СТГ	10(10,5%)	5(16,6%)	>0,05
АКТГ	1(1,1%)	0	>0,05
Середній розмір пухлин		31±1,03 мм	
Найменший	41 мм	24 мм	
найбільший	89 мм	36 мм	
Характер росту			
Інвазивний	71(74,7%)	10(33,3%)	<0,05
Неінвазивний	24(25,3%)	20(66,7%)	<0,05
Продовж. табл. 6.8.1			
1	2	3	4
Напрямок росту			

1 напрямок	0	5 (16,7%)	<0,05
2 напрямки	29 (30,5%)	17 (56,6%)	<0,05
3 напрямки	43 (45,3%)	8 (26,7%)	>0,05
4 напрямки	16 (16,8%)	0	<0,05
У всіх напрямках	7 (7,4%)	0	<0,05
Операції			
Трансназальні	67 (70,5%)	30 (100%)	<0,05
Транскрніальні	19 (20%)	0	<0,05
Двохетапні	9 (9,5%)	0	<0,05
Клінічний перебіг			
Прогредієнтний	64 (67,4%)	25 (83,3%)	>0,05
Підгострий	18 (18,9%)	1 (3,3%)	<0,05
Гострий	7 (7,4%)	4 (13,4%)	>0,05
Безсимптомний	6 (6,3%)	0	<0,05
Клінічні прояви			
Хіазмальний синдром:	82 (86,3%)	23 (76,7%)	>0,05
зниження гостроти зору	76 (80%)	22 (73,3%)	>0,05
дефекти полів зору	71 (74,7%)	17 (56,7%)	>0,05
Головний біль	71 (74,7%)	10 (33,3%)	<0,05
Гіпопітуїтаризм	40 (42,1%)	2 (6,7%)	<0,05
Акромегалія	10 (10,5%)	5 (16,7%)	>0,05
Ерекtilьна дисфункція	12 (12,6%)	3 (10%)	>0,05
Безпліддя	7 (7,4%)	4 (13,3%)	>0,05
Аменорея	6 (6,3%)	2 (6,7%)	>0,05
Порушення функції окорухових нервів	15 (15,7%)	1(3,3%)	<0,05
Результати лікування	n=85	n=30	
Поліпшення	76 (89,4%)	29 (96,7%)	>0,05
Без змін	8 (9,4%)	1 (3,3%)	>0,05
Погіршення	1 (1,2%)	0	>0,05
Радикальність видалення:			
Радикально	38 (44,7%)	20 (66,7%)	>0,05
Субтотальне	28 (32,9%)	10 (33,3%)	>0,05
Розширене часткове	15 (17,7%),	0	<0,05
Часткове	4 (4,7%)	0	<0,05

При оцінці результатів статистичного порівняння основної та контрольної груп встановлено, що ВАГ різняться не лише своїми розмірами, а й топографо-анатомічними особливостями, характером росту та клінічними

проявами, являючи собою, найбільш складну, для лікування, групу аденом гіпофіза. Топографо-анатомічні характеристики ВАГ, досліджуваної нами групи пацієнтів, обумовили доцільність диференційованого вибору хірургічного доступу при їх видаленні, чого не виявлено у групі контролю, в якій всі операції проведено із застосуванням трансфеноїдального підходу. У значної частини хворих на ВАГ виникла потреба до застосування транскраніальних втручань з різними типами краніотомії, або комбінації трансфеноїдальних та транскраніальних доступів, розділених у часі або симультанних. При цьому, незважаючи на те, що радикальність видалення ВАГ, в порівнянні з контрольною групою, була достовірно різною, клінічний результат лікування суттєво не різнився. Диференційований підхід до хірургічного лікування ВАГ виявився підґрунтям їх безпечного видалення та, наведеного вище, позитивного клінічного результату, що особливо не різнився від групи порівняння, незважаючи на суттєву різницю за категорією тяжкості, як клінічного стану хворих, так й проведених операцій. Слід зазначити, що це позитивно відобразилось і на тривалості перебування пацієнта в стаціонарі, який не суттєво відрізнявся в основній (4,8 дні) та контрольній групах (3,6 дні).

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Клінічним підґрунтям для виділення окремої групи ВАГ були спільні риси притаманні більшості аденом, що перевищують 40мм у одному із своїх діаметральних розмірів. А саме: об'ємний вплив на зорові нерви та хіазму, компресія та проростання до кавернозних синусів, ураження гіпоталамуса, інвазія, або руйнування кісток основи черепа, а також кількісне співвідношення пацієнтів у гендерних групах та групах за гормональною активністю аденом. Незважаючи на доброякісний гістологічний характер, ВАГ, у разі відсутності лікування обумовлюють не лише втрату працездатності та інвалідизацію, а й можуть призвести до смерті пацієнта. Враховуючи рівень розвитку нейрохірургічних методик та мікрохірургічної техніки, в даний час, ми вважаємо, що не існує жодних характеристик ВАГ, які б обумовили встановлення протипоказів до їх оперативного лікування. Лише випадки термінальних станів у хворих можуть розглядатись, як ті що унеможливають надання хірургічної допомоги. В нашій серії спостережень подібних випадків не було.

При оцінці досліджуваної нами групи пацієнтів ми з'ясували, що переважна більшість ВАГ спостерігалась у хворих працездатного віку — 74 випадки (77,9%), з незначною перевагою серед чоловіків — 40 пацієнтів (42,1%), що підтверджує соціальну значимість у наданні медичної допомоги даній категорії пацієнтів. Загалом, за період з 2009 по 2013 роки, хворі із ВАГ склали 30,1% від загальної кількості пролікованих нами пацієнтів із аденомами гіпофіза. Такий високий відсоток пацієнтів із ВАГ не можна пояснити лише спеціалізацією стаціонару. Ймовірно, незважаючи на розвиток та доступність діагностичних методик, все ж існує проблема своєчасної діагностики аденом гіпофіза на первинній ланці медичної допомоги. Підтвердженням цьому є й той факт, що лише у 55 (57,9%) із 95 представлених пацієнтів із ВАГ, діагноз встановлено впродовж першого року з моменту виникнення клінічних симптомів.

При визначенні гормональної активності ВАГ, серед наших спостережень, отримано наступні результати: група гормонально-неактивних пухлин склала більшість та виявлена у 63 (66,3%) пацієнтів, з них чоловіків — 32, жінок — 31; пролактиноми виявлено у 21 (22,1%) пацієнта, з них 17 — чоловіків та 4 — жінки; соматотропіноми діагностовані у 10 (10,5%) пацієнтів, у 1 чоловіка та 9 жінок; кортикотропінома виявлена у 1 (1,1%) чоловіка. Оцінюючи рівні гормонів при серологічних аналізах крові, у досліджуваній групі пацієнтів, нами не виявлено одночасного підвищення рівня ПРЛ та СТГ у одного й того ж пацієнта, тобто не діагностовано жодного випадку пухлини із змішаною секрецією. Гормонально-неактивні пухлини зустрічались з однаковою частотою в обох гендерних групах. Виразно іншим виступає розподіл в групі пролактином, у чоловіків група ВАГ з гіперпродукцією ПРЛ переважає більш ніж в 4 рази, що напевно пояснюється діагностикою пролактином у жінок в більш ранніх стадіях розвитку пухлин через більш виразні клінічні прояви. СТГ продукуючі пухлини у досліджуваній групі виявлені переважно у жінок, 9 випадків проти 1. Кортикотропінома, яка досягла розмірів ВАГ виявлена в одному клінічному випадку, у чоловіка з синдромом Нельсона. При оцінці гормонального фону у пацієнтів із ВАГ звертає на себе увагу висока частота гіпопітуїтарного синдрому, який виявляється клінічно вагомим, як у доопераційному, так і післяопераційному періодах та відіграє суттєву роль у якості життя пацієнтів. Серед наших спостережень останній відмічено у 40 (42,1%) хворих до проведення хірургічного лікування, при цьому, у 29 (30,5%) випадках гіпопітуїтаризм розцінено, як декомпенсований.

При аналізі клінічних проявів ВАГ виділено 4 типи перебігу захворювання: прогредієнтний — 64 (67,4%) спостережень, підгострий — 18 (18,9%) спостережень, гострий (апоплектиформний) — 7 (7,4%) спостережень та безсимптомний перебіг — 6 (6,3%) випадків. Прогредієнтний тип перебігу характеризувався досить повільним розвитком симптомів із епізодами їх ремісії та без формування незворотного

неврологічного дефіциту. У разі підгострого перебігу прогресування симптомів відбувалось досить швидко, без епізодів ремісії, відмічалось поступове формування стійкого неврологічного дефіциту. Гострий перебіг був характерний в усіх випадках пітуїтарної апоплексії, характеризувався раптовим проявом та лавиноподібним розвитком симптомів із формуванням неврологічного дефіциту. До групи із клінічно «німим» перебігом віднесено пацієнтів, які не пред'являли специфічних скарг, а виявлення ВАГ у них було знахідкою при проведенні МРТ головного мозку.

При оцінці симптоматики захворювання на ВАГ встановлено, що основними проявами захворювання у більшості пацієнтів виявились зорові порушення — 82 (86,3%) випадки. При цьому, оптико-хіазмальний синдром носив досить варіабельний та асиметричний характер, частіше страждала гострота зору — 76 спостережень, а вже потім спостерігались різноманітні дефекти полів зору — 71 спостереження. Слід відмітити, що досить часто, у хворих із дефектами полів зору, гострота зору була збереженою — 12 спостережень. Не виявлено суттєво значимої залежності частоти тих чи інших зорових порушень від вікових та гендерних характеристик хворого, а також від гормональної приналежності самої ВАГ.

Встановлено, що головний біль хоч і був другим за частотою симптомом у 71 пацієнта, все ж не може бути віднесеним до патогномонічних проявів ВАГ. Характер головного болю та його вираженість були варіабельними та неспецифічними у більшості випадків. Часто, навіть при значних розмірах ВАГ та ознаками блокування лікворообігу на рівні отворів Монро за томографічними даними, прояви цефалгії були мінімальними. Лише у 17 пацієнтів відмічався досить інтенсивний характерний для аденом гіпофіза «діафрагмальний» головний біль: 7 хворих із апоплексією, 4 хворих із акромегалією та 6 хворих із ознаками обструктивної гідроцефалії.

Досить часто спостерігалось ураження функції групи окорухових нервів — 15 (15,8%) спостережень. Характерним при цьому, було ізольоване

однобічне ураження одного із нервів — 10 пацієнтів. Лише у 5 хворих виявлено поєднане ураження групи окорухових нервів, із них, тільки у 2 хворих симптоматика була двобічною. Виявлено, що у 5 пацієнтів із окоруховими порушеннями перебіг захворювання носив гострий характер та супроводжувався апоплексією ВАГ. Враховуючи, що хворих із апоплексією у нашій групі було 7, ураження окорухових нервів у них виявилось досить частим симптомом, оскільки, різке наростання тиску в пухлині внаслідок апоплексії було декомпенсуючим фактором адаптованості нервових волокон до об'ємної дії ВАГ.

