

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

УКРАЇНЕЦЬ ОЛЕКСІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК 616.432-005.55:616.831.38-07-089

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВЕЛЕТЕНСЬКІ АДЕНОМИ ГІПОФІЗА З ПОШИРЕННЯМ У
ШЛУНОЧКОВУ СИСТЕМУ. ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ
ЛІКУВАННЯ**

222 — Медицина

22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О.В. Українець
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник
Гук Микола Олександрович
доктор медичних наук,
старший дослідник

Київ — 2023

АНОТАЦІЯ

Українець О.В. «Велетенські аденоми гіпофіза з поширенням в шлуночкову систему. Діагностика та хірургічне лікування». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – ДУ “Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України”, Київ, 2023.

Зміст анотації. Серед пухлинних новоутворень селярної локалізації саме велетенські аденоми гіпофіза (ВАГ) викликають найбільше питань серед спеціалістів з точки зору диференційно-діагностичного підходу, вибору оптимальної тактики хірургічного лікування та подальшим післяопераційним веденням пацієнтів з даною патологією. Частота виникнення аденом гіпофіза складає близько 10-25% всіх внутрішньочерепних пухлин. Відповідно до класифікації пухлин центральної нервової системи ВООЗ редакції 2017 року аденоми гіпофіза за гістологічним типом розрізняються відповідно до гормональної активності – соматотропні, лактотропні, кортикотропні, гонадотропні, плуригормональні, а також гормонально неактивні та нуль-клітинні. Хірургічне лікування пацієнтів із ВАГ є складним у зв'язку із високою концентрацією критично важливих судинних та нервових структур: внутрішньої сонної артерії, передніх мозкових артерій та їх гілок, печеристих пазух, зорових нервів, зорового перехреста та власне гіпофіза із судинами, що його кровопостачають. Враховуючи компактне розташування вищевказаних анатомічних структур, ВАГ часто поширюються із їх залученням або об'ємним впливом на них. Особливої уваги заслуговують ВАГ, що поширюються в шлуночкову систему, адже вони призводять до порушення зорової функції, нейроендокринних та ліквородинамічних порушень. Хірургічні маніпуляції, що направлені на радикальне видалення ВАГ пов'язані

з високим ризиком пошкодження зазначених структур, що може призвести до глибокої інвалідизації пацієнтів. На першому плані клінічної картини ВАГ є зорові порушення та загально мозкова симптоматика, характерна для будь-якого інтракраніального об'ємного утворення, у той час як ендокринні порушення можуть проявлятися у меншій мірі або бути відсутніми. У свою чергу дана симптоматика може бути слабо вираженою або не поміченою самим пацієнтом на ранніх стадіях розвитку велетенських аденом гіпофіза, що унеможлиблює ранню діагностику. Правильний та своєчасний підхід до диференційно-діагностичних заходів є вкрай важливою передумовою для відновлення порушених функцій після хірургічного лікування.

Із появою сучасної ендоскопічної техніки, на фоні поглиблених знань мікрохірургічної варіативної анатомії ділянки інтересу та розмаїттям сучасного мікрохірургічного, ендоскопічного інструментарію можливим стало хірургічне видалення ВАГ із застосуванням ендоназальної ендоскопічної техніки, яка дозволяє підвищити радикальність видалення об'ємних утворень великих розмірів при мінімальній хірургічній інвазії, що сприяє зменшенню інтра- та післяопераційних ускладнень, що можуть виникати при класичній транскраніальній хірургії даної локалізації. Завдяки надбанням технологічного прогресу в області трансназальної ендоскопічної хірургії є можливим досягнення бажаної кінцевої хірургічної мети.

З кожним роком кількість ендоназальних ендоскопічних втручань (ЕЕВ) при новоутвореннях хіазмально-селярної ділянки збільшується у порівнянні з транскраніальною хірургією цієї ділянки. До переваг ЕЕВ можна віднести збільшення кута огляду та мінімізацію так званих «сліпих» зон мікроскопічного огляду, можливість отримати якісне зображення критичних структур у великому збільшенні з метою мінімізації ризику їх пошкодження і, таким чином, підвищити радикальність видалення об'ємного утворення, а також зменшити вхідне вікно для хірургічних маніпуляцій зі збереженням максимального косметичного та естетичного ефектів. Однак, не виключені

випадки застосування мікроскопічної транскраніальної хірургічної техніки у поєднанні із ЕЕВ.

Великий відсоток летальності серед неоперованих пацієнтів із ВАГ, а також відсутність чіткого визначення критеріїв поширення даних пухлин у шлуночкову систему є наріжним каменем, що викриває критерії для пошуку оптимальної радикальності видалення аденом гіпофізу велетенських розмірів, а також залежності ступеня радикальності видалення та післяопераційних ускладнень у даної групи пацієнтів.

Вищенаведені дані вказують на актуальність дисертаційного дослідження, що присвячене використанню мінімально-інвазивних хірургічних ендоназальних ендоскопічних технологій у пацієнтів із ВАГ з поширенням в шлуночкову систему, найоптимальнішого маршруту диференційно-діагностичних заходів та визначенню критеріїв можливості безпечного радикального видалення аденом гіпофіза велетенських розмірів. Результати даного дослідження роблять можливим покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із ВАГ, що поширюються в шлуночкову систему (ШС).

Дисертаційне дослідження ґрунтується на аналізі медичних даних послідовної ретро- та проспективної серії 49 пацієнта із ВАГ, які перебували на лікуванні у відділенні ендоназальної нейрохірургії основи черепа ДУ “Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України” з 2016 по серпень 2021 рр. До цієї групи увійшли пацієнти з ендоназальним (100%; 49/49), супра- (100%; 49/49), пара- (24,5%; 12/49), інфра- (36,7%; 18/49), анте- (24,5%; 12/49) та ретроселлярним (12,2%; 6/49) поширенням ВАГ із соматотропною (16,3%; 8/49), кортикотропною (30,6%; 15/49), гонадотропною (24,5%; 12/49), тиротропною (8,2%; 4/49), лактотропною (2,0%; 1/49) активністю та нуль-клітинні (18,4%; 9/49). Гормонально неактивні АГ склали 89,8% (44/49). Критеріями включення були: 1. Вік хворих старше 18 років. 2. Розмір пухлини ≥ 40 мм у будь-якій проєкції згідно даних МР-томограм. 3. Поширення аденоми

у шлуночкову систему. 4. Пацієнти, що оперовані ендоскопічним трансназальним трансфеноїдальним доступом. 5. Верифікований гістологічний діагноз «Аденома гіпофіза». Середній вік пацієнтів становив $54,1 \pm 9,1$ років.

Основними симптомами у всіх пацієнтів були зорові порушення різного ступеня вираженості та тривалості, які проявлялися зниженням гостроти і звуженням полів зору.

З метою обстеження для всіх пацієнтів було застосовано сучасні клініко-лабораторно-інструментальні методи дослідження, що обов'язково включали поглиблене нейроофтальмологічне обстеження із комп'ютерною периметрією та фундоскопією, ендокринологічне обстеження із прицільною оцінкою гіпофізарної гормональної активності, магнітно-резонансну томографію (МРТ) та мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням, а також МСКТ-ангіографію головного мозку. Алгоритм хірургічної оцінки базувався на метричних показниках розмірів пухлин, їх поширенні в анатомічні структури хіазмально-селлярної ділянки, об'єм їх залучення в пухлинний процес, наявність кістозних компонентів, стромальних крововиливів тощо. Алгоритм клінічної оцінки стану пацієнта заснований на даних неврологічного, нейроофтальмологічного статусу та ендокринних порушеннях, характерних для аденоми гіпофіза. Співставлення отриманих даних дозволили на основі ретро- та проспективного аналізу визначити можливість радикального ЕЕВ у пацієнтів з ВАГ.

ВАГ мали переважно ендосупраселлярне поширення, а також поширювалися в анте-, інфраселлярну, та ретрохіазмальну ділянки. 49 пацієнтам проведені ендоскопічні ендоназальні видалення ВАГ, чотирьом пацієнтам встановлювались лікворощунтуючі системи з метою лікування асиметричної гідроцефалії після часткового видалення велетенської аденоми гіпофіза та двом пацієнтам встановлювались зовнішні вентрикулярні дренажі,

як перший етап операції з метою розрешення гідроцефалії. Одному пацієнту виконано ревізію пластики у зв'язку з післяопераційною назальною ліквореєю.

Результати хірургічного лікування оцінювались, спираючись на ступінь радикальності видалення пухлини, неврологічних, ендокринних та зорових порушень в ранньому та пізньому післяопераційному періоді, за тривалістю перебування пацієнта в стаціонарі у найближчий і віддалений (6-12 міс.) післяопераційний період.

37 (75,5%) пацієнтам було виконано первинне, 12 (24,5%) – повторне хірургічне втручання. Тотальне видалення досягнуто у 16 (32,7%) пацієнтів, у 21 (42,9%) пацієнта видалення субтотальне, у 6 (12,2%) – часткове, у 6 (12,2%) – проведено біопсію. Всі пацієнти були оперовані із застосуванням ендоназальної ендоскопічної техніки розширених ендоскопічних ендоназальних доступів.

У післяопераційному періоді було зареєстровано 5 (10,2%) летальних випадків. 3 (6,1%) пацієнтів померли у стаціонарі: 1 від тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), 1 від гнійного менінгіту та 1 від гострого порушення мозкового кровообігу – крововиливу у шлуночки мозку з тампонадою. У двох пацієнтів смерть не була пов'язана безпосередньо з операцією або післяопераційними ускладненнями і виникла у період більше 1 місяця після виписки зі стаціонару. В одному випадку було діагностовано ТЕЛА, другий пацієнт помер з невідомих нам причин – розтин не проводився. У 7 (14,3%) пацієнтів відмічалась післяопераційна назальна лікворея (ПНЛ), серед яких 4 (8,1%) були ускладнені менінгітом. Відновлення ліквородинамічних показників було відмічено у 18 (36,7%) пацієнтів. На етапі госпіталізації гіпопітуїтаризм було діагностовано у 17 (34,7%) пацієнтів. Серед них у 1 пацієнта спостерігалась нормалізація рівня гормонів у ранньому післяопераційному періоді, та у 1 пацієнта виник гіпопітуїтаризм одразу після операції. Покращення зорових функцій спостерігалось в 33 (67,4%),

погіршення – в 10 (20,4%) пацієнтів; відсутність змін або незначні зміни були виявлено у 6 (12,2%) спостережень.

Середній термін перебування пацієнтів в стаціонарі становив $14,9 \pm 4,6$ діб.

Середня тривалість хірургічного втручання склала $227,9 \pm 74,9$ хв.

Ендоназальна ендоскопічна хірургія у пацієнтів з ВАГ із поширенням в ШС, в епоху перегляду показів до радикальних нейрохірургічних операцій з огляду на підвищення можливостей та розвиток ад'ювантних методів лікування даних пухлин, а також на жорсткі вимоги до збереження високої якості життя оперованих пацієнтів дозволяє досягнути оптимальної радикальності видалення ВАГ з одночасним уникненням тяжких ендокринологічних порушень, збереженням та покращенням зорової функції при зменшенні травматичності хірургічного втручання зі збереженням косметичного ефекту, скоротити тривалість перебування пацієнта в стаціонарі.

Розроблена нами класифікація дозволяє розділити групи з відносно низьким та високим ризиком високопоточної (high-flow) ліквореї, що за даними нашого дослідження на пряму корелює з ризиками післяопераційних ускладнень. Розроблені нами критерії можливої радикальності при видаленні ВАГ з поширенням у ШС дають змогу підвищити безпечність хірургічного видалення ВАГ та зменшити летальність серед даних пацієнтів.

Ключові слова: велетенська аденома гіпофіза, шлуночкова система, ендоназальне ендоскопічне видалення, нейрохірургія, пухлина, фібринова матриця, морфологічні характеристики, мікрохірургічне видалення, пластика твердої мозкової оболони, ауто трансплантат, хірургічне лікування, новоутворення, клінічні прояви.

SUMMARY

Ukrainets O. “Giant pituitary adenomas with an extension to the ventricular system. Diagnostics and surgical treatment.” - Qualification scientific work in manuscript form.

Doctoral dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Medicine, specialty 222 "Medicine." - State Institution "A.P. Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, 2023.

Abstract Content: Among intrasellar tumors, giant pituitary adenomas (GPA) raise the most questions for specialists in terms of differential diagnosis, the selection of the optimal surgical treatment strategy, and postoperative management of patients with this pathology. The frequency of pituitary adenomas accounts for approximately 10-25% of all intracranial tumors. According to the WHO classification of central nervous system tumors, 2017 edition, pituitary adenomas are differentiated based on their histological type and hormonal activity - somatotropic, lactotropic, corticotropic, gonadotropic, plurihormonal, as well as hormonally inactive and null-cell adenomas. The surgical treatment of patients with GPA is challenging due to the high concentration of critical vascular and neural structures: the internal carotid artery, anterior cerebral arteries and their branches, cavernous sinuses, optic nerves, optic chiasm, and the pituitary gland itself with its blood supply. Considering the compact location of these anatomical structures, GPA often spread with their involvement or volumetric impact. GPA that infiltrates the sellar region, in particular, deserves special attention, as they lead to visual disturbances, neuroendocrine, and cerebrospinal fluid (CSF) dynamics disorders. Surgical manipulations aimed at radical removal of GPA are associated with a high risk of damaging these structures, which may lead to profound disability in patients. Visual disturbances and general intracranial symptoms, typical for any intracranial volumetric formation, take precedence in the clinical picture of GPA, while

endocrine disorders may be less pronounced or absent. In turn, this symptomatology may be weakly expressed or unnoticed by the patient at the early stages of giant pituitary adenoma development, making early diagnosis challenging. The correct and timely approach to differential diagnostic measures is an essential prerequisite for restoring impaired functions after surgical treatment.

With the advent of modern endoscopic techniques and advanced knowledge of microsurgical anatomy in the area of interest, coupled with the diversity of contemporary microsurgical and endoscopic instrumentation, surgical removal of Giant Pituitary Adenomas (GPA) using endonasal endoscopic techniques has become possible. This approach allows for increased radicality in removing large-volume lesions while minimizing surgical invasiveness, thereby reducing intraoperative and postoperative complications that can occur with traditional transcranial surgery of this localization.

Thanks to technological advancements in the field of transnasal endoscopic surgery, the desired surgical goal can now be achieved. Each year, the number of endonasal endoscopic interventions (EEI) for lesions involving the chiasm-sellar region increases compared to transcranial surgery for this area. The advantages of EEI include an expanded field of view and the minimization of so-called "blind spots" in microscopic visualization, the ability to obtain high-quality images of critical structures in high magnification to minimize the risk of their damage and, thus, increase the radicality of tumor removal. This approach also reduces the surgical access site, preserving maximum cosmetic and aesthetic effects. However, cases combining microscopic transcranial surgical techniques with EEI are not excluded.

A significant percentage of lethality among non-operated GPA patients and the absence of clear criteria for tumor extension into the sellar region represent significant challenges in defining criteria for achieving optimal radicality in the removal of giant pituitary adenomas, as well as the relationship between the degree of radicality and postoperative complications in this patient group.

The aforementioned data underline the relevance of this dissertation research, which is dedicated to the use of minimally invasive surgical endonasal endoscopic technologies in patients with GPAs that have infiltrated the sellar region. It aims to identify the optimal route for differential diagnostic measures and determine criteria for safe and radical removal of giant pituitary adenomas. The results of this research enable improved surgical outcomes for patients with GPAs that infiltrate the sellar region (SRS).

The dissertation research is based on the analysis of medical data from a consecutive retrospective and prospective series of 49 patients with Giant Pituitary Adenomas (GPA) who were treated in the department of endonasal skull base neurosurgery at the A.P. Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2016 to August 2021. This group included patients with endo- (100%; 49/49), supra- (100%; 49/49), para- (24.5%; 12/49), infra- (36.7%; 18/49), ante- (24.5%; 12/49), and retrosellar (12.2%; 6/49) extension of GPA with somatotropic (16.3%; 8/49), corticotropic (30.6%; 15/49), gonadotropic (24.5%; 12/49), thyrotropic (8.2%; 4/49), lactotropic (2.0%; 1/49) activity, as well as hormonally inactive pituitary adenomas (89.8%; 44/49), including null-cell adenomas (18.4%; 9/49). Inclusion criteria were as follows: 1. Patients aged 18 and older. 2. Tumor size ≥ 40 mm in any projection according to MRI data. 3. Involvement of adenoma into the ventricular system. 4. Patients who underwent surgery using an endoscopic transnasal transsphenoidal approach. 5. Verified histological diagnosis of "Pituitary Adenoma." The average age of the patients was 54.1 ± 9.1 years.

The main symptoms in all patients were varying degrees and durations of visual disturbances, manifested as decreased visual acuity and visual field constriction.

To assess all patients, modern clinical, laboratory, and instrumental research methods were applied, including comprehensive neuro-ophthalmological assessment with computerized perimetry and fundoscopy, endocrinological

evaluation with a focus on pituitary hormonal activity, magnetic resonance imaging (MRI), and multislice computed tomography (MSCT) of the brain with intravenous contrast enhancement, as well as MSCT angiography of the brain. The surgical assessment algorithm was based on metric indicators of tumor size, their extension into anatomical structures of the chiasm-sellar region, the volume of their involvement in the tumor process, the presence of cystic components, stromal hemorrhages, and so on. The clinical assessment algorithm was based on neurological, neuro-ophthalmological status, and endocrine disturbances characteristic of pituitary adenomas. The comparison of the obtained data allowed for the determination of the possibility of radical endonasal endoscopic surgery in patients with Giant Pituitary Adenomas based on retrospective and prospective analysis.

The study included patients with primarily endo-suprasellar extension of GPA, with some extending into the ante-, infra-, and retro-chiasmatic regions. A total of 49 patients underwent endoscopic endonasal removal of GPAs. Among them, 4 patients required cerebrospinal fluid shunting systems to treat asymmetric hydrocephalus, and two patients had external ventricular drains installed as the first stage of the operation to address hydrocephalus. One patient underwent surgery due to postoperative CSF leakage.

Surgical outcomes were assessed based on the degree of tumor removal radicality, neurological, endocrine, and visual impairments in the early and late postoperative periods, the duration of patients' hospital stay.

Out of the 49 patients, 37 (75.5%) underwent primary surgeries, while 12 (24.5%) had undergone repeat surgeries. Total tumor removal was achieved in 16 patients (32.7%), subtotal removal in 21 patients (42.9%), partial removal in 6 patients (12.2%), and biopsy in 6 patients (12.2%). All patients were operated on using endonasal endoscopic techniques through extended endoscopic endonasal approaches.

In the postoperative period, there were reported 5 (10.2%) fatal cases. Among them, 3 (6.1%) patients died in the hospital: 1 due to pulmonary embolism (PE), 1 from purulent meningitis, and 1 from acute cerebrovascular accident – intraventricular hemorrhage with tamponade. In two cases, death was not directly related to the surgery or postoperative complications and occurred more than one month after hospital discharge. In one case, PE was diagnosed, and in the other case, the cause of death was unknown as no autopsy was performed. Postoperative cerebrospinal fluid leakage (CSF) was observed in 7 patients (14.3%), with 4 of them (8.1%) complicated by meningitis. Recovery of cerebrospinal fluid dynamics was observed in 18 patients (36.7%). Hypopituitarism was diagnosed in 17 patients (34.7%) upon hospitalization. Among them, 1 patient had a normalization of hormone levels in the early postoperative period, and 1 patient developed hypopituitarism immediately after surgery. Improvement in visual function was seen in 33 patients (67.4%), worsening in 10 patients (20.4%), and no significant changes or minor changes were observed in 6 patients (12.2%).

The average length of stay for patients in the hospital was 14.9 ± 4.6 days.

The mean duration of the surgical intervention was 227.9 ± 74.9 minutes.

Endonasal endoscopic surgery in patients with GPAs involving the ventricular system, in the era of transitioning indications from radical neurosurgical operations due to increased capabilities and development of adjuvant treatment methods for these tumors, as well as strict requirements for preserving the high quality of life of operated patients, allows achieving optimal radicality in removing GPAs while simultaneously avoiding severe endocrinological disorders, preserving and improving visual function, reducing the surgical intervention's trauma, and maintaining a cosmetic effect, thus reducing the patient's hospital stay duration.

Our classification enables the stratification of groups with relatively low and high risk of high-flow cerebrospinal fluid leakage (CSF), which directly correlates with the risks of postoperative complications based on our study. The criteria we

established for possible radical resection of giant pituitary adenomas involving the suprasellar region (SSR) contribute to enhancing the safety of surgical removal and reducing mortality among these patients.

Key words: giant pituitary adenoma, ventricular system, endoscopic endonasal surgery, neurosurgery, tumor, fibrin matrix, morphological characteristics, microsurgical removal, duroplasty, autograft, surgical treatment, neoplasm, clinical manifestation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Публікації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Iegorova KS, Zadoiany LV, Guk MO, Chukov AA, Ukrainets OV, Danevych LO, Mumliev AO. Clinical course of compressive optic neuropathy in skull-base tumors. J.ophthalmol.(Ukraine).2020;4:23-27.

<http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202042327>

(Особистий внесок здобувача полягає у визначенні дизайну дослідження, участі у проведенні оперативних втручань, вилученні матеріалу для патоморфологічного дослідження, узагальненні результатів, редагуванні тексту)

2. Егорова Е.С., Гук Н.А., Українець А.В. Влияние размеров макроаденом гипофиза на степень зрительных расстройств и динамику их послеоперационного восстановления // Международный научно-практический журнал. Офтальмология. Восточная Европа. – 2021. – Том1. - №1. – С.51-58. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.1.005>

(Особистий внесок здобувача полягає у визначенні дизайну дослідження, участі у проведенні оперативних втручань, вилученні матеріалу для патоморфологічного дослідження, узагальненні результатів, редагуванні тексту)

3. Chukov AA, Ukrainets OV. Comparative characteristics of extended endoscopic endonasal operations in giant pituitary adenomas with ventricular system extension and craniopharyngiomas. Ukr Interv Neuroradiol Surg. 2023;44(2):16–23. DOI: 10.26683/2786-4855-2023-2(44)-16-23

(Особистий внесок здобувача полягає у визначенні дизайну дослідження, участі у проведенні оперативних втручань, вилученні матеріалу для патоморфологічного дослідження, вивченні та узагальненні літературних даних за проблемою, обробці та узагальненні результатів, написанні тексту)

Апробація результатів проведеного дослідження:

4. Українець О.В., Гук М.О., Єгорова К.С., Даневич О.О. Ендоскопічна серія велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему: фактори ризику та наслідки. VII з'їзд української асоціації нейрохірургів. Тези. 15 вересня 2021.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні та узагальненні літературних даних за проблемою, участі у проведенні оперативних втручань, отриманні результатів дослідження, їх узагальненні та інтерпретації, формуванні ілюстративного матеріалу, редагуванні тексту)

5. Ukrainets O., Guk M., Danevych O., Chukov A. Our latest endoscopic series of giant pituitary adenomas involving the ventricular system. Surgical technique. VIII Ukrainian Winter Neurosurgical Meeting. Thesis. 14 March 2023.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні та узагальненні літературних даних за проблемою, отриманні результатів дослідження, їх узагальненні та інтерпретації, формуванні ілюстративного матеріалу, редагуванні тексту)

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Загальна характеристика аденом гіпофіза	28
1.2. Класифікація аденом гіпофіза	29
1.2.1. Метрична класифікація аденом гіпофіза	30
1.2.2. Імуногістохімічна класифікація аденом гіпофіза	35
1.3. Підходи до хірургічного лікування велетенських аденом гіпофіза з поширенням в шлуночкову систему	40
1.3.1. Традиційні транскраніальні та ендоназальні мікроскопічні доступи	41
1.3.2. Ендоназальні ендоскопічні доступи	43
1.3.3. Комбіновані транскраніальні-ендоназальні доступи	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна характеристика клінічних груп пацієнтів	47
2.2. Методи клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики пацієнтів із ВАГ з поширенням в шлуночкову систему	49
2.3. Методика оцінки радикальності хірургічного втручання	53

2.4. Методи патогістологічної діагностики пацієнтів із ВАГ з поширенням в шлуночкову систему	54
2.5. Методи статистичної обробки результатів дослідження	57
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА З ПОШИРЕННЯМ В ШЛУНОЧКОВУ СИСТЕМУ	
3.1. Клініко-неврологічна діагностика велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	58
3.1.1. Клінічні прояви ВАГ із поширенням у шлуночкову систему	58
3.1.2. Клініко-неврологічне представлення ВАГ з поширенням у ШС	60
3.2. Нейрофтальмологічне обстеження	63
3.3. Діагностика ендокринних порушень	65
3.4. Інструментальна діагностика ВАГ із поширенням у шлуночкову систему	67
3.5. Імуногістохімічна діагностика, характеристика структурних змін ВАГ з поширенням у шлуночкову систему	71
РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛЕТЕНСЬКИМИ АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА З ПОШИРЕННЯМ В ШЛУНОЧКОВУ СИСТЕМУ	
4.1. Загальна характеристика оперативних втручань	85

4.2. Показання та протипоказання до оперативних втручань при велетенських аденомах гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	86
4.3. Особливості ендоскопічних ендоназальних доступів до ВАГ з поширенням у шлуночкову систему.	89
4.4. Післяопераційне ведення пацієнтів з ВАГ із поширенням у ШС	108
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	
5.1. Оцінка результатів хірургічного лікування ВАГ з поширенням у шлуночкову систему	110
5.2. Динаміка зорових функцій	111
5.3. Динаміка ендокринних функцій	115
5.4. Ускладнення хірургічного лікування	116
ЗАКЛЮЧЕННЯ	119
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	135
ДОДАТОК А	153
ДОДАТОК Б	155
ДОДАТОК В	156
ДОДАТОК Г	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ — аденома гіпофіза

АЗН — атрофія зорового нерва

АКТГ — адренкортикотропний гормон

АТ — артеріальний тиск

ВАГ — велетенська аденома гіпофіза

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

ВСА — внутрішня сонна артерія

ВЧТ — внутрішньочерепний тиск

ГА — гіпофізарна апоплексія

ГНАГ — гормонально-неактивна аденома гіпофіза

ЕЕД — ендоскопічний ендоназальний доступ

ЕЕВ — ендоскопічне ендоназальне втручання

ЕЕТ — ендоскопічний ендоназальний трансфеноїдальний

ІГХ — імуногістохімія

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту 1

КП — клиноподібна пазуха

КС — кавернозний синус, печериста пазуха

КТ — комп'ютерна томографія

ЛГ — лютеїнізуючий гормон

ЛШО — лікворощунтуюча операція

МСКТ — мультиспіральна комп'ютерна томографія

МР-ангіографія — магнітно-резонансна ангіографія

МРТ — магнітно-резонансна томографія

МТ — мікроскопічний трансфеноїдальний

ПНП — приносіві пазухи

ПМА — передня мозкова артерія

ПНЛ — післяопераційна назальна лікворея

ПРЛ — пролактин

ПСА — передня сполучна артерія

РЕЕД — розширений ендоскопічний ендоназальний доступ

САГ — селективна ангіографія

СКТ — спіральна комп'ютерна томографія

СТГ — соматотропний гормон

ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії

ТК — транскраніальний

ТМО — тверда мозкова оболонка

ТС — турецьке сідло

ТТГ — тиреотропний гормон

УЗДГ — ультразвукова доплерографія

ФСГ — фолікулостимулюючий гормон

ЧМН — черепно-мозкові нерви

ШС — шлуночкова система

FT4 — вільний тироксин сироватки крові

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день тема велетенських аденом гіпофіза (ВАГ) з поширенням у шлуночкову систему (ШС) недостатньо вивчена. На це вказує мала кількість публікацій у світовій медичній літературі, які представлені поодинокими випадками з практики або малими серіями спостережень. В Україні тему ВАГ досліджували Я.В. Пацко та О.В. Майданик, що відображено у їхніх наукових працях, однак у більшості випадків при значному супраселярному поширенні виставлялись протипокази до хірургічного видалення, а з часом удосконалення мікрохірургічних методик дозволило проводити часткове видалення цих пухлин транскраніальним, трансфеноїдальним або комбінованим транскраніальним-трансфеноїдальним доступом.

На момент планування і проведення дисертаційної роботи відсутні дані про особливості діагностики та ендоскопічного хірургічного лікування ВАГ з поширенням у шлуночкову систему.

Актуальність вивчення даної теми пов'язане з багатьма аспектами такими як: 1. ВАГ є нейроендокринними пухлинами, які призводять до порушення продукції гормонів, що здебільшого проявляється гіпопітуїтаризмом або викликає підвищення рівня гіпофізарних гормонів у крові. 2. Поширення пухлини у шлуночкову систему призводить до компресії структур супраселяної локалізації та викликає ліквородинамічні та неврологічні порушення. 3. Вивчення характеристик, властивих ВАГ з поширенням у ШС, надає змогу розробити оптимальні методи діагностики та визначити оптимальні стратегії лікування. 4. ВАГ з поширенням у ШС вимагають особливого підходу у лікуванні, що відображено у нашому дисертаційному дослідженні. 5. Розуміння особливостей ВАГ надає можливість розробити ефективний індивідуалізований підхід у хірургічному лікуванні даної патології. 6. Вивчення даної теми сприяє розвитку наукових

досліджень у галузі нейроендокринології та нейрохірургії, що може призвести до вдосконалення підходів до консервативного та хірургічного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційне дослідження виконане в рамках планових комплексних наукових робіт ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Оптимізувати методи діагностики та комплексного лікування новоутворень хіазмально-селярної локалізації» за № держреєстрації 0122U000334.

Мета роботи — підвищення ефективності лікування хворих з велетенськими аденомами гіпофіза із поширенням у шлуночкову систему на основі аналізу пролікованих пацієнтів, удосконалення діагностики, розробки та впровадження принципів комплексного лікування хворих з даною патологією.

Задачі дослідження:

1. Уточнити особливості та стадії клінічного перебігу велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.
2. Удосконалити діагностику велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.
3. На основі аналізу найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування розробити оптимальну тактику первинних хірургічних втручань при велетенських аденомах гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.
4. Дослідити морфологічні та імуногістохімічні особливості велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.
5. Вивчити особливості застосування ендоскопічних втручань при велетенських аденомах гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.

6. Уточнити особливості та проаналізувати результати хірургічного лікування продовженого росту та рецидивів у пацієнтів із велетенськими аденомами гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.

Об'єкт дослідження — велетенські аденоми гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.

Предмет дослідження — клініка, діагностика та ендоскопічне хірургічне лікування пацієнтів з велетенськими аденомами гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему.

Методи дослідження: загальноклінічні, клініко-неврологічні та катамнестичний — для оцінки особливостей клінічних проявів ВАГ з поширенням в ШС у динаміці; нейровізуалізуючі: мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку для визначення особливостей топографо-анатомічних особливостей ВАГ з поширенням у ШС та варіативної анатомічної будови основи черепа та судинно-нервових структур навколоселярної ділянки; ендокринологічне та лабораторне обстеження пацієнтів — для визначення особливостей гормональних порушень; морфологічні, в тому числі, імуногістохімічні методи для визначення характеристик гістологічної будови ВАГ із поширенням у ШС; динамічний аналіз результатів застосованих хірургічних методик, статистичні методи аналізу — для оцінки статистичної значущості отриманих результатів.

Під час виконання дисертаційного дослідження дотримані принципи біоетики.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на великому клінічному матеріалі (49 спостережень) доведено переважання ГНАГ та в особливості нуль клітинних АГ в структурі всіх ВАГ з поширенням у ШС, встановлено переважання осіб чоловічої статі серед хворих на ВАГ з поширенням у ШС.

Поглиблено наукове уявлення про окремі ланки патогенезу ВАГ з поширенням у ШС, що полягає у визначенні характеристик поширення та вивченні співвідношень аденоми із хіазмою, зоровими нервами та трактами. На основі клініко-морфологічного співставлення, поглиблених нейропатоморфологічних та імуногістохімічних досліджень продемонстровано варіативність цих новоутворень.

Вперше запропоновано шляхи підвищення радикальності хірургічного лікування з урахуванням особливостей ендоскопічного ендоназального хірургічного доступу. Доведено необхідність максимального первинного радикального екстра-інтракапсулярного видалення ВАГ, з метою регресу ліквородинамічних та зорових порушень. Розроблено та впроваджено новий патогенетично обґрунтований клініко-хірургічний підхід до класифікації варіантів ВАГ з поширенням у ШС відносно необхідності успішного проведення пластики дефекту та мінімізації післяопераційних ускладнень. На основі проведених досліджень вперше в Україні доведено ефективність застосування розширеного ендоскопічного ендоназального доступу для хірургічного лікування даної патології.

Проаналізовано чинники, що визначають ризики основних хірургічних ускладнень при лікуванні ВАГ, уточнено їх прогностичну цінність. Патогенетично обґрунтовано та визначено стратегію і методологію комплексної діагностики ВАГ з поширенням у ШС, яка враховує сучасні можливості імуногістохімічної діагностики. Доведено, що своєчасне виявлення гормональних порушень при ВАГ із поширенням у ШС до і після хірургічного лікування та призначення адекватної комплексної замісної гормонотерапії забезпечує високу якість життя оперованих хворих із ВАГ з поширенням у ШС, а загроза розвитку гіпопітуїтаризму не являється протипоказом до радикального хірургічного лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Розробка та впровадження мультидисциплінарного підходу до діагностики та

комплексного лікування ВАГ з поширенням у ШС на основі аналізу статистично значущих даних.

Запропоновані високоефективні варіанти ендоскопічної ендоназальної методики хірургічного видалення ВАГ з поширенням у ШС демонструють перспективи розвитку у нейрохірургічному лікуванні цих пухлин. Удосконалено та детально описано етапи виконання ендоскопічних ендоназальних втручань при даній патології. Впроваджено застосування активного люмбального дренивання при ВАГ з поширенням у ШС, та обґрунтовано необхідність встановлення зовнішнього вентрикулярного дренажа, як першого етапу операції.

Описані методики пластики дефекту після видалення ВАГ з поширенням у ШС дозволили зменшити частоту післяопераційних ускладнень у вигляді назальної ліквореї, запальних ускладнень та пов'язаних повторних операцій при ендоскопічному ендоназальному видаленні.