В цілому, при співставленні клінічного перебігу ВАГ, обумовленої ними симптоматики та їх томографічних характеристик зроблено висновок про певну дисоціацію між їх клінічними проявами та топографо-анатомічними даними. Так, незважаючи на те, що у 71 випадку верифіковано поширення ВАГ до кавернозних синусів, лиш у 15 (21,1%) спостереженнях відмічено порушення функції окорухових нервів та, тільки у 4 (5,6%) пацієнтів мав місце помірний екзофтальм. Незважаючи на те, що у 16 хворих, за даними МРТ, супраселярне поширення ВАГ обумовлювало компресію та оклюзію лікворопровідних шляхів на рівні отворів Монро, а у 8 випадках, взагалі, відмічалась інвазія пухлини в шлуночкову систему, загально мозкова симптоматика у більшості з них виявилась стертою, а оклюзійно-гідроцефальний синдром мав місце лиш у 6 (37,5%) пацієнтів. Незважаючи на часті спостереження компресії тканиною ВАГ мозкової речовини, як в ділянці внутрішньої капсули, так і стовбурових відділів мозку, пірамідна симптоматика виявлена лиш у 9 (9,5%) пацієнтів, при чому в 7 з них самими хворими не відмічалась, а клінічно значимою була лиш у 2 (2,1%) випадках. Подібні спостереження свідчать не тільки про довготривалий повільний ріст ВАГ, а й про значні компенсаторно-приспосувальні характеристики мозку та нервових структур.

При аналізі діагностичних можливостей наявних рентгенологічних методик ми прийшли до висновку, що найбільш інформативною для

визначення топографо-анатомічних характеристик ВАГ, до перації та в подальшому для післяопераційної оцінки об'єму їх видалення, виявилась МРТ. Остання застосована нами на етапі планування хірургічного втручання у 93 пацієнтів відповідно існуючого протоколу. Результати оцінювались у T1WI та T2WI режимах у сагітальній, аксіальній та коронарній площинах. За томографічними даними виявлено, що у 29 пацієнтів поширення ВАГ із порожнини турецького сідла відбувалось у 2 напрямках, найчисельнішою групою виявились ВАГ із поширенням у 3 напрямках — 43 спостереження, для 16 спостережень було характерне поширення у 4 напрямках, а у 7 випадках поширення ВАГ розцінено, як у всіх напрямках. Інвазивний характер росту новоутворень був притаманний для 71 спостереження, відносно чіткі межі ВАГ виявлено у 24 випадках. При визначенні факторів від яких залежать розміри, поширення та характер росту ВАГ прослідковано наступні тенденції:

- розміри, характер та напрямок поширення ВАГ не залежать від віку та статі пацієнта ($p > 0,05$);

- інвазивний характер росту притаманний пухлинам, що мають більші розміри та здатність до поширення у різних напрямках ($p < 0,05$). Разом з тим, частка інвазивних ВАГ, які не перевищують 50 мм в діаметрі виявляється досить вагомою. Тому, розглядати інвазивність ВАГ, як закономірність, що виникає після досягнення ними певного розміру не коректно;

- гормонально активні ВАГ схильні до інвазивного поширення ($p < 0,01$);

- розміри, характер росту та напрямок поширення ВАГ не залежить від гістологічного варіанту та біологічної активності пухлин ($p > 0,05$).

Мінімізація хірургічної травми та зниження ризиків ушкодження судинно-нервових структур основи черепа є особливо актуальними завданнями хірургічного лікування ВАГ. Обмежена можливість орієнтування під час операції, через недостатність видимих орієнтирів у вузькому хірургічному полі, особливо, при залученні анатомічних структур до

пухлинного процесу, була і залишається однією з найбільших проблем при проведенні трансфеноїдальних операцій. Саме через це, маючи в своєму арсеналі хірургічних засобів ендоскопічну стійку та систему НН ми провели оцінку їх ефективності та практичної значимості для трансфеноїдальних втручань у хворих із ВАГ. Оцінку поєданого застосування мікроскопа та ендоскопічної стійки при трансфеноїдальному видаленні ВАГ проведено ґрунтуючись на 34 випадках первинно оперованих пацієнтів. Встановлено, що їх поєднання є ефективним та забезпечує оптимальну візуалізацію операційного поля впродовж всього втручання, високу радикальність втручань при їх незначній травматичності, надає змогу проводити операцію одному хірургу, суттєво не подовжує тривалість операції. У 12 пацієнтів із ВАГ було застосовано нейронавігаційне обладнання в ході трансфеноїдальних втручань, у 10 з них операції були первинними, у 2 — з приводу продовженого росту ВАГ. Зважаючи на отриманий практичний досвід встановлено, що: застосування НН на початкових етапах операції дозволяє чітко визначити траєкторію та кут атаки при плануванні та проведенні хірургічного підходу до ВАГ. Графічні дані із сисетми НН, при орієнтуванні у операційному полі під час видалення ВАГ, надають вичерпну інформацію про положення інструментів у рані й анатомічне співвідношення пухлини до кісткових та судинно-нервових структур. Інформація, отримана хірургом при використанні НН, в кінцевому результаті, зменшує кількість хірургічних ускладнень та поліпшує функціональні результати проведеного лікування. НН не пристосована для адаптації графічних даних до динамічних змін, які мають місце в операційному полі при видаленні ВАГ. При застосуванні НН відпадає необхідність у використанні інтраопераційного флюороскопічного контролю, що зменшує променеве навантаження на персонал та пацієнта. Разом з тим, при спробах застосування ЕА та НН у групі пацієнтів із ВАГ, що оперовані транскраніальними підходами, нами не встановлено їх практичної значимості та доцільності до застосування.

Транскраніальні хірургічні операції проведено у 19 пацієнтів із ВАГ, при цьому застосовано наступні підходи: субфронтальний односторонній — 2 спостереження, лобно-латеральний — 5 спостережень, птеріональний — 9 спостережень, біфронтальний міжпівкульний та транскортикальний трансвентрикулярний по 2 спостереження відповідно. Субфронтальний односторонній підхід застосовано у випадках, коли ВАГ були незначних розмірів (не більше 41мм в діаметрі) з досить чіткими межами, але мали в своїй структурі відшнурований дочірній вузол біля одного із зорових нервів. Показами до застосування фронто-латеральної краніотомії були антесупраселярне поширення ВАГ, багато вузловий характер їх росту, поширення пухлини до рівня III-го шлуночка з його деформацією та піальною інвазією у тканину зорового бугра. Показами до проведення операції з птеріональною краніотомією був багатовузловий інвазивний характер росту ВАГ із формуванням вузла в скроневій частці мозку, інвазією порожнини кавернозного синуса та поширенням у супра- і ретроселярному напрямку. Показом до застосування біфронтального міжпівкульного підходу виявився виразний антеселярний ріст ВАГ у міжпівкульний простір із формуванням інвазивним вузлів у лобних частках головного мозку. Трансвентрикулярний транскортикальний підхід застосовано у випадках інвазивного багато вузлового характеру росту ВАГ при умові значного поширення до порожнини одного чи обох бокових шлуночків мозку.

Хірургічне лікування із застосуванням двох операцій розділених в часі або проведених в одному наркозі виконано у 9 пацієнтів. У 4 випадках транскраніальний підхід був первинним, трансфеноїдальний застосовано, як другий етап. У інших 4 первинно проведено трансфеноїдальне втручання, другим етапом — транскраніальне, з них у 2 хворих операції виконано в межах одного наркозу. У 1 випадку обидва етапи хірургічного лікування, розділені в часі, проведено із трансфеноїдального підходу.

Оцінку результатів проведеного лікування виконано у 85 із 95 пролікованих хворих, що в подальшому звертались амбулаторно з метою

динамічного спостереження в післяопераційному періоді. Основою такої оцінки були клінічні результати пов'язані із співставленням нейроендокринних проявів захворювання до та після проведеного лікування та визначення об'єму видалення ВАГ за томографічними даними контрольних обстежень.

Для оцінки визначення ступеня радикальності проведених операцій використано томографічні дані проведеного МРТ дослідження до операції та через 3–6 місяців у післяопераційному періоді, за якими визначались об'єм резидуальної тканини ВАГ та загальний об'єм пухлини до операції. При співвідношенні, коли об'єм резидуальної тканини становив менше 10% від загального об'єму ВАГ видалення пухлини вважалось радикальним, 10–20% — субтотальним, 20–40% — розширеним частковим, 40% і більше — частковим. Встановлено, що при трансфеноїдальних втручаннях радикальним видалення ВАГ виявилось у 52% спостережень, субтотальним — 35%, розширеним частковим — 10%, частковим — 3%. При транскраніальних втручаннях 18,75% втручань були радикальними, 18,75% — субтотальними, 50% склали операції з розширеним частковим видаленням, 12,5% — видалення було частковим. При двохетапному хірургічному лікуванні радикальним видалення було у 44,5%, субтотальним — 44,5%, розширеним частковим — 11%. Таким чином, найбільш результативними по об'єму видалення ВАГ виявились трансфеноїдальні втручання та операції проведені в 2 етапи, на частку радикального та субтотального видалення ВАГ у вказаних групах припадає 87 та 89% відповідно, в той час, як при застосуванні транскраніальних операцій — 37,5%.

З метою визначення клінічної ефективності проведеного лікування створено інтегративну шкалу клінічної оцінки стану пацієнта із ВАГ, яка застосована до операції, в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах, а отримані результати співставлено в подальшому. Встановлено, що у групі пацієнтів оперованих трансфеноїдально, позитивного клінічного

ефекту вдалося досягти у 54 (90%) із 60 хворих, у решти 6 (10%) хворих клінічний результат розцінено — без змін. У групі пацієнтів оперованих транскраніально провести оцінку в післяопераційному періоді вдалося у 16 пацієнтів, позитивний клінічний ефект відмічено у 15 (93,75%) з них, в одному випадку (6,25%) не відмічено клінічної динаміки. З 9 хворих оперованих в 2 етапи, у 7 (77,8) випадках клінічний ефект від лікування розцінено позитивним, в одному (11,1%) — без змін та в одного (11,1%) хворого мала місце негативна динаміка у проявах оптико-хіазмального синдрому. Зроблено висновок, що найліпші результати хірургічного лікування, беручи до уваги радикальність видалення ВАГ та клінічний ефект, отримано в групі пацієнтів, оперованих трансфеноїдальним шляхом. В групі хворих, оперованих в 2 етапи, незважаючи на високий ступінь радикальності втручань, клінічні результати виявились найгіршими, що можна пояснити більш травматичним характером проведеного лікування. В той час, як при транскраніальному видаленні ВАГ переважали операції при яких видалення розцінено, як часткове розширене, клінічний результат в переважній більшості хворих був позитивним.

Окрім цього, проведено оцінку динаміки основних неврологічних симптомів та ендокринних розладів у оперованих пацієнтів. Встановлено, що, в післяопераційному періоді, гострота зору регресувала гірше ніж дефекти полів зору, не залежно від методу обраного хірургічного лікування. Так, до операції гострота зору була знижена у 71 (83,5%) хворого, після операції симптом зберігався у 40 (47%) спостереженнях, а дефекти полів зору були представлені у 60 (70,6%) пацієнтів, після операцій відмічались лише у 13 (15,2%) спостереженнях. Окорохові порушення та пірамідна симптоматика, що відмічались у 14 та 8 спостереженнях відповідно, повністю регресували в післяопераційному періоді у всіх спостереженнях. Позитивна динаміка відмічена й у загальнономозковій симптоматиці, якщо до операції остання виявлялась у 65 (68,4%) пацієнтів, то лише у 5 (5,3%) не регресувала після проведеного лікування. Інакше виглядає клінічна динаміка

ендокринного статусу оперованих пацієнтів, що стосується, як гіпопітуїтарного синдрому, так й гормональної гіперсекреції. Так, в жодному із 40 спостереження гіпопітуїтаризму до операції не відмічено його регресу після проведеного втручання, навпаки ще у 2 (2,1%) пацієнтів після операцій констатовано його поглиблення. Проте, якщо говорити про якісні показники, то із 40 пацієнтів до операції, у 29 гіпопітуїтаризм розцінювався, як декомпенсований, а в післяопераційному періоді у всіх 42 пацієнтів, останній вдалося компенсувати медикаментозно. При оцінці ендокринного ефекту у 28 пацієнтів із гормонально активними ВАГ, ми встановили, що нормалізація вмісту гормонів в крові після операції, без додаткового лікування, спостерігалась лише в 4 (40%) випадках із соматотропіномами. Серед 17 хворих із пролактинсекретуючими ВАГ, в жодному з випадків, не відмічено нормалізації гормону після операції, так само, як й у решти 6 (60%) із 10 пацієнтів з соматотропіномами, що потребувало подальшого медикаментозного лікування.

Підсумовуючи отримані дані, можна стверджувати, що нам вдалося отримати позитивних результатів проведеного лікування, досягнувши у 98,8% випадках довготривалого поліпшення або стабілізації стану пацієнтів, а також уникнути летальних випадків та досягти низького рівня післяопераційних ускладнень, на рівні 4,2%. Катамнез в період 3-х років прослідковано у 85 пацієнтів, відомо що ще 3 хворих померли в термін від 14 до 36 місяців з соматичних причин не пов'язаних із захворюванням на ВАГ.

Із ускладнень, які мали місце в післяопераційному періоді, слід відмітити 4 випадки назальної ліквореї, що потребували проведення додаткових операцій спрямованих на пластику лікворної нориці. В одному випадку лікворея набула рецидивуючої форми, що обумовило проведення 3 операцій з приводу її пластики впродовж року з моменту видалення ВАГ. Серед ускладнень після проведеного лікування слід вказати й на 2 випадки поглиблення гіпопітуїтаризму. Лише в 1 спостереженні після проведеного лікування відмічено негативну динаміку, що стосувалось поглиблення

оптико-хіазмального синдрому. Слід зазначити, що відсоток рецидиву ВАГ виявився низьким, спостерігався лише в 1 хворого, через рік з моменту першого втручання та обумовив проведення повторної операції. В більшості ж випадків 89,4% клінічний ефект від лікування розцінено, як позитивний. Змін не відмічено у 9,4% спостережень, разом з тим, в цій групі не відмічено й прогресування симптомів, досягнуто стійкої ремісії захворювання на ВАГ.

Отримані результати свідчать на користь того, що хірургічне лікування є ефективним у пацієнтів із ВАГ, а застосування індивідуалізованих підходів до його проведення, забезпечує позитивний функціональний результат у більшості хворих та сприяє зведенню хірургічних ризиків до мінімуму.

ВИСНОВКИ

1. Велетенські аденоми гіпофіза є гетерогенною групою аденом гіпофіза, що відрізняється за гормональною активністю, характером росту та просторовим поширенням від аденом гіпофіза в цілому. На частку гормонально неактивних форм ВАГ прийшло близько 2/3 випадків, решту 1/3 склали пролактиноми та соматотропіноми, в той час, як кортикотропінома виявилась в одного пацієнта. Для більшості спостережень (74,7%) характер росту ВАГ виявився інвазивним, що не залежало від гендерних та вікових характеристик пацієнтів, але більш притаманно для гормональноактивних ВАГ (93,75%) у порівнянні з гормонально неактивними (65%) ($p < 0,01$).

2. Клінічні прояви ВАГ характеризувались, різного ступеня вираженості зоровими розладами (86,3%), окоруховими порушеннями (15,7%), загальномозковими симптомами (74,7%) та гіпопітуїтарним синдромом (42,1%). Частота виявлення ВАГ у 30,1% від загальної кількості пролікованих пацієнтів із аденомами гіпофіза перевищила більш ніж в 2 рази їх частоту виявлення відповідно іноземним повідомленням.

3. Запропонована і впроваджена в практичну діяльність інтегральна шкала оцінки клініко-неврологічного стану пацієнтів з ВАГ дозволяє розділити пацієнтів на групи за тяжкістю перебігу захворювання до операції, що полегшило визначення ступеня хірургічного ризику, та, в подальшому, оптимізувало клінічну оцінку функціонального результату проведеного лікування в ранньому та віддаленому післяопераційному періодах.

4. Впровадження модифікованої схеми вибору хірургічного підходу до ВАГ, заснованої на просторово-рентгеноанатомічних характеристиках пухлин за даними доопераційної МРТ, дозволило індивідуалізувати та визначити принципи диференційованого вибору того, чи іншого хірургічного підходу до ВАГ, та необхідності подальшого комбінованого лікування, що є позитивним за досягнутими результатами проведеного лікування.

5. Застосування нейронавігації (12,6%), при видаленні ВАГ оптимізує хірургічний підхід до пухлини, сприяє поліпшенню візуалізації операційного поля, опосередковано проводити контроль об'єму видалення пухлини. Ендоскопічна асистенція проведена в 35,8% і виявилась ефективною при її комбінуванні із мікрохірургічним видаленням ВАГ, що дозволило підвищити радикальність операцій, без подовження їх тривалості.

6. Застосування диференційованного спектру та послідовності хірургічних підходів, як трансфеноїдальних (74,8%), так і транскраніальних (25,2%), їх комбінування (9,5%), разом із залученням нейронавігації (12,6%), хірургічного мікроскопа (100%) та ендоскопічної асистенції (35,8%), обумовило досягнення клінічного поліпшення у переважної більшості оперованих пацієнтів із ВАГ (89,4%) та забезпечення високої якості їх життя на тривалий період (98,8%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Скарги пацієнтів на погіршення зору у поєднанні із клінічними ознаками гіпопітуїтаризму або гіперсекреції одного із гіпофізарних гормонів повинні спонукати лікарів загальної практики до виключення діагнозу аденоми гіпофіза.

2. Хірургічне лікування ВАГ, як найбільш гетерогенної та складної групи серед аденом гіпофіза, повинно здійснюватись в спеціалізованих нейрохірургічних відділеннях, що мають необхідне обладнання у тому числі й для виконання ендоскопічних втручань.

3. Хірургічне лікування ВАГ усуває загрозу для життя пацієнта, поліпшує або стабілізує функцію зорового аналізатора, але не дозволяє корегувати гіпопітуїтарний синдром, що передіснує до хірургічного втручання. Тому, з метою досягнення ліпших функціональних результатів лікування в післяопераційному періоді, хворі даної групи, потребують подальшого динамічного спостереження у ендокринолога з метою призначення та корекції замісної гормональної терапії.

4. Враховуючи високу частку пацієнтів (38,9%), які попередньо оперовані з приводу аденоми гіпофіза та оперовані нами повторно у зв'язку із рецидивом захворювання, при якому аденоми досягли велетенських розмірів, всі хворі на аденому гіпофіза повинні спостерігатись в динаміці не лише у ендокринолога та офтальмолога, а й потребують щорічного проведення контрольної МРТ з контрастом головного мозку та консультації нейрохірурга.

5. Наявність відшнурованих внутрішньочерепних вузлів у структурі ВАГ та інвазії пухлини в шлуночкову систему головного мозку за даними доопераційної МРТ має розглядатись, як показ до проведення хірургічного втручання транскраніальним доступом.

6. Мініінвазивна технологія з застосуванням ендоскопічного обладнання при мікроскопічному трансфеноїдальному видаленні ВАГ

виявилась високоефективною, а подальший її розвиток та вдосконалення може сприяти її застосуванню, як монометодики при хірургічному лікуванні пацієнтів із ВАГ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / под ред. Б.А. Кадашева. — М., 2007. — 368 с.
2. Акшулаков С. К. Аденомы гипофиза, врастающие в глазницу / С. К. Акшулаков, Н. К. Серова // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1986. — № 4. — С. 36—39.
3. Акшулаков С. К. Клинико–топографоанатомические особенности экстраселлярных аденом гипофиза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28 / Акшулаков Серик Куандыкович. — М., 1986.
4. Богоявленский Н. Ф. Внутрочерепной путь к hypophysis cerebri / Н. Ф. Богоявленский // XI съезд российских хирургов, Москва 19—22 декабря 1911 г. — С. 100.
5. Возняк О. М. Диагностика і хірургічне лікування аденом гіпофіза у хворих похилого віку: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Возняк Олександр Михайлович. — К., 1999. — 180 с.
6. Зозуля Ю. А. Хирургическое лечение аденом гипофиза с большим экстраселлярным распространением / Ю. А. Зозуля, Я. В. Пацко // Второй Всесоюзный съезд нейрохирургов, Москва 16—19 ноября 1976 г.: тезисы докл. — М., 1976. — С. 199—201.
7. Интраоперационная эндовидеоскопия при трансфеноидальном удалении аденом гипофиза / Ю. А. Щербук, В. Ю. Чербилло, А. В. Полежаев, Д. В. Кандыба // Тезисы докл. Междунар. учебного семинара, 23—26 июня 1998 г., Финляндия. — СПб., 1998. — С. 176—177.
8. Кадашев Б. А. Микрохирургическая техника удаления больших и гигантских аденом гипофиза транскраниальным доступом / Б. А. Кадашев, А. Ф. Соколов // Вопросы оперативной микрохирургии и микрохирургической анатомии: тезисы науч. конф. (1—3 октября 1997 г.). — Оренбург, 1997. — С. 84.

9. Кадашев Б. А. Топографоанатомическая классификация аденом гипофиза / Б. А. Кадашев, С. Н. Федоров, С. К. Акшулаков // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 7—10.
10. Клинические и морфологические особенности "неактивных" аденом гипофиза: ретроспективный анализ 95 случаев / С. Ю. Касумова, В. В. Вакс, Б. А. Кадашев, Е. И. Марова // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 6. — С. 26—30.
11. Коновалов А. Н. Микрохирургическая техника удаления опухолей гипофиза / А. Н. Коновалов, С. Н. Федоров, А. Ф. Соколов // Второй Всесоюзный съезд нейрохирургов, Москва 16—19 ноября 1976 г.: тезисы докл. — М., 1976. — С. 203—204.
12. Пацко Я. В. Аденомы гипофиза с обширным экстраселлярным распространением: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Пацко Ярослав Владимирович. — К., 1987. — 384 с.
13. Пацко Я. В. Обоснование хирургической тактики при продолженном росте аденом гипофиза / Я. В. Пацко // Клин. хирургия. — 1981. — № 12. — С. 22—26.
14. Поэтапное применение транскраниального и трансфеноидального хирургических доступов в лечении аденом гипофиза / Б. А. Кадашев, Ю. К. Трунин, В. Н. Корниенко, П. Л. Калинин // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 1996. — № 4. — С. 6—10.
15. Пуссеп Л. М. Демонстрация больного после операции удаления гипофиза по собственному способу / Л. М. Пуссеп // Вестник хирургии и пограничных областей. — 1925. — Т. 5, кн. 13. — С. 186—187.
16. Салазкин М. А. Хирургическое лечение опухолей гипофиза: дис. ... доктора мед. наук / Салазкин М. А. — М., 1963.
17. Трансназосфеноидальная микрохирургия аденом гипофиза / Ю. К. Трунин, Т. О. Фаллер, Р. Я. Снигирева [и др.] // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 18—21.