Визначено шляхи підвищення радикальності хірургічного видалення шляхом індивідуалізованого застосування розширених ендоскопічних ендоназальних доступів, що призводить до зниження геморагічних ускладнень та зниження рецидивів захворювання.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практичну роботу відділення ендоназальної нейрохірургії основи черепа ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. З науковим керівником д-ром мед. наук М.О. Гуком сформульовано мету і завдання дослідження. Особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, систематизовано матеріал та результати дослідження. Самостійно проведено клінічні дослідження та аналіз результатів проведених хірургічних втручань. Дисертант особисто виконав статистичну обробку, написав всі розділи

дисертації, оформив ілюстративний матеріал, сформулював висновки. Значна частина пацієнтів прооперовані дисертантом в якості основного хірурга.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження доповідались на VII з'їзді нейрохірургів України (Одеса, 2021) та VIII Winter Meeting of Ukrainian Association of Neurosurgeons (Буковель, 2023).

Апробація дисертації відбулась на спільному засіданні Вченої ради ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», 01 грудня 2023р., протокол № .

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових друкованих робіт, з яких 2 статті у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, та 1 – у фаховому періодичному виданні рекомендованих МОН України, 2 тез доповідей на конференціях, з'їздах.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота викладена на 159 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 57 рисунками, з яких 5 – власні рисунки автора, містить 9 таблиць, 4 додатки. Список використаних літературних джерел містить 141 посилання, з них 11 – кирилицею, 130 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика аденом гіпофіза

Аденома гіпофіза за сучасною класифікацією ВООЗ визначається як “PitNET” – нейроендокринне пухлинне об’ємне утворення, що розвивається з епітеліальних клітин передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза) [126]. Аденогіпофіз що, у свою чергу, є нейроендокринною залозою внутрішньої секреції, регулює синтез гормонів інших залоз в організмі та продукує власні гормони, до яких відносяться соматотропний (СТГ), тиреотропний (ТТГ), фолікулостимулюючий (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ), пролактин (ПРЛ) та адренокортикотропний (АКТГ) гормони [42, 74]. За даними різних авторів, аденоми гіпофіза (АГ) складають 10-25% серед усіх внутрішньочерепних об’ємних утворень [81, 117], з поширеністю 16,9% за результатами аутопсій [109]. Велетенські аденоми гіпофіза (ВАГ) зустрічаються у 6-10%, а за даними деяких авторів в більш ранніх хірургічних серіях до 14% пацієнтів з діагностованими АГ [53]. Щодо велетенських аденом гіпофіза, із значним супраселлярним поширенням у ділянку передніх рогів бічних чи III шлуночків, різні автори повідомляють про окремі клінічні випадки або малі серії таких хворих, що унеможлиблює визначення поширеності даної патології у популяції.

Гормонально неактивні аденоми гіпофіза (ГНАГ), за відсутності нейроендокринних та клінічних проявів, можуть діагностуватись випадково під час МРТ та МСКТ досліджень головного мозку, а також при аутопсії [90]. Випадково виявлені пухлини прийнято називати інциденталомами [44]. В роботі Losa et al. повідомлялось про 10,7% випадків інциденталом серед 18902 аутопсій, з яких 0,2% мали розміри більше 10мм [77]. В переважній більшості ВАГ є гормонально неактивними, тобто не викликають нейроендокринних порушень, однак клінічно проявляються цефалгією, симптомами підвищеного

внутрішньочерепного тиску, зоровими та окоруховими порушеннями залежно від напрямку росту та розміру пухлини [5, 35, 47]. R. Fahlbusch дав визначення ГНАГ як АГ, що не викликають специфічних клінічних синдромів надлишку гіпофізарних гормонів [92, 97, 101].

Гормонально активні АГ зазвичай виявляються на ранніх стадіях розвитку, адже вони викликають ендокринні порушення такі, як хвороба Кушинга, акромегалія, гіперпролактинемія, нецукровий діабет, електролітні порушення, і мають тяжкий клінічний перебіг [43, 100, 104].

Клінічна симптоматика при аденомах гіпофіза не є специфічною. Цефалгія у різних проявах не є патогномонічним симптомом для аденом гіпофіза. За даними літератури вторинний головний біль, як єдина скарга, виникає у 1% пацієнтів з пухлинами головного мозку [108]. До симптомів підвищення внутрішньочерепного тиску можна віднести головний біль, зниження гостроти зору, пульсуючий шум у вухах, біль в шиї та спині [82]. Зорові порушення проявляються зниженням гостроти зору, звуженням полів зору та, у випадку компресії окорухових нервів, порушенням рухливості очного яблука [128, 138]. Таким чином, за допомогою виникаючих симптомокомплексів, можна запідозрити наявність об'ємного утворення селярної локалізації.

1.2 Класифікація аденом гіпофіза

При розробці класифікацій авторами були використані характеристики, притаманні аденомам гіпофіза. Умовно ці характеристики можна поділити на метричні, тобто такі, що засновані на лінійних розмірах об'ємного утворення, за розташуванням відносно турецького сідла, за формою об'ємного утворення, за щільністю АГ, характером інвазії навколоселярних структур: кавернозних синусів, діафрагми турецького сідла, сфеноїдального синусу, супрахіазмальної цистерни. Також АГ класифікують за патоморфологічними

та імуногістохімічними (ІГХ) особливостями. До патоморфологічних типів відносять: хромофобну, фетальну, змішану, перехідну. Імуногістохімічно АГ класифікуються відповідно до гормонів які вони продукують на основі визначення факторів транскрипції нейроендокринних клітин, а у випадку відсутності реакції при ІГХ дослідженні виставляється діагноз «нуль клітинна аденома гіпофіза» [95].

1.2.1. Метрична класифікація аденом гіпофіза

Різні автори дають різні визначення велетенській аденомі гіпофіза. Перша згадка про незвичне широке супраселярне поширення АГ була представлена в роботі 1940 року за авторством Jefferson [46]. У 1979 році Symon et al. використали визначення «велетенська аденома гіпофіза» для таких АГ, що мають поширення більше ніж на 40 мм від середньої лінії клиноподібного підвищення у будь-якому напрямку або в межах 6 мм від отвору Монро [121]. Інші автори виставляли діагноз ВАГ у випадку, коли вертикальний розмір пухлини досягав більше 30 мм над рівнем турецького сідла, або більше 20 мм над верхнім краєм клиноподібного підвищення незалежно від об'єму [24]. На сьогоднішній день найчастіше уживаний критерій для визначення ВАГ є найбільший розмір пухлини у будь-якій площині, що досягає лінійного розміру 40 мм і більше [30].

Окрім метричної шкали класифікації АГ в нейрохірургічній практиці використовується класифікація поширення АГ. При супраселярному рості ВАГ найбільшого поширення з науковою метою здобула класифікація Hardy [52]. Дана класифікація була розроблена у 1970 р. та заснована на двох підшкалах: одна описує залучення дна турецького сідла та інвазію в основну пазуху (Ступені 0–IV), у той час як інша описує рівень супраселярного поширення пухлини (Типи А–D). Хоча ці дві підшкали були засновані на ретроспективному аналізі рентгенівських знімків у боковій проекції та енцефалограмах, шкала Hardy до сьогоднішнього часу використовується

радіологами для класифікації АГ під час оцінки магнітно-резонансних томограм (табл. 1.1).

На сьогоднішній день частіше використовується модифікована шкала Харді, яка поділяє аденоми гіпофіза на 4 типи залежно від розміру: Ступінь I – менше 10мм в турецькому сідлі (мікроаденома); Ступінь II – 10-20мм, супраселярне поширення в межах 10мм площадки основної кістки; Ступінь III – 20-40мм, супраселярне поширення до 30мм, підтискає або поширюється в передню частину третього шлуночка; Ступінь IV – більше 40мм, поширюється далеко за межі турецького сідла, з латеральним або експансивним розповсюдженням [115].

Ступінь/Тип	Опис
Селярна інвазія	
Ступінь 0	Аденома описується як пухлина, що залишається в анатомічних межах турецького сідла. Дно турецького сідла інтактне.
Ступінь I	Турецьке сідло має нормальні розміри (менше 16X13 мм; 208 мм ²), але відмічається компресія дна турецького сідла з одного боку або поширення за його межі.
Ступінь II	Турецьке сідло розширене у будь-якому напрямку, дно турецького сідла інтактне.
Ступінь III	Турецьке сідло розширене, відмічається ерозія або деструкція дна турецького сідла.
Ступінь IV	Дно турецького сідла повністю знищене або відмічається дифузна ерозія, «фантомне сідло» з ледве видимими контурами.
Супраселярне поширення	
Тип 0	Було додано для дихотомізованої шкали
Тип А	Супраселярне поширення в хіазмальну цистерну, але не досягає передньої частини третього шлуночка.
Тип В	Пухлина досягає третього шлуночка з компресією зорового перехреста, купола передньої частини третього шлуночка
Тип С	Пухлина поширюється в третій шлуночок досягаючи отвору Монро
Тип D	Рідкісне аберантне поширення у скронеvu або передню черепні ямки

Таблиця 1.1. Класифікація поширення аденом гіпофіза за авторством Hardy (1970).

Mooney et al. у 2017 році провели оцінку надійності класифікації Харді для АГ в еру магнітно-резонансної томографії (МРТ) і дійшли висновку, що розділення підшкал селярного та супраселярного поширення відокремлює менш інвазивні АГ (ступені 0-III, типи А-С) від більш інвазивних (ступінь IV, тип D), що є клінічно значущим за рахунок підвищення їх відсоткової відповідності (табл. 1.2) [91]. Дана класифікація є найновішим переглядом класичного підходу і на даний момент широко не використовується у клінічній практиці радіологів чи нейрохірургів.

Таблиця 1.2

Дихотимізована шкала поширення АГ за авторством Mooney et al. (2017).

Ступінь/Тип	Опис
Селярна інвазія	
Ступінь 0-III	Дно турецького сідла повністю або частково інтактне.
Ступінь IV	Дно турецького сідла повністю ерозоване з дифузною інвазією у сфеноїдальний синус.
Селярне поширення	
Тип 0-С	Аденома обмежена сідлом або поширюється супраселярно до рівня отвору Монро
Тип D	Аберантне поширення у скроневу або передню черепні ямки

Пізніше у 1996р. G. Yasargil розробив класифікацію поширення аденом гіпофіза, які класифікував за типом. Класифікація заснована на розмірах пухлини, її положенні відносно турецького сідла та хіазми, а також в залежності від інвазії навколосеряних структур (табл. 1.3) [135].

Класифікація аденом гіпофіза за Yasargil (1996).

Тип	Опис
Тип I	Ендоселярні та мікроаденоми
Тип II	Ендосупраселярні макроаденоми з поширенням в супраселярну цистерну
Тип III	Великі та інвазивні АГ з різним екстраселярним поширенням
Тип IIIa	супраселярно супрахіазмально (виразний супраселярний ріст)
Тип IIIb	супраселярно ретроселярно
Тип IIIc	параселярно інтракавернозно
Тип IIId	панінвазивний ріст в усіх напрямках

Barkmann et al. у 2021 році опублікували статтю, в якій розглядалась класифікація велетенських аденом гіпофіза, що поширюються у тому числі супраселярно, залежно від форми об'ємного утворення. Таким чином було визначено 5 форм аденом.

- Форма I: пухлина має сферичний вигляд; її максимальні діаметри відрізняються не більше ніж на 25%.
- Форма II: пухлина має овальний вигляд; один з його максимальних діаметрів відрізняється принаймні на 25% від двох інших.
- Форма II типу A не розповсюджується у кавернозний синус, на відміну від типу B (Knosp 3 і 4).
- Форма III: пухлина має форму гантелі; є інтра- і супраселярна частини, які відрізняються в діаметрі не більше ніж на 10%; на відміну від пухлин II форми, на рівні клиновидної площадки є вузька частина; діаметр вузької частини принаймні на 25% менший за діаметри супра-/інтраселярних частин або в коронарній, або в сагітальній площині, або в обох площинах.

- Форма IV: пухлина виглядає як гриб. В основному складається з інтра- і супраселярної частини; діаметри інтраселярної частини принаймні на 50% менші за супраселярні діаметри або в коронарній, або в сагітальній площині, або в обох площинах.

- Форма V: пухлина має багаточастковий вигляд, схожий на восьминога; він складається з інтраселлярної частини, від якої щонайменше три частини поширюються в наступні області: супраселлярну цистерну, кавернозний синус, клиноподібний синус та/або схил. Діаметри цих «щупалець» складають щонайменше 50% інтраселлярної частини або в коронарній, або в сагітальній, або в обох площинах [21].

Таким чином, на сьогоднішній день не існує класифікації, яка б визначала ступінь залучення шлуночкової системи при велетенських пухлинах селярної локалізації, що поширюються супраселярно.

Іншою хірургічною проблемою при видаленні ВАГ з поширенням в шлуночкову систему є консистенція пухлини. Групою вчених Університету Південної Каліфорнії (Rutkowski et al.) було опубліковано працю, в якій представлено варіант класифікації щільності аденом гіпофіза. Відповідно до цієї класифікації було визначено 5 ступенів щільності: від найм'якшої (1 ступінь) до найтвердішої (5 ступінь). До 1 ступеня віднесено кістозні АГ, або такі, в які відбувся крововилив, тобто такі, що за своєю структурою є рідкими та видаляються виключно за допомогою аспірації. АГ 2 ступеня м'які, мають солідну частину, потребують мінімальних маніпуляцій при видаленні та вільно аспіруються. 3 ступінь вимагає механічного зменшення пухлини для створення площини дисекції за допомогою дисекторів. Дані пухлини видаляються з використанням аспірації та кюретажу. У випадку наявної супраселярної частини вона вільно опускається в ложе видаленої частини пухлини. АГ 4 ступеня мають тверду консистенцію, не піддаються аспірації, і потребують механічних маніпуляцій для створення площини дисекції, що вимагає кюретажу або механічного зменшення об'єму пухлини; супраселярні

компоненти вільно не опускаються, і зазвичай існує потреба в екстракапсулярній дисекції. До 5 ступеня віднесено надзвичайно тверді та/або кальцифіковані та непридатні для кюретажу АГ, які потребують гострої механічної дисекції або блокового видалення [109].

У 2013 році Trouillas et al. запропонували клініко-патологічну класифікацію аденом гіпофіза, що заснована на їх інвазивності та проліферативних особливостях клітин пухлини. Для класифікації нейроендокринних пухлин за Trouillas необхідно визначити наступні характеристики: 1. Діаметр пухлини: мікро, макро чи велетенська; 2. Тип пухлини відповідно до результатів імуногістохімічного аналізу; 3. Ступінь пухлини базується на наступних критеріях: підтверджена інвазія гістологічно та/або радіологічно печеристої або крилоподібної пазухи. Проліферація визначається наявністю, як мінімум, 2х із 3х ознак: 1. Кі-67 $>1\%$ (при фіксації у розчині Боуен-Холланда) або $\geq 3\%$ при фіксації у формаліні. 2. Кількість мітозів $>2/10$. 3. Позитивний результат у реакції з мутантним білком гена p53. Таким чином, було сформовано 5 ступенів інвазивності АГ: Ступінь 1a – неінвазивна пухлина; Ступінь 1b – неінвазивна проліферативна пухлина; Ступінь 2a – інвазивна пухлина; Ступінь 2b – інвазивна проліферативна пухлина; Ступінь 3 – метастазуюча пухлина (цереброспінальні або системні метастази) [127].

1.2.2. Імуногістохімічна класифікація аденом гіпофіза

Із поширенням імуногістохімічних методів діагностики пухлин було переглянуто класифікацію ВООЗ 2004 року, згідно з якою аденоми гіпофіза поділялись на типові, атипові та карциноми [140]. Більшість АГ були типовими, у той час як атипові визначались переліком критеріїв та характеризувались агресивними клінічними проявами. До таких критеріїв було віднесено інвазивний ріст, індекс проліферації Кі-67 (МіВ-1) 3% або

більше та реакція з мутантним білком гена p53. Відповідно до цих критеріїв атипові аденоми гіпофіза складала, за різними даними, від 2 до 15%. Дані показники є досить варіабельними і вищевказана класифікація не визначала прогностичних критеріїв протягом наступних 10 років її існування, через що було прийняте рішення про перегляд [78].

У класифікації ВООЗ пухлин гіпофіза редакції 2017 року автори відмовились від концепції «аденоми, що продукує гормони» та взяли за основу їх походження з аденогіпофізарних клітин [87]. Диференціація нормальних клітин гіпофіза протягом їх ембріонального розвитку залежить від факторів транскрипції, що і створило основу для наступного поділу АГ:

1. PIT1 (специфічний фактор транскрипції аденом 1), до яких віднесли лактотрофні, соматотрофні та тиреотрофні аденоми, що асоційовані з естрогеновими рецепторами (ER) та фактором транскрипції GATA2 для лакто- та тиреотрофних АГ відповідно.

2. TRIT (граничний фактор аденоматозних клітин) – кортикотрофні АГ, чия диференціація також залежала від нейрогенної диференціації [130].

3. SF-1 (фактор транскрипції сплайсингу), що разом з комплементарним фактором транскрипції GATA3 дозволяли визначити гонадотрофні АГ [86].

Варто також відмітити, що дана класифікація включає в себе різні імунофенотипи, що проілюстровано в Табл.1.4.

Класифікація аденом гіпофіза WHO 2017, адаптована форма

Типи АГ	Підтипи АГ	Імунофенотипи	Фактори транскрипції
Соматотрофна	Щільно гранульована	СТГ/ПРЛ/НМЗ ЦК*	PIT1
	Рідко гранульована	СТГ/ПРЛ	PIT1
	Мамосоматотрофна	СТГ+ПРЛ (в одній клітині) $\pm\alpha$ - субодиниця	PIT1, ER α
	Змішана сомато- лактотрофна	СТГ+ПРЛ (в різних клітинах) $\pm\alpha$ - субодиниця	PIT1, ER α
Лактотрофна аденома	Рідко гранульована аденома	ПРЛ	PIT1, ER
	Щільно гранульована аденома	ПРЛ	PIT1, ER
	Ацидофільна стовбурово-клітинна аденома	ПРЛ, СТГ	
Тиреотрофна аденома		β ТСГ, α - субодиниця	PIT1, GATA2
Кортикотрофна аденома	Щільно гранульована аденома	АКТГ, НМЗ ЦК: дифузне розташування	TRIT

	Рідко гранульована аденома	АКТГ, НМЗ ЦК: дифузне розташування	ТРІТ
	Аденома Crooke клітин	АКТГ, НМЗ ЦК: кільцеве розташування	ТРІТ
Гонадотрофна аденома	Рідко гранульована	β ФСГ, β ЛГ, α -субодиниця (різні комбінації)	SF-1, GATA2, ER α (варіюється)
Нуль клітинна аденома		відсутні	відсутні
Плюригормональні аденоми	РІТ1 позитивна плюригормональна аденома (раніше – німа підтип 3)	СТГ, ПРЛ, β ТСГ \pm α -субодиниця	РІТ1
	Аденоми з незвичними імуногістохімічними комбінаціями	Різні комбінації	

*СТГ-соматотропний гормон, ПРЛ-пролактин, НМЗ ЦК-низькомолекулярно зважений цитокератин

Нуль клітинні та плюригормональні АГ були класифіковані окремо [67, 76].

В класифікації ВООЗ 2004 року нуль клітинні АГ визначались як «гормонально імунонегативні аденоми з довільно розташованими клітинами, з імунопозитивною реакцією на гормони глікопротеїнів». Переважна більшість нуль клітинних АГ мала позитивну експресію фактора транскрипції сплайсингу, що, таким чином, визначало її як АГ гонадотрофного ряду [99].

Концепція нуль клітинної АГ була переглянута в класифікації 2017 року та визначена як пухлина без імуногістохімічної приналежності, що є негативною щодо факторів транскрипції. Дані пухлини становлять 1-2% усіх АГ [80]. Натомість, важливим аспектом для винесення нуль клітинної АГ в окрему групу є також те, що вона є більш агресивною, ніж гонадотрофна АГ. Також було зроблено висновок, що імунонегативні пухлини мають бути діагностовані лише після виключення первинних негіпофізарних нейроендокринних або метастатичних селярних пухлин [38].

Класифікація, заснована на методиці електронної мікроскопії, була визнана непридатною до використання, оскільки вона нині не застосовується рутинно.

Таким чином, класифікація варіантів АГ засновувалась на вмісті гормонів в гістологічному матеріалі та на його імуногістохімічних особливостях. Такий підхід визначив імуногістохімічне дослідження основним допоміжним інструментом в діагностиці та верифікації аденом гіпофіза.

У тому ж році було опубліковано роботу Asa et al. щодо перейменування пухлин гіпофіза на «гіпофізарні нейроендокринні пухлини» (pituitary neuroendocrine tumors – PitNET), що, на їх думку, точніше відображало біологічну агресивність деяких неметастатичних аденом гіпофіза та робило акцент на недостатній достовірності морфологічних критеріїв для диференціації пухлин, які в подальшому можуть метастазувати [16]. Деякі ендокринологи розкритикували такий підхід, стверджуючи, що аденома гіпофіза є доброякісною за своєю природою, а в термін «пухлина», що був використаний в новій класифікації було закладено можливість її злоякісності. Це створювало певні контраверсії та викликало дискусії, пов'язані з формулюванням «гіпофізарні нейроендокринні пухлини». Trouillas зі співавторами зазначають, що близько 40% пухлин гіпофіза розповсюджуються за межі турецького сідла, інвазуючи печеристу пазуху та,

значно рідше, кістку. Було запропоновано віднести АГ до групи нейроендокринних новоутворень, які включають нейроендокринні карциноми (агресивні, низькодиференційовані пухлини) та нейроендокринні пухлини (високодиференційовані новоутворення) [107]. PitNET поділяються на ті, що проявляють себе клінічно та гормонально неактивні. Дана класифікація є актуальною на даний час.

В перегляді 2022 року було відмічено, що зростання можливостей щодо визначення факторів транскрипції спричинює поступове зменшення частоти діагностики нуль клітинних АГ. В новій класифікації ВООЗ значна увага приділена Сrook-клітинним пухлинам як найбільш агресивному підтипу кортикотропіном [18]. У 4й редакції класифікації пухлин ВООЗ, АГ класифікувались як доброякісні пухлини (ICD-O 8272/0), однак в 5й редакції дані пухлини класифікуються як первинні злоякісні (ICD-O 8272/3) [129, 132, 133]. В іншому, при детальному аналізі, нами відмічено, що нововведення у класифікації ВООЗ 2022 року не мають значного впливу на результати та хід нашого дослідження.

1.3. Підходи до хірургічного лікування велетенських аденом гіпофіза з поширенням в шлуночкову систему

В Україні проблему хірургічного лікування ВАГ досліджував Я.В. Пацко. За результатами дисертаційного дослідження «Аденоми гіпофіза зі значним екстраселярним поширенням» (1987), із 422 хворих у 191 АГ мала значне супраселярне поширення. Описано 19 випадків поширення в III шлуночок. Летальність у цьому дослідженні (загалом для АГ зі значним екстраселярним поширенням) становила 26,7% (51/191) [8-11]. У дисертаційній роботі О.В. Майданника, присвяченій хірургічному лікуванню ВАГ (2015), усі пухлини прооперовано або мікрохірургічно трансфеноїдально, або транскраніально, а випадки інтравентрикулярного

поширення не згадано [7]. У дисертації М.О. Гука «Діагностика та комбіноване лікування гормонально неактивних аденом гіпофіза» (2017) показано статистично значуще зростання ризиків хірургічного лікування та післяопераційної летальності при появі гідроцефалії у пацієнтів із ВАГ [4].

Нині у світі завершується перехід до ендоскопії в хірургії АГ та інших пухлин селярної та навколоселярної локалізації. Перевагою ендоскопічного ендоназального доступу (ЕЕД) є краща візуалізація та можливість радикального видалення пухлини поза вузьким «селярним» хірургічним коридором [23, 29, 55, 102, 110, 118]. В Україні першого пацієнта з ВАГ із поширенням у III шлуночок прооперовано через розширений ендоназальний трансфеноїдальний транстуберкулярний доступ у 2016 р.

1.3.1. Транскраніальні, трансфеноїдальні та ендоназальні мікроскопічні доступи

Традиційні транскраніальні та ендоназальні мікрохірургічні доступи використовуються для видалення аденом гіпофіза, незважаючи на активний розвиток ендоскопічних технік та інструментарію [48, 72, 89]. На сьогоднішній день транскраніальний доступ (ТД) застосовується для видалення АГ здебільшого як додатковий, а не основний. Фронтально-темпоральні доступи, до яких відносяться птеріональний, трансзигоматичний та орбіто-зигоматичний надають доступ до супраселярної та параселярної ділянки [34, 139]. Свій розвиток фронтально-темпоральний трансквернозний доступ в хірургії АГ бере від птеріонального доступу, який був популяризований Ясаргілом та Фоксом [134]. Пізніше Доленц модифікував стандартну техніку для доступу до печеристої пазухи [37]. Однак фронтально-темпоральні доступи, без значної тракції лобових часток, обмежуються 2-3 см над рівнем турецького сідла, чого може бути недостатньо, якщо АГ розростається значно супраселярно та поширюється у передні роги бічних шлуночків [116]. У випадку поширення АГ у порожнину третього шлуночка може бути використаний біфронтальний

трансбазальний доступ, при якому порожнина третього шлуночка досягається через прозору перетинку [122]. Варто зазначити, що транскраніальні доступи до селярної ділянки часто призводять до втрати нюху. ТД традиційно прийнято розглядати при щільній консистенції супраселярного вузла пухлини, з метою збільшення радикальності видалення [62].

Транссфеноїдальні доступи – перший крок до розвитку сучасної нейрохірургії аденом гіпофіза. Вперше транссфеноїдальний доступ було виконано Г. Шлоффером у 1907 році через трансфациальний латеральний ринотомічний розріз у пацієнта з аденомою гіпофіза [113]. Пізніше у різних модифікаціях транссфеноїдальні доступи виконувались Кушингом, Кохером, фон Айзельзбергом, Канавелом, Кіарі та Гіршем. Однак, доступи за Кушингом і Гіршем мали кращий косметичний ефект. Кушинг, натомість, виконував доступ через сублабіальний розріз, у той час, як Гірш виконував розріз по медіальному краю ніздрі. Під час доступу за Кушингом хворий отримував ендотрахеальний наркоз, а Гірш використовував для знечулення місцеву анестезію.

У 1967 році Д. Харді представив використання мікроскопа для транссфеноїдального доступу при видаленні аденом гіпофіза, і, до того ж, розробив власний інструментарій для такої хірургії, що докорінно змінило хірургію селярної ділянки. Краща візуалізація операційного поля дозволила досягти меншої смертності серед пацієнтів, збільшити радикальність видалення пухлин [56], при зменшенні частоти порушення цілісності супраселярної цистерни, при цьому зменшивши кількість післяопераційних назальних лікворей.

Транссфеноїдальний мікроскопічний доступ в Україні було впроваджено проф. Я.В. Пацко у 1978 році [11]. Спочатку виконувався сублабіальний доступ за Кушингом, однак пізніше перевагу було надано трансназальному транссфеноїдальному доступу за Харді.

У 2000 році опубліковано роботу про 4 випадки видалення супраселлярних пухлин через модифікований трансфеноїдальний доступ. Автором було виконано резекцію пагорбка турецького сідла та площадки основної кістки, що надало змогу сформувати хірургічний коридор для досягнення супрадіафрагмальної частини пухлини, які до цього видаляли транскраніально. Коурі зазначив, що при такому доступі уникається тракція лобових часток мозку і досягається достатня візуалізація нейроваскулярних структур [65].

1.3.2. Ендоназальні ендоскопічні доступи

Перший ендоскоп було представлено німецьким лікарем Філіппом Боцціні у 1806 році. Він називався «світловод» і складався з окуляра і контейнера для свічки, світло від якої відбивалось через дзеркальну трубку [36, 103]. В подальшому модифіковані ендоскопи використовувались здебільшого в урології, а також для візуалізації внутрішніх органів черевної та грудної порожнин. Вперше в нейрохірургічній практиці було використано цистоскоп американським урологом В.Д. Леспіназе у 1910 році під час інтравентрикулярної коагуляції хороїдальних сплетень з метою лікування гідроцефалії у двох дітей. Один з пацієнтів помер одразу після операції, інший прожив 5 років [50].

Не дивлячись на те, що вперше цистоскоп був використаний урологом в нейрохірургічній маніпуляції, батьком нейроендоскопії вважається Волтер Денді, який і дав назву цій процедурі. У 1932 році було опубліковано працю про використання ендоскопічної вентрикулостомії для видалення хороїдальних сплетень при лікуванні гідроцефалії. Результати лікування були подібні до таких, що раніше виконувались із застосуванням транскраніального доступу [12]. Таким чином, ера нейроендоскопії почалась з використання ендоскопічної техніки у хірургії шлуночкової системи.

Перше застосування ендоскопа для формування трансфеноїдального доступу відносять до Ж. Гійо, який згодом відмовився від використання ендоскопа через недостатню візуалізацію [68]. Апуццо, Буше та Галвес використовували ендоскопію в кінці 1970х років, як додаткову техніку для візуалізації, при мікрохірургічному видаленні пухлин основи черепа з екстраселярним поширенням [73].

Перша згадка про так звану «чисту ендоскопічну трансфеноїдальну хірургію» датується 1990 роком. Вона була виконана у колаборації нейрохірургів з оториноларингологами. Протягом наступного десятиріччя дана методика використовувалась дедалі більше і вже у 1997 Джо і Карро з Університету Пітсбурга презентували серію із 50 випадків 46 з яких були прооперовані з використанням «чистої ендоскопічної трансфеноїдальної хірургії» [58]. Значний внесок у розвиток трансфеноїдальної нейроендоскопії належить Капабьянка та де Дівітііс, які розробили спеціальний інструментарій та обґрунтували техніки ендоскопічних ендоназальних доступів [22].

У 2012 році Комотар та співавт. представили системний огляд (1995-2010) порівняння ендоскопічного ендоназального трансфеноїдального (ЕЕТ) доступу з мікроскопічним трансфеноїдальним (МТ) та відкритим транскраніальним видаленням ВАГ. Серія ЕЕТ хірургії мала вищий рівень тотального видалення (47,2%) у порівнянні з МТ (30,9%) та відкритою ТК (9,6%) хірургією. Більше того у групі оперованих ЕЕТ доступом повідомлялось про покращення зорової функції у 91,1% проти 34,8% у групі МТ видалення та 45,7% ТК хірургії у поєднанні зі зниженою смертністю та летальністю [64].

На думку Д. Маццатента, використання розширеного ендоскопічного ендоназального доступу «неминуче» для пухлин, що потребують транскраніального видалення [119].

1.3.3. Комбіновані транскраніальні-ендоназальні доступи

Велетенські аденоми гіпофіза вважаються складною нейрохірургічною патологією, при якій досягнення радикального видалення обмежується хірургічним доступом [14, 93]. Транссфеноїдальний мікроскопічний доступ може бути цілком ефективним у випадку ендо-, пара-, інфраселярного поширення АГ, однак при значному супраселярному поширенні [63] виникає необхідність розширення кута атаки, що при даному доступі технічно неможливе. У прагненні підвищити радикальність видалення пухлин селярної локалізації нейрохірурги виконували одноетапні операції видалення велетенських пухлин гіпофіза через мікроскопічний транссфеноїдальний та мікроскопічний транскраніальний доступи [69, 94, 98].

Методика видалення через комбінований транскраніальний-ендоназальний доступ вперше була описана D. Warrow у 1992 році. Дві хірургічні бригади одномоментно проводять видалення пухлини гіпофіза, із застосуванням 2х мікроскопів. Таким чином ендоназальна бригада видаляє ендо-інфра-параселярну частину пухлини, а транскраніальна бригада – супраселярну [20]. У 2002 році С. Alleyne у співавторстві з D. Warrow повідомили про успішне видалення 10 велетенських пухлин гіпофіза [14]. Варто зазначити, що до серії ВАГ вони включили пухлини, які у своєму розмірі досягли мінімум 3 см. Використанням даного хірургічного підходу вони довели ефективність видалення – тотальне видалення у 4/10 пацієнтів, близьке до тотального (>90%) у 2/10 та субтотальне (80-90%) у 4/10.

Про видалення ВАГ з використанням даної методики повідомлено в малих серіях досліджень. D. Kuga та співавтори описали 4 хірургічні випадки симультанного видалення ВАГ, при яких птеріональний доступ використовувався для зміщення пухлини у напрямку сідла, для її видалення через транссфеноїдальний доступ, у той час як транссфеноїдально виконувалось видалення інтракапсулярної частини [70].

На нашу думку, всі методики видалення ВАГ мають свої переваги і недоліки, в різні етапи розвитку хірургії пухлин гіпофіза провідними хірургами використовувались різні підходи, однак всі вони були направлені на збільшення радикальності видалення із прагненням збереження якості життя пацієнта та на зменшення клінічних проявів пухлинних уражень гіпофіза. Ми вважаємо, що із розвитком ендоскопічних технік, сучасних можливостей планування нейрохірургічних операцій та нейровізуалізації, спираючись на досвід попередніх поколінь та власний досвід хірургії аденом гіпофіза перевага у безпечності, радикальності та післяопераційним результатам надається ендоскопічній ендоназальній методиці видалення ВАГ.

Аналіз літератури підтверджує відсутність систематизованих даних по лікуванню та діагностиці велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему, що, скоріше за все, пов'язане з малою кількістю таких спостережень у світі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічних груп пацієнтів

Дана наукова робота побудована на аналізі 49 спостережень хворих з велетенськими аденомами гіпофіза з поширенням в шлуночкову систему, які були оперовані у відділенні ендоназальної нейрохірургії основи черепа ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період з 2016 по 2021 рік. Це послідовна вибірка з 1339 аденом гіпофіза оперованих в зазначений проміжок часу. Таким чином, ВАГ із поширенням у шлуночкову систему склали 3,7% (49/1339) серед усіх пролікованих АГ, та 43,4% серед 113 випадків ВАГ.

Критеріями включення в дослідження були: 1. Вік хворих старше 18 років. 2. Розмір пухлини ≥ 40 мм у будь-якій проєкції згідно даних МР-томограм. 3. Поширення аденоми у шлуночкову систему. 4. Пацієнти, що оперовані ендоскопічним трансназальним трансфеноїдальним доступом. 5. Верифікований гістологічний діагноз «Аденома гіпофіза».