18. Улитин А. Ю. Гигантские аденомы гипофиза: особенности клиники и лечения: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.08 / Улитин Алексей Юрьевич. — СПб., 2008. — 302 с.
19. Фейзуллаев Р. Б. Гигантские аденомы гипофиза (клиника, диагностика, хирургическое лечение): дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Фейзуллаев Равшан Баходырович. — М., 2009. — 337 с.
20. Хирургия аденом гипофиза со значительным экстраселлярным ростом: метод. рекомендации / Г. С. Тиглиев, В. Ф. Мелькишев, В. Е. Олюшин и соавт.; Рос. н.-и. нейрохирург. Ин-т им. А.Л. Поленова. — СПб., 1994. — 9 с.
21. Черebilло В. Ю. Транссфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.28 / Черebilло Владислав Юрьевич. — СПб., 2008. — 462 с.
22. A Prognostic Clinicopathologic Classification of Pituitary Endocrine Tumors / G. Raverot, A. Vasiljevic, E. Jouanneau, J. Trouillas // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. — 2015. — Vol. 44, N 1. — P. 11—18.
23. Alexandraki K. I. Novel insights in the diagnosis of Cushing's syndrome / K. I. Alexandraki, A. B. Grossman // *Neuroendocrinology*. — 2010. — Vol. 92, Suppl. 1. — P. 35—43.
24. Al-Gahtany M. Pituitary hyperplasia / M. Al-Gahtany, E. Horvath, K. Kovacs // *Hormones (Athens)*. — 2003. — Vol. 2. — P. 149—158.
25. Al-Shraim M. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? / M. Al-Shraim, S. L. Asa // *Acta Neuropathologica*. — 2006. — Vol. 111, N 1. — P. 1—7.
26. Alleyne C. H. Jr. Combined transsphenoidal and pterional craniotomy approach to giant pituitary tumors / C. H. Alleyne Jr., D. L. Barrow, N. M. Oyesiku // *Surg. Neurol.* — 2002. — Vol. 57. — P. 380—389.
27. Analysis of operative efficacy for giant pituitary adenoma / S. Wang., S. Lin., L. Wei [et al.] // *BMC Surg.* — 2014. — Vol. 14. — P. 1—59.

28. Analysis of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas / M. C. Schmidt, R. T. Henke, A. P. Stangl [et al.] // *J. Pathol.* — 1999. — Vol. 188. — P. 168—173.
29. Annegers J. F. Pituitary tumors: epidemiology / J. F. Annegers, C. B. Coulam, E. R. Laws // *Hormone-secreting pituitary tumors* / ed. J. R. Givens. — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1982. — P. 393—403.
30. Apoplectic optochiasmal syndrome due to intrinsic cavernous hemangioma. Case report / J. F. Hwang, C. W. Yau, J. K. Huang [et al.] // *J. Clin. Neuroophthalmol.* — 1993. — Vol. 13. — P. 232—236.
31. Application of electromagnetic technology to neuronavigation: a revolution in image-guided neurosurgery. Technical note / C. Hayhurst, P. Byrne, P. R. Eldridge, C. L. Mallucci // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111. — P. 1179—1184.
32. Application of three-tesla magnetic resonance imaging for diagnosis and surgery of sellar lesion / S. Wolfsberger, A. Ba-Saalamah, K. Pinker [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 100. — P. 278—286.
33. Arafah B. M. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management / B. M. Arafah, M. P. Nasrallah // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2001. — Vol. 8. — P. 287—305.
34. Arshad A. S. Giant pituitary macroadenoma at the age of 4 months: case report and review of the literature / A. S. Arshad, H. B. Saad // *Childs Nerv. Syst.* — 2006. — Vol. 22, N 3. — P. 290—294.
35. Asa S. L. The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas / S. L. Asa, S. Ezzat // *Endocr. Rev.* — 1998. — Vol. 19, N 6. — P. 798—827.
36. Asa S. L. The pathogenesis of pituitary tumors / S. L. Asa, S. Ezzat // *Annu. Rev. Pathol.* — 2009. — Vol. 4. — P. 97—126.
37. Asa S. L. Tumors of the pituitary gland: Atlas of Tumor Pathology / S. L. Asa; eds.: J. Rosai, L. H. Sobin. — 3rd Series, Fascicle 22. — Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1998.

38. Ausiello J. C. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery / J. C. Ausiello, I. N. Bruce, P. U. Freda // *Pituitary*. — 2008. — Vol. 11. — P. 391—401.
39. Bakay L. The results of 300 pituitary adenoma operations (Professor Herbert Olivecrona's series) / L. Bakay // *J. Neurosurg.* — 1950. — Vol. 7. — P. 240—255.
40. Barrow D. L. Combined simultaneous transsphenoidal transcranial operative approach to selected sellar tumors / D. L. Barrow, G. T. Tindall // *Perspect. Neurol. Surg.* — 1992. — Vol. 3. — P. 49.
41. Ben-Shlomo A. Pituitary somatostatin receptor signaling / A. Ben-Shlomo, S. Melmed // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 21. — P. 123—133.
42. Blaylock R. L. Pituitary adenomas: reappraisal of their pathology and treatment / R. L. Blaylock, L. G. Kempe // *Neurochirurgia (Stuttg.)*. — 1977. — Vol. 20. — P. 63—78.
43. Blocking vascular endothelial growth factor inhibits the growth of pituitary adenomas and lowers serum prolactin level in a mouse model of multiple endocrine neoplasia type I / N. Korsisaari, J. Ross, X. Wu [et al.] // *Clin. Cancer Research*. — 2008. — Vol. 14, N 1. — P. 249—258.
44. Boelaert K. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas / K. Boelaert, N. J. Gittoes // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 569—575.
45. Buchfelder M. Thyrotroph Pituitary Adenomas / M. Buchfelder // *Endocrinologist*. — 2002. — Vol. 12. — P. 117—125.
46. Budget impact of pasireotide for the treatment of Cushing's disease, a rare endocrine disorder associated with considerable comorbidities / H. L. Truong, D. Nellesen, W. H. Ludlam, M. P. Neary // *J. Med. Economics*. — 2014. — Vol. 17, N 4. — P. 288.
47. Burian K. Über die Rezidivhäufigkeit von Hypophysendomen nach transfrontaler, transsphenoidaler oder zweiseitig kombinierter Operation / K. Burian // *Wien. Med. Wschr.* — 1970. — Bd. 120, N 47. — S. 833—836.

48. Cappabianca P. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS) / P. Cappabianca, A. Alfieri, E. de Divitis // *Minim. Invasive Neurosurg.* — 1998. — Vol. 41. — P. 66—73.
49. Cappabianca P. Endoscopy and transsphenoidal surgery / P. Cappabianca, E. de Divitis // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 54. — P. 1043—1050.
50. Carrau R. L. Transnasal–transsphenoidal endoscopic surgery of pituitary gland / R. L. Carrau, H. D. Jho, Y. Ko // *Laryngoscope.* — 1996. — Vol. 106. — P. 914—918.
51. Cerebrospinal fluid rhinorrhea as a presentation of pituitary adenoma / A. Nutkiewich, D. R. DeFeo, R. I. Kohut, S. Fierstaine // *Neurosurgery.* — 1980. — Vol. 6, N 2. — P. 195—197.
52. Chromophobe pituitary tumors. II. Treatment / G. Horrax, H. F. Hare, J. L. Poppen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1952. — Vol. 12, N 6. — P. 631—641.
53. Cifarelli C. Cranial nerve dysfunction following Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: long–term incidence and risk factors / C. Cifarelli, D. Schlesinger, J. Sheehan // *J. Neurosurg.* — 2012. — Vol. 116, N 6. — P. 1304—1310.
54. Clinical analysis of large and/or invasive pituitary adenomas / N. Hashimoto, J. Yamashita, T. Yamagami [et al.] // *No Shinkei Geka.* — 1985. — Vol. 13. — P. 1299—1303.
55. Clinical features and treatment of pediatric somatotropinoma: case study of an aggressive tumor due to a new AIP mutation and extensive literature review / C. Personnier, L. Cazabat, J. Bertherat [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* — 2011. — Vol. 75, N 6. — P. 392—402.
56. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin / J. M. Alexander, B. M. K. Biller, H. Bikkal [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86. — P. 336—340.

57. Clonal origin of pituitary adenomas / V. Herman, J. Fagin, R. Gonsky [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1427—1433.
58. Cohen–Gadol A. A. Cushing’s first case of transsphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era / A. A. Cohen–Gadol, J. K. Liu, E. R. Laws Jr. // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 103. — P. 570—574.
59. Connery L. E. Assessment and therapy of selected endocrine disorders / L. E. Connery, D. B. Coursin // *Anesthesiol. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 22. — P. 93—123.
60. Corticotroph carcinoma presenting as a silent corticotroph adenoma / W. E. Farrell, A. P. Coll, R. N. Clayton [et al.] // *Pituitary.* — 2003. — Vol. 6. — P. 41—47.
61. Couldwell W. T. A heritable predisposition to pituitary tumors / W. T. Couldwell, L. Cannon–Albright // *Pituitary.* — 2010. — Vol. 13. — P. 130—137.
62. Couldwell W. T. Transsphenoidal and transcranial surgery for pituitary adenomas / W. T. Couldwell // *J. Neurooncol.* — 2004. — Vol. 69, N 1–3. — P. 237—256.
63. Cushing H. The pituitary gland as now known / H. Cushing // *Lancet.* — 1925. — Vol. 76. — P. 1724—1727.
64. Dandy W. An operation for removal of pituitary tumors / // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* — 1922. — Vol. 33. — P. 189—190.
65. Davis J. R. Pituitary tumours / J. R. Davis, W. E. Farrell, R. N. Clayton // *Reproduction.* — 2001. — Vol. 121. — P. 363—371.
66. de Divitis E. Microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery / E. de Divitis, P. Cappabianca // *Neurosurgery.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1527—1529.
67. Dekkers O. M. Treatment and Follow–Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas / O. M. Dekkers, A. M. Pereira, J. A. Romijn // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 10. — P. 3717—3726.

68. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 2. — P. 273—288.
69. Disruption of dopamine D2 receptors in the mouse / M. A. Kelly, M. Rubinstein, S. L. Asa [et al.] // *Proceedings of the 80th Annual Meeting of The Endocrine Society, New Orleans, LA, 1998.*
70. Dolenc W. The Cavernous Sinus. A multidisciplinary approach to vascular and tumorous lesions / W. Dolenc. — Wien–New York: Springer–Verlag, 1987.
71. Dworakowska D. The molecular pathogenesis of corticotroph tumours / D. Dworakowska, A. B. Grossman // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 42, N 6. — P. 665—676.
72. Dworakowska D. The pathophysiology of pituitary adenomas / D. Dworakowska, A. B. Grossman // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 23. — P. 525—541.
73. Dynamic MR imaging for diagnosis of lesion adjacent to pituitary gland / M. Suzuki, O. Matsui, F. Ueda [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2005. — Vol. 53. — P. 159—167.
74. Eboli P. Intraoperative computed tomography registration and electromagnetic neuronavigation for transsphenoidal pituitary surgery: accuracy and time effectiveness / P. Eboli, B. Shafa, M. Mayberg // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 114, N 2. — P. 329 — 335.
75. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting / L. S. Weinstein, S. Yu, D. R. Warner, J. Liu // *Endocrine Rev.* — 2001. — Vol. 22. — P. 675—705.
76. Endoscope-assisted microsurgery for invasive ando- and suprasellar pituitary macroadenomas: a consecutive retrospective study with 13 patients / B. Baussart, N. Aghakhani, F. Portier [et al.] // *Neurochirurgie.* — 2005. — Vol. 51. — P. 455—463.

77. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. Before scrubbing in: tips and tricks / L. M. Cavallo, M. Dal Fabbro, H. Jalalod`din [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2007. — Vol. 67. — P. 342—347.
78. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis / A. Tabaei, V. K. Anand, Y. Barron [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111. — P. 545—554.
79. Endoscopic pituitary tumor surgery / R. Jankowski, J. Auque, C. Simon [et al.] // *Laryngoscope.* — 1992. — Vol. 102. — P. 198—202.
80. Fager C. A. Indications for and results of surgical treatment of pituitary tumors by the intracranial approach / C. A. Fager, J. Poppen // *Diagnosis and treatment of pituitary tumors* / ed. by P. O. Kohler, G. T. Ross. — Amsterdam: Excerpta medica, 1973. — P. 146—155.
81. Feasibility of Polestar N20, an ultra-low-field intraoperative magnetic resonance imaging system in resection control of pituitary macroadenomas: lessons learned from the first 40 cases / R. Gerlach, R. du Mesnil de Rochemont, T. Gasser [et al.] // *Neurosurgery.* — 2008. — Vol. 63. — P. 272—285.
82. Fernandez A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) / A. Fernandez, N. Karavitaki, J. A. Wass // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2010. — Vol. 72. — P. 377—382.
83. From first symptoms to final diagnosis of Cushing's disease: experiences of 176 patients / I. Kreitschmann-Andermahr, T. Psaras, M. Tsiogka [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 172, N 3. — P. 285.
84. FSH and LH secreting pituitary adenoma / R. Demura, O. Kubo, H. Demura, K. Shizume // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1977. — Vol. 45, N 4. — P. 653—657.
85. Fusek I. Bemerkungen zur Taktik und Technik bei transsphenoidalen Operationen suprasellärer Hypophysenadenome / I. Fusek // *Zbl. Neurochirurgie.* — 1980. — Bd. 41. — S. 209—214.
86. Galland F. Differential gene expression profiles of invasive and non-invasive non-functioning pituitary adenomas based on microarray analysis / F.

Galland, L. Lacroix, P. Saulnier // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2010. — Vol. 17. — P. 361—371.

87. Gamea A. The use of the rigid endoscope in trans-sphenoidal pituitary surgery / A. Gamea, M. Fathi, A. el-Guindy // *J. Laryngol. Otol.* — 1994. — Vol. 108. — P. 19—22.

88. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transsphenoidal surgery / J. Jagannathan, J. Sheehan, N. Pouratian [et al.] // *Neurosurgery.* — 2008. — Vol. 62, N 6. — P. 1262—1270.

89. Gandhi C. D. Historical movements in transsphenoidal surgery / C. D. Gandhi, K. D. Post // *Neurosurg. Focus.* — 2001. — Vol. 11. — E7.

90. Genetics of Pituitary Adenomas / R. M. Gadelha, G. Trivellin, C. L. Hernández-Ramírez, M. Korbonits // *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics* / ed. C. A. Stratakis. — *Front. Horm. Res.* (Basel, Karger). — 2013. — Vol. 41. — P. 111—140.

91. Giant pituitary adenoma invading the clivus / A. Goel, U. Phalke, F. Cacciola, D. P. Muzumdar // *Neurology India.* — 2005. — Vol. 53, N 1. — P. 105—107.

92. Giant pituitary adenomas: clinical characteristics and surgical results / J. Garibi, I. Pomposo, G. Villar, S. Gaztambide // *Br. J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 16, N 2. — P. 133—139.

93. Giant pituitary adenomas: surgical outcomes of 50 cases operated on by the endonasal endoscopic approach / J. A. Gondim, J. P. C. Almeida, L. A. F. Albuquerque [et al.] // *World. Neurosurg.* — 2014. — Vol. 82, N 1–2. — e281—290.

94. Giant pituitary tumors: a study based on surgical treatment of 118 cases / A. Goel, T. Nadkarni, D. Muzumdar [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2004. — Vol. 61, N 5. — P. 436—445.

95. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment / S. M. Corsello, G. Ubertini, M. Altomare [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58. — P. 662—670.

96. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up / R. K. Shrivastava, M. S. Arginteanu, W. A. King, K. D. Post // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 97. — P. 299—306.
97. Goel A. Anatomical Approach to Giant Pituitary Tumors / A. Goel // *Laws E. R. Transsphenoidal surgery* / E. R. Laws, G. Lanzino. — New York, 2010. — P. 268—284.
98. Goel A. Surgical management of giant pituitary tumours — a review of 30 cases / A. Goel, T. Nadkarni // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1996. — Vol. 138, N 9. — P. 1042—1049.
99. Gold E. B. Epidemiology of pituitary adenomas / E. B. Gold // *Epidemiol. Rev.* — 1981. — Vol. 3. — P. 163—183.
100. Grinspoon S. K. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency / S. K. Grinspoon, B. M. Biller // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79. — P. 923—931.
101. Grossman A. B. The molecular biology of pituitary tumors: a personal perspective / A. B. Grossman // *Pituitary.* — 2009. — Vol. 12. — P. 265—270.
102. Guidetti B. Results of surgical management of 319 pituitary adenomas / B. Guidetti, B. Fraioli, G. P. Cantore // *Acta Neurochirurgica.* — 1987. — Vol. 85, N 3–4. — P. 117—124.
103. Guiot G. Considerationson the surgical treatment of pituitary adenomas / G. Guiot // *Treatment of pituitary Adenomas* / eds.: R. Fahlbusch, K. V. Werder. — 1st Eur. Workshop. — Stuttgart: Thieme, 1978. — P. 202—218.
104. Guiot G. Transsphenoidal approach in surgical treatment of pituitary adenomas: general principles and indications in non-functioning adenomas / G. Guiot // *Diagnosis and treatment of pituitary tumor* / ed. by P. Kohler, G. Rose. — New York, 1973. — P. 139—195.
105. Hang Z. L. Cerebrospinal fluid rhinorrhea following trans-sphenoidal pituitary macroadenoma surgery: Experience from 592 patients / Z. L. Hang, D. S. He, Z. G. Mao // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 110, N 6. — P. 570—579.

106. Hardy J. Microneurosurgery of the hypophysis — a subnasal transsphenoidal approach with television magnification and television radiofluoroscopy control / J. Hardy // *Microneurosurgery* / ed. by R. W. Rand. — St. Louis: Mosby, 1969. — P. 87—103.
107. Hardy J. Neurosurgeon of the Year — Gerard Guiot / J. Hardy // *Surg. Neurol.* — 1979. — Vol. 11, N 1. — P. 1—2.
108. Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors / J. Hardy // *Diagnosis and treatment of pituitary tumors* / ed. by P. Kohler, G. Rose. — New York, 1973. — P. 179—194.
109. Harrison J. M. Skull Base Approaches for Giant Invasive Pituitary Tumors / J. M. Harrison, O. Al-Mefty // *Pituitary disorders: Comprehensive Management* / eds.: A. F. Krisht, G. T. Tingdall. — Lippincot, Baltimore, 1999. — Chapter 29. — P. 375—387.
110. Harvey Cushing and Oskar Hirsch: early forefathers of modern transsphenoidal surgery / J. K. Liu, A. A. Cohen-Gadol, E. R. Laws Jr. [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 103. — P. 1096—1104.
111. Henderson W. R. The pituitary adenoma: A follow-up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing series) / W. R. Henderson // *Brit. J. Surgery.* — 1939. — Vol. 26. — P. 811—921.
112. Heuer G. Surgical experience with an intercranial approach to chiasmal lesions / G. Heuer // *Arch. Surg.* — 1920. — Vol. 1. — P. 368—381.
113. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium / A. F. Daly, M. Rixhon, C. Adam [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 4769—4775.
114. Human fetal adenohipophysis. Histologic and immunocytochemical analysis / S. L. Asa, K. Kovacs, F. A. Laszlo [et al.] // *Neuroendocrinology.* — 1986. — Vol. 43. — P. 308—316.
115. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity / Hiromitsu

Iwata, Kengo Sato, Koshi Tatewaki [et al.] // *Neuro-Oncology*. — 2011. — Vol. 13, N 8. — P. 916—922.

116. Imaging of the pituitary and parasellar region / C. S. Zee, J. L. Go, P. E. Kim [et al.] // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 14. — P. 55—80.

117. Imaging of the sellar and parasellar pathology, *Radiol* / M. FitzPatrick, L. M. Tartaglino, M. D. Hollander [et al.] // *Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 37, N 1. — P. 101—121.

118. Immunohistochemical Classification of Pituitary Adenomas / A. Teramoto, T. Fukushima, K. Takakura [et al.] // *Modern. Neurosurgery*. — 1982. — Vol. 1. — P. 160—172.

119. Immunohistochemical study of p53 protein in human and animal pituitary tumors / T. Sumi, L. Stefaneanu, K. Kovacs [et al.] // *Endocr. Pathol.* — 1993. — Vol. 4. — P. 95—99.

120. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007 / A. Raappana, J. Koivukangas, T. Ebeling, T. Pirila // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 4268—4275.

121. Incidence pathology, and recurrence of pituitary adenomas: study of 647 unselected surgical cases / T. Terada, K. Kovacs, L. Stefaneanu, E. Horvath // *Endocr. Pathol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 301—310.

122. Jackson I. M. D. Diagnostic Tests for the Evaluation of Pituitary Tumors / I. M. D. Jackson // *The Pituitary Adenoma* / eds.: K. D. Post, I. M. D. Jackson, S. Reichlin. — New York: Plenum Press, 1980. — P. 219—238.

123. Jackson I. M. D. Extrahypothalamic and phylogenetic distribution of hypothalamic peptides / I. M. D. Jackson // *The Hypothalamus* / eds.: S. Reichlin, R. J. Baldessarini, J. B. Martin. — New York: Raven Press, 1978. — P. 217—231.

124. Jefferson A. Chromophobe pituitary adenomata. The size of the suprasellar portion in relation to the safety of operation / A. Jefferson // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1969. — Vol. 32. — P. 632.

125. Jefferson G. Extrasellar extensions of pituitary adenomas: (Section of Neurology) / G. Jefferson // *Proc. Roy. Soc. Med.* — 1940. — Vol. 33, N 7. — P. 433—438.
126. Jefferson G. The invasive adenomas of the anterior pituitary / G. Jefferson // *The Sherrington Lectures.* — Liverpool: University Press, 1955. — Vol. 3. — P. 1—35.
127. Keane J. R. Cavernous sinus syndrome. Analysis of 151 cases / J. R. Keane // *Arch. Neurol.* — 1996. — Vol. 53. — P. 967—971.
128. Klibanski A. Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas / A. Klibanski, N. T. Zervas // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 822—831.
129. Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors / G. Kontogeorgos // *Endocrine.* — 2005. — Vol. 28, N 1. — P. 27—35.
130. Kovacs K. Classification of pituitary adenomas / K. Kovacs, E. Horvath, S. Vidal // *J. Neuro-Oncol.* — 2001. — Vol. 54. — P. 121—127.
131. Kovacs K. Tumors of the pituitary gland / K. Kovacs, E. Horvath // *Atlas of Tumor Pathology* / eds.: W. H. Hartmann, L. H. Sobin. — 2nd Series, Fascicle 21. — Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1986. — 264 p.
132. Krisht A. F. Giant invasive pituitary adenomas / A. F. Krisht // *Pituitary disorders: Comprehensive Management* / eds.: A. F. Krisht, G. T. Tingdall. — Lippincot, Baltimore, 1999. — P. 287—294.
133. Kunc Z. K dnesnimu stavu chirurgie adenomu hypofyzy // *Cas. Lek. Cas.* — 1961. — Vol. 100, N 24—25. — P. 769—779.
134. La selle turcique vide. A propos d'une observation / G. Arnould, J. Lepoire, J. Leclere [et al.] // *Rev. Otoneuroophthalmol.* — 1973. — Vol. 45. — P. 247—258.
135. Lanzino G. Key personalities in the development and popularization of the transsphenoidal approach to pituitary tumors: an historical overview / G.

Lanzino, E. R. Laws Jr. // *Neurosurg. Clin. N. Am.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1—10.

136. Laws E. R. Jr. Pituitary surgery / E. R. Laws Jr. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1987. — Vol. 16. — P. 647—665.

137. Laws E. R. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes / E. R. Laws // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2008. — Vol. 9. — P. 67—70.

138. Laws E. R. Transsphenoidal surgery: Expert Consult / E. R. Laws, G. Lanzino. — New York: Saunders Elsevier, 2010. — 336 p.

139. Laws E. R., Jr. Surgical management of pituitary adenomas / E. R. Laws Jr. // *Curr. Probl. Cancer.* — 1984. — Vol. 8. — P. 1—26.

140. Les forms hémorragiques des adénomes hypophysaires: aspects cliniques et étiologiques / M. David, J. Philippon, G. Navarro–Artiles [et al.] // *Neurochirurgie.* — 1969. — Vol. 15. — P. 228—229.

141. Liu G. T. Neuro–ophthalmology: Diagnosis and Management / G. T. Liu, N. J. Volpe, S. L. Galetta. — Philadelphia: WB Saunders, 2001. — P. 3—40.

142. Long–term outcomes after Gamma Knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma / R. Gopalan, D. Schlesinger, M. Vance [et al.] // *Neurosurgery.* — 2011. — Vol. 69, N 2. — P. 284—293.

143. Low aryl hydrocarbon receptor–interacting protein expression is a better marker of invasiveness in somatotropinomas than ki–67 and p53 / L. Kasuki Jomori de Pinho, L. Vieira Neto, Luiz Eduardo Armondi Wildemberg [et al.] // *Neuroendocrinology.* — 2011. — Vol. 94. — P. 39—48.

144. Loyo M. Combined supra–infraseellar approach for large pituitary tumors / M. Loyo, E. Kleriga, H. Mateos // *Neurosurgery.* — 1984. — Vol. 14, N 4. — P. 485—488.

145. Lunsford L. D. Intracranial Stereotactic Radiosurgery / L. D. Lunsford, J. Sheehan. — New York : Thieme Medical Publisher Inc., 2009. — P. 63—72.

146. Maartens N. F. Role of transcranial approaches in the treatment of sellar and suprasellar lesions / N. F. Maartens, A. H. Kaye // *Front. Horm. Res.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1—28.
147. Maroon J. C. Skull base surgery: past, present, and future trends / J. C. Maroon // *Neurosurg. Focus.* — 2005. — Vol. 19. — E1.
148. McCormick W. F. Absence of chromophobe adenomas from a large series of pituitary tumors / W. F. McCormick, N. S. Halmi // *Arch. Pathol.* — 1971. — Vol. 92, N 4. — P. 231—238.
149. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary / S. Melmed // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1603—1618.
150. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors / S. Melmed // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 7. — P. 257—266.
151. *Microsurgical Management of Giant Pituitary Tumors* / W. A. King, G. E. Rodts, D. P. Becker, D. Q. McBride // *Skull Base Surgery.* — 1996. — Vol. 6, N 1. — P. 17—26.
152. Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic pituitary tumors / C. Wenbin, A. Asai, A. Teramoto [et al.] // *Cancer Lett.* — 1999. — Vol. 142. — P. 43—47.
153. Natural History of Nonfunctional Pituitary Adenomas and Incidentalomas: A Systematic Review and Metaanalysis / M. V. Montori, J. Carey, J. P. Erwin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 905—912.
154. Newman N. J. Optic chiasmal neuritis / N. J. Newman, S. Lessel, J. M. Winterkorn // *Neurology.* — 1991. — Vol. 41. — P. 1203—1210.
155. Normal and adenomatous human pituitaries secrete thyrotropin-releasing hormone in vitro: modulation by dopamine, haloperidol, and somatostatin / M. Le Dafniet, P. Lefebvre, A. Barret [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 480—486.

156. Null cell adenoma of the human pituitary / K. Kovacs, E. Horvath, N. Ryan, C. Ezrin // *Virchows. Arch. Pathol. Anat.* — 1980. — Vol. 387. — P. 165—174.
157. Olivecrona H. Chirurgische Behandlung der Geschwulste // *Die Spezielle Chirurgie der Gehirnkrankheiten / von F. Krause.* — Bd. 3. — Stuttgart: Enke, 1991. — P. 465—468.
158. Pásztor E. Trans-sphenoidal surgery for suprasellar pituitary adenomas. Find out how to access preview-only content / E. Pásztor, A. A. Kemény, P. Piffkó // *Acta Neurochirurgica.* — 1983. — Vol. 67, N 1–2. — P. 11—17.
159. Patterson R. H. The Role of Transcranial Surgery in the Management of Pituitary Adenoma / R. H. Patterson // *Acta Neurochirurgica.* — 1996. — Vol. 65. — P. 16—17.
160. Pia H. W. Giant pituitary adenomas / H. W. Pia, E. Grote, G. Hildebrandt // *Neurosurg. Rev.* — 1985. — Vol. 8. — P. 207—220.
161. Pituitary Apoplexy: A Review of Clinical Presentation, Management and Outcome in 45 Cases / L. Sibal, S. G. Ball, V. Connolly [et al.] // *Pituitary.* — 2004. — Vol. 7, N 3. — P. 157—163.
162. Pituitary apoplexy of giant pituitary adenoma. Case report / T. Kayama, K. Uchida, T. Yoshimoto [et al.] // *Neurol. Surg. (Tokyo).* — 1977. — Vol. 5. — P. 1293—1297.
163. Pituitary tumor Registry: A Novel Clinical Resource / R. M. Drange, R. N. Frame, V. Herman-Bonert, S. Melmed // *J. Clinic. Endocrin.* — Vol. 85, N 1. — P. 168—174.
164. Pituitary tumor transforming gene and insulin-like growth factor 1 receptor expression and immunohistochemical measurement of Ki-67 as potential prognostic markers of pituitary tumors aggressiveness / L. Sánchez-Tejada, R. Sánchez-Ortiga, O. Moreno-Pérez [et al.] // *Endocrinol. Nutr.* — 2013. — Vol. 60, N 7. — P. 358—367.

165. Pituitary tumor transforming gene causes aneuploidy and p53-dependent and p53-independent apoptosis / R. Yu, A. P. Heaney, W. Lu [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 36502—36505.
166. Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome / R. M. Salassa, T. P. Kearns, J. W. Kernohan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1959. — Vol. 19. — P. 1523—1539.
167. Pituitary volume and headache / M. J. Levy, R. Jager, M. Powell [et al.] // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 721—725.
168. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomized trial / Z. G. Mao, Y. H. Zhu, H. L. Tang [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162. — P. 661—666.
169. Primary hypothyroidism-associated TSH-secreting pituitary adenoma/hyperplasia presenting as a bleeding nasal mass and extremely elevated TSH level / N. N. Ghannam, M. M. Hammami, Z. Muttair, S. M. Bakheet // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — Vol. 22. — P. 419—423.
170. Prolactinoma presenting as painful postganglionic Horner syndrome / A. Talkad, J. C. Kattah, M. Y. Xu [et al.] // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62. — P. 1440—1441.
171. Pure alphasecreting pituitary adenomas / L. Daneshdoost, T. A. Gennarelli, H. M. Bashey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — Vol. 304. — P. 1254—1259.
172. Quereda V. Cell cycle control of pituitary development and disease / V. Quereda, M. Malumbres // *J. Mol. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 42. — P. 75—86.
173. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control / P. L. Breen, J. C. Flickinger, D. Kondziolka, A. J. Martinez // *J. Neurosurg.* — 1998. — Vol. 89, N 6. — P. 933—938.

174. Rate and Time Course of Improvement in Endocrine Function After More Than 1000 Pituitary Operations / A. Jahangiri, J. Wagner, Sung Won Han [et al.] // *Neurosurgery*. — 2014. — Vol. 61. — P. 163—166.
175. Rosegay H. Cushing`s legacy to transsphenoidal surgery / H. Rosegay // *J. Neurosurg.* — 1981. — Vol. 54. — P. 448—454.
176. Rostad S. Pituitary adenoma pathogenesis: an update / S. Rostad // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* — 2012. — Vol. 19, N 4. — P. 322—327.
177. Sautner D. Invasiveness of pituitary adenomas / D. Sautner, W. Saeger // *Pathol. Res. Pract.* — 1991. — Vol. 187. — P. 632—636.
178. Schag C. C. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines / C. C. Schag, R. L. Heinrich, P. A. Ganz // *J. Clin. Oncology*. — 1984. — Vol. 2, N 3. — P. 187—193.
179. Schlechte J. A. Update in pituitary 2010 / J. A. Schlechte // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 1. — P. 1—8.
180. Schochet S. S. Acidophil adenomas with intracytoplasmic filamentous aggregates. A light and electron microscopic study / S. S. Schochet, W. F. McCormick, N. S. Halmi // *Arch. Pathol. (Chicago)*. — 1972. — Vol. 94. — P. 16—22.
181. Schwartz T. H. Endoscopic pituitary surgery / Theodore H. Schwartz, Vijay K. Anand. — New York, Stuttgart: Thieme, 2010. — 348 p.
182. Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas? / D. Lüdecke, R. Kautzy, W. Saeger, D. Schrader // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 1976. — Vol. 36. — P. 27—42.
183. Sethi D. S. Endoscopic management of lesion of the sella turcica / D. S. Sethi, P. K. Pillay // *J. Laryngol. Otol.* — 1995. — Vol. 109. — P. 956—962.
184. Sheldon W. H. Cushing's Syndrome Produced by a Pituitary Basophil Carcinoma with Hepatic Metastases / W. H. Sheldon, A. Golden, P. K. Bondy // *Am. J. Med.* — 1954. — Vol. 17. — P. 134—142.

185. Siddiqui A. A. Giant pituitary macroadenoma at the age of 4 months: case report and review of the literature / A. A. Siddiqui, S. H. Bashir // *Child s Nervous System*. — 2006. — Vol. 22, N 3. — P. 290—294.
186. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes / O. Cooper, A. Ben-Shlomo, V. Bonert [et al.] // *Horm. Cancer*. — 2010. — Vol. 1, N 2. — P. 80—92.
187. Sinha S. Giant pituitary adenomas— an enigma revisited. Microsurgical treatment strategies and outcome in a series of 250 patients / S. Sinha, B. S. Sharma // *Br. J. Neurosurg*. — 2010. — Vol. 24. — P. 31—39.
188. Size does not matter. The intrigue of giant adenomas: a true surgical challenge / P. Cappabianca, L. M. Cavallo, D. Solari [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2014. — Vol. 156. — P. 2217—2220.
189. Somatostatin receptors, adenylate cyclase activity, and growth hormone (GH) response to octreotide in GH-secreting adenomas / J. Bertherat, P. Chanson, D. Dewailly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 1993. — Vol. 77. — P. 1577—1583.
190. Somatotroph hyperplasia without pituitary adenoma associated with a long standing growth hormone-releasing hormone-producing bronchial carcinoid / S. Ezzat, S. L. Asa, L. Stefanescu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 1994. — Vol. 78. — P. 555—560.
191. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems / D. J. McComb, N. Ryan, E. Horvath, K. Kovacs // *Arch. Pathol. Lab. Med*. — 1983. — Vol. 107. — P. 488—491.
192. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? / P. Xekouki, K. Pacak, M. Almeida [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2012. — Vol. 97. — E357—E366.
193. Surface-based facial scan registration in neuronavigation procedures: a clinical study. Clinical article / R. R. Shamir, M. Freiman, L. Joskowicz [et al.] // *J. Neurosurg*. — 2009. — Vol. 111. — P. 1201—1206.