Критерії виключення: 1. Вік хворих молодше 18 років. 2. Велетенські аденоми гіпофіза, які відповідно до інтраопераційних даних не поширювались у шлуночкову систему. 3. Пацієнти, які були оперовані транскраніальним, трансназальним мікроскопічним доступом.

У всіх спостереженнях встановлено гістологічний діагноз: аденома гіпофіза; поширення у III шлуночок або передні роги бічних шлуночків верифіковано за допомогою МРТ та МСКТ досліджень та підтверджено візуально інтраопераційно.

Чоловіків було 31 (63,3%), жінок – 18 (36,7%). Середній вік хворих склав $54,1 \pm 9,1$ років. Наймолодший пацієнт – чоловік 19 років, найстарший –

чоловік 78 років. Середній вік в обох статевих групах мало відрізнявся, дані про розподіл за статтю хворих та середній вік в підгрупах наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за статтю, середній вік чоловіків та жінок

Стать	Загальна кількість		Середній вік (років)
	Абс.	%	
Жінки	18	36,7	53,3±9,0
Чоловіки	31	63,3	54,0±12,1

Пацієнти були розподілені за віком відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я 2015 року, дані наведені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за віком відповідно класифікації ВООЗ (2015 р.)

Вікові групи ВООЗ	Всього (n=49)		Чоловіки (n=31)		Жінки (n=18)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
до 25	1	2,0	1	3,2	-	-
25-44	7	14,3	4	12,9	3	16,7
45-60	27	55,2	17	54,9	10	55,5
61-75	13	26,5	8	25,8	5	27,8
76-90	1	2,0	1	3,2	-	-

У досліджуваній групі катамнез склав $54,2 \pm 20,5$ міс (від 86 до 21 міс).

2.2 Методи клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики пацієнтів із ВАГ з поширенням в шлуночкову систему

Всім хворим було проведене повне клініко-інструментальне обстеження, яке включало детальний збір скарг та вивчення анамнезу захворювання, неврологічне, нейроофтальмологічне (комп'ютерна периметрія, фундоскопія у доопераційному, а також у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді), отоневрологічне та ендокринологічне обстеження. Застосовувались сучасні нейровізуалізуючі методи обстеження, загальноклінічні, біохімічні та серологічні лабораторні дослідження.

У досліджуваній групі 37 (75,5%) пацієнтам встановлено діагноз велетенської аденоми гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему вперше і вони були госпіталізовані для хірургічного лікування. 12 (24,5%) випадків – продовжений ріст або рецидив пухлини (рис. 2.1). 7 (14,3%) пацієнтів первинно оперовані в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» у період до 2016 року, 5 (10,2%) пацієнтів первинно оперовані в нейрохірургічних клініках інших установ мікрохірургічним трансназальним або мікрохірургічним транскраніальним доступом. У 12 (24,5%) випадках хворі переведені з інших лікувальних установ України різного профілю, зокрема неврологічних та нейрохірургічних стаціонарних відділень після проведення клініко-інструментального обстеження і встановлення діагнозу «Велетенська аденома гіпофіза з поширенням в шлуночкову систему» у зв'язку із технічною неможливістю проведення хірургічного лікування. При вивченні цих та повторних випадків враховувались дані представленої медичної документації, а також раніше проведені лабораторні та інструментальні дослідження. Особлива увага

приділялась тривалості анамнезу, динаміці зорових розладів, особливостям неврологічних, мнестичних та ендокринологічних порушень.

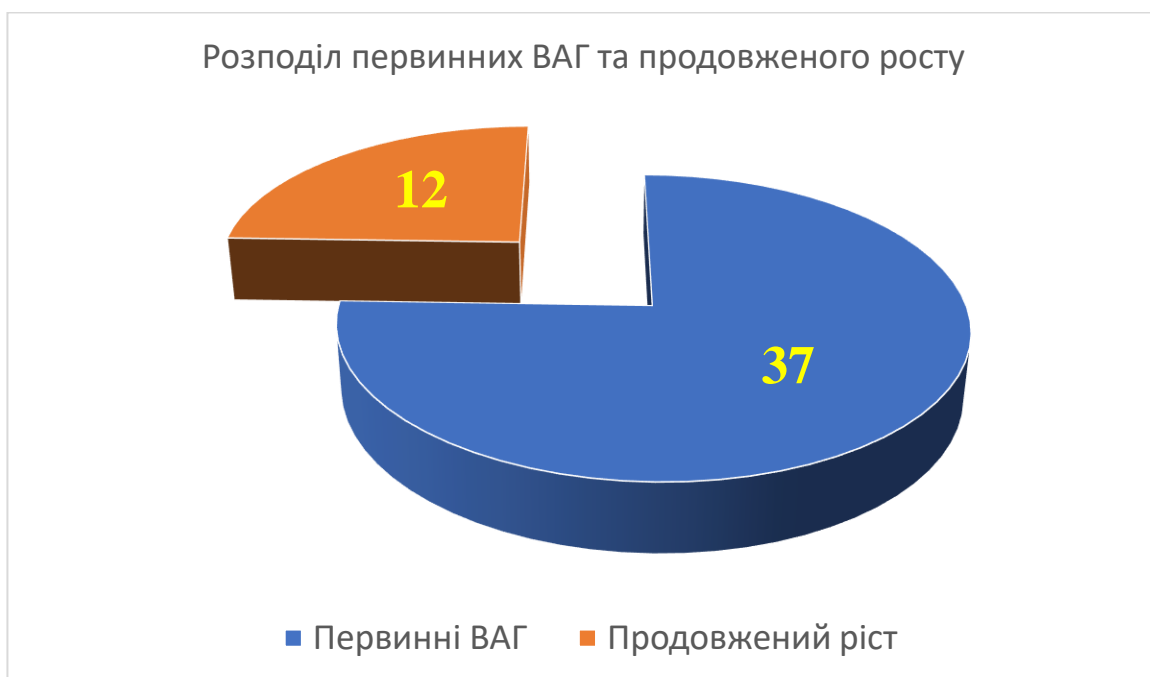


Рис. 2.1. Розподіл первинних випадків та продовженого росту ВАГ із поширенням в ШС у 49 хворих.

Загальноклінічне терапевтичне обстеження проводилось за стандартною методикою опитування та збору анамнезу з фізикальним обстеженням пацієнта. При необхідності хворим проводились додаткові лабораторні та інструментальні обстеження, які включали проведення ЕКГ, рентгенографію органів грудної порожнини, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини та доплерографію судин нижніх кінцівок.

Всім пацієнтам проводились загальноклінічний аналіз крові та сечі, розширений біохімічний аналіз крові з обов'язковим визначенням електролітного складу крові та аналіз крові на вміст гіпофізарних гормонів: адренкортикотропного (АКТГ), пролактину (ПРЛ), соматотропного (СТГ) та

тиреотропного (ТТГ). У нашій серії є 1 випадок пролактин-секретуючої аденоми гіпофіза. Така мала кількість ПРЛ-секретуючих АГ пов'язана із тим, що ПРЛ-секретуючі АГ піддавались консервативному лікуванню, на фоні якого відбувалось їх зменшення у розмірах, що в подальшому ставало причиною виключення резистентних до консервативного лікування хірургічно лікованих пролактином.

Концентрація гормонів у сироватці крові визначалася методом радіоімуноферментного аналізу — РІФА (установка Гама-800 в лабораторії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»). У випадках визначення лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, аналіз їх концентрації у крові досліджуваних пацієнтів проводився у комерційних лабораторіях м. Києва, які мали відповідну міжнародну сертифікацію для визначення гіпофізарних гормонів — «Діла», «Сінево», «МТМ», «CSD Lab»

Пацієнтам, у яких при первинному огляді та у ранньому післяопераційному періоді виявлялись ознаки гіпопітуїтаризму, також проводили визначення рівня гормонів щитоподібної залози вільного трийодтироніну (FT3), вільного тироксину (FT4) та кортизолу на всіх етапах лікування.

При підвищенні температури тіла у ранньому післяопераційному періоді та появі менінгеальних знаків хворим проводилась люмбальна пункція з наступним визначенням цитозу шляхом загального аналізу спинно-мозкової рідини та аналіз крові на рівень гіпофізарних гормонів. Ліквор досліджували в клінічній лабораторії рутинною методикою.

Враховуючи доступність МСКТ та МРТ досліджень стандартна рентгенографія черепа нами не проводилась. МРТ та МСКТ з внутрішньовенним введенням контрастної речовини були проведені всім

пацієнтам у доопераційному та ранньому післяопераційному періодах з метою диференційної діагностики об'ємних утворень хізмально-селярної ділянки.

МСКТ виконувалось на 64-зрізовому мультиспіральному комп'ютерному томографі "Brilliance 64 CT" ("Philips", Нідерланди) в 3-х проєкціях та товщиною зрізів 0,5 мм. Для оцінки зображень використовували кілька режимів: кістковий для кращої візуалізації кісткових структур, і м'якотканинний, для визначення ступеню ліквородинамічних порушень, залучення навколоселярних нейроваскулярних структур. МСКТ ГМ в режимі ангиографії виконувались з внутрішньовенним підсиленням препаратами Тріомбрат та Ультравіст. Контрольні МСКТ ГМ в ранньому післяопераційному періоді були виконані у всіх випадках.

МРТ дослідження виконували на томографі "Intera 1,5 T1" ("Philips", Нідерланди) з індукцією магнітного поля 1,5 Тл у відділі нейрорадіології радіології на радіохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». Стандартний протокол дослідження ГМ включав T1WI та T2WI. Також всім хворим було виконано МРТ ГМ з внутрішньовенним контрастуванням парамагнетиками (препаратами гадолінію з розрахунку 0,2 мл/1 кг (T1WI + Gd)) в радіохірургічному режимі (товщиною зрізу не менше 0,5 мм) з метою передопераційного планування вибору оптимального хірургічного доступу (Табл. 2.3).

Розподіл проведених візуалізаційних досліджень

Методи дослідження	Кількість хворих	
	Абс.	%
МРТ ГМ	49	100
МРТ гіпофіза	26	53,1
МРТ ГМ з контрастуванням	36	73,5
МРТ гіпофіза з динамічним введенням контрасту	2	4,1
МРТ гіпофіза на 3Тл МР-томографі	6	12,3
МР-ангіографія	4	8,2
МСКТ ГМ	16	32,7
МСКТ ГМ (контрольне дослідження)	49	100
МСКТ-ангіографія	3	6,1
САГ	1	2,0

Контрольні МСКТ ГМ в ранньому післяопераційному періоді були виконані у всіх випадках.

Комплексну оцінку даних візуалізаційних обстежень проводили з використанням сучасних ліцензійних або вільного використання медичних комп'ютерних програм для перегляду та архівування: RadiAnt, OsiriX, Horos.

За хірургічним доступом у 43/49 (87,8%) випадках для видалення пухлини було використано розширений ендоскопічний ендоназальний транстуберкулярний/транспланарний доступ. У 6/49 (12,3%) випадках біопсії, для доступу до пухлини, було достатньо проведення ендоскопічного ендоназального трансфеноїдального доступу.

2.3. Методика оцінки радикальності хірургічного втручання

Оцінка радикальності хірургічного втручання проводилась на основі співставлення даних нейровізуалізаційних досліджень у післяопераційному періоді та даних інтраопераційної візуалізації. Таким чином було визначено

чотири групи радикальності видалення. До першої було віднесено випадки, при яких видалення АГ проводилось разом із капсулою і було оцінене як тотальне (екстра-інтракапсулярне). У другу групу – випадки субтотального видалення, тобто видалення строми пухлини без капсули (т.з. інтракапсулярне). До другої групи також були віднесені випадки з параселярним ростом і поширенням у кавернозний синус, навіть у випадках екстра-інтракапсулярного видалення. До третьої групи були віднесені випадки із частковим видаленням, в яких тотальне чи субтотальне видалення неможливо було провести у зв'язку із високою щільністю пухлини або поширенням у кавернозний синус. Четверта група – пацієнти, яким було проведено гістологічну верифікацію та імуногістохімічне дослідження за допомогою біопсії.

2.4. Методи патогістологічної діагностики пацієнтів із ВАГ з поширенням в шлуночкову систему

Нами проводилась макроскопічна оцінка видалених фрагментів пухлини, надісланих на патоморфологічне дослідження. Враховуючи велетенські розміри пухлин їх видалення єдиним блоком було неможливим. У всіх випадках діагноз АГ був підтверджений гістологічно. За клітинним складом при світлооптичній мікроскопії АГ поділялись на хромофобні, еозинофільні, змішаної будови або перехідного типу та базофільні.

Гістологічні дослідження матеріалу проводили після хірургічного видалення пухлин, у відповідності до критеріїв класифікації ВООЗ. Досліджували фрагменти і ділянки тканини, де візуально пухлина вросла в оточуючі структури (оглядові та спеціальні методики). Парафінову проводку та забарвлення виконували за загальноприйнятими методиками. Вивчення особливостей будови АГ та структур, які потрапили в біоптат здійснювали *стандартними гістологічними методиками* (оглядовими), застосовуючи

традиційні методи забарвлення – гематоксиліном-еозином та гематоксиліном-пікрофуксином. Після фіксації та стандартної гістологічної проводки тканину для забарвлення гематоксиліном-еозином застосовували гематоксилін Майєра і водний розчин еозина. Зрізи товщиною до 5 мкм наносилися на скло, висушувалися в термостаті при $t=36^{\circ}\text{C}$ і депарафінізувалися в батареї низхідної концентрації спиртів за відповідними стандартами. Потім стекла зі зрізами забарвлювали в розчині гематоксиліну Майєра протягом 10 хвилин, після чого промивали в звичайній проточній воді з візуальним контролем під мікроскопом. Після диференціювання зрізи сушили і переносили в 1% водний розчин еозину на 10 хвилин, промивали водою, що дистильовала, і диференціювали в спиртах висхідної концентрації, поміщали в ксилол і заключали в бальзам. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа Leica (Німеччина) з використанням об'єктивів $\times 10$ – 80 та окуляра $\times 10$.

Перегляд класифікації ВООЗ від 2017 року, окрім встановлення діагнозу «Аденома гіпофіза» за допомогою світлової мікроскопії, почав враховувати фактори транскрипції. Хворим було проведено імуногістохімічне дослідження пухлин для визначення факторів транскрипції, які відповідають за диференціювання нейроендокринних пухлин гіпофіза. Визначались фактори транскрипції Trp1, SF1, Pit1. Додатково визначались індекс проліферації Ki-67 та реакція з мутантним білком гена p53.

З кожної групи окремих гістологічних варіантів АГ методом випадкових чисел відібрані зразки для імуногістохімічного (ІГХ) типування. Метод імуногістохімії дозволяє ідентифікувати антигенні субстанції клітин і тканин на основі специфічної взаємодії антигена й антитіла, що виявляється завдяки відповідній мітці на світлооптичному рівні. Методика заснована на з'єднанні суворо специфічного моноклонального антитіла із антигенними детермінантами, які необхідно ідентифікувати. Виняткова спорідненість авідину до біотину дозволяє домогтися високої тропності, яка вище константи спорідненості найпотужнішої реакції антиген-антитіло. Активність

ендогенної пероксидази блокується специфічною сироваткою, що входить до складу системи візуалізації. Метод виявлення активності пероксидази заснований на забарвленні хромогену, що виступає в ролі донора електронів, у присутності перекису водню. Як хромоген ми використовували DAB - 3-діамінобензидіна тетрахлорід (продукт реакції коричневого кольору, нерозчинний в органічних барвниках). Як первинні використовувалися моноклональні антитіла у вказаних, в інструкції до застосування, робочих розведеннях (з корекцією імперично напрацьованого досвіду) до: СТГ, ФСГ, АКТГ, ПРЛ, РІТ1 Тріт. Для кожного маркера робили контрольні дослідження з метою виключення хибнопозитивного чи псевдонегативного результату. У якості розчинника антитіл ми використовували фірмовий розчин Diagnostics BioSystems із застосуванням системи візуалізації EnVision+. Використовували первинні антитіла до різних гормонів гіпофіза (рецепторів соматостатину, пролактину) у відпрацьованих розведеннях. Морфометричні вимірювання виконували за допомогою окуляр-мікрометра Leica (Німеччина). Для електронно-мікроскопічного дослідження зразки тканини фіксували в 2,5% глутаральдегіді та 1% розчині чотирьохокису осмію. Дегідратацію проводили спиртами з висхідними концентраціями, потім заливали в аралдит. Ультратонкі зрізи вивчали в електронних мікроскопах EM-400T фірми „PHILIPS” (Нідерланди) за прискорювальної напруги 80 кВ та ПЭМ100-01 „SELMI” (Україна). Фіксовані фрагменти пухлини зневоднювались в зростаючих концентраціях етанолу і оксіпропілену і заливались у суміш епоксидних смол (епон-аралдит) за стандартними методиками електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи товщиною 600 А виготовлялись на ультратомах LKB (Швеція) та Reicherdt-Jung (Австрія). Для підвищення контрастності препарати фарбувались за Рейнольдсом. Вивчення препаратів здійснювалось в електронному мікроскопі EM-400T фірми "PHILIPS" [Нідерланди]. Для ультратомування і оцінки даних з блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 1000 А, забарвлювали метиленовим синім-піронином та вивчали на світлооптичному мікроскопі Axiorphot фірми «OPTON» (Німеччина).

При оцінці та аналізі гістологічних особливостей АГ ми проводили співставлення результатів проведених досліджень біопсійного матеріалу та гормональної активності досліджуваних пухлин.

2.5. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Дані про зміни в неврологічному статусі, ендокринологічному статусі, функції зору, післяопераційні ускладнення, наслідки хірургічного лікування та радикальність видалення були проаналізовані статистично.

На основі комп'ютерної програми Microsoft 365 була створена електронна база даних. Увесь накопичений матеріал був стандартизований, занесений у базу даних і підданий статистичній обробці з використанням методів описової і непараметричної статистики. Заповнення бази даних, вивчення основних статистичних параметрів, побудова графіків обчислення достовірності виконувалось з використанням ліцензійного програмного забезпечення. Обробка даних проведена за допомогою пакету програм Stata 17. Аналіз якісних показників — за допомогою методик порівняння відносних частот, довірчих інтервалів (ДІ), оцінка мір статистичних зв'язків між групами — за методиками непараметричної кореляції. Розрахунок довірчих інтервалів для різниці між двома середніми здійснювали методом рівності дисперсії в двох популяціях, розрахунок ДІ — методом шкали Вільсона без поправки на безперервність. Аналіз кількісних показників виду (нормальності) їх розподілу — критерій Ст'юдента — для незалежних груп. Висновки щодо результатів обробки інформації враховували різницю між групами порівнюваних показників на рівнях статистичної значущості ($P=0,001, \alpha=0,1\%$; $P=0,01, \alpha=1,0\%$).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ВЕЛЕТЕНСЬКИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА З ПОШИРЕННЯМ У ШЛУНОЧКОВУ СИСТЕМУ

3.1. Клініко-неврологічна діагностика велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему

Велетенськими аденомами гіпофіза прийнято вважати такі АГ, які досягли у будь-якому розмірі 40мм і більше. Враховуючи анатомічні особливості та метричні характеристики селярної ділянки, досягнення пухлиною 40мм у розмірі передбачають залучення навколоселярних структур в об'ємний процес. ВАГ із значним супраселярним поширенням мають різноманітний клінічний перебіг, особливості діагностики та підходів до хірургічного та ендокринологічного лікування.

Проблема пізньої діагностики, особливості інструментальних та лабораторних досліджень висвітлені у даному розділі.

3.1.1. Клінічні прояви ВАГ із поширенням у шлуночкову систему

Клінічна картина при ВАГ з поширенням у ШС зумовлена двома факторами: гормональною активністю пухлини та об'ємним впливом на оточуючі структури. Проаналізувавши дані анамнезу захворювання, можна стверджувати, що клінічна картина при ВАГ з поширенням у ШС децю відрізняється від загальноприйнятої стадійності захворювання на АГ. Таким чином, у пацієнтів з гормонально неактивними та нуль клітинними АГ перша стадія була виключена за рахунок відсутності нейроендокринних змін (45/49, 89,8%). Щодо пацієнтів з гормонально активними АГ – нейроендокринні прояви були незначні для того, щоб пацієнт звернув на них увагу та звернувся за медичною допомогою. У 2/49 пацієнтів було відмічено ознаки акромегалії, у 1/49 пацієнтки дітородного віку – аменорею протягом 18 місяців до встановлення діагнозу ВАГ з поширенням у ШС та у 1/49 – значне підвищення

рівня пролактину в крові. Відсутність явних нейроендокринних порушень та ігнорування наявних самим пацієнтом ускладнюють ранню діагностику та призводять до переходу пухлини до стадії нейрорентгенологічних змін.

У серії пацієнтів з ВАГ із поширенням у ШС нейрорентгенологічні зміни, до яких відноситься зміна конфігурації ТС, не були діагностовані під час другої стадії клінічного перебігу АГ. Враховуючи той факт, що інфраселярно АГ поширювались у 18/49 (36,7%) випадків, рентгенологічні зміни ТС могли бути зафіксовані саме у цієї групи пацієнтів, однак нам достовірно невідомо на якому етапі АГ починала розповсюджуватись інфраселярно.

На нашу думку, ВАГ з поширенням у ШС починають проявляти себе клінічно під час нейроофтальмологічної стадії. Виникнення зорових порушень у вигляді зниження гостроти зору (39/49, 79,6%) та геміанопсії різного ступеня вираженості (29/49, 59,2%) ставали причиною звернення до офтальмолога. Слід зауважити, що тільки у 2/29 пацієнтів геміанопсія не супроводжувалась зниженням гостроти зору, а у 11/39 випадках зниження гостроти зору відбувалось без геміанопсії. Диплопію діагностовано у 3/49 пацієнтів, у яких була наявна геміанопсія та зниження гостроти зору. За даними анамнезу захворювання 21/49 пацієнт у віці від 48 до 65 років вважали зниження гостроти зору пов'язаним із віковими змінами і не звертались до офтальмолога до моменту появи геміанопсії або розвитку четвертої, неврологічної, стадії.

У стадії неврологічних проявів АГ пухлина впливає об'ємно на діафрагму турецького сідла та гіпоталамічну область при супраселярному поширенні, стовбур мозку при ретроселярному та лобові частки при антеселярному розповсюдженні. Поширюючись значно супраселярно і досягаючи порожнини III шлуночка, отворів Монро та передніх рогів бічних шлуночків, у хворих розвивались ліквородинамічні порушення (27/49, 55,1%), що проявлялись нудотою або блюванням, постійним неінтенсивним головним болем і підтверджені даними МРТ та МСКТ у передопераційному періоді. У

8/49 (16,3%) пацієнтів було діагностовано тріаду Хакіма-Адамса на момент поступлення в стаціонар. Дана група пацієнтів не оцінювала свій стан критично, вони звертались за медичною допомогою за наполяганням родичів, які помічали зміни неврологічного та ментального характеру.

Розподіл спостережень за стадіями клінічного перебігу та їх відповідності до встановлення діагнозу при госпіталізації представлено на рис. 3.1.

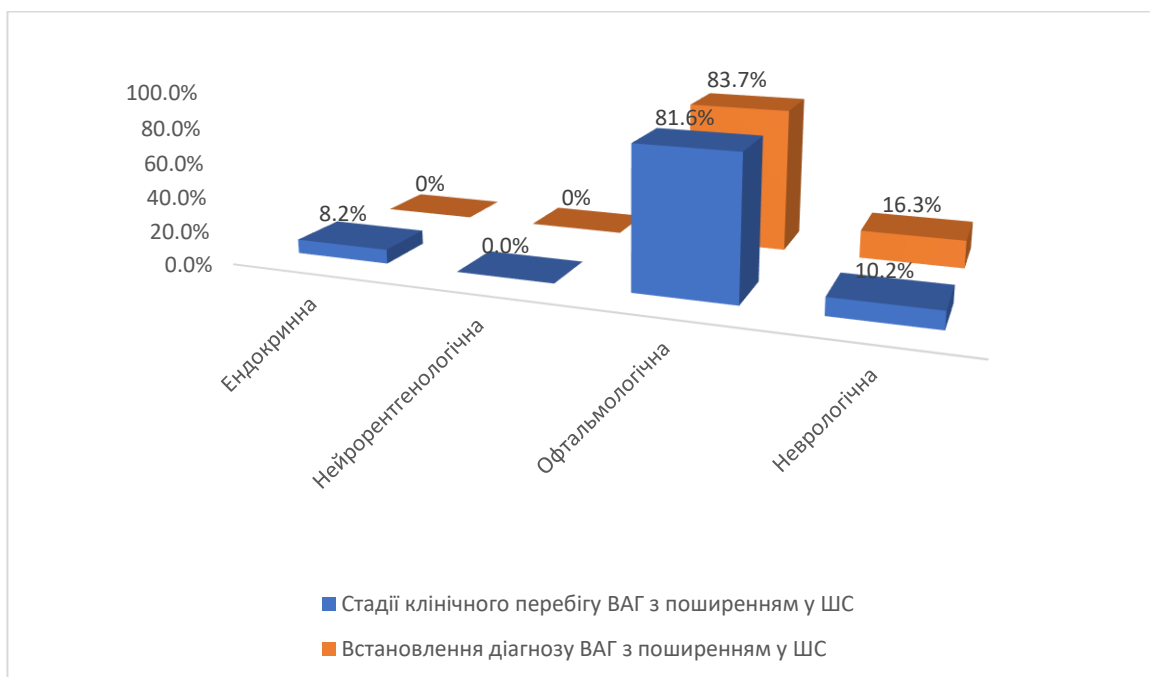


Рис. 3.1. Розподіл спостережень за стадіями клінічного перебігу та їх відповідності до встановлення діагнозу при госпіталізації.

3.1.2 Клініко-неврологічне представлення ВАГ з поширенням у ШС

При деталізації анамнезу захворювання нами виявлено неспецифічність скарг на ранніх стадіях захворювання. До таких ми відносили головний біль, загальну слабкість та швидку втомлюваність. Пацієнти, у яких з'являлись зорові розлади, звертались до офтальмолога. При нейроофтальмологічному обстеженні, що включало оцінку гостроти зору, фундускопію та визначення полів зору, за наявності вищезазначеної симптоматики пацієнти направлялись на консультацію до невролога або безпосередньо на МРТ ГМ. У 9/49 (18,4%)

випадках пацієнти первинно звертались до невролога з неспецифічною загальноомозковою симптоматикою та отримували тривалий час консервативну симптоматичну терапію. 1/49 (2%) пацієнт був направлений на консультацію нейрохірурга після огляду лікаря оториноларинголога.

Особливості прояву загальноомозкової симптоматики. Враховуючи той факт, що більшість досліджуваних випадків представляли ГНАГ (29/49, 59,2%) – загальноомозкові прояви з'являлись при об'ємному впливі АГ на оточуючі структури при виході пухлини за межі ТС.

Головний біль, як основний симптом при внутрішньочерепних об'ємних утвореннях, було діагностовано у 36/49 (73,5%) пацієнтів. Для досліджуваної групи пацієнтів цей біль можна пояснити об'ємним впливом на діафрагму ТС, стінки КС, нервово-судинні структури в хіазмально-селлярній ділянці. У 4/49 (8,2%) значна параселлярна інвазія викликала безпосередній вплив на гілки трійчастого нерва, що проявлялось «тригемінальним» болем або гіпестезією в ділянці іннервації гілок V_1 та V_2 зі сторони інвазії.

При супраселлярному поширенні головний біль мав характер «діафрагмального», тобто такого, що локалізується здебільшого в ділянці надбрівних дуг, при якому може спостерігатись сльозотеча, гострий біль і дискомфорт в очах.

Щодо 20/49 (41,8%) гормонально активних АГ – у всіх пацієнтів цієї групи загальноомозкова симптоматика проявлялась «діафрагмальним» головним болем і у 1/20 (5%) головний біль був «тригемінальним» в ділянці іннервації V_1 зліва.

У більшості випадків непостійний характер болю та відсутність чіткої локалізації не асоціювалась у пацієнтів з початком захворювання. 13/49 (26,5%) пацієнтів не повідомляли про постійний чи періодичний головний біль. Незважаючи на те, що головний біль не є специфічним симптомом, його

характер може надати уявлення про стадійність формування пухлини, а наявність є вагомим показом для хірургічного втручання.

Ліквородинамічні порушення у вигляді гідроцефалії спостерігались у 27/49 (55,1%) випадків. Серед них у 8/27 (29,6%) пацієнтів було діагностовано тріаду Хакіма-Адамса у вигляді мимовільного сечовипускання, порушення ходи та зниження ментальної функції. На нашу думку, ліквородинамічні порушення у групі пацієнтів з ВАГ, які поширюються у ШС, є високоспецифічним симптомокомплексом. Порушення лікворопровідності були викликані оклюзією отворів Монро з однієї (асиметрична гідроцефалія) чи двох (симетрична гідроцефалія) сторін. Варто відзначити, що при поширенні пухлини в ділянку III шлуночка (18/49, 36,7%) у пацієнтів відмічались різного ступеня прояву *діенцефальні порушення*, які проявлялись гіподинамією, м'язовою гіпотонією, порушенням терморегуляції [88]. 3/49 (6,1%) пацієнтів повідомляли про періодичні епізоди нудоти та блювання, які не пов'язували з головним болем.

При деталізації анамнезу захворювання пацієнти також відмічали збільшення ваги у 2/49 (4,1%) та аменорею 1/49 (2%) випадках.

В нашій серії не було пацієнтів з проявами *менінгеального синдрому* у вигляді ригідності потиличних м'язів на етапі діагностики. Виявлені інтраопераційно епізоди порушення кровообігу у пухлині (4/49, 8,1%) протікали безсимптомно.

1/49 (2%) пацієнт звернувся на консультацію із назальною ліквореєю. При детальному дообстеженні було виявлено ВАГ з поширенням у ШС з інфраселлярним ростом, що викликало руйнування кісткових структур та виникнення назальної ліквореї через дефект у дні ТС.

3.2. Нейроофтальмологічне обстеження

Офтальмологічні порушення. При супраселярному поширенні відбувається ріст новоутворення вгору, що викликає компресію оптико-хіазмального комплексу. Топографічне відношення хіазми до турецького сідла визначається довжиною внутрішньочерепної частини зорових нервів та обумовлює появу зорових розладів при супраселярних новоутвореннях. Компресійний вплив супраселярних новоутворень на перехрест зорових нервів викликає зорові порушення у вигляді хіазмального синдрому, який характеризується зниженням гостроти зору, випадінням темпоральних половин поля зору та розвитком низхідної первинної атрофії зорових нервів. Розрізняють декілька варіантів розташування хіазми: центральний, передній та задній (рис. 3.2).

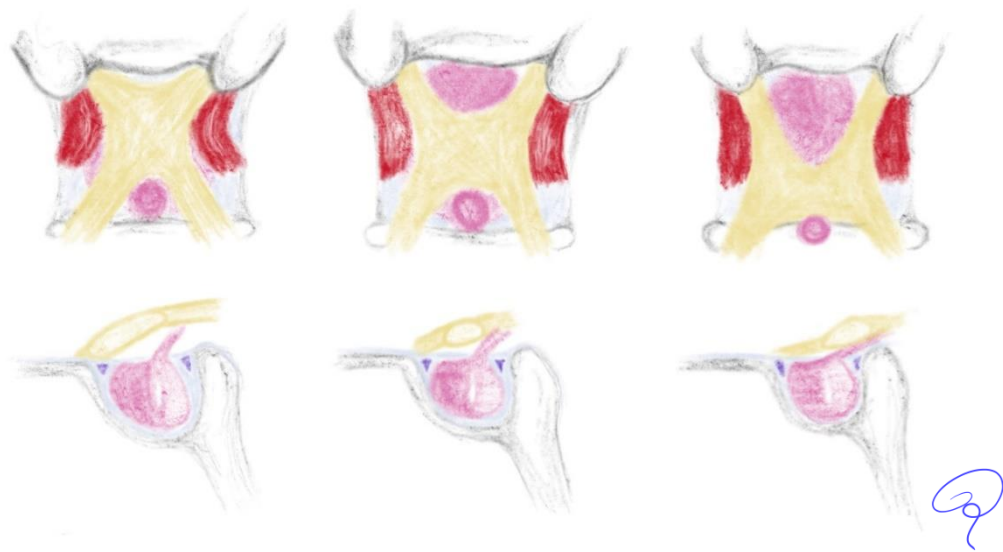


Рис. 3.2. Анатомічні варіанти положення хіазми (верхній ряд – вигляд зверху, нижній ряд – вигляд у сагітальному розрізі). А – переднє положення хіазми, Б – центральне положення хіазми, В – заднє положення хіазми. (Власна схема)

При передньому варіанті розташування («prefixed»), зорові нерви «короткі», хіазма зміщена допереду до хіазмальної борозни та її передній край розташований біля пагорбка турецького сідла. При центральному варіанті

(«normal»), задній край хіазми розташований над спинкою турецького сідла. При задньому варіанті розташування («postfixed»), зорові нерви «довгі», хіазма розташована дозадку та частково за спинкою турецького сідла. За даними літератури, центральний варіант розташування хіазми спостерігається в 70-80% випадків, передній – 9 – 15%, задній – 11 – 15% [51, 106, 112].

Офтальмологічне обстеження включало візометрію, біомікроскопію, периметрію (кінетичну та статичну), офтальмоскопію (пряму та зворотню). Перше обстеження проводили на 1–2 добу після госпіталізації, друге – на 5–7 добу, у ранньому післяопераційному періоді.

Гострота зору досліджувалась з оптимальною корекцією: нормальна (1,0); початкове зниження (0,7 – 0,9); помірне (0,4 – 0,6); важке (0,1 – 0,3); вкрай важке (<0,1), сліпота (нуль). Дослідження методом автоматичної статичної периметрії проводили на аналізаторі поля зору «Centerfield 2» (Німеччина) по програмі «Threshold test neuro – 30-2» та «Neuro screening». Враховували локалізацію дефектів та показник сумарної втрати світлочутливості (MD): початкова втрата світлочутливості (MD від -2 дБ до -4 дБ); помірна (MD між -4 дБ та -12 дБ); важка (MD від -12дБ до -20 дБ); вкрай важка (MD більше -20 дБ).