194. Surgical management of giant pituitary adenomas / G. Mohr, J. Hardy, R. Comtois, H. Beauregard // *Can. J. Neurol. Sci.* — 1990. — Vol. 17, N 1. — P. 62—66.
195. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes / A. M. Müslüman, T. Cansever, A. Yilmaz [et al.] // *World Neurosurg.* — 2011. — Vol. 76. — P. 141—148.
196. Surgical treatment of giant pituitary adenomas: strategies and results in a series of 95 consecutive patients / P. Mortini, R. Barzaghi, M. Losa [et al.] // *Neurosurgery.* — 2007. — Vol. 60, N 6. — P. 993—1004.
197. Symon L. Recurrence of pituitary adenomas after transcranial operation / L. Symon, V. Logne, S. Mohanty // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1982. — Vol. 45. — P. 780—785.
198. Symon L. Surgical treatment of giant pituitary adenomas / L. Symon, J. Jakubowski, B. Kendall // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1979. — Vol. 42, N 11. — P. 973—982.
199. Symon L. Transcranial management of pituitary tumors with suprasellar extension / L. Symon, J. Jakubowski // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1979. — Vol. 42, N 11. — P. 123—133.
200. Thapar K. The classification and molecular biology of pituitary adenomas / K. Thapar, K. Kovacs, E. R. Laws // *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 22. — P. 3—53.
201. The contribution of Davide Giordano (1864—1954) to pituitary surgery: the transglabellar–nasal approach / M. Artico, F. S. Pastore, B. Fraioli, R. Giuffre // *Neurosurgery.* — 1998. — Vol. 42. — P. 909—911.
202. The endonasal microscopic approach for pituitary adenomas and other parasellar tumors: a 10–year experience / N. Fatemi, J. R. Dusick, M. A. de Paiva Neto, D. F. Kelly // *Neurosurgery.* — 2008. — Vol. 63, N 4, Suppl. 2. — P. 244—256.

203. The genetics of pituitary adenomas / S. Vandeva, M. L. Jaffrain-Rea, A. F. Daly [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 24. — P. 461—476.
204. The history and evolution of transsphenoidal surgery / J. K. Liu, K. Das, M. H. Weiss [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 95. — P. 1083—1096.
205. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery / B. P. Meij, M. B. Lopes, D. B. Ellegala [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 96. — P. 195—208.
206. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas / W. R. Selman, E. R. Laws Jr., B. W. Scheithauer, S. M. Carpenter // *J. Neurosurg.* — 1986. — Vol. 64. — P. 402—407.
207. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review / S. Ezzat, S. L. Asa, W. T. Couldwell [et al.] // *Cancer.* — 2004. — Vol. 101. — P. 613—619.
208. The transcription activator steroidogenic factor-1 is preferentially expressed in the human pituitary gonadotroph / S. L. Asa, A. M. Bamberger, B. Cao [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2165—2170.
209. The transsphenoidal approach. A historical perspective / A. S. Kanter, A. S. Dumont, A. R. Asthagiri [et al.] // *Neurosurg. Focus.* — 2005. — Vol. 18. — E6.
210. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients / V. Crooks, S. Waller, T. Smith, T. J. Hahn // *J. Gerontol.* — 1991. — Vol. 46. — P. 139—144.
211. Thomale U. W. The use of neuronavigation in transnasal transsphenoidal pituitary surgery / U. W. Thomale, J. F. Stover, A. W. Unterberg // *Zbl. Neurochirurgie.* — 2005. — Bd. 66. — S. 126—132.
212. Three-dimensional endoscopic pituitary surgery / Tabae Abtin, K. Anand Vijay, F. Fraser Justin [et al.] // *Neurosurgery.* — 2009. — Vol. 64, N 5. — P. 288—295.

213. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine / M. Slawik, B. Klawitter, E. Meiser [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4115—4122.

214. Tindall G. T. *Neuroradiology* / G. T. Tindall, D. L. Barrow // *Disorders of pituitary* / eds.: G. T. Tindall, D. L. Barrow, J. B. Martin. — St. Louis: Mosby, 1986. — P. 145—201.

215. Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland: technical note / G. S. Rodziewicz, R. T. Kelley, R. M. Kellman, M. V. Smith // *Neurosurgery.* — 1996. — Vol. 39. — P. 189—192.

216. Trumble H. C. Pituitary tumors. Observation of large tumors which have spread widely beyond the confines of the sella turcica / H. C. Trumble // *Brit. J. Surgery.* — 1951. — Vol. 39. — P. 7—24.

217. Vance M. L. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery / M. L. Vance // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2003. — Vol. 32. — P. 355—365.

218. Vieira J. O. Magnetic resonance imaging of cavernous sinus invasion by pituitary adenoma / J. O. Vieira, A. Cukiert, B. Liberman // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2004. — Vol. 62 (2-B). — P. 437—443.

219. Visual acuity outcome and recurrence in large or huge pituitary adenomas operated with transcranial approach: comparison between frontotemporal and interhemispheric approaches / Y. Kurokawa, T. Uede, J. Niwa [et al.] // *No Shinkei. Geka.* — 1998. — Vol. 26, N 9. — P. 813—821.

220. Wang C. J. Expression of thyroid hormone receptors in human pituitary tumor cells / C. J. Wang, S. L. Howng, K. H. Lin // *Cancer Lett.* — 1995. — Vol. 91. — P. 79—83.

221. Welbourn R. B. The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery / R. B. Welbourn // *Surgery.* — 1986. — Vol. 100. — P. 1185—1190

222. White J. C. Unusual size and extension of a pituitary adenoma. Case report / J. C. White, S. Warren // *J. Neurosurg.* — 1945. — Vol. 2. — P. 126—139.
223. Wilson C. B. A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona lecture / C. B. Wilson // *J. Neurosurg.* — 1984. — Vol. 61. — P. 814—833.
224. Wilson C. B. Neurosurgical management of large and invasive pituitary tumors / C. B. Wilson // *Clinical management of pituitary disorders* / ed. G. Tindall, W. F. Colliss. — N.Y.: Raven Press, 1979. — P. 335—342.
225. Wilson C. B. Surgical Management of Pituitary Tumors / C. B. Wilson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2381—2385.
226. Xiaobing J. The Molecular Pathogenesis of Pituitary Adenomas: An Update / Xiaobing Jiang, Xun Zhang // *Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 28, N 4. — P. 245—254.
227. Yasargil M. G. *Microneurosurgery: Microneurosurgery of CNS Tumors* / M. G. Yasargil. — Vol. 1. — New-York: Thieme, 1996.
228. Youssef A. S. Transcranial Surgery for Pituitary Adenomas / A. S. Youssef, S. Agazzi, H. R. van Loveren // *Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 57, N 1. — P. 168—175.

ДОДАТОК

Список хворих, що включені в дослідження

П.І.П.	Вік	Стать	Діагноз	Дні перебування	Дата операції	№ історії хвороби
1. П-юк А.І.	69р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з крововиливом в тканину пухлини	17.10.09-09.11.09	20.10.09	1015/2
2. І-юк В.Д.	44р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з паренхіматозно-кістозним компонентом	21.12.09-24.12.09	21.12.09	1704/2
3. С-ук М.М.	63р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з ендо-пара-супра-анте-ретроселярним розповсюдженням	18.02.10-23.02.10	19.02.10	578/2
4. М-єв А.А.	26р.	ч	велетенська ендо-пара-супра-інфраселярна аденома гіпофіза (пролактинома)	10.03.10-14.03.10	11.03.10	831/2
5. П-ів Б.Д.	53р.	ч	продовжений ріст велетенської аденоми гіпофіза з ендо- пара-супраселярним розповсюдженням	10.03.10-13.03.10	11.03.10	829/2
6. П-ій С.В.	50р.	ч	велетенська ендо-інфраселярна аденома гіпофіза	22.03.10-25.03.10	23.03.10	976/2
7. Б-ко А.О.	55р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з інтра-,пара-, супраселярним розповсюдженням	23.03.10-26.03.10	24.03.10	1001/2
8. К-ук О.В.	47р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з інтра-, пара-, ретроселярним розповсюдженням	14.04.10-17.04.10	14.04.10	1258/2
9. М-ін М.Г.	60р.	ч	оклюзія лікворопровідних шляхів велетенською аденомою гіпофіза	26.04.10-01.05.10	27.04.10	1408/2

10. М-ць В.Я.	52р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з ендо-пара-інфра- супраселярним ростом	25.05.10-01.06.10	27.05.10	1719/2
11. І-ді Н.М.	50р.	ж	велетенська ендо-пара-супраселярна аденома гіпофіза, СТГ-ома	02.06.10-10.06.10	03.06.10	1821/2 3905/2
12. П-ух І.М.	43р.	ч	інвазивна велетенська аденома гіпофіза з	28.06.10-01.07.10	29.06.10	2135/2 2230/2
13. Г-ун А.А.	54р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з ендо-пара-супраселярним розповсюдженням	28.06.10-01.07.10	30.06.10	2146/2
14. С-ин В.С.	28р.	ч	інвазивна велетенська аденома гіпофіза з ендо-інфра-параселярним ростом зліва, гіперпролактинемія	12.07.10-15.07.10	13.07.10	2323/2
15. Р-ко Б.М.	69р.	ч	інвазивна велетенська аденома гіпофіза з ендо-інфра-супра-параселярним ростом	09.08.10-14.08.10	10.08.10	2678/2
16. Л-ик Ю.Я.	42р.	ч	ендо-інфра-супра-параселярна велетенська аденома гіпофіза	23.09.10-26.09.10	24.09.10	3238/2
17. Р-ак Т.І.	61р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з ендо-супра-параселярним ростом	28.09.10-01.10.10	29.09.10	3304/2
18. К-ой М.В.	49р.	ч	велетенська аденома гіпофіза	21.10.10-24.10.10	22.10.10	3730/2
19. М-ка В.В.	34р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з ендо-супраселярним ростом	26.10.10-29.10.10	27.10.10	3704/2
20. К-ць В.В.	31р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з параселярним розповсюдженням (АКТГ)	21.12.10-24.12.10	22.12.10	4511/2
21. К-на Н.Т.	56р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з супра-інфраселярним розповсюдженням	11.01.11-14.01.11	12.01.11	116/2

22. Ш-ва К.М.	4р.	ж	велетенська інвазивна аденома гіпофіза з ендо- супра- параселярним ростом	13.01.11- 17.01.11	14.01.11	166/2
23. Р-ак Л.В.	35р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з ендо- супра- параселярним ростом	31.01.11- 07.02.11	01.02.11	412/2
24. П-ць В.В.	49р.	ж	велетенська аденома гіпофіза із значним супраселярним поширенням	31.03.11- 06.04.11	01.04.11	1281/2 2702/2
25. М-єв Ф.А.	24р.	ч	ендо-інфра-супра- параселярна велетенська аденома гіпофіза	15.05.11- 18.05.11	16.05.11	1875/2
26. П-ня Р.У.	64р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з ендо- супра- параселярними розповсюдженням	17.05.11- 20.05.11	18.05.11	1930/2
27. Л-ва Г.Й.	62р.	ж	ендо-інфра-супра- параселярна велетенська аденома гіпофіза	17.05.11- 21.05.11	18.05.11	1926/2
28. К-ва О.О.	47р.	ж	ендо-супраселярна велетенська аденома гіпофіза	06.06.11- 09.06.11	06.06.11	2199/2
29. Б-ко В.А.	57р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з виразним ендо-супра- параселярним розповсюдженням	17.06.11- 20.06.11	18.06.11	2351/2
30. Д-ий В.М.	42р.	ч	ендо-супраселярна велетенська аденома гіпофіза	14.07.11- 17.07.11	14.07.11	2707/2
31. В-єс С.П.	22р.	ч	велетенське ендо- інфра-пара- супраселярне новоутворення головного мозку	15.07.11- 25.07.11	18.07.11	2719/2 2924/2
32. Д-ук Е.Е.	48р.	ч	велетенська аденома гіпофіза із значним супраселярним поширенням	18.07.11- 24.07.11	18.07.11	2737/2
33. Т-ва М.У.	31р.	ж	велетенська інвазивна аденома гіпофіза з ендо-супра-ретро- параселярним ростом	22.07.11- 27.07.11	22.07.11	2816/2

34. К-ка О.М.	31р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з ендосупраселярним розповсюдженням	25.08.11-28.08.11	26.08.11	3212/2
35. К-ко М.В.	26р.	ч	велетенська аденома гіпофіза із значним супраселярним поширенням	30.08.11-04.09.11	31.08.11	3265/2
36. В-ко Н.Д.	41р.	ж	велетенська аденома гіпофіза	29.09.11-04.10.11	30.09.11	3701/2
37. С-ва Т.М.	58р.	ж	велетенська аденома гіпофіза	17.10.11-24.10.11	18.10.11	3889/2 4517/2
38. Д-ко В.А.	46р.	ч	велетенська аденома гіпофіза, апоплектиформний тип перебігу	31.10.11-03.11.11	01.11.11	4167/2
39. Г-юк С.А.	45р.	ч	велетенська аденома гіпофіза	13.11.11-18.11.11	14.11.11	4369/2
40. Д-ур М.В.	54р.	ч	велетенська аденома гіпофіза із суттєвим інфраселярним ростом	14.11.11-19.11.11	15.11.11	4382/2
41. К-ик Д.М.	28р.	ч	велетенська аденома гіпофіза з виразним ендосупрапараселярним розповсюдженням	17.11.11-21.11.11	18.11.11	4438/2 1098/2
42. Г-за І.С.	34р.	ж	ендо-парасупраселярна велетенська аденома гіпофіза	21.11.11-24.11.11	22.11.11	4472/2
43. К-ва Н.І.	46р.	ж	ендо-інфрасупраселярна велетенська аденома гіпофіза	23.11.11-26.11.11	24.11.11	4530/2
44. Б-ць І.В.	48р.	ч	велетенська кістозна аденома гіпофіза	06.12.11-09.12.11	07.12.11	4735/2
45. К-да М.С.	66р.	ч	ендо-інфра-супрапараселярна аденома гіпофіза	12.12.11-17.12.11	13.12.11	4796/2
46. Ф-ян Л.М.	61р.	ч	гігантська інвазивна аденома гіпофіза з ендосупрапараселярним ростом	31.01.12-03.02.12	01.02.12	433/2
47. К-ак С.Я.	26р.	ж	велетенська аденома гіпофіза із значним супраселярним поширенням	06.02.12-13.02.12	07.02.12	491/2 4672/2

48. К-ко В.Т.	67р.	ж	велетенська ендопара-супраселярна аденома гіпофіза	20.02.12-27.02.12	22.02.12	680/2
49. М-ко О.М.	24р.	ж	ендо-пара-інфраселярна велетенська аденома гіпофіза	21.02.12-24.02.12	22.02.12	709/2
50. Л-за В.П.	53р.	ч	ендо-інфра-супраселярна велетенська аденома гіпофіза	04.04.12-07.04.12	05.04.12	1374/2
51. Ч-ва Л.Ю.	49р.	ж	велетенська аденома гіпофіза з ендосупра-параселярним ростом	08.04.12-13.04.12	09.04.12	1423/2
52. З-на Г.В.	51р.	ж	велетенська аденома гіпофіза	08.04.12-13.04.12	09.04.12	1425/2 1592/2
53. Є-ов В.А.	23р.	ч	велетенська аденома гіпофіза із значним супраселярним поширенням	23.04.12-28.04.12	23.04.12	1625/2
54. З-ий Т.М.	68р.	ч	велетенське ендосупра-параселярне новоутворення селярної ділянки з кістоутворенням	16.05.12-19.05.12	17.05.12	1947/2
55. Б-ич В.М.	47р.	ч	ендо-інфра-пара-супраселярна велетенська аденома гіпофіза	01.06.12-05.06.12	01.06.12	2184/2
56. К-ма В.І.	60р.	ч	велетенська аденома гіпофіза	19.06.12-24.06.12	20.06.12	2425/2
57. К-ап О.Ф.	52р.	ч	велетенська ендосупра-інфра-параселярна аденома гіпофіза	26.06.12-02.07.12	27.06.12	2539/2
58. Л-ий Г.Д.	44р.	ч	ендо-інфра-супра-параселярне велетенська аденома	13.07.12-16.07.12	13.07.12	2718/2
59. С-ий О.В.	61р.	ч	велетенська кістозно-паренхіматозна аденома гіпофіза	18.07.12-21.07.12	19.07.12	2792/2
60. І-ва М.	58р.	ж	ендо-інфра-супраселярна велетенська аденома гіпофіза	24.07.12-30.07.12	25.07.12	2881/2

61. Б-ко О.В.	63р.	ж	велетенська ендосупра-інфра-параселярна аденома гіпофіза	30.07.12-03.08.12	31.07.12	2943/2
62. Щ-ан О.М.	40р.	ж	велетенська ендосупра-пара-інфраселярна аденома гіпофіза	19.08.12-23.08.12	20.08.12	3191/2
63. У-ко В.В.	48р.	ч	велетенська аденома гіпофіза	03.09.12-07.09.12	04.09.12	3402/2
64. С-ва А.С.	63р.	ж	ретро-пара-супраселярна велетенська аденома гіпофізу	24.09.12-05.10.12	25.09.12	3706/2
65. Г-ко С.Ф.	44р.	ч	ендо-інфра-параселярна велетенська інвазивна аденома гіпофіза	02.10.12-05.10.12	02.10.12	3808/2
66. О-ук Є.П.	59р.	ж	велетенська аденома гіпофіза	31.10.12-05.11.12	01.11.12	4269/2
67. Б-ко М.І.	63р.	ж	велетенська ендосупра-пара-інфраселярна аденома гіпофіза	07.11.12-10.11.12	08.11.12	4403/2
68. О-ий А.А.	65р.	ч	велетенська аденома гіпофіза	27.11.12-30.11.12	28.11.12	4694/2
69. К-ий Є.А.	42р.	ч	велетенська аденома гіпофіза	11.12.12-16.12.12	12.12.12	4931/2
70. К-ко Л.В.	53р.	ж	велетенська ендосупра-інфра-параселярна інвазивна аденома гіпофіза	17.12.12.-21.12.12	19.12.12	5016/2
71. П-ня Л.І.	57р.	ж	велетенська аденома, акромегалія	02.01.13-05.01.13	03.01.13	21/2
72. Ш-та Т.В.	40р.	ж	велетенська аденома, СТГ-ома	22.01.13-29.01.13	23.01.13	309/2
73. Г-ий В.М.	55р.	ч	велетенська аденома	30.01.13-02.02.13	31.01.13	432/2
74. Б-ка Н.П.	48р.	ж	гігантська аденома гіпофіза. Хіазмальний синдром.	18.02.13-25.02.13	19.02.13	1132/2
75. Ф-ич І.В.	47р.	ч	велетенська аденома гіпофіза, prol. morbi.	14.03.13-17.03.13	15.03.13	1080/2
76. П-ко Н.І.	53р	ж	велетенська ендосупра-пара-інфраселярна аденома гіпофіза.	01.04.13-06.04.13	02.04.13	1342/2

77. М-ик О.А.	60р.	ч	ендо-інфра- супраселярна аденома гіпофіза, хіазмальний синдром. Продовжений ріст.	22.04.13- 26.04.13	23.04.13	1656/2
78. К-ць Н.А.	51р	ж	велетенське ендо- інфра-пара- супраселярне новоутворення головного мозку (пролатинпродукуюча аденома гіпофіза). Стан після оперативних втручань (2004 р., 2008 р.):	14.05.13- 21.05.13	16.05.13	1907/2
79. П-ко Л.П.	58р.	ж	велетенська аденома гіпофіза, продріст	01.07.13- 09.07.13	02.07.13	2638/2
80. М-ий М.О.	54р	ч	велетенська ендо- супра-пара- інфраселярна аденома гіпофіза.	02.07.13- 08.07.13	03.07.13	2674/2
81. М-ев Д.О.	28р.	ч	велетенська аденома гіпофіза, синдром гіперпролактинемії. Апоплектиформний тип перебігу	03.07.13- 08.07.13	04.07.13	2692/2
82. К-ий С.О.	61р	ч	гигантская инвазивная аденома гипофиза с эндо- супра- параселярным ростом	04.07.13- 09.07.13	05.07.13	2707/2
83. К-юк М.Г.	53р.	ч	гігантська аденома гіпофіза з апоплексичним перебігом	09.07.13- 12.07.13	10.07.13	2765/2
84. П-на О.І.	64р.	ж	велетенська аденома гіпофіза, хіазмальний синдром, правобічна амбліопія.	16.07.13- 22.07.13	17.07.13	2874/2
85. К-ко В.Д.	58р.	ч	ендо-інфра-пара- супраселярна велетенська аденома гіпофіза. Продовжений ріст	01.09.13. – 06.09.13.	02.09.13	3921/2
86. Т-ва А.Б.	27р.	ж	ендо-інфра-супра- параселярна велетенська аденома гіпофіза	25.09.13. – 30.09.13.	26.09.13	3792/2

87. Б-ах Г.П.	51р.	ж	велетенська аденома гіпофіза із апоплектиформним типом перебігу	03.10.13. – 07.10.13	04.10.13	4023/2
88. К-ик Ю.І.	58р.	ч	велетенська аденома гіпофіза	12.11.13. – 19.11.13.	13.11.13	4661/2
89. Б-єв В.С.	68р.	ч	велетенська аденома гіпофіза. Продовжений ріст	18.11.13. – 25.11.13.	19.11.13	4759/2
90. М-ва Р.К.	62р.	ж	велетенське параселярне новоутворення. Синдром акромегалії.	18.11.13 – 25.11.13	20.11.14	4756/2
91. Г-ко Т.Г.	51р.	ж	велетенська СТГ-огма, акромегалія, хіазмальний синдром.	05.12.13 – 13.12.13	06.12.13	5064/2
92. П-ко Л.М.	50р.	ж	велетенська аденома гіпофіза, продовжений ріст.	11.12.13 – 17.12.13	12.12.13	5170/2
93. Т-ов К.О.	33р.	ч	велетенська аденома гіпофіза, синдром акромегалії. Апоплексія.	14.12.13 – 23.12.13	17.12.13	5202/2
94. Т-ка О.Л.	49р.	ж	велетенська аденома гіпофіза	24.12.13 – 02.01.14	25.12.13	5359/2
95. А-ва А.Т.	46р.	ж	ендо-інфра-пара-супраселярна велетенська інвазивна аденома гіпофіза	29.12.13 – 03.01.14	30.12.13	5420/2