Оцінка ступеня тяжкості хіазмального синдрому проводилась з урахуванням гостроти зору та поля зору (за показником MD) на обох очах: легкий хіазмальний синдром (гострота зору 1.0 на обох очах, MD до -4 дБ); помірний хіазмальний синдром (гострота зору вище 0,1 на обох очах, MD від -4 до -12 дБ); важкий (гострота зору менше 0,1, хоча б на одному оці, MD > -12 дБ, хоча б на одному оці).

В залежності від напрямку росту ВАГ та положення хіазми пацієнти розподілені на 3 групи: 1 – антеселярний ріст та/або задня позиція хіазми (17 хворих, 34,7%, 34 ока); 2 – супраселярний ріст та/або центральна позиція

хіазми (14 хворих, 28,6%, 28 очей); 3 – ретроселлярний ріст та/або передня позиція хіазми (18 хворих, 36,7%, 36 очей).

Маніфестація анамнезу захворювання відбувалась у строки від 3х тижнів до 72 місяців.

3.3. Діагностика ендокринних порушень

Ендокринні розлади у хворих на велетенські аденоми гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему спричинені механічним впливом пухлини на гіпофіз або лійку гіпофіза, або продукцією певних гормонів самою пухлиною. З огляду на ендокринну складову виділяють гормонально активну чи неактивну аденому гіпофіза в залежності від наявності чи відсутності клінічних проявів (збільшення кистей та ступней, виступаючих частин обличчя у пацієнтів з соматотропіною, виділення з молочних залоз при пролактиномі тощо). При механічній компресії гіпофіза виникає гіпопітуїтаризм, що найчастіше включає в себе гіпокортицизм, гіпотиреоз, гіпогонадізм.

Гіпокортицизм виникає за рахунок пригнічення секреції адренокортикотропного гормону передньою часткою гіпофіза і, як наслідок, кортизолу в наднирниках. Клінічними проявами є підвищення базальної температури тіла (особливо ввечері, що відповідає циркадним ритмам, від яких залежить рівень добової секреції кортизолу), зниження артеріального тиску незалежно від положення тіла, загальна слабкість, сонливість. Лабораторними ознаками гіпокортицизму є зниження рівня кортизолу в сироватці нижче норми (зранку від 7-00 до 10-00: 6,2-19,4 мкг/дл, ввечері з 16-00 до 20-00: 2,3-11,9 мкг/дл).

Гіпотиреоз виникає за рахунок пригнічення секреції тиреотропного гормону, внаслідок чого знижується секреція гормонів щитовидною залозою. Клінічно це проявляється набряками (особливо периорбітальними та в ділянці дистальних відділів кінцівок), збільшенням маси тіла, алопецією, зниженням

артеріального тиску. Лабораторно гіпотиреоз підтверджується зниженням вільного Т3 (вільного трийодтироніну) та вільного Т4 (вільного тироксину) у сироватці у поєднанні з підвищенням тиреотропного гормону (ТТГ). Усереднена норма для пацієнтів дорослого віку (з виключенням вагітних жінок) становить: вільний Т3- 1,8-4,2 пг/мл, вільний Т4- 0,89-1,76 нг/дл, ТТГ- 0,4-4,0 мкМО/мл.

Гіпогонадізм спричинений зниженою секрецією лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) передньою часткою гіпофіза, що спричиняє зниження статевої функції у чоловіків та жінок, вторинною аменореєю або дисменореєю. Лабораторно проявляється зниженням статевих гормонів: загального тестостерону нижче 2,2 нг/мл та дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-с) нижче 120 мкг/дл у чоловіків, естрадіолу нижче 19,5 пг/мл у фолікулярну фазу та нижче 37,0 пг/мл у лютеїнову фазу у жінок. Норми ЛГ для жінок – 2,12-10,89 мМО/мл у фолікулярну фазу та 1,2-12,8 у лютеїнову фазу, ФСГ – 3,85-8,8 та 1,8-5,1 мМо/мл відповідно.

Під час доопераційного ендокринологічного скринінгу, що включає в себе огляд ендокринолога та лабораторні обстеження, оцінюються також рівень пролактину (для визначення пролактин-секретуючих аденом та аденом зі змінаною секрецією), норма якого становить 2,5-17 нг/мл для чоловіків та 1,9-25,0 нг/мл у жінок. Гіперпролактинемія проявляється вторинною аменореєю, неможливістю завагітніти, виділеннями з молочних залоз, збільшенням ваги у жінок та гінекомастією у чоловіків. Варто також пам'ятати, що рівень пролактину залежить від циркадних ритмів – підвищується зранку та знижується вночі, може збільшуватись при прийомі певних лікарських засобів (напр., антидепресантів), після перенесеного стресу, після статевого акту тощо.

Важливим етапом обстеження є визначення соматотропного гормону (СТГ) та інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) у сироватці, оскільки ці

показники можуть підвищуватись при соматотропіномі, причому ІФР-1 є менш чутливим до впливу зовнішніх факторів. Клінічно підвищення СТГ у дорослих пацієнтів проявляється збільшенням розміру кистей рук та стоп, надбрівних дуг та погрубінням рис обличчя в цілому. Норма ІФР-1 становить від 71 до 234 нг/мл, а СТГ - 0,01-3,0 нг/мл у чоловіків та 0,01-8,0 нг/мл у жінок.

Варто також відзначити, що пльуригормональні пухлини можуть спричиняти підвищення кількох гормонів одночасно. Найбільш поширеними є комбінації підвищеного СТГ та пролактину (соматолактотрофна аденома гіпофіза), ЛГ та ФСГ (гонадотропінома). Це пов'язано з особливістю диференціації клітин передньої частки гіпофіза з певних паростків, при цьому з одного паростка відбувається розвиток кількох типів гормон-продукуючих клітин [85].

3.4. Інструментальна діагностика ВАГ з поширенням у ШС

Стандартом діагностики АГ є МРТ. У нашому дослідженні МРТ головного мозку було проведено у 100% випадків, окрім того у 36/49 (73,5%) було виконано МРТ з внутрішньовенним контрастуванням препаратами гадолініуму. Бажана напруженість магнітного поля для діагностики ВАГ з поширенням у ШС від 1,5 до 3 Тл. Найвища інформативність досягається при проведенні МРТ в режимі T133 з товщиною зрізів 2 мм. На стандартному T133 інтенсивність сигналу від тканини головного мозку, незміненого гіпофіза, зорових нервів, хіазми та стебла гіпофіза ідентичні, а отже їх ідентифікація на неконтрастних МР-зображеннях ускладнюється [25].

Спостереження №21. Пацієнтка М-о І.М., 58 років (медична картка стаціонарного хворого №3790/21). При проходженні медичного огляду на підприємстві офтальмолог запідозрила нетипові симптоми розладу зору. При обстеженні очного дна було виявлено застійні диски зорових нервів та часткову нисхідну атрофію. Хвору турбували зорові порушення у вигляді зниження гостроти зору та звуження полів зору протягом останніх 3 років,

однак сама пацієнтка вважала ці зміни – віковими. При дообстеженні було виявлено ендосупраселярне об'ємне утворення, що поширювалось у передній ріг правого бічного шлуночка. Пухлина має характерну, для ВАГ із значним супраселярним поширенням, багатовузлову форму та «талію», яка формується у місці виходу пухлини за межі отвору в діафрагмі ТС. Також відмічається розширення переднього рогу правого бічного шлуночка (рис. 3.3).

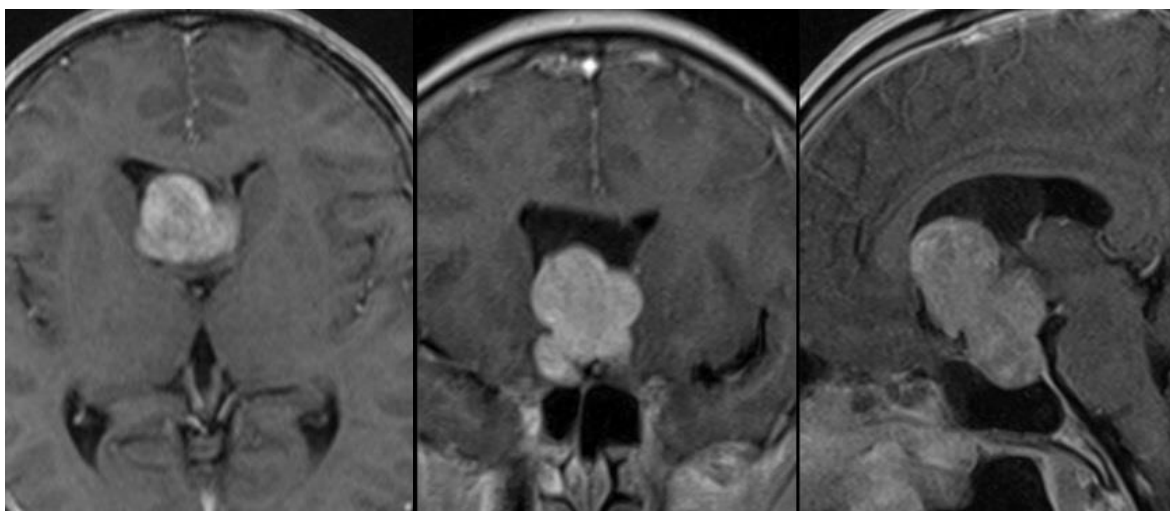


Рис. 3.3. МРТ з внутрішньовенним контрастуванням у режимі T133 в аксіальній, коронарній та сагітальній проєкціях.

Розміри пухлини за даними протоколу МР дослідження склали 33x31x57 мм. При дообстеженні в стаціонарі у хворої було виявлено зниження рівня всіх гормонів в крові і виставлено діагноз пангіопітуїтаризм.

У випадках інсультоподібного перебігу первинно хворим проводилось МСКТ головного мозку, а після візуалізації об'ємного утворення селярної локалізації дослідження доповнювалось проведенням МРТ.

За даними нейровізуалізаційних досліджень у 27/49 (55,1%) випадках було діагностовано ліквородинамічні порушення різного ступеня вираженості та симетричну або асиметричну оклюзійну гідроцефалію.

Об'єм пухлин розраховувався на основі даних МРТ та КТ досліджень за формулою $V=(W(2) \times L)/2$, де V – об'єм пухлини, W – найбільший розмір та L – найменший розмір пухлини [79, 111], та складав від 4,61 до 126 см³.

При створенні анатомічних класифікацій автори зосередили увагу на співвідношенні пухлини із кавернозними синусами та сонними артеріями (класифікація Knosp), ступені інвазії турецького сідла та супраселярного поширення (класифікація Hardy), розмірах пухлини, її положенні щодо турецького сідла та хіазми, а також залежності від інвазії навколоселярних структур (класифікація Ясаргіл), формі при ВАГ (класифікація Berkman) та поширеності АГ у 5 напрямках із бальною градацією ступеня поширення (класифікація SIPAP) [39].

Зазначені класифікації створено для визначення поширення АГ за даними МРТ на доопераційному етапі. Їх широко використовують у клінічній практиці радіологи. Серед наведених класифікацій лише Харді виділяв тип С для супраселярного росту, за якого пухлина поширюється в III шлуночок, досягаючи отвору Монро. За класифікацією SIPAP 4-й ступінь поширення асоціюється зі значним супраселярним ростом пухлини, що призводить до оклюзійної гідроцефалії внаслідок стиснення отворів Монро. Таким чином, можна стверджувати, що нині не існує класифікації, яка б відображувала ступінь залучення шлуночків головного мозку при значному супраселярному поширенні.

Через відсутність класифікації для ВАГ нами розроблена класифікація поширення ВАГ у ШС, яка дає змогу на доопераційному етапі визначити об'єм і необхідність проведення пластики післяопераційного дефекту.

Класифікація ґрунтується на даних МРТ та мультиспіральної комп'ютерної томографії (із внутрішньовенним контрастуванням), які вказують на залучення ШС при ВАГ: тип 0 – немає взаємодії зі шлуночками мозку, 1 – прилягання до шлуночків (III та бічні) з їх стисненням або

деформацією, 2 – поширення в порожнину шлуночка, 3 – поширення в порожнину шлуночка з блокуванням отвору Монро та/або гідроцефалією (рис. 3.4).

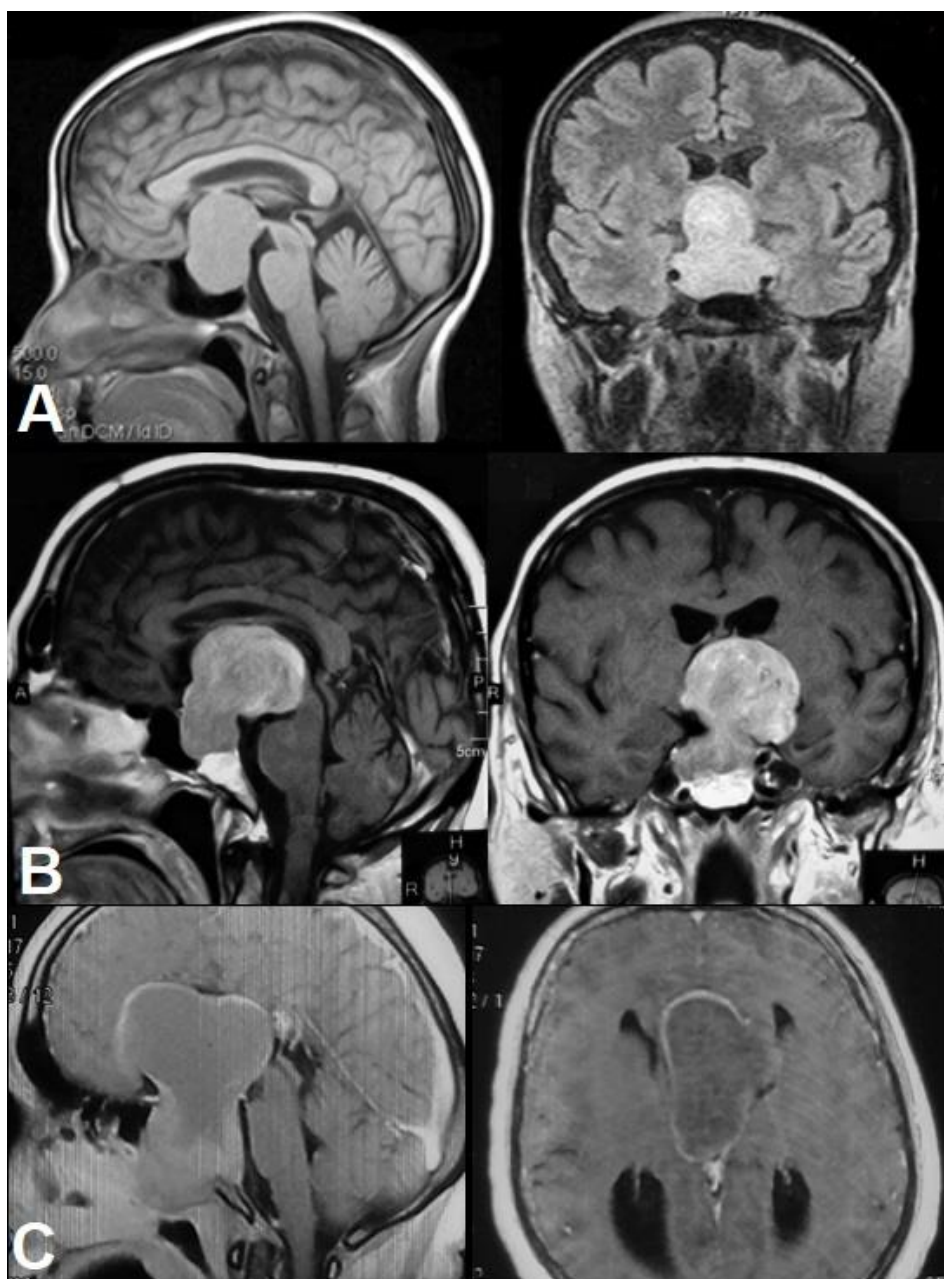


Рис. 3.4. МР візуалізація (Т1) типів поширення ВАГ у шлуночкову систему. А – тип 1, В – тип 2, С – тип 3.

Обґрунтування класифікації: тип 1 – при приляганні лише до шлуночків мозку ризик післяопераційної назальної ліквореї зі ШС мінімальний; тип 2 – при поширенні в порожнину шлуночка ризик ліквореї високий, але залежить

від радикальності видалення та товщини капсули в місці контакту з порожниною шлуночка; тип 3 – можливі дві опції: а) без радикального видалення – установа лікворошунтуючої системи для корекції асиметричної або симетричної гідроцефалії, лікворея відсутня; б) радикальне видалення, що спричинить високопотокову лікворею зі шлуночка.

3.5. Імуногістохімічна діагностика, характеристика структурних змін ВАГ з поширенням у ШС

Після перегляду класифікації ВООЗ у 2016 році для пухлин ЦНС та у 2017 році для нейроендокринних пухлин імуногістохімічна діагностика є золотим стандартом визначення біологічної природи аденоми гіпофіза. У нашому дослідженні пацієнтам проводились імуногістохімічні (ІГХ) дослідження для визначення секреторної активності клітин пухлини. До 2022 року вважалося, що індекс проліферації Ki-67 та реакція з мутантним білком гена p53 визначають ступінь злоскісності АГ [71, 75], однак їх значення було переглянуто і у 5 редакції пухлин ВООЗ ці показники не враховуються. Для визначення ІГХ панелі пухлини досліджувались на наступні реакції з факторами транскрипції: SF1, Trp1 та Pit-1. При відсутності клінічних проявів ендокринних порушень ІГХ надала можливість визначити нуль клітинні АГ (9/49, 18,4%) та приховані форми кортикотрофних та соматотрофних пухлин.

Варіанти різних напрямів екстраселярного поширення АГ розглядалися у багатьох дослідженнях і широко відомі у фаховій науковій спільноті [32, 49, 54, 60]. В даний час існують та використовуються різні топографічні класифікації. Всі вони побудовані на оцінці просторового відношення пухлини до структур турецького сідла, визначенні наявності або відсутності поширення (розповсюдження) пухлини в оточуючі структури.

До інвазивних аденом гіпофіза відносяться пухлини, які виходять за межі гіпофізарного (дурально-арахноїдального) ложа, або аденоми, які рідко

зустрічаються, первинно ростуть з туберального відділу аденогіпофіза [19, 27, 29, 31, 114].

Найбільш поширений напрямок поширення макроаденом – супраселярний (до 90%). У невеликої кількості пацієнтів (трохи більше 5%) відзначається поширення макроаденоми ретроселярно в задню черепну ямку [4, 6, 8-11].

Слід зауважити, що більша частина АГ демонструють багатоспрямоване поширення (анте-, пара-, інфра-, супра-, ретроселярне).

Інвазивний характер поширення демонструють АГ різних гістологічних субтипів, що виявлено нами при морфологічному, імуногістохімічному та ультраструктурному рівнях дослідження.

За гормональною активністю серед аденом виділяють гормональноактивні: пролактиноми, соматотропіноми, кортикотропіноми, тиреотропіноми, пухлини зі змішаною гормональною продукцією та гормонально-неактивні.

При мікроскопічному дослідженні виявлено, що пухлинні клітини АГ мають округлу або полігональну форму, утворюють солідні або периваскулярні структури з формуванням бластомних розеток, переважно такі структури притаманні АГ з ділянками «фетальної» будови.

В проліфераті відмічається певний *клітинний і ядерний поліморфізм* і співвідношення різних типів аденоцитів у різних спостереженнях і різних зонах в межах однієї пухлини — суттєво різняться, що доводить поліклональність пухлинного проліферату АГ. (рис. 3.5, 3.6).

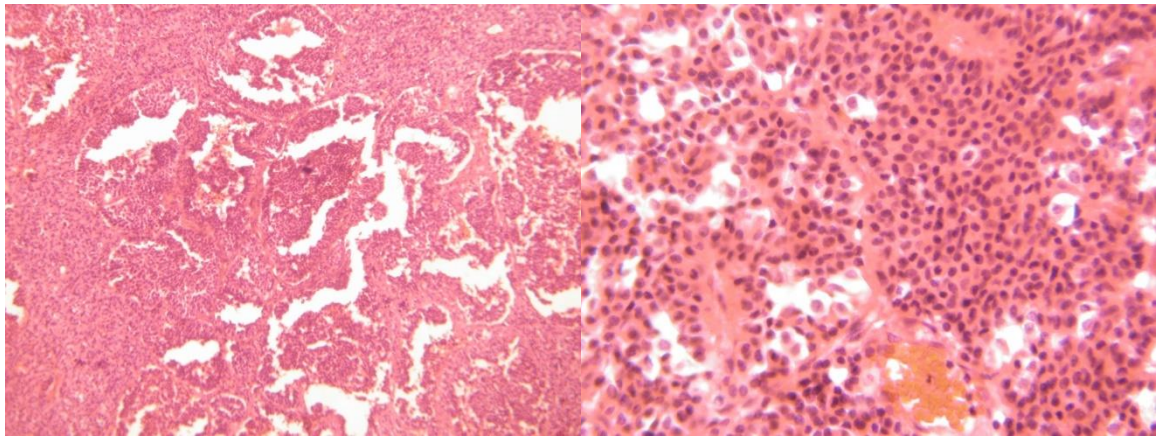


Рис.3.5. Загальний малюнок пухлини. Альвеолярність. Клітинний поліморфізм. Забарвлення гематоксилін — еозином, 125х. Спостереження №8

Рис. 3.6. Загальний малюнок пухлини. Набряк тканини пухлини. Клітинний поліморфізм, перивазальна орієнтація аденоцитів. Забарвлення гематоксилін — еозином, 200х. Спостереження №10

Ядерний поліморфізм відзначений у 16 (32,7%) спостереженнях. У 27 (55,1%) випадках фігури мітозів на світлооптичному рівні були відсутні, або зустрічалися в незначній кількості, не більше 1 на 10 полів зору при великому збільшенні (x 400) (10,2% спостережень). Також приділяли увагу виявленню відносних та абсолютних ознак «синтетичної активності» у вигляді підвищеної мітотичної активності в пухлині, що було виявлено у 17 випадках (34,7%) (рис.3.7, 3.8).

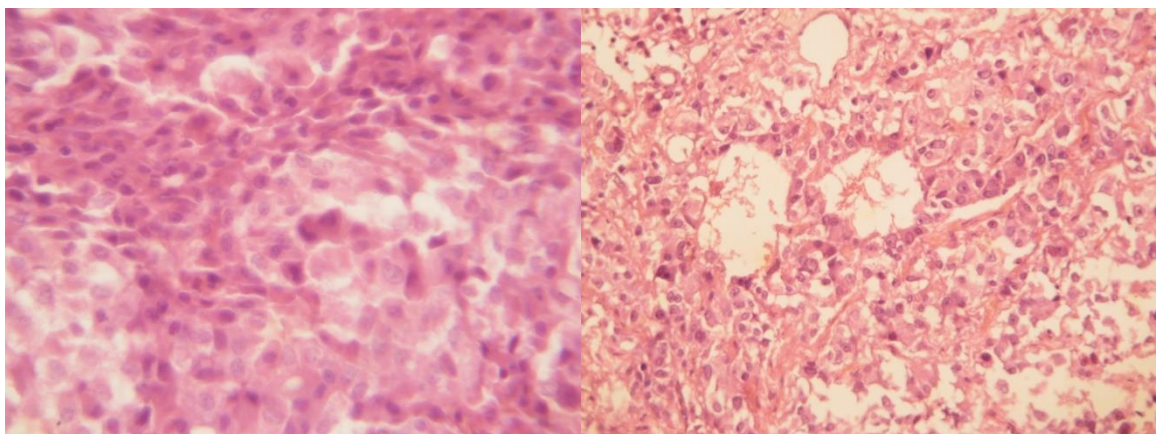


Рис.3.7. Клітинний і ядерний поліморфізм, фігури мітозів ядер аденоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином, 400х.

Рис. 3.8. Значний клітинний і ядерний поліморфізм, перивазальний набряк, мікрокістозна трансформація,

Спостереження №46

запустівання судин МЦР.
Забарвлення гематоксилін-еозином,
200х.

Спостереження №48

Виявлено ознаки значного *набряку тканини АГ* з міксоматозом строми, дисконкомплексацією волокнистих структур, змінами стінок судин. (рис. 3.9, 3.10).

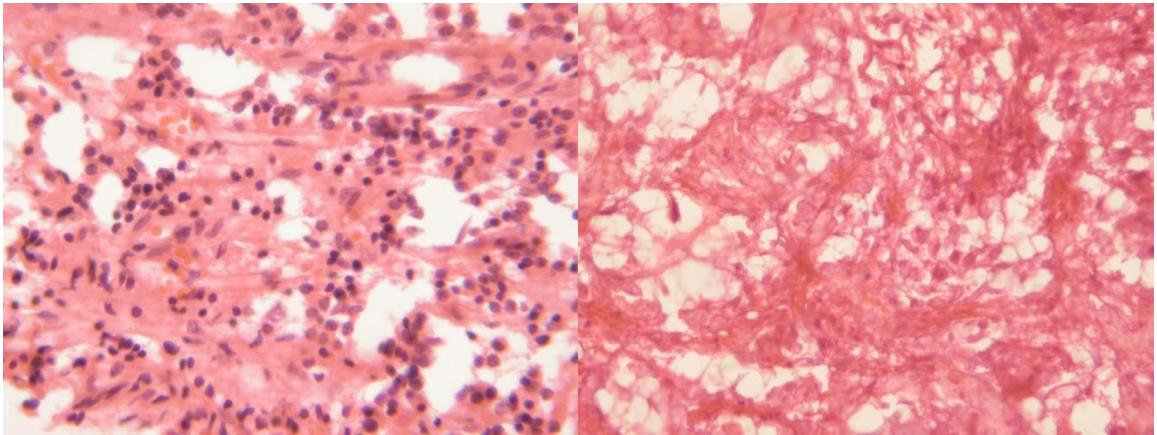


Рис. 3.9. Набряк, запусівання і дегенеративні зміни стінки судин МЦР. Забарвлення гематоксилін-еозином, 200х. Спостереження №10

Рис. 3.10. Набряк, мікрокістозна трансформація, запусівання судин МЦР. Забарвлення гематоксилін-еозином, 200х. Спостереження №23

Особливі зміни виявлено з боку стромального компоненту новоутворення АГ. Суттєві зміни строми з розшаруванням, збільшенням товщини волокон при зменшенні упорядкування і компактності структури строми пухлини. Визначаються ділянки фібриноїдного некрозу стінок судин строми з формуванням полів склерозу (рис. 3.11, 3.12).

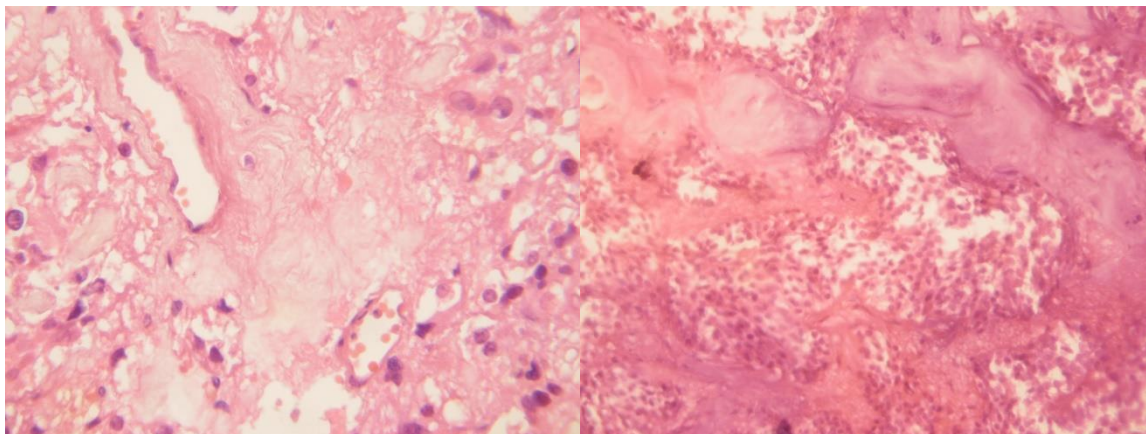


Рис. 3.11. Розшарування, набряк збільшення товщини волокон, дисконкомплексція їх упорядкування і щільності. Ділянки фібриноїдного некрозу стінок судин і формуванням полів склерозу. Забарвлення гематоксилін-еозином, 400х. Спостереження №48

Рис. 3.12. Потовщення волокон строми. Ділянки фібриноїдного некрозу стінок судин і формуванням полів склерозу. Забарвлення гематоксилін-еозином, 125х. Спостереження №41

Фокальний ангиоматоз з порушенням структури, щільності розташування судин різної будови і калібру та локальної ангиопроліферації – у всіх спостереженнях (рис. 3.13-3.16).

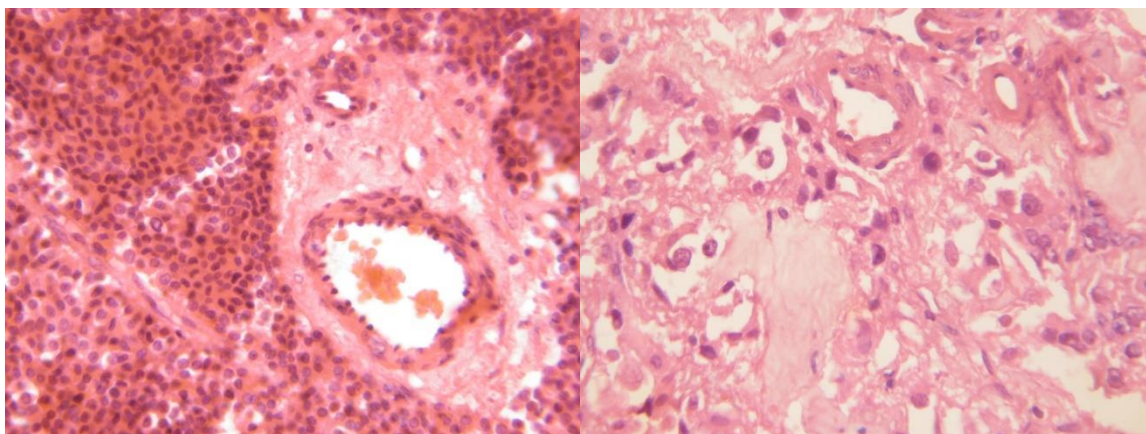


Рис. 3.13. Зміни будови стінок судин різного типу. Біфракційність проліферату. Забарвлення гематоксилін-еозином, 200х. Спостереження №10

Рис. 3.14. Локальний ангиоматоз з порушенням структури, щільності розташування судин та дистрофією стінок. Набряк тканини АГ. Забарвлення гематоксилін-еозином, 400х. Спостереження №48

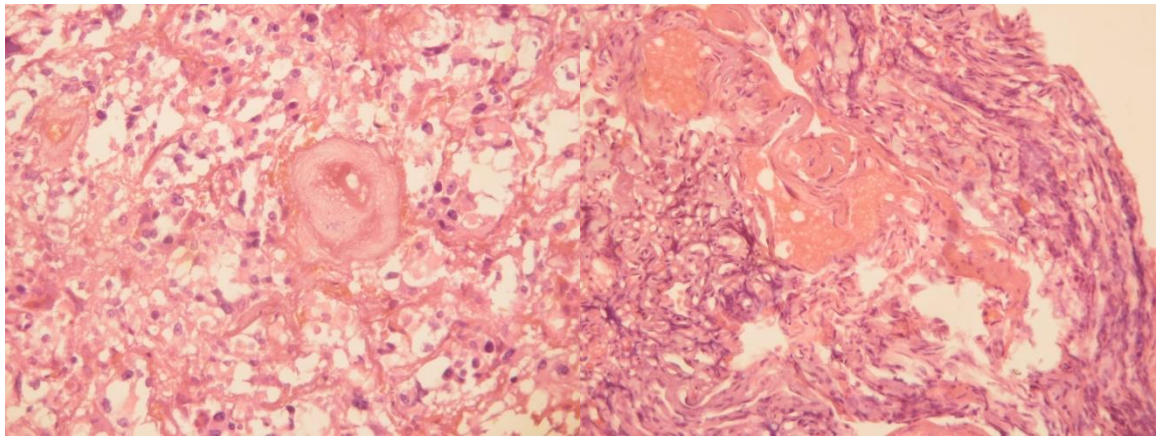


Рис. 3.15. набряк та суттєве потовщення стінки артеріоли з гіалінозом і склерозом. Волокна стромы дисконпелксовані з фібриноїдним некрозом. Забарвлення гематоксилін-еозином, 200х. Спостереження №47

Рис. 3.16. Ангіоматоз з порушенням структури, щільності розташування судин та дистрофією стінок. набряк тканини АГ. Забарвлення гематоксилін — еозином, 125х. Спостереження №17

Інвазія пухлини в оболони головного мозку, паренхіму мозку та приносіві пазухи гістологічно підтверджена у 46 (93,9%) випадках (рис. 3.17-3.20).

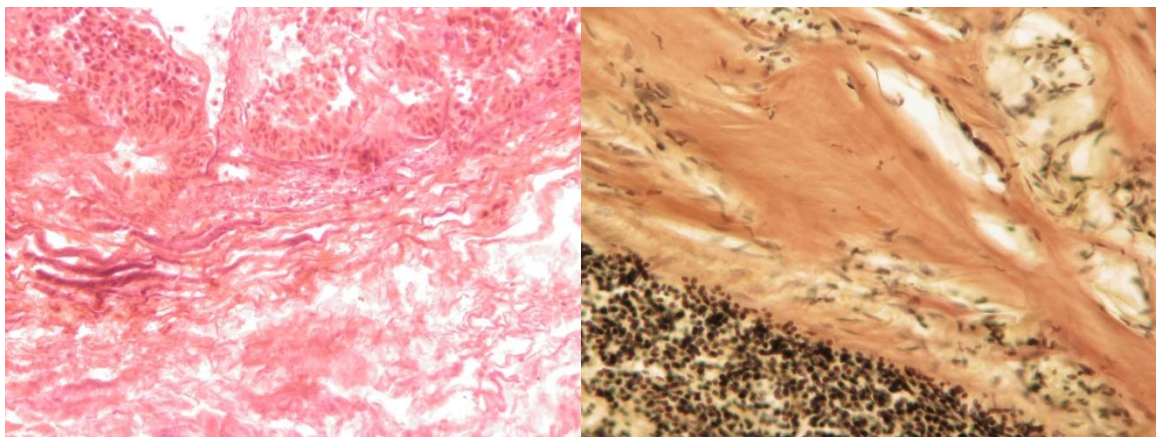


Рис. 3.17. Інвазія пухлини в оболони головного мозку з їх деструктивно-дегенеративними змінами. Забарвлення гематоксилін-еозином, 125х. Спостереження №31

Рис. 3.18. Інвазія пухлини в оболони головного мозку з їх деструктивно-дегенеративними змінами. Забарвлення гематоксилін-пікрофуксином, 200х. Спостереження №40

Інвазивно-деструктивне поширення АГ виявлено у 46 (93,9%) спостереженнях і демонструвало зміни структур і тканин довкола комплексів АГ, які інвазивно поширюються (рис. 3.17-3.20).

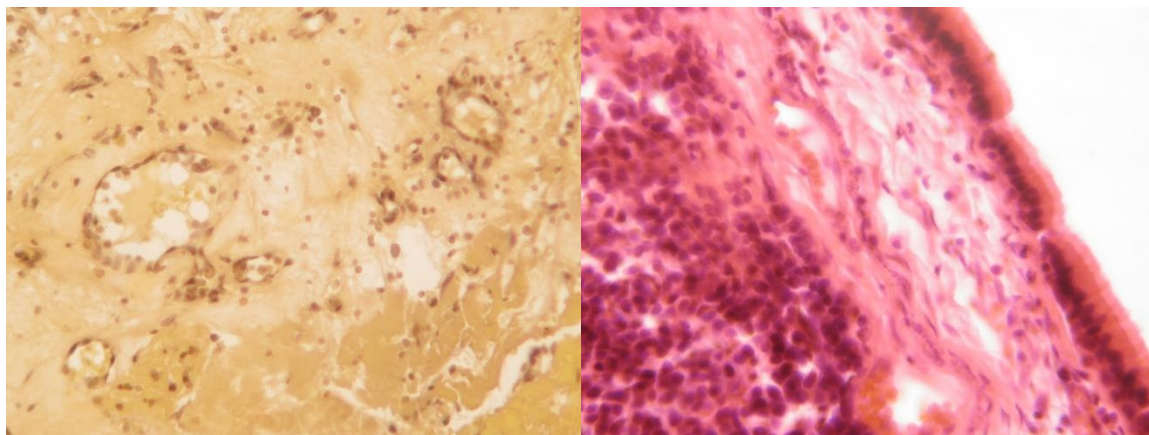


Рис. 3.19. Інвазія пухлини речовину головного мозку з виразними дегенеративними змінами, значний набряк тканини, зони некробіозу з поодинокими гімісозцитами. Зabarвлення гематоксилін-пікрофуксином, 125х. Спостереження №15

Рис. 3.20. Інвазія пухлини в стінку основної пазухи з їх деструктивно-дегенеративними змінами та порушеннями мікроциркуляції. Зabarвлення гематоксилін-еозином, 200х. Спостереження №11

Вторинні дисгемічні зміни в АГ з геморагічною різновіковою імбібіцією (рис. 3.21) та ознаками загибелі і некробіозу клітин пухлинного проліферату (рис. 3.22).

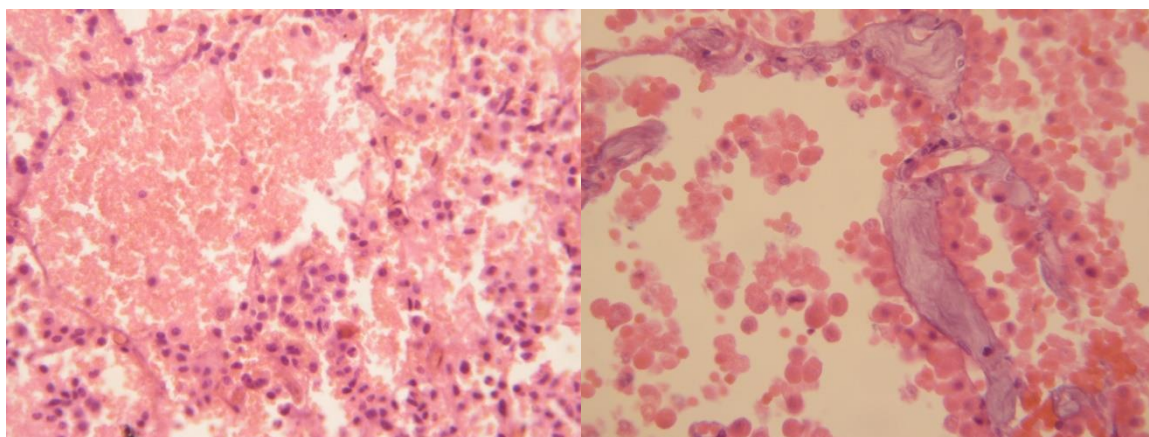


Рис. 3.21. Виразні дисгемічні зміни в АГ з різновіковою геморагічною імбібіцією.

Рис. 3.22. Значне потовщення і склероз, гіаліноз стінок судин. Загиблі і некробіотично змінені

Забарвлення гематоксилін-
еозином, 200х. Спостереження
№33

аденоцити пухлинного
проліферату. Забарвлення
гематоксилін-еозином, 200х.
Спостереження №13

Гістохімічно доведено експресію різних типів гормонів у певній частці
АГ, які поширювалися інтравентрикулярно (рис. 3.23-3.26).

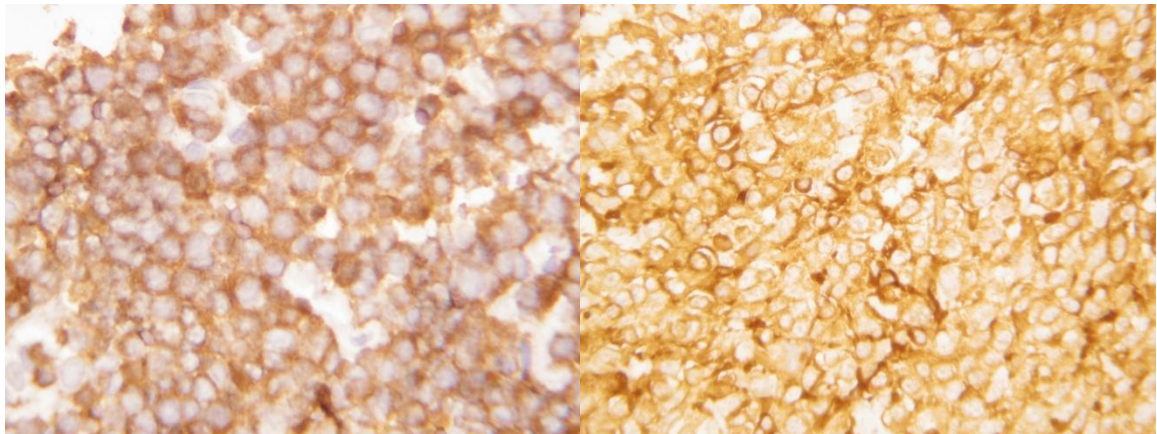


Рис 3.23. Характеристика
імунопозитивних клітин з антиАТ
до АКТГ з дозabarвленням
гематоксиліном. Збільшення
800х. Спостереження № 13

Рис. 3.24. Характеристика
імунопозитивних клітин з антиАТ
до ТТГ з дозabarвленням
гематоксиліном. Збільшення 800х.
Спостереження №14

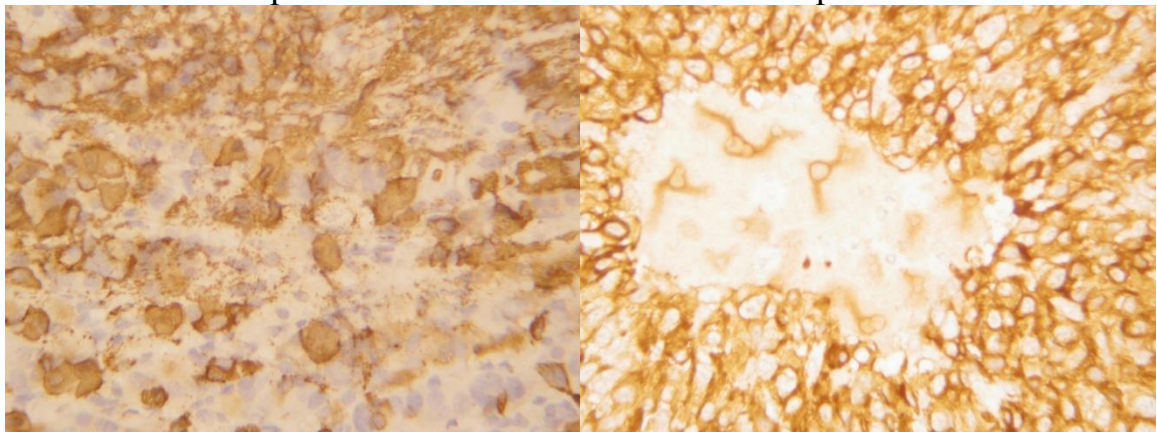


Рис. 3.25. Характеристика
імунопозитивних клітин з антиАТ
до СТГ (GH) з дозabarвленням
гематоксиліном. Збільшення
800х. Спостереження №12

Рис. 3.26. Зміни стромы і розподіл
імунопозитивних клітин з антиАТ
до ТТГ (TSH) з дозabarвленням
гематоксиліном. Збільшення 800х.
Спостереження № 37

Окремої уваги заслуговує дослідження гормонально неактивних АГ за
характеристикою експресії факторів транскрипції, які залучені в процес

диференціювання АГ (Pit1 та Trp), які не були імунопозитивними щодо гормонів гіпофіза (Рис. 3.27-3.30).

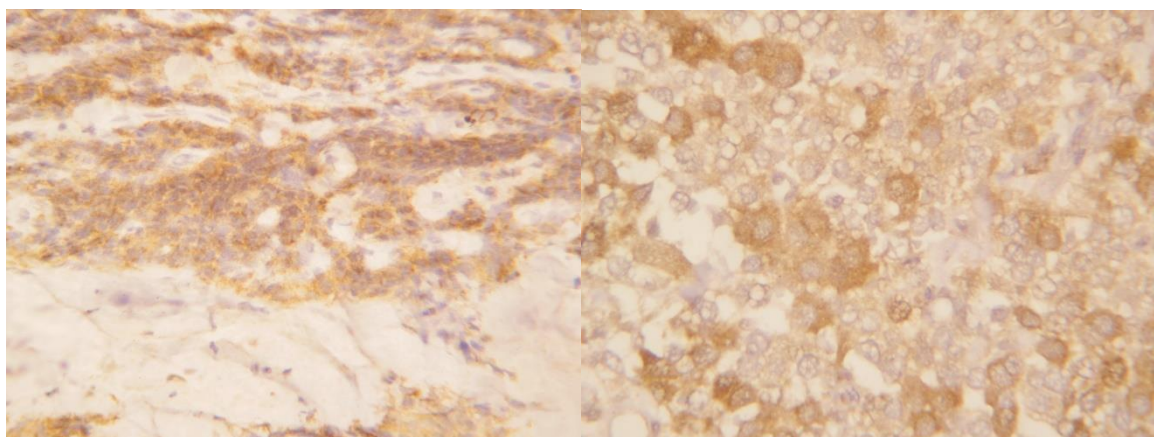


Рис. 3.27. Характеристика імунопозитивних клітин з антиАТ до Pit1 з дозобарвленням гематоксиліном. Збільшення 200х
Спостереження №9

Рис. 3.28. Характеристика імунопозитивних клітин з антиАТ до Pit1 з дозобарвленням гематоксиліном. Збільшення 800х.
Спостереження №42

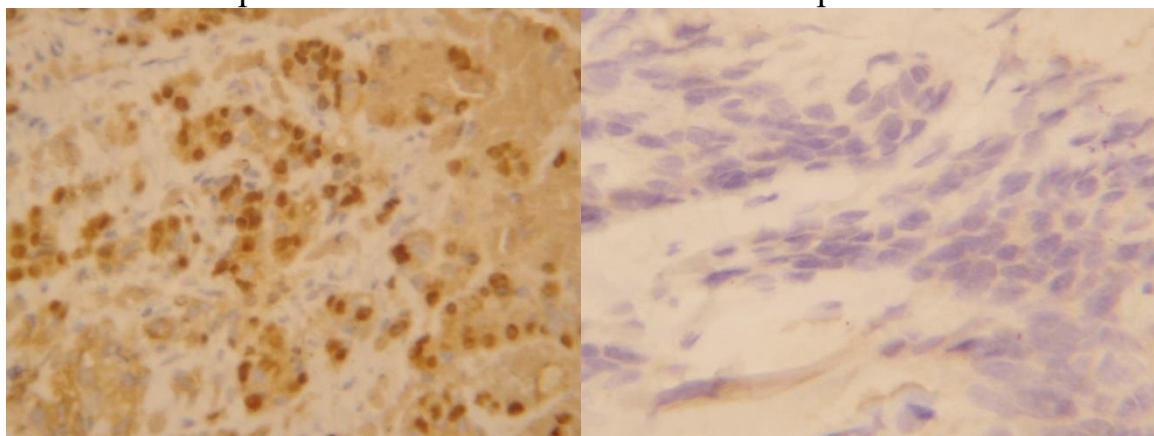


Рис. 3.29. Характеристика імунопозитивних клітин з антиАТ до PИT1 з дозобарвленням гематоксиліном. Збільшення 400х. Спостереження №29

Рис. 3.30. Відсутність імунопозитивних клітин з антиАТ до PИT1 з дозобарвленням гематоксиліном. Збільшення 400х.
Спостереження №18

На *субмікроскопічному рівні* нами виявлено зміни будови власне аденцитів проліферату (рис. 3.1Ел, 3.2Ел, 3.7Ел), стінки судин (рис. 3.3Ел-3.8Ел). В клітинах АГ спостерігаються, як різко ущільнені, так і набряклі, світлі ендотеліоцити з конденсованими мітохондріями, окремі з них з

фокальною деструкцією крист (рис. 3.1Ел) та вакуолізацією мембранних структур клітини. Зовнішній листок базальної мембрани капілярів з суттєвими структурними змінами і має кілька варіантів будови: 1. Аденоцити безпосередньо прилягають до внутрішнього листка базальної мембрани, що вкриває ендотеліальні клітини, і/або 2. Внутрішній листок базальної мембрани капілярів з ознаками розшарування та збільшення кількості волокнистих структур (мультиплікований). Виявлено і морфологічні ознаки підвищення синтетичної функції перицитів – нерівномірне потовщення стінки капілярів – тільки з боку, де розташовані ці клітини.

Ці дані узгоджуються зі змінами, які виявлені при дослідженні на мікроскопічному рівні — потовщення і дисконкомплексация волокон строми її грубий набряк, різновікові дисгемічні зміни з ознаками некробіозу та скупчень гемосидерофагів (рис. 3.11-3.16).

При ультраструктурному дослідженні судин і будови строми в аденомах гіпофіза виявлено певні зміни будови стінки мікросудин. Пріоритетним порушенням у досліджених нами випадках є набряк і розшарування з внутрішнього листка базальної мембрани капілярів, виразний нерівномірний перикапілярний набряк, дистрофічні зміни і потовщення фібрилярних структур сполучнотканинних колагенових волокон у перикапілярному просторі з ділянками масивного фібриноїдного некрозу.

Виявлені зміни, на нашу думку, є ознаками судинної дисфункції в АГ на стадії досягнення велетенських розмірів. Ці зміни опосередковано доводять ймовірність несприятливого прогностичного перебігу та поглиблення ендокринної дисфункції.

Виявлені зміни активності фібриногенезу у периваскулярному просторі з розвитком склерозу, критерії індивідуальних метаболічних особливостей в тканині ВАГ (рис. 3.3Ел-3.8Ел).

Порушення міжендотеліальних контактів в капілярах з розширенням міжклітинних просторів, дистрофічні зміни ендотеліоцитів, з десквамацією ендотелію та оголенням базальної мембрани, є проявом дистрес-реакції ендотелію (ендотеліальна дисфункція) (рис. 3.3Ел-3.8Ел).

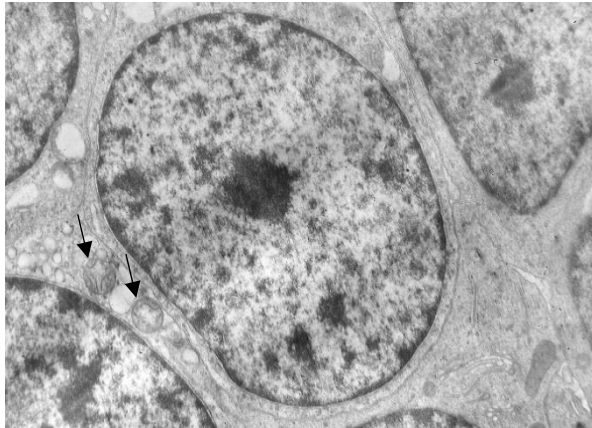


Рис. 3.1Ел. АГ перехідного типу. Клітини з великим ядром і вузькою цитоплазмою. Мітохондрії з вогнищевим руйнуванням крист (стрілка) Електронограма. 4 000 х. Спостереження №16

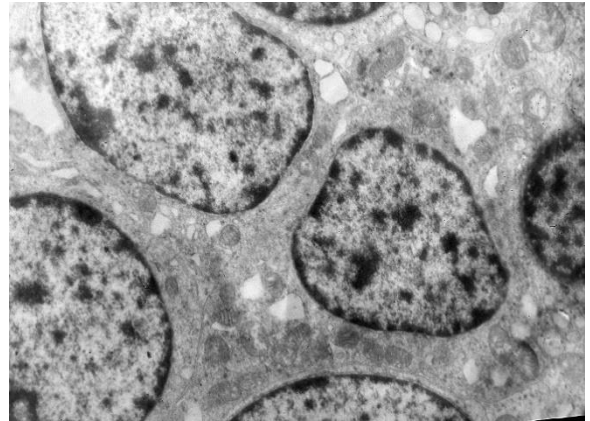


Рис. 3.2Ел. АГ перехідного типу. Низькодиференційовані клітини. Електронограма. 3 000 х. Спостереження №16

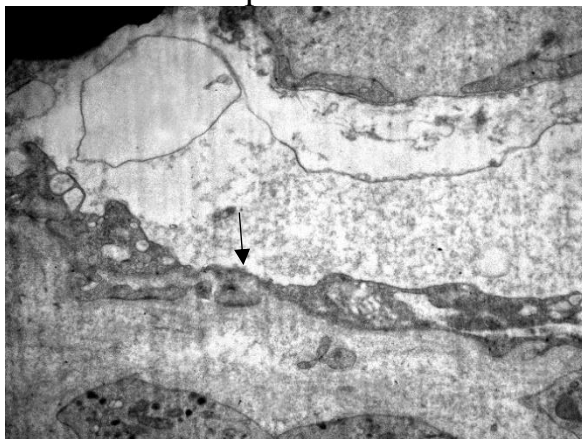


Рис. 3.3Ел. АГ перехідного типу. Десквамація ендотелію (стрілка). Сплющений ендотелій з піноцитозними везикулами в цитоплазмі. Електронограма. 5000х. Спостереження №37

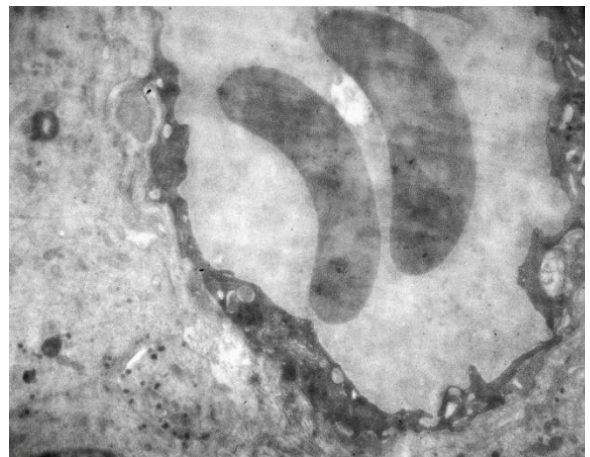


Рис. 3.4Ел. АГ перехідного типу. Сплющений ендотелій, нерівномірна складчастість базальної мембрани. Електронограма. 5000х. Спостереження №7

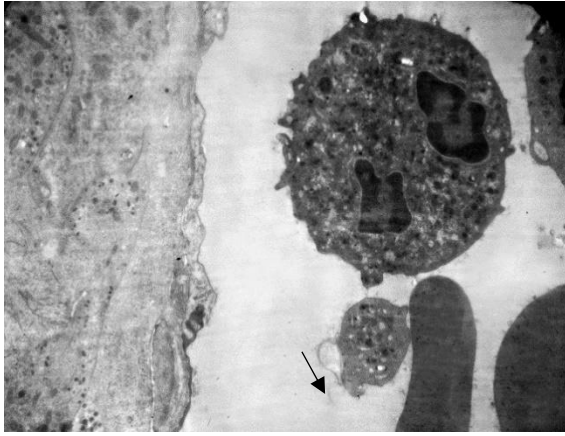


Рис. 3.5 Ел. АГ перехідного типу.
Неактивна. Мікросудина зі
сплющеним ендотелієм форменими
елементами (тромбоцитом (стрілка),
нейтрофілом, еритроцитами в
просвіті). Електронограма. 4 000 х.
Спостереження №30

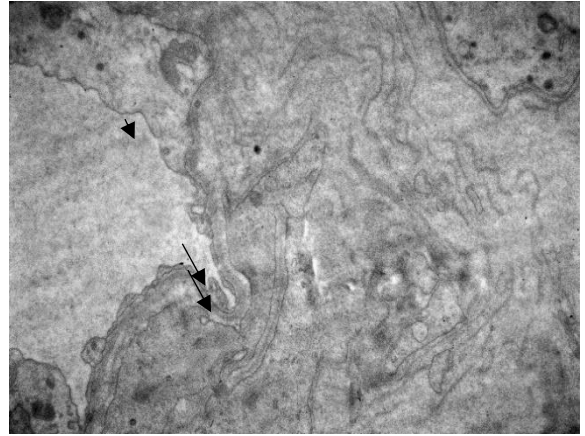


Рис. 3.6 Ел. АГ перехідного типу.
Неактивна.
Набухання ендотелію (стрілка)
ознаки фенестрації (2 стрілки)
стінки капіляра. Електронограма.
8 000х. Спостереження №46

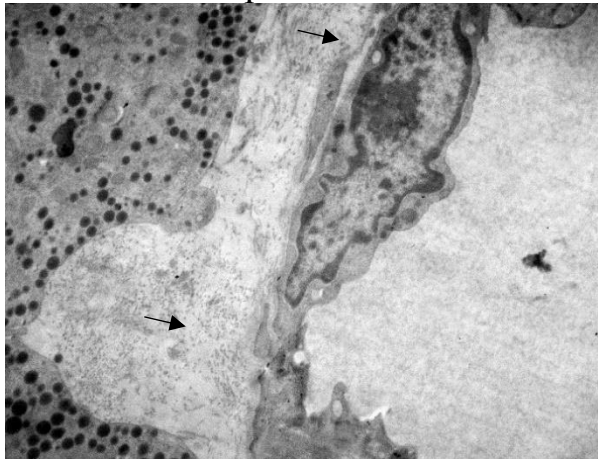


Рис. 3.7 Ел. АГ еозинофільна.
Численні гранули в цитоплазмі
аденоцита. Потовщення та
нерівномірної набряк стінки
капіляра з мультиплікацією
базальної мембрани та відкладення
фібрилярного матеріалу (стрілка).
Електронограма. 6 000х.
Спостереження №6.

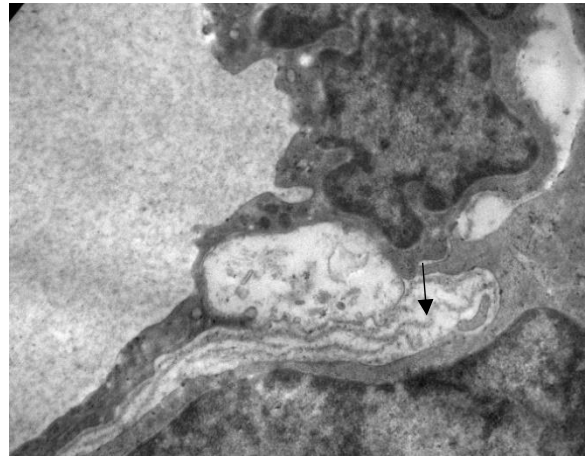


Рис. 3.8 Ел. АГ еозинофільна.
Зміни стінки судини:
мультиплікація базальної
мембрани капіляра.
Електронограма. 36. X 12 000.
Спостереження №6.

Капіляри аденогіпофіза формують вторинне капілярне сплетення і забезпечують функцію складної нейроендокринної регуляції. Отже, основними ультраструктурними змінами можна вважати: 1. Стінки судини в усіх спостереженнях з ознаками десквамації ендотелію різного ступеня

виразності, суттєвою і нерівномірною осміофілією цитоплазми клітин, змінами їх форми — сплюсненням і видовженням зі збільшенням міжклітинних просторів, що опосередковано може свідчити про ризики деструкції стінки з порушенням її цілісності - ризик розриву (рис. 3.3Ел). В цитоплазмі ендотелію ВАГ, які виявляють гормональну активність виявлено піноцитозні везикули (рис. 3.3Ел, 3.7Ел). 2. Зміни мікросудин у вигляді сплюснення і осміофілії ендотелію з адгезією формених елементів крові, і що звертає на себе особливу увагу — активність тромбоцитів є ланкою морфогенезу сладж синдрому і мікротромбозу (рис. 3.5Ел). 3. Наявність люмінальних відростків і мікропіноцитозних везикул, є свідченням підвищеної функціональної активності ендотеліоцитів (рис. 3.6Ел). 4. Потовщення та нерівномірний набряк стінки капіляра з мультиплікацією базальної мембрани та відкладення фібрилярного матеріалу, впливає на дифузію вмісту гранул у просвіт судини (рис.3.7Ел).

При вивченні гістологічних та ультраструктурних даних виявлено наступні особливості:

1) Зміни стінки судини у ВАГ демонструють: потовщення, набряк і мультиплікація базальної мембрани капіляра. Опосередковано це доводить високі ризики порушення дифузії вмісту гранул у просвіт судин; ризики тромбозу та фокальної деструкції стінок капілярів з дегенеративними змінами і клітинними втратами проліферату. Потовщення і дисконкомплексація волокон строми її грубий набряк, різновікові дисгемічні зміни з ознаками некробіозу та скупчень гемосидерофагів.

2) Виявлена ендотеліальна дисфункція — ланка морфогенезу дисгемічних порушень (крововиливів, апоплексій) і тромбозів потребує подальшого поглибленого вивчення і клініко-морфологічного співставлення щодо значущості в біологічній поведінці ВАГ та інвазивного потенціалу.

Враховуючи складність ранньої діагностики та комплексність патології, для діагностики ВАГ з поширенням у ШС необхідно використовувати мультидисциплінарний підхід. Залучення нейроофтальмолога, ендокринолога, патоморфолога та нейрорадіолога є вкрай важливою модальністю для розуміння поведінки, біологічної природи даної патології, прогнозування рецидивів та виявлення можливостей нехірургічного лікування.

РОЗДІЛ 4

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛЕТЕНСЬКИМИ АДЕНОМАМИ ГІПОФІЗА З ПОШИРЕННЯМ В ШЛУНОЧКОВУ СИСТЕМУ

4.1. Загальна характеристика оперативних втручань

Хірургічна тактика при ВАГ із поширенням у ШС визначалась із урахуванням топографо-анатомічних особливостей пухлини, її розмірами, напрямком росту, співвідношенням із оточуючими структурами, щільності пухлини за даними МРТ, ступеня вираженості офтальмологічної, ендокринної та неврологічної симптоматики, загальносоматичним станом. Особлива увага, при плануванні хірургічних втручань, приділялась анатомічній варіабельності будови та співвідношень хіазмально-селярної ділянки.

У 49 хворих з ВАГ, що поширюються у шлуночкову систему проведено 50 оперативних втручань. У 37 (75,5%) хворих виконано первинні операції видалення пухлини, а у 12 (24,5%) — повторні. У 1 (2,0%) хворого було проведено операцію з приводу ускладнень первинного видалення АГ — пластика назальної ліквореї. У 4 (8,1%) пацієнтів було проведено операцію вентрикулоперитонеального шунтування при асиметричній чи симетричній оклюзійній гідроцефалії, 1 (2,0%) пацієнту було встановлено зовнішній вентрикулярний дренаж, як перший етап операції.

За хірургічним доступом у 43 з 49 (87,8%) операцій видалення ВАГ виконувались розширеним ендоскопічним ендоназальним доступом (РЕЕД). У 6 (12,2%) було виконано розширену біопсію, для якої було достатньо стандартного ендоскопічного ендоназального трансфеноїдального доступу.

У всіх випадках 37/49 первинних ВАГ на ендоназальному етапі формувалась назосептальний клапоть на живлячій ніжці. У випадках повторних

хірургічних втручань назосептальний клапоть можна було сформувати у 6 (12,2%) випадках.

4.2. Показання та протипоказання до оперативних втручань при велетенських аденомах гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему

Група ВАГ із поширенням у ШС являють собою пухлини, що підлягають хірургічному лікуванню. Показаннями до операції в наших випадках були:

1. Наявність пухлини, яка в момент виявлення викликає компресію гіпофіза, справляє об'ємну дію на перехрест зорових нервів, власне зорові нерви, поширюється значно супраселлярно через отвір діафрагми та компресує стебло гіпофіза, а також має експансивний ріст у порожнину третього шлуночка та/або передні роги бічних шлуночків. При первинно виявлених ВАГ ми не можемо судити про реальну швидкість росту пухлини, що унеможлиблює прогнозування часу появи ендокринних, офтальмологічних та неврологічних розладів.

2. Виявлені ознаки продовженого росту пухлини за даними МРТ та МСКТ при спостереженні у віддаленому післяопераційному періоді, які поєднуються з ендокринними, офтальмологічними на неврологічними проявами.

3. Виявлення поширення у шлуночки мозку за даними первинних МРТ, у випадку відсутньої оклюзійної гідроцефалії, адже подальше збільшення ВАГ у розмірах ускладнює процес видалення, призводить до компресії чи механічного перекриття на рівні отворів Монро чи просвіту III шлуночка.

4. Наявна симетрична або асиметрична оклюзійна гідроцефалія, що виникла внаслідок поширення ВАГ у порожнину III шлуночка чи передні роги бічних шлуночків.

5. Поява офтальмологічної симптоматики у вигляді зниження гостроти зору, звуження полів зору, диплопії, птозу.

6. Поява неврологічної симптоматики у вигляді парезу окорухових нервів, порушення функції гілок трійчастого нерву, мнестичних порушень, ознак оклюзійної гідроцефалії у вигляді тріади Хакіма-Адамса.

7. Оклюзійно-гідроцефальний синдром, що безпосередньо загрожував життю пацієнта.

Всі вищезазначені показання є абсолютними для проведення хірургічних втручань з приводу видалення ВАГ із поширенням у ШС, однак мають бути узгоджені при обов'язковому мультидисциплінарному обстеженні пацієнтів із залученням офтальмолога та ендокринолога. За наявності вищезазначених показань необхідно також враховувати лабораторно верифіковані зміни рівня гіпофізарних гормонів у крові та рівня електролітів, зокрема натрію.

Для хірургії ВАГ з поширенням у ШС наріжним каменем є вирішення питання радикальності видалення. Основною метою є повне видалення пухлини із капсулою за загальноокологічними принципами. Тотальне видалення пухлини вирішує питання компресії нервово-судинних структур, оклюзії лікворопровідних шляхів у шлуночковій системі [33, 84, 131, 137] та, як наслідок, регрес симптоматики та покращення стану пацієнта. У випадках додаткового значного параселярного поширення, коли неможливо досягнути радикального видалення, хворим проводились операції з метою зменшення об'єму пухлини та вирішення питання оклюзійної гідроцефалії, гістологічної верифікації типу пухлини, регресу неврологічної симптоматики. При частковому видаленні та біопсії зберігається високий ризик виникнення

крововиливу у резидуальну частину пухлини, що має бути враховано у післяопераційному періоді [141].

У нашій серії спостережень не було виставлено протипоказання до хірургічних втручань. Виходячи з загальнохірургічних принципів ми вважаємо, що хірургічне втручання не доцільно проводити у тих випадках, коли ризик операції значно перевищує її сенс. Пацієнтам, у яких інтраопераційно було виявлено високу щільність пухлини проводилась біопсія.

Спостереження № 5. Пацієнтка Ш-а Л.А., 48 років. Звернулась зі скаргами на інтенсивний головний біль та головокружіння до невролога за місцем проживання. Вищезазначена симптоматика турбувала протягом 1 року. При проведенні МРТ виявлено ендо-пара-ретро-супраселярне об'ємне утворення умовними розмірами 34x41x49мм (рис. 4.1). За результатами офтальмологічного обстеження Vis OD – 0,1, OS – 0,1, часткова атрофія зорових нервів обох очей. Погіршення зору відбувалось поступово, що пацієнтка зв'язала із віковими змінами.

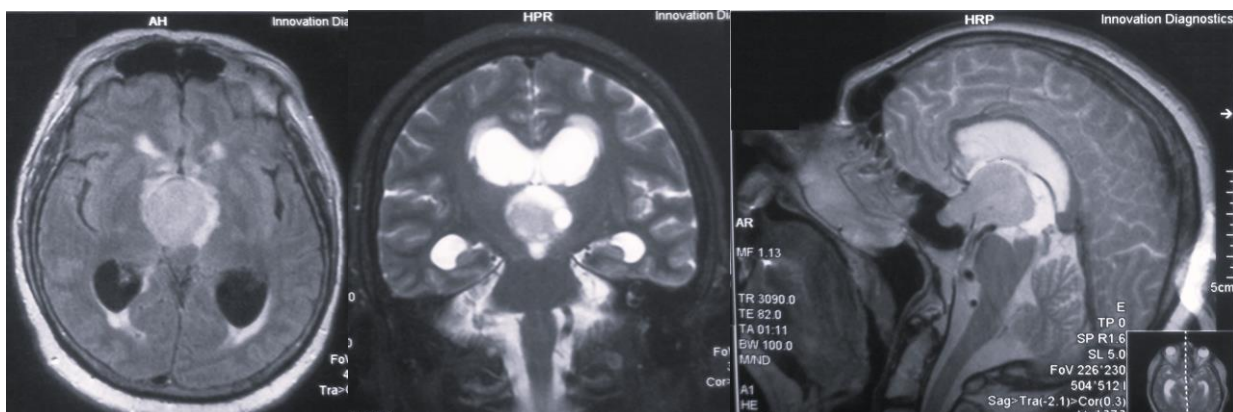


Рис. 4.1. Серія МР зображень у T133 режимі (аксіальна проєкція), T233 режимі (коронарна та сагітальна проєкції). Ознаки симетричної оклюзійної гідроцефалії на рівні отворів Монро (розширені бічні шлуночки, перивентрикулярний набряк). Ендо-пара-ретро-супраселярне об'ємне утворення з поширенням у III шлуночок.

Пацієнтці було проведено ендоскопічну ендоназальну трансфеноїдальну біопсію, враховуючи високу щільність об'ємного утворення. З метою розрішення гідроцефалії було встановлено вентрикулоперитонеальний шунт (рис. 4.2). У післяопераційному періоді зір покращився до показників Vis OD – 0,4, OS – 0,3.

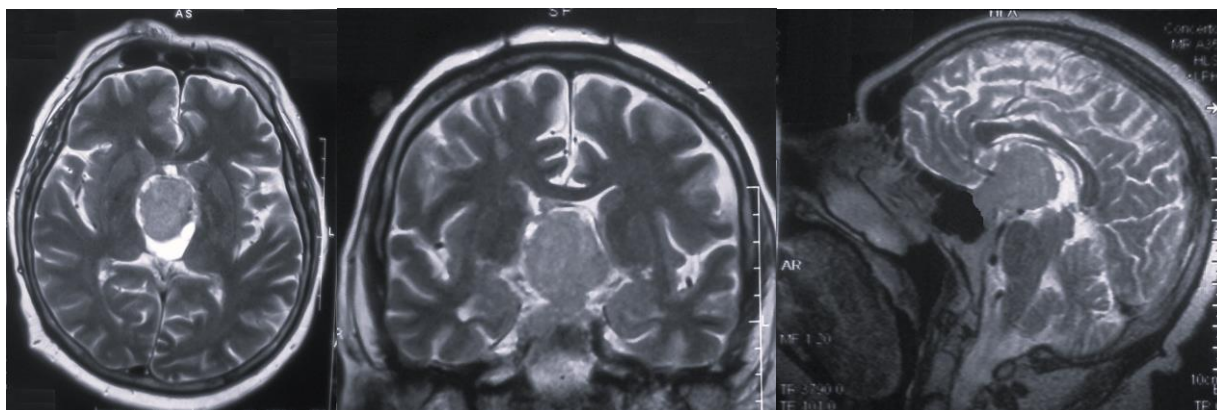


Рис. 4.2. Серія МР зображень у T233 режимі (аксіальна, коронарна та сагітальна проєкції) після встановлення вентрикулоперитонеального шунта. Відсутні ознаки гідроцефалії.

4.3. Особливості ендоскопічних ендоназальних доступів до ВАГ з поширенням у шлуночкову систему.

Видалення ВАГ зі значним супраселярним поширенням – складна хірургічна задача, яка вимагає від хірурга високого рівня навичок володіння ендоскопічною технікою, знання нейроанатомії та розуміння наслідків хірургічного втручання і методик для їх усунення.

Ендоскопічні ендоназальні доступи при видаленні АГ з супраселярним поширенням асоціюються із доступом до лікворних просторів. Інтраопераційна назальна лікворея передбачає формування назосептального клаптя (НСК) на ендоназальному етапі [125]. На відміну від мікрохірургічних

ендонозальних доступів ендоскопічна техніка надає можливість кращої візуалізації [124].

Анатомічно навколоселярна ділянка має велику кількість критично важливих судинно-нервових структур. Допереду від турецького сідла розташовується основна пазуха, яка для ендоназального доступу грає важливу роль. Нормальна анатомія основної пазухи надає можливість хірургу розуміння анатомії завдяки анатомічним орієнтирам у вигляді дна турецького сідла, передніх нахилених паростків, С5-сегментів внутрішніх сонних артерій, каналів зорових нервів, пагорбка турецького сідла та площадки основної кістки (рис. 4.3).

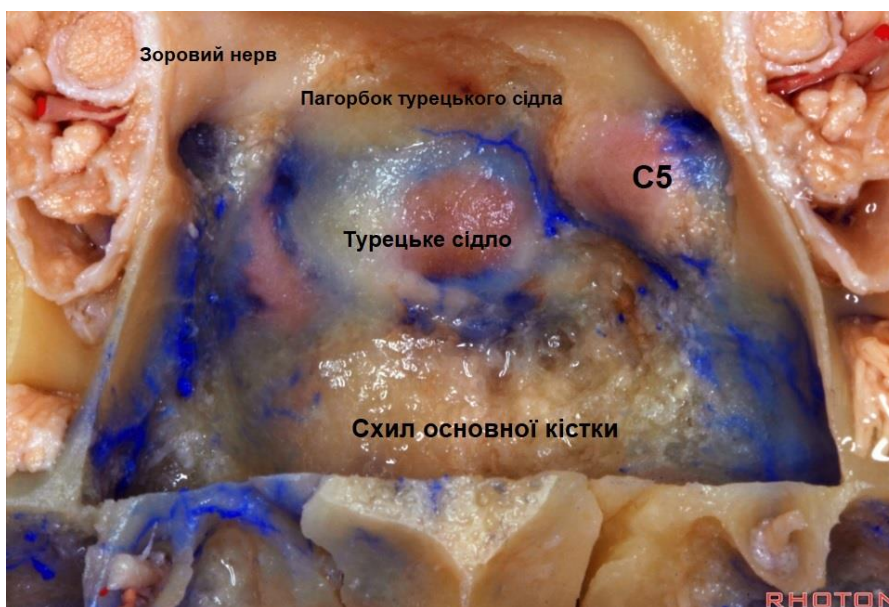


Рис. 4.3. Анатомічний препарат із зображенням основної пазухи. Текстом позначено анатомічні структури. (Джерело: <https://rhoton.ineurodb.org/?page=24050>)

АГ велетенських розмірів, за рахунок тривалого стиснення, змінюють анатомію селярної ділянки по мірі розповсюдження пухлини у навколоселярні простори. ВАГ з поширенням у шлуночкову систему у всіх випадках мали значне супраселярне поширення, однак серед всіх прооперованих, значна їх частина розповсюджувалась інфраселярно (36,7%), параселярно (30,6%), анте- та ретроселярно (24,5% та 12,2% відповідно). Ретельне планування доступу є

важливим етапом хірургічного лікування і має поєднувати в собі достатній хірургічний коридор з максимальним зменшенням об'єму резекції кісткових структур з одночасним розширенням доступу до таких розмірів, аби хірургічного коридору було достатньо для проведення мікрохірургічних маніпуляцій і видалення пухлини у максимальному об'ємі.

Важливою передумовою для супраселлярного поширення ВАГ є анатомічні особливості будови діафрагми турецького сідла. Тверда мозкова оболона (ТМО) складається з двох листків – зовнішнього і внутрішнього. Гіпофіз, який знаходиться у порожнині турецького сідла, оточений спереду, ззаду и знизу зовнішнім листком ТМО, по боках обмежений кавернозними синусами, які по своїй суті являють розшаровану ТМО, а догори, від пагорбка турецького сідла до його спинки, вкритий діафрагмою турецького сідла, що являє собою внутрішній листок ТМО (рис. 4.4). У діафрагмі турецького сідла є отвір, через який від гіпофіза до ділянки дна III шлуночка здійснюється стебло гіпофіза (рис. 4.5). Стеблу гіпофіза передлежить туберальна частина, яка частково розташована в отворі діафрагми.

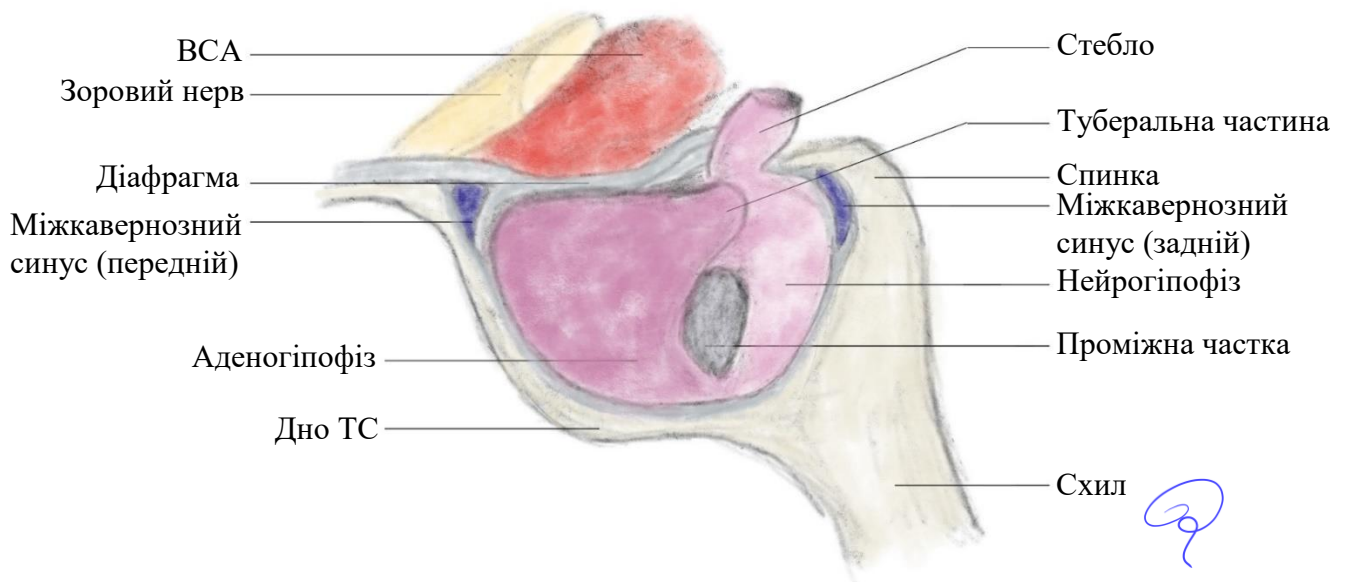


Рис. 4.4. Малюнок із зображенням гіпофіза з оточуючими структурами у сагітальному зрізі. (Власний малюнок).

ВАГ із поширенням у ШС знаходять вихід супраселярно через отвір в діафрагмі турецького сідла.

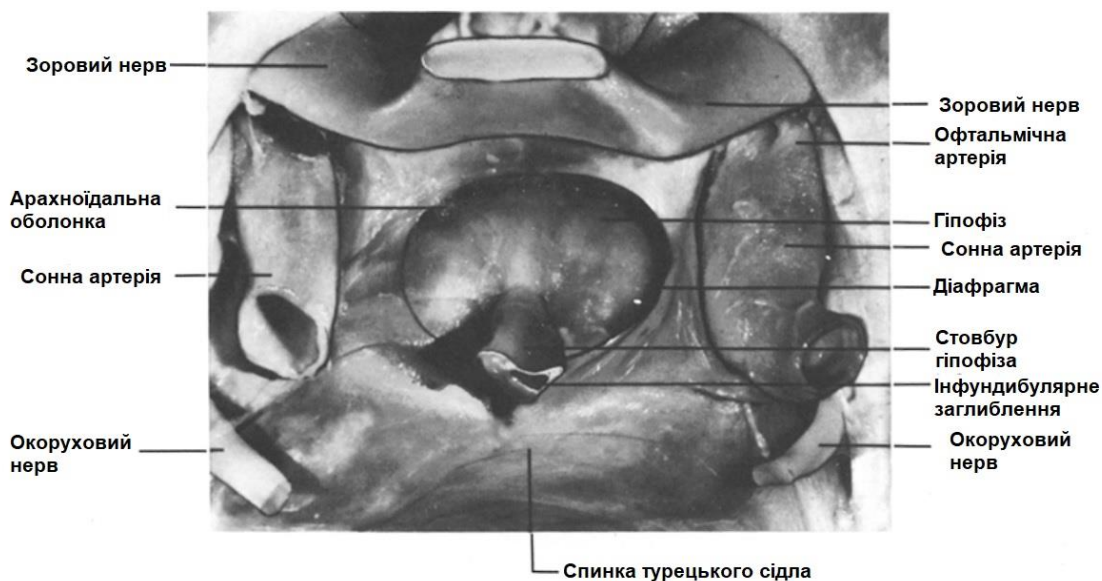


Рис. 4.5. Зображення селярної ділянки зверху. Хіазма відгорнута вперед, передня частка гіпофіза вкрита арахноїдальною оболонкою та прикрита діафрагмою. [105].

Аденома гіпофіза, збільшуючись у розмірах, призводить до розтягнення нормальної тканини гіпофіза і таким чином, на нашу думку, формується перший шар капсули пухлини. Поширюючись у напрямку отвору діафрагми пухлина починає розтягувати внутрішній листок ТМО, що призводить до збільшення розмірів отвору в діафрагмі. В подальшому аденома гіпофіза через отвір в діафрагмі поширюється у напрямку супраселярної цистерни, де у формуванні капсули залучається арахноїдальна оболонка. Наступною структурою на шляху супраселярної АГ є хіазма, зорові нерви та тракти. Нами було відмічено, що положення хіазми сприяє формуванню подальшого напрямку росту супраселярних АГ таким чином, що при передньому положенні зорового перехреста маса пухлини поширюється у напрямку III шлуночка, при задньому положенні – у напрямку передніх рогів бічних шлуночків, при центральному – можливе поширення і у передні роги бічних

шлуночків і у III шлуночок (рис. 4.6), однак здебільшого у напрямку останнього, що на нашу думку пов'язане з кутом входження зорових нервів в орбіту.

Таким чином при супраселярному поширенні ВАГ має у своїй структурі псевдокапсулу, що формується із розтягнутої тканини гіпофіза, частково діафрагми ТС та арахноїдальної оболонки, а напрямок її поширення залежить від положення хіазми.

При інфраселярному поширенні дно турецького сідла стоншується, або частково відсутнє за рахунок тривалого стиснення та атрофії. В таких випадках пухлина може перекривати критично важливі анатомічні орієнтири для створення безпечного хірургічного коридору і потребує виконання розширеної сфенотомії. Виконання останньої дозволяє маніпулювати на інфраселярній частині пухлини із кращим візуальним контролем та вільно виконувати маніпуляції навколо пухлини.

Ми вважаємо необхідним описати хірургічну методику видалення ВАГ із поширенням у ШС, адже в світовій і вітчизняній літературі не представлено достатньо інформації, а наші надбання є унікальним матеріалом, який може бути корисним для вдосконалення техніки видалення таких пухлин.

Всім пацієнтам на доопераційному етапі встановлювався люмбальний дренаж, а у випадках асиметричної гідроцефалії, з метою уникнення різкого зниження внутрішньочерепного тиску, встановлювався зовнішній вентрикулярний дренаж зі сторони розширеного шлуночка, як перший етап операції. Варто зазначити, що дренивання ліквору відбувається лише на етапі видалення супраселярної частини ВАГ.

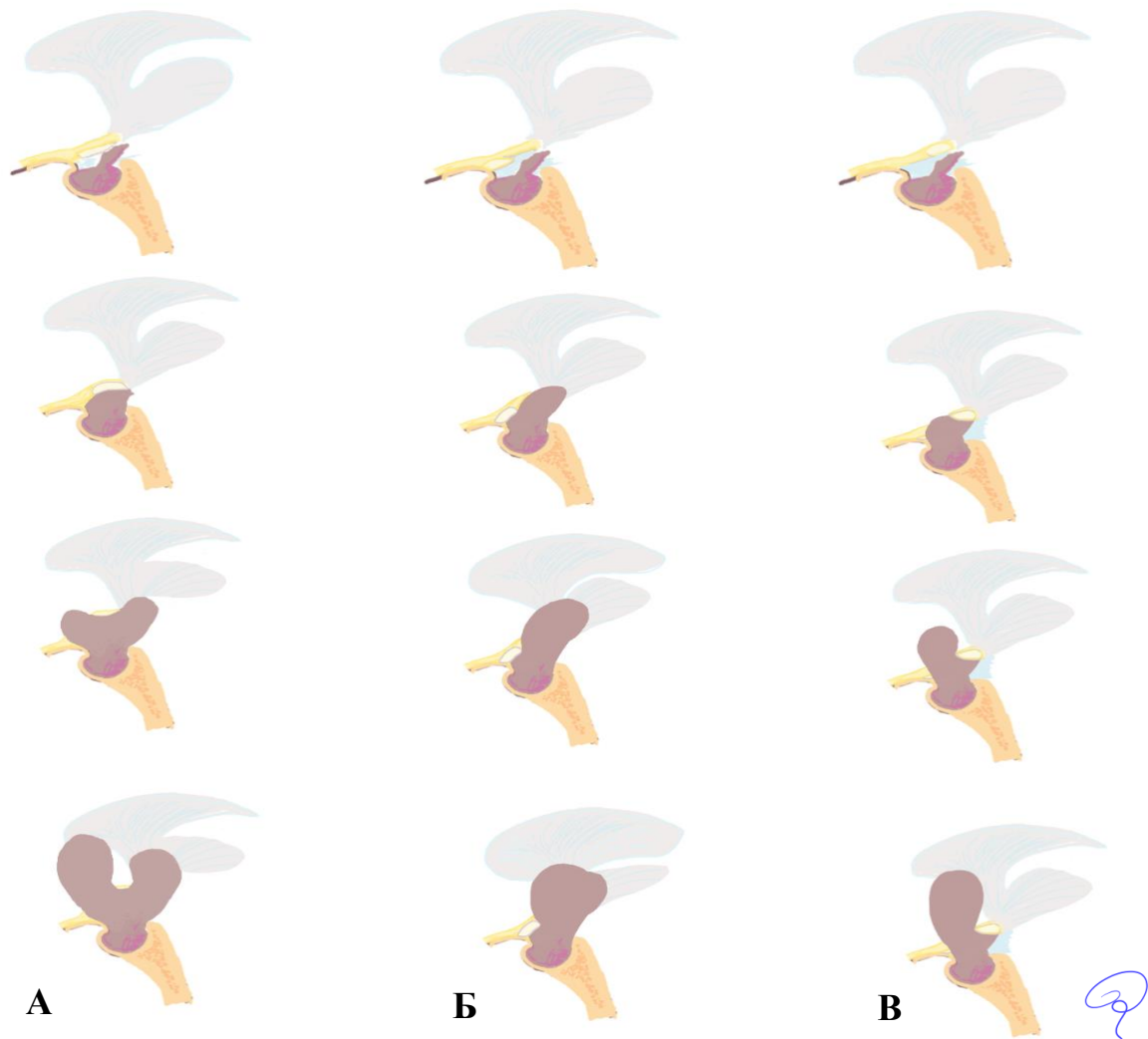


Рис. 4.6. Схематичне зображення варіантів поширення ВАГ при супраселярному рості в залежності від положення хіазми. А – центральне положення, Б – переднє положення, В – заднє положення. (Власний малюнок).

Положення хворого на операційному столі має враховувати характер поширення супраселярної частини пухлини таким чином, щоб виконати достатню екстензію голови. При поширенні у передні роги бічних шлуночків виконується дещо більша екстензія для формування прямого коридору до верхнього купола пухлини. Пацієнт викладається у напівлежачому положенні з поворотом голови на 15° праворуч та екстензією голови на 10° . Таке положення голови надає змогу досягти проєкції третього шлуночка по прямій траєкторії, у той час як для досягнення передніх рогів бічних шлуночків екстензія голови має становити 15° . Хірургічна бригада складається з 2х підготовлених хірургів, які виконують маніпуляції у чотири руки через

біностральний доступ. Старший хірург виконує мікрохірургічні маніпуляції з двома інструментами, а асистент розташовується ліворуч тримаючи камеру ендоскопа, забезпечуючи таким чином постійну візуалізацію операційного поля.

РЕЕД при видаленні ВАГ із поширенням у ШС умовно можна розділити на 2 етапи – ендоназальний та інтракраніальний. Під час *ендоназального етапу* виконується санація порожнини носа від слизу та оцінка слизової оболонки на предмет можливості формування НСК. Обробка слизової оболонки носа виконується встановленням турунд змочених розчином повідон-йоду (час експозиції 5 хв). Після видалення турунд проводиться аплікація 0,01% розчину адреналіну на слизову оболонку носа в ділянці кріплення носових раковин та по всій поверхні слизової носової перетинки. Ця маніпуляція дозволяє зменшити носові раковини у розмірах і знизити інтенсивність кровотечі при формуванні НСК. Наступним етапом проводиться зміщення носових раковин до латеральної стінки носових ходів. У випадку гіпертрофічно змінених середніх раковин вони можуть бути видалені частково або повністю з метою розширення хірургічного коридору. Верхні носові раковини видаляються завжди, адже в подальшому, при виконанні розширеної сфенотомії, їх наявність звужує хірургічний коридор.

Формування НСК проводиться за допомогою монополярної голки із зігнутих під 90° кінцем. Виконуються 2 розрізи: перший від входу в основну пазуху вгору, далі вздовж носової перетинки на рівні місця кріплення середньої носової раковини. При виконанні розрізу вище цього орієнтиру у післяопераційному періоді хворі відмічали зниження або повну відсутність нюху. Другий розріз виконується над хоаною в ділянці переходу кісткової частини носової перетинки до лемішу, далі розріз продовжується до входу в носову порожнину. Для збільшення розміру НСК розріз може бути проведений латеральніше під нижню носову раковину (рис. 4.7).

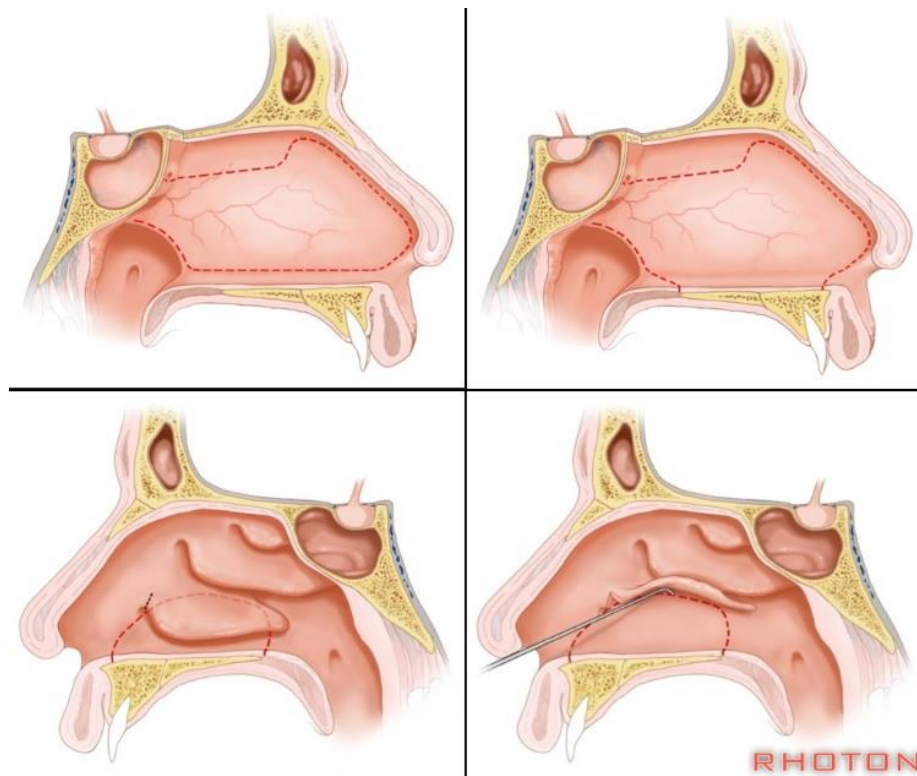


Рис. 4.7. Схематичне зображення розрізу для формування назосептального клаптя при ВАГ із поширенням у ШС. (Джерело: <https://rhoton.ineurodb.org/?page=25709>)

Вищезазначена техніка дозволяє зберегти клинопіднебінну артерію, яка живить НСК. У випадках пошкодження клинопіднебінної артерії НСК є нежиттєздатним, що в подальшому призводить до некрозу і неспроможності пластики [13]. Після відділення НСК від носової перетинки він відгортається у носоглотку. Видалення кісткової частини носової перетинки є обов'язковим етапом для розширення хірургічного коридору і забезпечення достатнього простору для мікрохірургічних маніпуляцій. Для формування бінострального доступу, тобто маніпуляцій через обидві ніздрі, в задній частині слизової оболонки перетинки формується вікно достатніх розмірів для введення інструментарію та ендоскопу. Видалення клиноподібного дзьобу відкриває доступ до основної пазухи. Наступним етапом проводиться розширена сфенотомія та видалення слизової оболонки.

Інтракраніальний етап

Для видалення ВАГ ми використовували розширений ендоскопічний ендоназальний доступ, адже саме завдяки такому доступу можна досягнути порожнини ІІІ шлуночка та передніх рогів бічних шлуночків, а саме ендоскопічний транстуберкулярний-транспланарний доступ (ЕТТД). На рис. 4.8 схематично зображено кути атаки при розширеному ЕТТД із застосуванням прямої та кутової ригідної оптики ендоскопа.

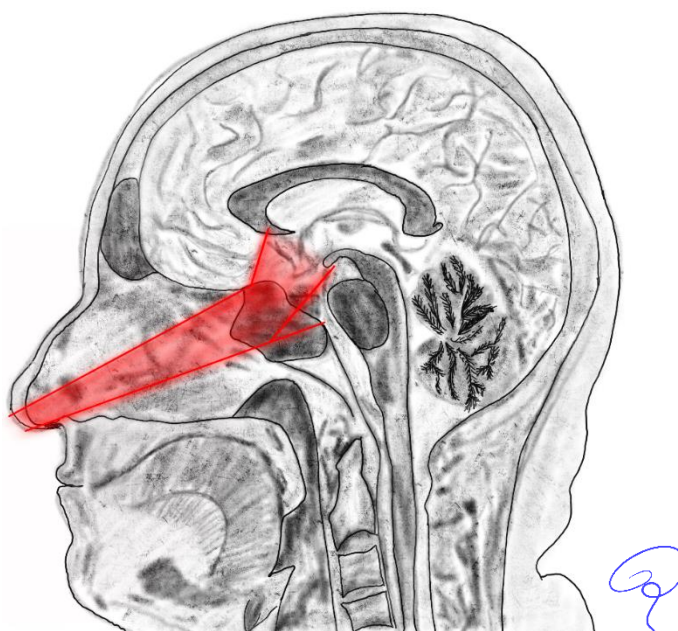


Рис. 4.8. Схематичне зображення кутів огляду інтраопераційно при використанні прямої (0°) та кутової (30° та 45°) ригідної оптики. (Власна схема).

Техніка виконання ЕТТД заключається у створенні широкого кісткового вікна за рахунок видалення дна ТС, пагорбка ТС, площадки основної кістки та декомпресії зорових нервів шляхом викушування кістки в проекції зорових каналів. Ми не використовуємо долото для збереження атравматичності доступу, натомість видалення кісткових структур виконується з

використанням високооберткових борів з алмазним напиленням та кістковими кусачками різних розмірів та конфігурації. Часто дно турецького сідла є стоншеним унаслідок тривалого об'ємного впливу пухлини або при її інфраселярному поширенні. Після видалення кістки формується кісткове вікно у вигляді перегорнутого п'ятикутника або трапеції, залежно від конфігурації основної пазухи. Варто зазначити, що при поширенні ВАГ у III шлуночок може бути достатньо видалення пагорбка ТС, а за необхідності доступ може бути розширений за рахунок видалення площадки основної кістки.

У випадку значного інфраселярного поширення з виповненням порожнини клиноподібної пазухи вузол пухлини коагулюється та видаляється з метою візуалізації кісткових структур та анатомічних орієнтирів. За допомогою ультразвукового датчика визначається положення сегментів С5 та проводиться висічення ТМО. Висічення твердої мозкової оболони виконують за допомогою прямих та/або зігнутих під кутом 30° ендоскопічних мікроножиць. Видалення пухлини відбувається в декілька етапів. Наступним етапом видаляється ендоселярна частина пухлини. Техніка видалення не відрізняється від стандартної та виконується за допомогою аспірації та кюретажу при підвищеній щільності пухлини.

Після видалення ендоселярної частини пухлини проводиться ревізія кавернозних синусів та видалення пухлини при параселярному поширенні. Часто видалення пухлини з кавернозних синусів необхідно проводити за допомогою кюретажу. Дані маніпуляції виконуються саме у такій послідовності з метою візуалізації задньої частки гіпофіза та недопущення раннього пролапсу супраселярної частини ВАГ у порожнину видаленої пухлини.

Під час видалення супраселярного вузла пухлини із застосуванням прямої ригідної оптики видаляється та її частина, яка доступна для візуалізації. Після досягнення ліміту візуалізації для пухлин що поширюються у III шлуночок ми використовували ригідну кутову оптику 30° , а для ВАГ, що

поширювались у передні роги бічних шлуночків перевага надавалась 45° кутовій оптиці. Класичне розташування інструменту (ендоскоп – 12 годин умовного циферблата, інструмент – на 5 та 7 годин) змінюється на перегорнуте (ендоскоп – на 6 годин, інструмент на 11 та 1 годину) (рис. 4.9). Інтракапсулярне видалення проводилось за допомогою методики «двох аспіраторів». Використання довгих аспіраторів діаметру 12Fr (Fukushima та Fujita, Японія). Техніка заключається у видаленні аспірабельної частини пухлини одним аспіратором і зміщенням пухлини другим аспіратором. Таким чином досягається постійна візуалізація та видалення стромы пухлини за рахунок аспірації крові. Інтракапсулярне видалення виконується до досягнення верхнього полюсу супраселярного вузла. В більшості випадків верхній полюс ВАГ не має капсули і при видаленні стромы відкривається доступ у порожнину шлуночка, після чого виникає високопотокова лікворея. На цьому етапі необхідно розпочати дренажування ліквору для зниження інтраопераційної ліквореї.

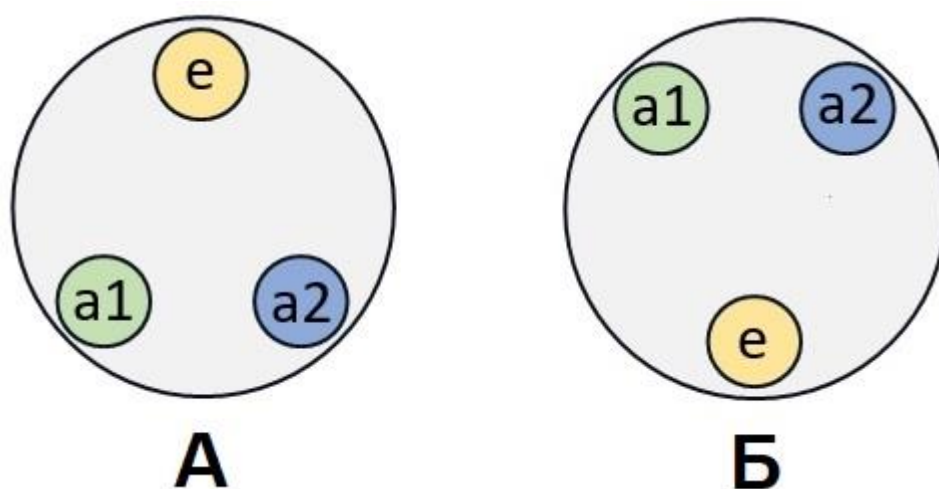


Рис. 4.9. Схематичне зображення положення інструментарію (e – ендоскоп, a1 – аспіратор 1, a2 – аспіратор 2). А – класичне положення, Б – положення інструментарію при видаленні супраселярної частини ВАГ із використанням кутової ригідної оптики. (Власна схема).

Враховуючи, що капсула АГ зазвичай представлена розтягнутим гіпофізом, діафрагмою турецького сідла й арахноїдальною оболонкою. Ті випадки, в яких можна ідентифікувати тканину гіпофіза, залишки гіпофіза не видалялись для збереження ендокринної функції. Візуалізація капсули та її видалення разом з пухлиною ми розцінювали як тотальне видалення, при неможливості видалення капсули через щільну адгезію до нейроваскулярних структур радикальність видалення оцінювалась як субтотальне. Залишки пухлини, які не видалялись з різних причин (висока щільність пухлини, адгезія до дна і стінок III шлуночка, інвазія в кавернозний синус) розцінювались як часткове видалення пухлини. У випадках високої щільності пухлини (5 ступінь за класифікацією щільності по Rutkowski), яка не піддавалась видаленню, пацієнтам проводилась біопсія.

Тотальність видалення пухлини це найважливіша частина хірургічного лікування ВАГ з поширенням в ШС, адже призводить до декомпресії нервових структур, відновленню ліквородинаміки та ендокринної функції гіпофіза [61]. Деякі автори вважають, що при поширенні пухлини в кавернозний синус гостра дисекція та збільшення радикальності видалення необхідні здебільшого у випадках гормонально активних аденом гіпофіза [66, 96].

Надважливим етапом видалення ВАГ з поширенням у ШС є багатошарова пластика дефекту. Враховуючи наявність високопоточної ліквореї та прямого доступу до шлуночкової системи ризик післяопераційних ускладнень, у вигляді післяопераційної назальної ліквореї (ПНЛ), менінгіту, напруженої пневмоцефалії, дуже високий [41].

Для багатошарової пластики дефекту використовувались як аутологічні так і штучні матеріали. Дефект в стінці шлуночка прикривався колагеновою матрицею ТахоКомб®, порожнина видаленої пухлини вистелялась гемостатичним матеріалом та виповнювалась фрагментом жиру зі стегна або передньої стінки черевної порожнини. Фрагмент широкої фасції стегна вистелявся під кістку (т.з. inlay-пластика). Назосептальний клапоть вистелявся

на задню стінку сновної пазухи по краю кісткового дефекту в дні ТС. Для досягнення щільного прилягання клаптя до кістки використовувалась гемостатична губка та назальні турунди.

Спостереження №35. Пацієнтка Ф-а Я.М., 35 років. Пацієнтка звернулась зі скаргами на головний біль, загальну слабкість, світлобоязнь, збільшення ваги та аменорею. Вищезазначена симптоматика турбувала протягом 1 року, у зв'язку із чим хвора звернулась до ендокринолога і після визначення рівня гормонів в крові направлена на МРТ. За даними МРТ головного мозку виявлено ендо-супраселярне об'ємне утворення, умовними розмірами 46x29x33мм (рис. 4.10). При поступленні оглянута офтальмологом (Vis OD – 1,0, OS – 1,0. Ангіодистонія сітківки), ендокринологом (на основі лабораторного дослідження рівнів гормонів виставлено діагноз «Гіпопітуїтаризм»).

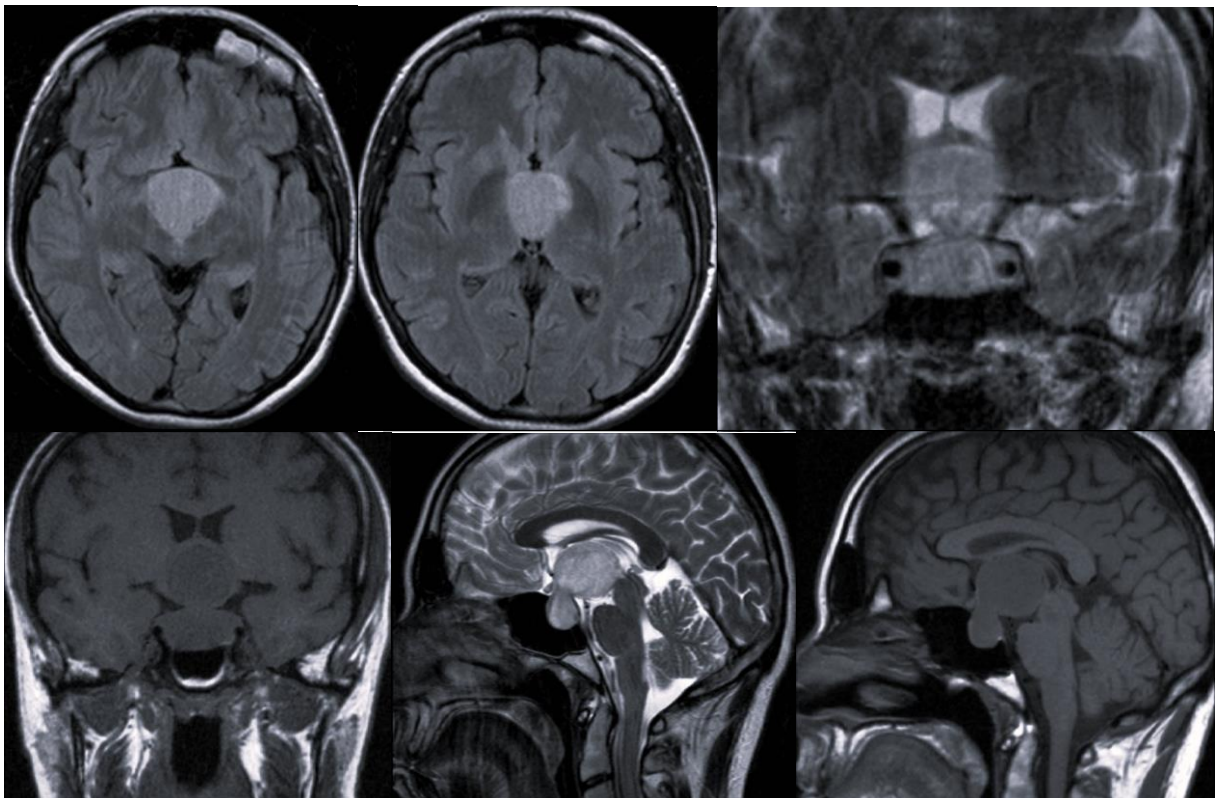


Рис. 4.10. Серія МР зображень у режимах T133 та T233 без контрастування (аксіальна, коронарна та сагітальна проєкції). Ендо-

супраселярне об'ємне утворення з поширенням у III шлуночок. Порожнина III шлуночка виповнена пухлиною, однак не викликає оклюзійної гідроцефалії.

Пацієнтці проведено тотальне видалення пухлини через ендоскопічний ендоназальний трансфеноїдальний-транстуберкулярний доступ. Етапність операції та інтраопераційні зображення представлено на рис. 4.11.

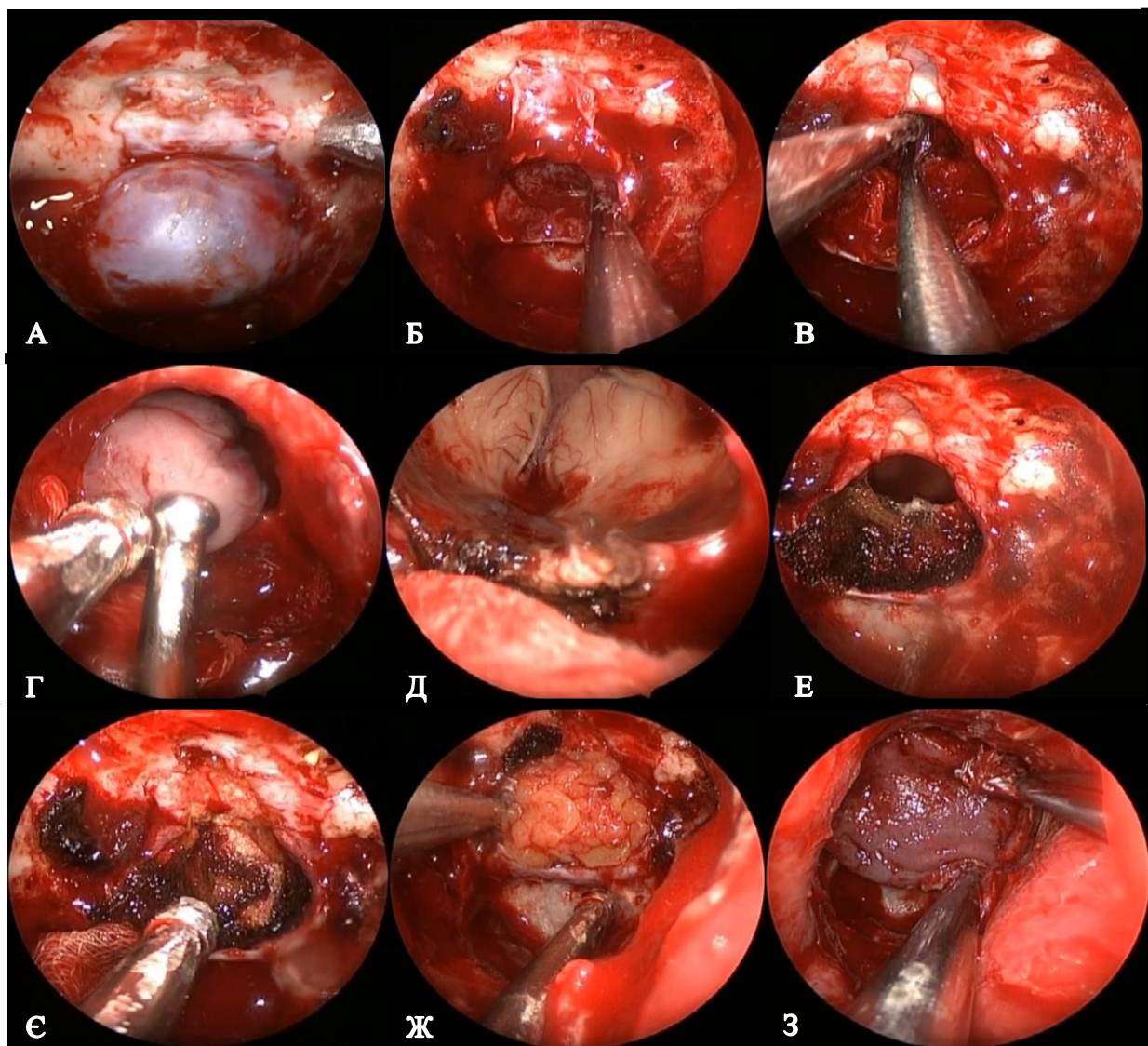


Рис. 4.11. Етапність операції ендоскопічного ендоназального трансфеноїдального-транстуберкулярного видалення ендо-супраселярної ВАГ з поширенням у III шлуночок. А – кісткове вікно, сформоване після видалення кістки. У дефект пролабує пухлина, прикрита ТМО. Б – ендокапсулярне видалення ендоселярної частини пухлини, ТМО відгорнута догори. В – виконано розріз ТМО над хіазмою, початок видалення

супраселярної частини АГ. Г – видалення супраселярного вузла із порожнини ІІІ шлуночка за допомогою техніки «двох аспіраторів». Д – порожнина ІІІ шлуночка. Е – гемостаз із застосуванням препаратів окисненої целюлози на залишках капсули. Є – закриття входу у порожнину ІІІ шлуночка колагеновою матрицею. Ж – виповнення ТС фрагментом жиру з правого стегна. З – вкладання назосептального клаптя.

У першу післяопераційну добу проведено контрольну МСКТ головного мозку (рис. 4.12).

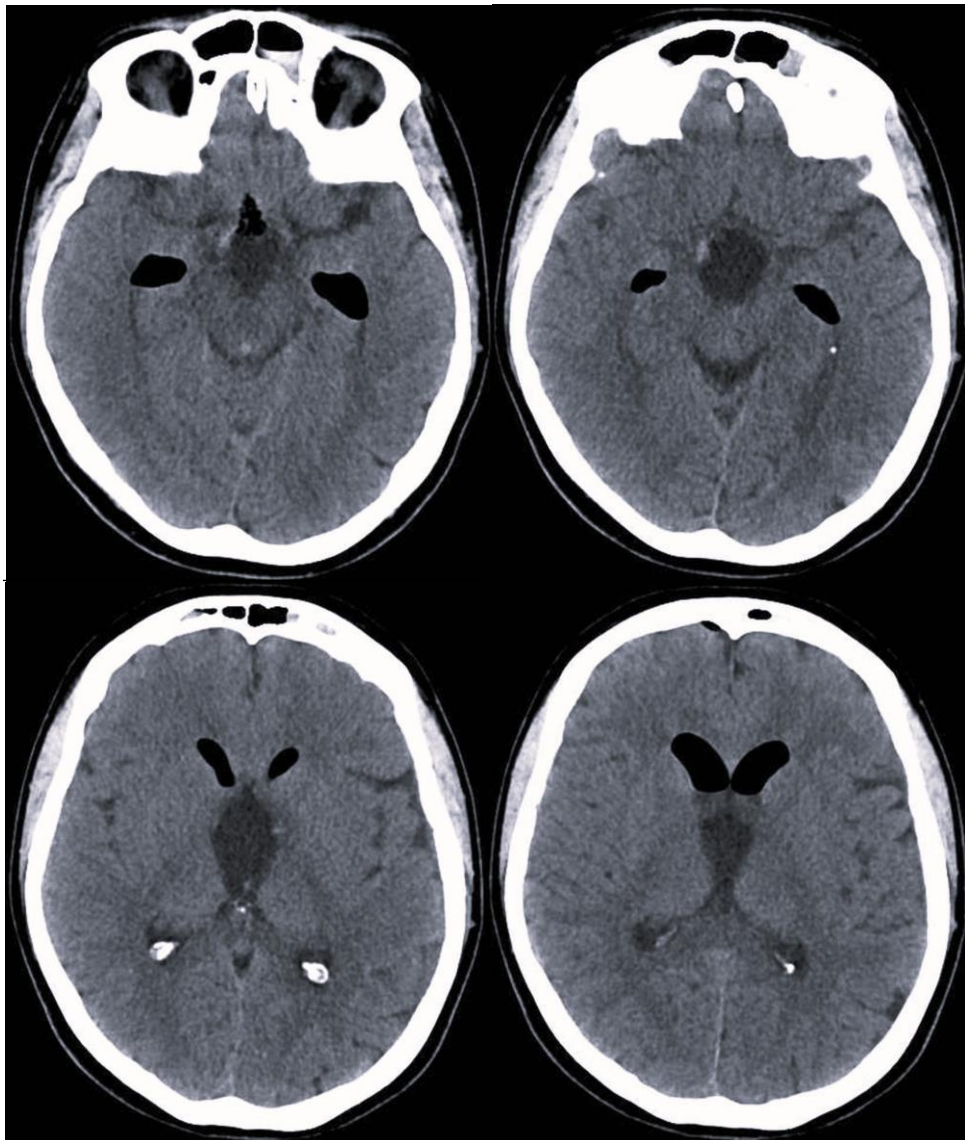


Рис. 4.12. Серія МСКТ головного мозку в аксіальній проєкції у 1 післяопераційну добу після видалення ВАГ з поширенням у ІІІ шлуночок. Розширений ІІІ шлуночок, сліди повітря в передніх рогах бічних шлуночків.

Протягом 12 діб проводилось дренування ліквору через люмбальний дренаж з метою профілактики післяопераційної назальної ліквореї шляхом досягнення контрольованої внутрішньочерепної гіпотензії. У післяопераційному періоді у хворої зберігався гіпопітуїтаризм, що було підтверджено лабораторно.

Спостереження №21. Пацієнтка Ф-к Ж.М., 57 років. Первинно пацієнтка звернулась до нейрохірурга за місцем проживання зі скаргами на незначне погіршення зору та головний біль. Було проведено МРТ головного мозку, за даними якої виявлено об'ємне утворення ендосупраселлярної локалізації (Рис. 4.13).

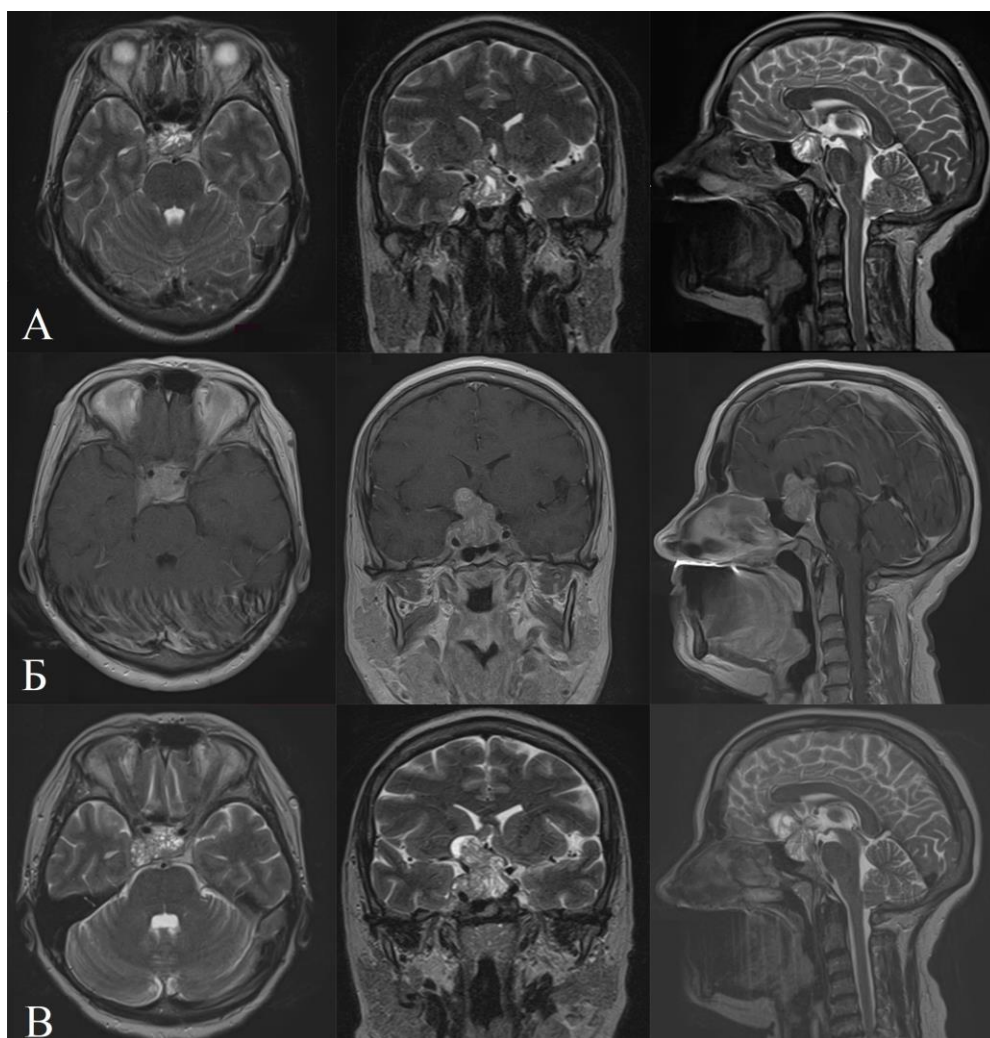


Рис. 4.13. Серії МР досліджень у режимі T133 (Б) та T233 (А, В) без контрастування (аксіальна, коронарна та сагітальна проєкції). А – первинне МРТ (25,8x17x21мм, інвазія у правий кавернозний синус до 6мм, Кносп 3А),

Б – контроль через 1 рік (32x21x28мм), В – контроль через 2 роки (35x32x28мм).

За даними лабораторних досліджень було виявлено рівень пролактину 25.99 мкг/мл, після чого хвора була направлена для подальшого лікування до ендокринолога. Хворій було призначено каберголін у дозуванні 0,25 мг/тиждень та рекомендовано проведення контрольної МРТ через 1 рік. Через 2 роки консервативного лікування, на фоні збільшення об'ємного утворення в розмірах (Рис. 4.13), дозування каберголіну було підвищене до 0,75 мг/тиждень. Через 3 місяці після підвищення дозування каберголін було відмінено і призначено бромкриптин 7.5 мг/д. Наступні МР дослідження показували значну прогресію росту пухлини (Рис. 4.14).

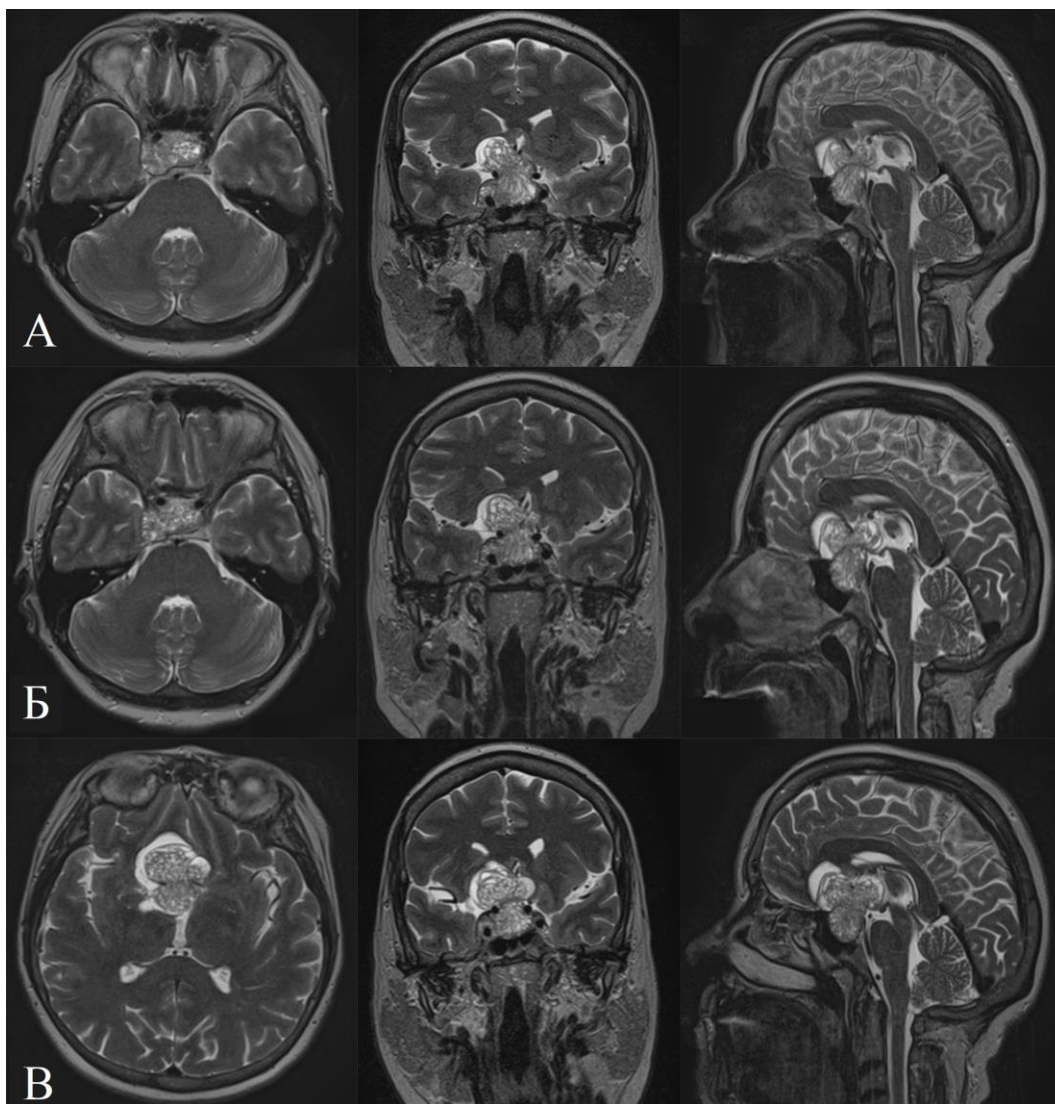


Рис. 4.14. Серії МР досліджень у режимі T233 без контрастування (аксіальна, коронарна та сагітальна проєкції). А – контроль через 3 роки (37x32x29мм), Б – контроль через 4 роки (37,5x32x29мм), В – контроль через 5 років (48x37x31мм).

При зверненні до Інституту нейрохірургії хвора була оглянута ендокринологом (за даними лабораторних досліджень рівень гіпофізарних гормонів в межах вікової норми) та офтальмологом (Vis OD - 0,01 OS - 1,0; залишкове периферичне поле зору на правому оці та темпоральна геміанопсія на лівому. Первинна атрофія обох зорових нервів).

Хворій виконано субтотальне видалення через ендоскопічний ендоназальний транстуберкулярний-транспланарний доступ. Механічне видалення ендоселярної частини пухлини виконано за допомогою кюретажу та аспірації, супраселярні вузли видалено за допомогою техніки «двох аспіраторів». Після видалення вузла, що поширювався у III шлуночок отримано високопотоківу лікворею. Враховуючи значне параселярне (Кносп 3А праворуч) невидаленою залишилась частина пухлини у правому кавернозному синусі. Щільність пухлини відповідала 3 ступеню. Пластика дефекту виконана із застосуванням аутологічних матеріалів (жир і широка фасція стегна) та назосептальний клапоть. Жир було поміщено ендоселярно, фасція викладена інтракраніально На Рис. 4.15 зображено етапність операції.

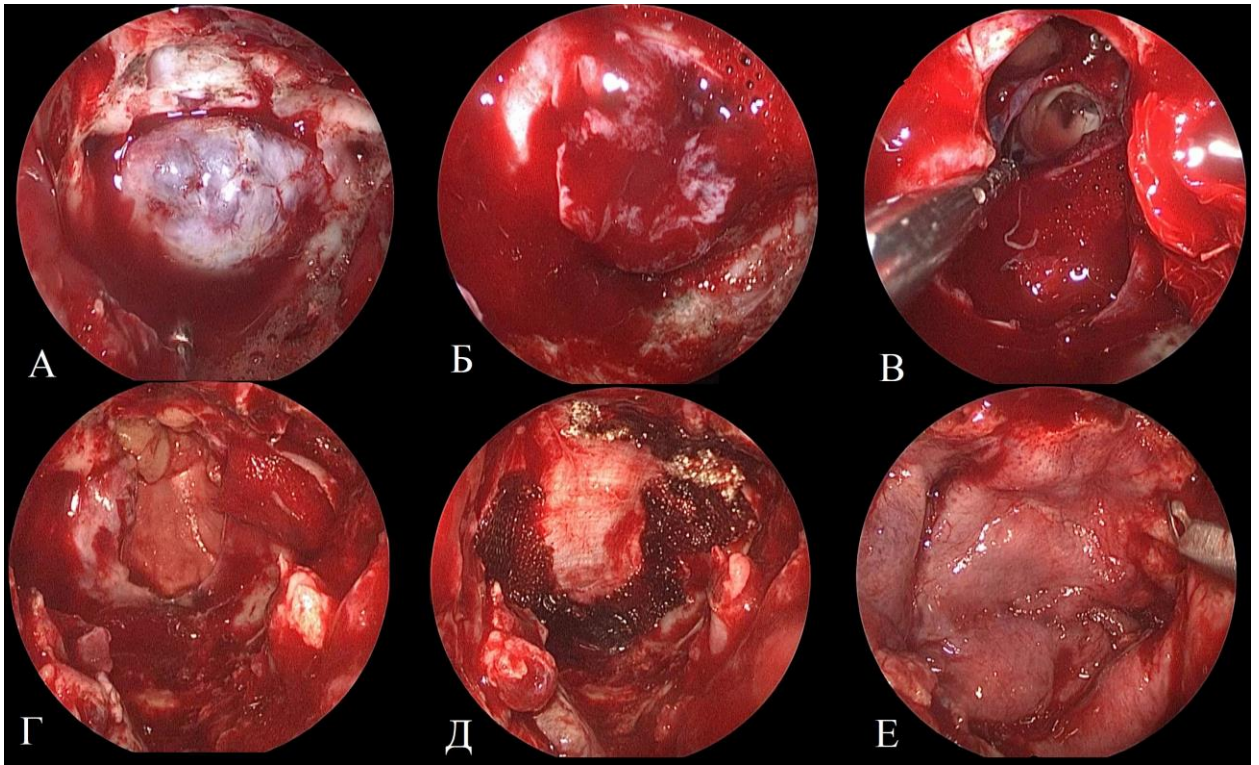


Рис. 4.15. Етапність операції ендоскопічного ендоназального транстуберкулярного-транспланарного видалення ендо-пара-супраселлярної ВАГ з поширенням у ІІІ шлуночок. А – кісткове вікно, сформоване після видалення кістки. У дефект пролабує пухлина, прикрита ТМО. Б – видалення ендоселлярної частини пухлини, ТМО відгорнута догори. В – виконано розріз ТМО над хіазмою, видалення ендокапсулярне, візуалізовано порожнину ІІІ шлуночка. Г – закриття входу у порожнину ІІІ шлуночка колагеновою матрицею, виповнення ТС фрагментом жиру та викладення фрагменту фасції інтракраніально (за край кісткового вікна). Д – укріплення гемостатичним матеріалом. Е – вкладання назосептального клаптя.

У післяопераційному періоді було проведено МРТ з контрастуванням, за даними якої візуалізовано резидуальну частину пухлини у кавернозному синусі, а також порожнину, що утворилась після видалення, заповнену фрагментом жирової тканини (Рис. 4.16).

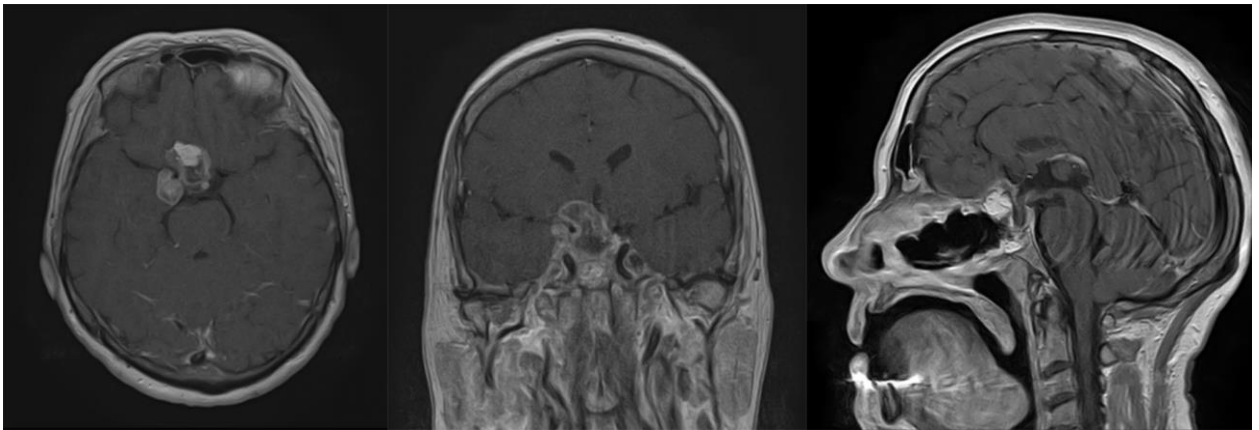


Рис. 4.16. МРТ головного мозку в режимі STIR у ранньому післяопераційному періоді.

4.4. Післяопераційне ведення пацієнтів з ВАГ із поширенням у ШС

Протягом першої післяопераційної доби дренування ліквору не проводилось, враховуючи його витік інтраопераційно. Проведення МСКТ головного мозку на наступну добу після операції надавало змогу оцінити ступінь пневмоцефалії. Неконтрольоване дренування ліквору у післяопераційному періоді може призвести до напруженої пневмоцефалії [26]. Дане ускладнення описано в літературі, однак у нашій серії не спостерігалось. Дренування ліквору з 2ї післяопераційної доби проводилось з метою утримання контрольованої внутрішньочерепної гіпотензії та зниження ризику ПНЛ та, відповідно, менінгіту. У випадках із встановленим зовнішнім вентрикулярним дренажем його видалення проводилось на 5 післяопераційну добу. Наявність прямого доступу до ліквору надає змогу також контролювати цитоз, та за необхідності вводити антибіотики інтратекально.

Нами також було відмічено, що важливим є дотримання пацієнтом особливого режиму у ранньому післяопераційному періоді, який направлений на зниження внутрішньочерепного тиску. До таких заходів ми відносимо: положення хворого на спині у ліжку з піднятим головним кінцем не менше ніж на 45°, уникнення згинання та гіперекстензії голови, мінімізація напруження

черевного пресу, кашлю та блювання, що, за необхідності, може бути досягнуто медикаментозно.

Обов'язковим є контроль артеріального тиску (АТ), адже враховуючи гіпопітуїтаризм в першу післяопераційну добу спостерігається зниження АТ. У випадках часткового видалення колювання АТ у бік гіпертензії може стати причиною крововиливу у пухлину [3]. Хворим також проводився контроль рівня гіпофізарних гормонів для визначення тяжкості гіпопітуїтаризму та рівня електролітів у крові.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

5.1. Оцінка результатів хірургічного лікування ВАГ з поширенням у ШС

Тотального видалення досягнуто в 16 (32,7%) пацієнтів, субтотального – у 21 (42,9%), часткового – у 6 (12,2%). Протипоказання до видалення пухлини встановлено в 6 (12,2%) випадках (Рис. 5.1). Цим пацієнтам проведено розширену біопсію, у 4 встановлено лікворозшунтуючу систему.

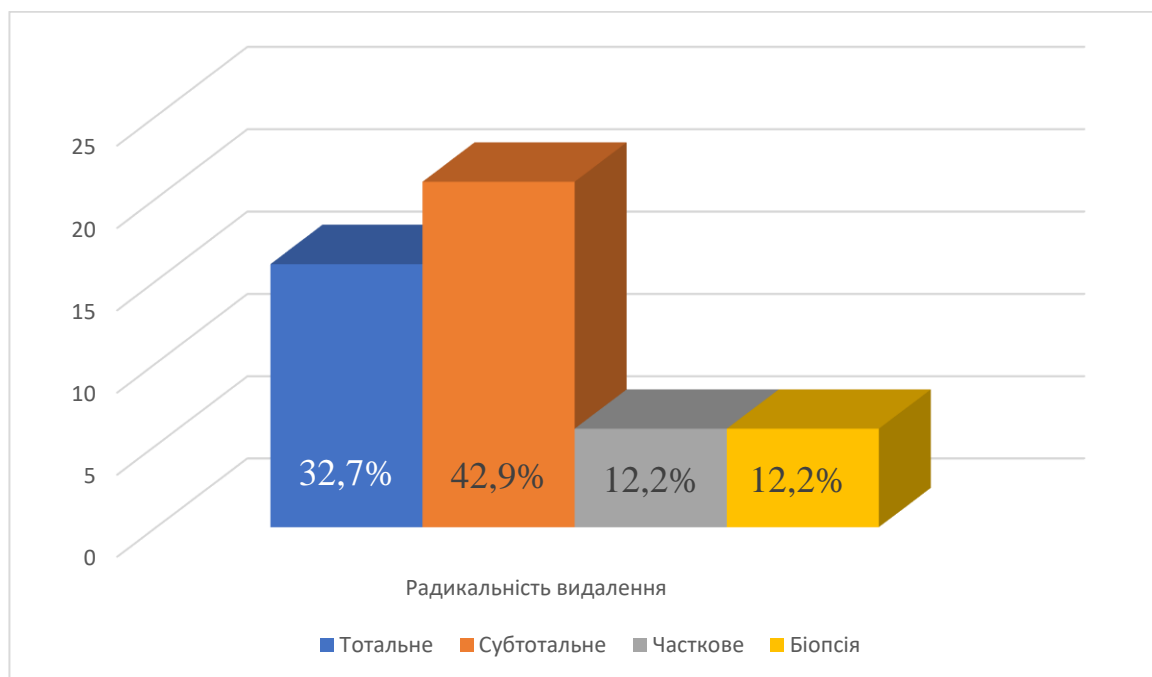


Рис.5.1. Розподіл хворих за радикальністю видалення

Середня тривалість операції становила ($227,9 \pm 74,9$) хв (від 30 до 480 хв).

Середня тривалість перебування в стаціонарі – ($14,9 \pm 4,6$) дня.

Нами проведено одно- та багатofакторний аналіз факторів, які впливали на тотальність видалення ВАГ – табл. 5.1. Статистично достовірними виявилися топографічний варіант та щільність пухлини.

Одно- та багатofакторний регресійний аналіз впливу різних факторів на тотальність видалення ВАГ

Фактор	Однофакторна регресія				Багатofакторна регресія			
	р	Exp(B)	ДІ 95%		р	Exp(B)	ДІ 95%	
			н	в			н	в
Топографія	,028	11,053	1,302	93,821	0,010	20,703	,870	492,571
Щільність пухлини	,017	2,062	1,451	75,621	0,012	25,806	0,981	256,441
Розміри	,145	1,028	,991	1,066	,319	,972	,918	1,028

5.2. Динаміка зорових функцій

Зорові розлади (зниження гостроти зору та/або дефекти поля зору) спостерігались у 45 (91,8%) хворих, у 4 (8,2%) хворих змін не виявлено. Тривалість зорових порушень становила від 4 місяців до 7 років, відмічено поступовий характер зниження зору. Відповідно до гормональної активності розрізняли гормонально-неактивні АГ – 44 (89,8%) хворих серед яких нуль клітинні – 9 (18,4%) хворих, гонадотрофні – 12 (24,5%), кортикотрофні – 15 (30,6%) хворих, соматотрофні – 8 (16,3%) хворих, лактотрофні – 1 (2,0%), тиреотрофні – 4 (8,2%).

Хворі були розподілені на 3 групи залежно від положення хіазми. Проведено однофакторний аналіз впливу положення хіазми на динаміку зорових порушень та співставлення показників між вищезазначеними групами. Проведено оцінку показників гостроти зору та середньої сумарної втрати світлочутливості у передопераційному та ранньому післяопераційному періодах (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники гостроти зору та середньої сумарної втрати світлочутливості (MD) в динаміці спостереження хворих з ВАГ з поширенням у шлуночкову систему

№ п/п	Група хворих (очі)	Гострота зору (M±m)		MD (M±m), дБ	
		До операції	Після операції	До операції	Після операції
1.	1 група, n=34	0,4±0,06	0,5±0,08	11,58±0,84	9,67±0,87
2.	2 група, n=28	0,35±0,07	0,36±0,07	16,33±0,97	13,52±0,71
3.	3 група, n=36	0,7±0,07	0,75±0,07	5,44±0,46	4,76±0,38
P ₁		p>0,05		p>0,05	
P ₂		p>0,05		p>0,05	
P ₃		p>0,05		p>0,05	
P ₁₋₂ до лікування		p>0,05		p<0,05	
P ₁₋₂ після лікування		p>0,05		p<0,05	
P ₁₋₃ до лікування		p<0,05		p<0,05	
P ₁₋₃ після лікування		p<0,05		p<0,05	
P ₂₋₃ до лікування		p<0,05		p<0,05	
P ₂₋₃ після лікування		p<0,05		p<0,05	

Примітка: P₁ – порівняння показників в середині групи 1 до та після лікування;

P₂ – порівняння показників в середині групи 2 до та після лікування;

P₃ – порівняння показників в середині групи 3 до та після лікування;

P₁₋₂ до лікування – порівняння показників між 1 та 2 групою до лікування;

P₁₋₂ після лікування – порівняння показників між 1 та 2 групою після лікування;

P₁₋₃ до лікування – порівняння показників між 1 та 3 групою до лікування;

P_{1-3} після лікування – порівняння показників між 1 та 3 групою після лікування;

P_{2-3} до лікування – порівняння показників між 2 та 3 групою до лікування;

P_{2-3} після лікування – порівняння показників між 2 та 3 групою після лікування.

До лікування гострота зору пацієнтів 1 групи (17 хворих, 34 ока) становила: 1,0 – 3 (8,8%) ока; 0,7-0,9 – 8 (23,5%) очей; 0,4-0,6 – 7 (20,6%) очей; 0,1-0,3 – 6 (17,7%) очей; <0,1 – 2 (5,9%) ока; сліпота – 8 (23,5%) очей. Дефекти поля зору спостерігались на 34 (100%) очах: темпоральна геміанопсія з центральною скотоною – 10 (29,4%) очей, темпоральна геміанопсія (повна, часткова) – 10 (29,4%) очей, залишкове поле зору в назальній половині – 7 (20,6%) очей, центральна скотома з темпоральним ухилом – 1 (2,9%) око, поле зору не визначалось – 6 (17,7%) очей. Легкий хіазмальний синдром – 1 (5,9%) хворий, помірний – 5 (29,4%) хворих, важкий – 11 (64,7%) хворих. Двобічну первинну низхідну атрофію зорових нервів (АЗН) виявлено у 16 хворих (94,1%), 32 ока. Повну АЗН виявлено на 8 очах, часткову – 26 очей.

Гострота зору пацієнтів 2 групи (14 хворих, 28 очей) становила: 1,0 – 5 (17,9%) очей; 0,7-0,9 – 2 (7,1%) ока; 0,4-0,6 – 2 (7,1%) ока; 0,1-0,3 – 10 (35,7%) очей; <0,1 – 3 (10,7%) ока; сліпота – 6 (21,5%) очей. Дефекти поля зору спостерігались на 26 (92,9%) очах: темпоральна геміанопсія з центральною скотоною – 9 (32,1%) очей, темпоральна геміанопсія (повна, часткова) – 7 (25,1%) очей, залишкове поле зору в назальній половині – 4 (14,3%) ока, центральна скотома з темпоральним ухилом – 2 (7,1%) ока, поле зору не визначалось – 4 (14,3%) ока. Легкий хіазмальний синдром не спостерігався, помірний – 6 (42,9%) хворих, важкий – 8 (57,1%) хворих. Первинну низхідну АЗН виявлено у 14 (100%) хворих: двобічна – 10 (71,4%) хворих, 20 очей; однобічна – 4 (28,6%) хворих, 8 очей. Повна АЗН виявлена на 5 очах, часткова – 23 ока.

3 групу склали 18 хворих (36 очей). Зниження гостроти зору та/або дефекти поля зору спостерігались у 14 хворих (28 ока), порушень зорових функцій не мали 4 хворих (8 очей). Гострота зору пацієнтів 3 групи (18 хворих, 36 очей) становила: 1,0 – 18 (50%) очей; 0,7-0,9 – 4 (11%) ока; 0,4-0,6 – 6 (16,7%) очей; 0,1-0,3 – 6 (16,7%) очей; <0,1 – 1 (2,8%) око; сліпота – 1 (2,8%) око. Дефекти поля зору спостерігались на 28 (77,8%) очах: гомонімна геміанопсія – 17 (47,1%) очей, темпоральна геміанопсія з центральною скотоною – 6 (16,7%) очей, темпоральна геміанопсія (повна, часткова) – 3 (8,3%) ока, залишкове поле зору в назальній половині – 1 (2,8%) око, поле зору не визначалось – 1 (2,8%) око. Легкий хіазмальний синдром – 1 (5,6%) хворий, помірний – 8 (44,4%) хворих, важкий – 5 (27,8%) хворих. Первинну низхідну АЗН виявлено у 12 (66,7%) хворих: двобічна – 11 (61,1%) хворих, 22 ока; однобічна – 1 (5,6%) хворий, 1 око. У всіх цих хворих (12 хворих, 23 ока) АЗН носила частковий характер. У 1 (2,8%) хворого (2 ока), на очному дні діагностовано ускладнені застійні диски зорових нервів.

Середні показники гостроти зору та середньої сумарної втрати світлової чутливості в динаміці спостереження представлені в таблиці 1. Виявлено вірогідну різницю середніх показників гостроти зору та середньої сумарної втрати світлочутливості групи 1 та групи 2 з групою 3 ($p>0,05$).

В результаті хірургічного лікування в усіх групах хворих спостерігалось покращення гостроти зору та поля зору, різниця статистично не значуща. В групі 1 гострота зору до лікування $0,4\pm 0,06$, після лікування $0,5\pm 0,08$ ($p>0,05$), в групі 2 до лікування $0,35\pm 0,07$, після лікування $0,36\pm 0,07$ ($p>0,05$), в групі 3 до лікування $0,7\pm 0,07$, після лікування $0,75\pm 0,07$ ($p>0,05$). Середня сумарна втрата чутливості в 1 групі: до лікування $11,58\pm 0,84$ дБ, після лікування $9,67\pm 0,87$ дБ ($p>0,05$); 2 група: до лікування $15,33\pm 0,97$ дБ, після лікування $13,52\pm 0,71$ дБ ($p>0,05$); 3 група $5,44\pm 0,46$ дБ та $4,76\pm 0,38$ дБ.

Таким чином, статистично доведено кращі результати при видаленні ВАГ з поширенням у ШС у групи пацієнтів з переднім та заднім положенням хіазми у порівнянні з центральним, а у порівнянні між групами з переднім і

заднім положенням зорового перехресту кращі результати були досягнуті у групі з переднім положенням. Такі результати ми можемо пояснити більшою ймовірністю збереження перфорант від гіпофізарної артерії, які кровопостачають зорові нерви, у той час як при задньому положенні при видаленні ВАГ з поширенням у ШС проводиться більше маніпуляцій на рівні зорових нервів.

В загальному покращення зорової функції відмічено у 33 (67,4%) пацієнтів, у 10 (20,4%) у ранньому післяопераційному періоді відмічалось погіршення зорової функції, однак через 6-8 місяців при контрольному огляді зміни зору були визначені як доопераційні у 6 (12,2%) пацієнтів, ще у 6 (12,2%) змін зору не було. Таким чином у групі без змін зору – 12 (24,4%) пацієнтів, а у групі з погіршенням – 4 (8,2%), що представлено на Рис. 5.2.

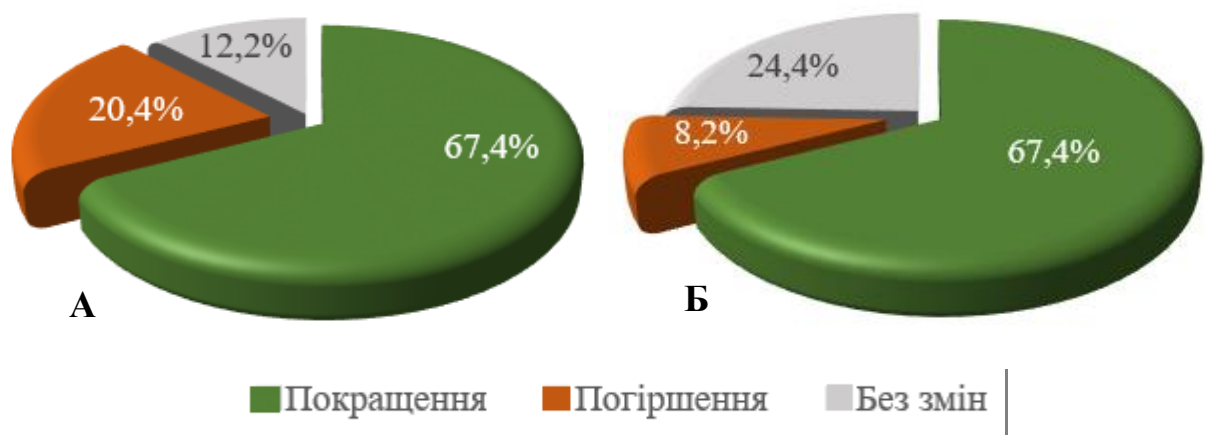


Рис. 5.2. Динаміка зорових порушень у ранньому (А) та віддаленому (Б) післяопераційному періодах.

5.3. Динаміка ендокринних функцій

У 17 (34,7%) пацієнтів гіпопітуїтаризм зберігався на доопераційному рівні, у 1 пацієнта внаслідок видалення пухлини у ранній післяопераційний період розвинувся гіпопітуїтаризм, ще в 1 – регресував.

Нецукровий діабет унаслідок видалення ВАГ, що поширювались у ШС, вперше діагностовано у післяопераційному періоді у 6 (12,2%) пацієнтів. Ми пов'язуємо появу нецукрового діабету із неможливістю диференціювання стебла гіпофіза та порушенням кровопостачання інфундибулярної ділянки після видалення пухлини та її капсули.

P. Stefanidis та співавт. (2022) провели системний огляд післяопераційних ускладнень при хірургії аденом гіпофіза та повідомили про 9,2% випадків гіпопітуїтаризму у вибірці із 110 хірургічних випадків ендоскопічного лікування ($p=0,009$). Уперше виявлено нецукровий діабет у 12,2% пацієнтів ($p=0,049$) [120].

5.4. Ускладнення хірургічного лікування

Розширені ендоскопічні ендоназальні доступи асоціюються з інтраопераційною назальною ліквореєю, адже такий доступ передбачає проникнення в супраселярну цистерну. У поєднанні з поширенням у ШС при тотальному та субтотальному видаленні в усіх випадках виникає високопотокова лікворея. При частковому видаленні чи біопсії у пацієнтів із гідроцефалією спостерігається підвищений внутрішньошлуночковий лікворний тиск. Для усунення гідроцефалії 33,3% (4 із 12) хворим установлювали лікворошунтуючу систему.

Інтраопераційна назальна лікворея в деяких випадках може призводити до накопичення повітря в порожнині черепа інтрадурально і, як наслідок, при створенні клапанного механізму або тривалому неконтрольованому післяопераційному дренажу ліквору крізь люмбальний дренаж у хворих може розвинутилася напружена пневмоцефалія в поєднанні з лікворною гіпотензією. У нашій серії це ускладнення не спостерігалось, але описано в літературі [26].

Маніпуляції на пухлині, особливо при її деваскуляризації, призводять до порушення мікроциркуляції. У випадках маніпуляцій із зоровими нервами та хіазмою в пацієнтів може виникати короточасне зниження гостроти зору. Коагуляція капсули пухлини або сліпі маніпуляції в ділянці стебла гіпофіза можуть спричинити нецукровий діабет [40, 83].

Через встановлення назальних турунд у носові ходи в ранній післяопераційний період виникає обтурація дихальних шляхів, що в поєднанні з набряком слизової оболонки посилює цефалгічний синдром, який здебільшого минає після їх видалення.

У післяопераційний період у 7 (14,3%) випадках виникла назальна лікворея. За даними В.Д. Thorp та співавт. (2014), у серії 152 випадків частота виникнення післяопераційної назальної ліквореї становила 3,3%, у пацієнтів із ВАГ цей показник був статистично значущо вищим, ніж у серії ендоскопічного ендоназального хірургічного лікування АГ ($p=0,024$) [125]. Шість із семи пацієнтів із післяопераційною назальною ліквореєю перебували на люмбальному дренажу до закриття лікворної фістули, з них у 5 люмбальний дренаж було встановлено на термін понад 7 днів, у 1 пацієнта дренаж видалено на 5-ту добу, ще 1 пацієнту виконано ревізію пластики дефекту.

Менінгіт розвинувся у 4 (8,1%) випадках, що статистично значущо частіше порівняно з частотою виникнення бактеріального менінгіту в когорті пацієнтів, яким проведено трансфеноїдальне видалення ($p<0,001$) [59]. У 3 (6,0%) випадках менінгіт поєднувався з назальною ліквореєю, в 1 пацієнта менінгіт виник без назальної ліквореї. Летальність становила 6,1% (3 пацієнтів із 49): 1 – через крововилив у шлуночки мозку, 1 – від гнійного менінгіту, 1 – від тромбоемболії легеневої артерії. Катамнестично встановлено про смерть 2 пацієнтів через 1 місяць після оперативного втручання. 1 пацієнт помер від тромбоемболії легеневої артерії, причина смерті другого пацієнта нам не відома, адже розтин не проводився.

При аналізі результатів виявлено високий відсоток тотально і субтотально видалених пухлин, у яких тотальність статистично достовірно залежить від щільності пухлини та інвазії у кавернозний синус. Не дивлячись на ефективність хірургічного видалення ризик післяопераційної назальної ліквореї залишається достатньо високим.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Проблема лікування аденом гіпофіза в світі досі не вирішена. При бурхливому розвитку ендоскопічної та малоінвазивної нейрохірургії, проблеми хірургічних ускладнень, рецидиву, непрогнозованої поведінки певної частини АГ, що сягають велетенських розмірів та безпосередньо загрожують життю пацієнта, є настільки ж актуальними, як і на початку вивчення цих пухлин.

Крім того, протягом останніх десятиріч, з широким поширенням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень, в світі значно розширено та переглянуто уявлення про біологічну природу аденом гіпофіза. Звичний для нас термін «аденома гіпофіза» використовується з 1932 року, коли вперше цей термін запропонував Кушинг [57]. Відтоді цю пухлину розглядали як доброякісну, хоча вона має кілька характеристик, які відрізняють її від звичайних доброякісних пухлин, включаючи схильність до крововиливів, некрозів, часте поширення в сусідні структури, подекуди невизначений прогноз для пацієнта та рідкісні метастази [30]. Пухлина експресує нейроендокринні білки, такі як синаптофізин, хромогранін А, CD56 і інсуліномоподібний білок 1, притаманні нейроендокринним пухлинам [17, 45].

Ще до 2004 року включно (III редакція класифікація пухлин WHO), аденоми гіпофіза визначали «доброякісними пухлинами, які ростуть з передньої частки гіпофіза», які відносили спочатку до пухлин ЦНС (за топічним принципом), а, згодом до пухлин ендокринної системи (за органоспецифічним принципом) [15]. Поодинокі ж випадки злоякісної форми пухлин аденогіпофіза сприймали як казуїстику [17]. Їх називали аденокарциномами, основною відмінністю яких вважали наявність метастазів (але не об'єктивних морфологічних відмінностей від класичних аденом гіпофіза) [15].

Однак, незважаючи на доброякісну природу аденом гіпофіза, біля 40% з них мають ознаки агресивної біологічної поведінки — рецидиви, інвазивний характер росту, резистентність до лікування [31]. Тобто, гістологічна класифікація за морфологічними властивостями пухлини (ВООЗ, 2004) не давала відповіді на питання щодо прогнозу перебігу захворювання, з огляду на неможливість в повному обсязі оцінити диференційованість та секреторну активність клітин пухлини.

Нові ж підходи до їх визначення, діагностики та класифікаційних принципів є революційними. Для нейроендокринних пухлин, експертною групою ВООЗ, запропоновано загальну систему класифікації, а не органоспецифічну класифікацію. Тому нині аденоми гіпофіза відносять до нейроендокринних пухлин, а не до аденом. Ще до виходу IV редакції класифікації пухлин, Міжнародний клуб патології гіпофіза запропонував змінити термінологію. Згодом, консенсусна пропозиція експертів ВООЗ була спрямована на уніфікацію підходу до типування нейроендокринних пухлин [75].

В продовження цих революційних змін, в V редакції Класифікації пухлин центральної нервової системи ВООЗ, опублікованій у 2021 році, «аденома гіпофіза» включена під ту саму позицію, що й «PitNET», і має відображатись як «аденома гіпофіза/PitNET». І якщо в IV виданні класифікації ВООЗ деякі пухлини гіпофіза, включаючи аденоми гіпофіза, перелічені лише в Класифікації ендокринних пухлин (Блакитна книга), то в V виданні вони включені як до Класифікації ендокринних і нейроендокринних пухлин, так і до Класифікації пухлин головного мозку [132, 133].

В світі, з 2022 року, фахівці вже переходять до широкого використання терміну «PitNET/аденома гіпофіза», та рекомендують використовувати «PitNET» замість «аденоми гіпофіза». Визначення пухлин наведено за типом, наприклад, «соматотрофна PitNET/аденома гіпофіза» описується як «високодиференційована гіпофізарна/нейроендокринна пухлина, що

складається з клітин аденогіпофіза лінії Pit1 із соматотрофною диференціацією». Тобто інтегральний діагноз аденоми гіпофіза тепер має включати: 1. Нейроендокринна пухлина гіпофіза; 2. Тип транскрипції (наприклад, Pit1) і назву клітини, з якої вона диференціювалася (наприклад, аденогіпофізарні клітини з соматотрофною диференціацією). Важливо також згадати, що в V редакції ступінь злоякісності для кодування Міжнародної класифікації хвороб (МКХ) переглянуто з «0» (для доброякісних пухлин) на «3» (для первинних злоякісних пухлин, а також для нейроендокринних пухлин в інших органах).

Матеріал даного дисертаційного дослідження охоплює період до 2017 р., тому в тексті, як власне і в первинній медичній документації використовувався термін «аденома гіпофіза». Крім цього, в Україні імплементації IV та V редакцій затверджених класифікацій ВООЗ не відбулося через загальну економічну відсталість та неможливість широкого застосування повноцінного молекулярного дослідження.

Тим не менш, наша робота виконувалась з урахуванням сучасних підходів до розуміння біології пухлин гіпофіза. Вперше в Україні, переважна більшість представлених випадків досліджена імуногістохімічно в рекомендованому обсязі з визначенням факторів транскрипції та відповідним класифікаційним розподілом згідно з вимогами 4-ї редакції класифікації ВООЗ. Більше того, одним із завдань дослідження є вивчення кореляції між найбільш небезпечним напрямком інвазії велетенських аденом гіпофіза (в шлуночкову систему) та морфологічними та імуногістохімічними характеристиками. Важливо, що при усвідомленні відсутності чіткого морфологічного розмежування доброякісних та злоякісних PitNet/аденом гіпофіза, наше дослідження сфокусовано на пошуку комплексу особливостей аденом гіпофіза з агресивною поведінкою (“Aggressive pituitary adenoma” – визначення, яке широко вживалось останні десятиріччя). Рекомендованим терміном в коментарях до редакції 2022 року є “High Risk Pituitary Tumor” –

пухлина гіпофіза з високими ризиками. Саме до такої групи ми відносимо досліджувану групу велетенських аденом гіпофіза з пріоритетним поширенням в шлуночкову систему, – за сукупністю клінічних, інструментальних та морфологічних особливостей.

Дана робота є логічним продовженням попередніх досліджень, що проводились в Україні та інституті нейрохірургії присвячених аденомам гіпофіза та хірургії ділянки III шлуночка – Пацка Я.В., Дюшеєва Б.Д., Возняка О.М., Вербової Л.М., Гука М.О, Майданника О.М. та інших. Так, ще в дисертаційній роботі Ярослава Пацка (1988) було піднято питання аденом гіпофіза зі значним екстраселярним поширенням, складності їх інвазивного поширення, високу летальність при їх хірургічному лікуванні. Більше того, для випадків одночасного супраселярного поширення до рівня міжшлуночкових отворів та ретроселярно в задню черепну ямку рекомендувалось виставляти протипоказання до видалення пухлини. Практично, всі дослідження по аденомах гіпофіза, зазначені вище, представляли доендоскопічний етап хірургії цих пухлин. В дисертаційній роботі Миколи Гука (2017 вперше в Україні проаналізовано результати ендоскопічних хірургічних втручань на аденомах гіпофіза, доведено ефективно розширення можливостей ендоназальної нейрохірургії, зокрема щодо ВАГ та хірургії III шлуночка [1-11].

Відповідно до сучасних трендів в нейрохірургії, ми розглядали ВАГ з поширенням у шлуночкову систему (ШС) як особливу підгрупу нейроендокринних пухлин, які ростуть з передньої частки гіпофіза і досягають розмірів у 4 см та більше, мають специфічні прояви інвазивного поширення у порожнину III шлуночка та/або у передні роги бічних шлуночків і викликають специфічні клінічні, неврологічні, зорові та ендокринні порушення.

Загалом, у структурі аденом гіпофіза за матеріалами Інституту нейрохірургії ВАГ з поширенням в ШС склали 3,7% серед усіх пролікованих АГ в послідовній невибірковій серії 1339 хірургічних випадків з 2016 по 2021

рік. Цікаво, що загалом під визначення «ВАГ» за цей період увійшло 113 випадків, тобто 43,4% серед всіх ВАГ мали інвазивне поширення до шлуночкової системи і за цією ознакою визначались як «пухлини гіпофіза високого ризику» і склали групу дослідження. Слід зазначити, з переходом до виключно ендоскопічної ендоназальної нейрохірургії, який відбувся в Інституті в 2012-2014рр., ми вирішили не включати 1 випадок транскраніального видалення ВАГ та 1 випадок з протипоказами до хірургічного лікування за цей час з декількох причин. Головним є те, що група дослідження є виключно ендоскопічною ендоназальною, вибіркою з більше тисячі випадків АГ пролікованих хірургічно в одній установі, а ендоскопічний доступ для видалення АГ розглядався як метод вибору.

Обґрунтуванню універсальності ендоназального розширеного доступу, як безпечного та ефективного для ВАГ із поширенням в ШС, і присвячене дане дослідження. При цьому, така велика хірургічна серія відносно рідкісних топографічних варіантів АГ, є унікальною і для світової літератури і могла бути представлена лише в умовах провідного нейрохірургічного центру, із застосуванням всього спектру сучасних діагностичних методів та всіх модальностей лікування, дотримання принципів мультидисциплінарності. Отримані результати хірургічного лікування не є ідеальними, але є принципово кращими за такі, що представлені в дослідженнях попередніх років. Проаналізувавши ускладнення та летальні випадки, розроблено шляхи та заходи щодо покращення результатів лікування в рамках прогресу ендоскопічної ендоназальної методики, що продовжується в Україні і світі.

Ми виявили, що ВАГ з поширенням у ШС діагностуються переважно на стадії офтальмологічних та неврологічних проявів. Положення хіазми відносно ТС, а саме переднє (36,7%) та заднє (34,7%), є основною передумовою напрямку росту супраселярної частини АГ до велетенських розмірів без виразних зорових розладів. 4/35 (11,4%) пацієнти взагалі не мали зорових розладів та відносились до цих анатомічних груп.

Рання діагностика шляхом виявлення ознак гіперсекреції гіпофізарних гормонів практично неможлива, оскільки майже 90% досліджуваних випадків – це клінічно гормонально-неактивні аденоми гіпофіза (ГНАГ), а гіпопітуїтаризм при ВАГ є наслідком тривалої компресії та ішемізації залишків аденогіпофіза, що розвивається вже на пізніх стадіях захворювання і був відмічений у 34,7% випадків. Втім, серед ВАГ із поширенням у ШС при значному супраселлярному, частіше ретрохіазмальному поширенні, компресії стебла гіпофіза та об'ємному впливі на діенцефальну ділянку мозку, у частини спостережень (2%) виявлена гіперпролактинемія. Це є проявом феномену «пересіченої ніжки гіпофіза», який також спостерігається при інших пухлинах цієї анатомічної зони. Помірну гіперпролактинемію (30-115 нг/мл) дійсно виявляли раніше інших гормональних та неврологічних порушень. Також виявлені і інші аналогії клінічного перебігу з краніофарингіомами, а саме наявність діенцефального набряку на T2-зважених МРТ, який корелював з електролітними порушеннями в післяопераційному періоді.

В нашому дослідженні, діагностика ВАГ з поширенням в ШС була ускладненою, 55,1% випадків діагностовані із запізненням, тобто на етапі розвитку ліквородинамічних порушень. Інструментальна діагностика ВАГ з поширенням у ШС базується на оцінці стандартних зважених послідовностей МРТ, МРТ з контрастуванням (виконано у 100% випадків). При наявності гідроцефалії та інсультоподібному перебігу захворювання проводили МСКТ ГМ. Більшість ВАГ в нашому дослідженні (89,8%) – ізоінтенсивні та помірно гіперінтенсивні гомогенні новоутвори на нативних МРТ. На контрастних послідовностях – переважно однорідно та інтенсивно накопичували парамагнетик. 16,3% ВАГ мали неоднорідну структуру, переважно за рахунок апоплектичних змін, крововиливів та кістоутворення. Повністю кістозних АГ не було. Виявлено, що наявність діенцефального набряку по T2Wі у 10,2% випадків, всі ці пацієнти (5) мали електролітні порушення в післяопераційному періоді у вигляді гіпернатремії.

Показаннями до хірургічного лікування ми вважаємо зорові, неврологічні та ендокринні порушення, гідроцефалія. Загальноонкологічні показання були виставлені лише у 2 пацієнтів, у яких не було клінічних проявів захворювання крім неспецифічного головного болю, що мивідносили до неврологічної стадії розвитку ВАГ. Випадково діагностованих пухлин (інциденталом) в нашому дослідженні не було. Пролактиноми (з пролактином сироватки більше 250 нг\мл) згідно до міжнародних протоколів не розглядались як хірургічна патологія і за обов'язкової умови проведення мультидисциплінарного консилиуму отримували консервативне лікування незалежно від виразності зорових та неврологічних порушень. Тому, в досліджуваній групі не було пролактином, крім 1 випадку гіпофізарної апоплексії за геморагічним типом.

Для видалення ВАГ із поширенням у ШС ми застосовували ендоскопічний ендоназальний транстуберкулярний/транспланарний доступ, що і було основним критерієм включення. Планування втручання проводили на основі комплексної оцінки МРТ та МСКТ, створення віртуальної моделі пухлини шляхом накладання КТ і МРТ в програмах 3D-slicer, на планувальних станціях BrainLab та Medtronic. Це дозволяло індивідуалізувати варіант виконання ендоскопічного доступу, оптимізувати розміри та конфігурацію кісткового трепанаційного вікна в основі черепа, а також визначити до операції площу дефекту ТМО, спланувати тип пластики та розмір назосептального клаптя. Це давало змогу мінімізувати об'єм синоназальної деструкції внаслідок доступу, але в усіх випадках розширений ендоскопічний трансназальний доступ не можна було вважати мінімально інвазивним. В усіх випадках повторних втручань та у третини первинних випадків, передопераційне планування включало ендоскопічну риноскопію.

Розширені ендоскопічні втручання з приводу ВАГ з поширенням в ШС мали наступні специфічні етапи операції:

- назальний (з формуванням назосептального клаптя та створенням бінострального коридору для повноцінної роботи 2-х хірургів в 4 руки);
- сфеноїдальний з формуванням кісткового вікна в турецькому сидлі та пагорбку\площадці;
- інтрадуральний етап;
- екстракапсулярний – інтравентрикулярний;
- етап пластики дефекту основи черепа.

Результати дослідження доводять, що при відповідній техніко-інструментальній підготовці доступ є адекватним для видалення пухлини в усіх випадках, без урахування особливостей щільності пухлини, виявлених інтраопераційно. Використання кутової (30° та 45°) оптики дозволяло збільшити огляд та тотальність видалення. Застосування ангульованого інструментарію та техніка «двох аспіраторів» сприяли збільшенню радикальності видалення та допомагали уникнути сліпих рухів кюреткою в порожнині шлуночка. УЗ-аспіраторів, які б відповідали потребам інтравентрикулярної хірургії через ендоназальний доступ, на даний момент не існує. Тому, саме щільність АГ та ступінь її інвазії в критичні структури III шлуночка є основними факторами обмеження радикального видалення АГ. Кількість радикальних операцій в даному дослідженні виявилась високою – 75,6% (тотальне та субтотальне ендокансулярне видалення ВАГ).

Вищою була радикальність первинних операцій. Серед пацієнтів з продовженим ростом ВАГ із поширенням у ШС щільність пухлини складала 4-5 балів (6/12) та 3 бали (6/12) (за класифікацією MJ Rutkowski). Цей показник прямо впливав на радикальність видалення. Тотального та субтотального (ендокансулярного) видалення досягнуто у 7/12 та часткового видалення або біопсії у 5/12 випадках. Варто відмітити, що у цій групі пацієнтів у 10/12 випадків клінічні прояви захворювання проявлялись протягом більше 3х років.

В більшості випадків оклюзійної гідроцефалії (10,2%) досягнуто її вирішення без додаткових лікворошунтуючих втручань.

Доступ-асоційованих післяопераційних ускладнень зафіксовано не було. Геморагічне післяопераційне ускладнення було у 1 пацієнта, у вигляді тампонади шлуночкової системи.

Всім хворим встановлювали люмбальний дренаж на операції з метою контролю внутрішньочерепного тиску та залишали його після операції на 3-4 доби для профілактики назальної ліквореї у пацієнтів з факторами ризику підвищеного ВЧД. Зовнішній вентрикулярний дренаж встановлювали в 2 випадках асиметричної гідроцефалії в тому ж наркозі при невпевненості у ефективному розблокуванні міжшлуночкового отвору після видалення пухлини. МКСТ ГМ проводили в таких випадках одразу після операції.

Всім хворим проводили багатошарову пластику операційного дефекту з використанням аутологічних (жир, широка фасція стегна) та штучних матеріалів. Зовнішнім, останнім шаром пластики завжди був назосептальний клапоть, сформований на назальному етапі втручання.

Ендоскопічне хірургічне лікування ВАГ з поширенням у ШС має значні ризики післяопераційних ускладнень, серед яких: післяопераційна назальна лікворея (7/49, 14,3%), менінгіт (4/49, 8,1%), крововилив у шлуночкову систему (1/49, 2,0%), нецукровий діабет (6/49, 12,2%), електролітні порушення (5/49, 10,2%). Летальність склала 3/49 (6,1%) випадків. Аналіз летальності та ускладнень даної серії ендоскопічних втручань при ВАГ з поширенням в ШС показав, що найбільшою проблемою залишається надійність закриття високопотокової ліквореї, профілактика післяопераційної назальної ліквореї та, як наслідок, пневмоцефалії та менінгіту. Протоколи антибіотикопрофілактики були модифіковані з урахуванням інтраопераційного відкриття шлуночків мозку, ризиків нозокоміальної інфекції при тривалому застосуванні люмбального дренажа чи тривалому перебуванні пацієнта у відділенні інтенсивної терапії при необхідності корекції електролітних порушень.

Основними чинниками ускладнень ендоназального хірургічного лікування, крім велетенських розмірів та поширення в III шлуночок, статистично значущими виявились такі: часткове видалення (за рахунок підвищеної щільності пухлини), широке відкриття III шлуночка або передніх рогів бічних шлуночків (високопотокова лікворея), змінена анатомія (складне диференціювання структур гіпофіза, стебла, інфундибулярної ділянки III шлуночка), дієнцефальний набряк за даними МРТ.

Ключовим в нашому дослідженні є пошук ознак інвазивного росту пухлини, її вихід за межу стромально-арахноїдальної капсули, характер поширення в шлуночкову систему ГМ чи субependимарно. Всі випадки верифіковані гістологічно. Згідно до вимог класифікації пухлин ВООЗ, проведені імуногістохімічні дослідження тканини видалених PitNet/аденом гіпофіза на імунореактивність до гіпофізарних гормонів та фактори транскрипції. Розподіл випадків наступний: кортикотрофні – 15/49 (30,6%), гонадотрофні – 12/49 (24,5%), нуль клітинні – 9/49 (18,4%), соматотрофні – 8/49 (16,3%), тиреотрофні – 4/49 (8,2%), лактотрофні – 1/49 (2,0%).

Серед морфологічних особливостей ВАГ з поширенням в ШС виявлено значний відсоток нуль клітинних АГ (18,4%) у порівнянні з даними літератури (1-1,5%) для всіх АГ та невибіркової послідовної серії хворих з макро- та велетенськими АГ пролікованих в ДУ ІНХ в 2022р. (12,8%), а також висока частота кортикотропних АГ (30,6%). Обидві відмінності є статистично значущими. Ми вважаємо це характерною ознакою досліджуваної групи АГ, складовою механізму інвазивного поширення. Саме нуль клітинні АГ є за своєю біологічною сутністю найменш диференційованими, а німі (тобто без клініко-лабораторних ознак гіперкортицизму) кортикотропні АГ, яких в нашому дослідженні 30%, мають за даними літератури найбільшу схильність до агресивної поведінки та рецидивування.

Таким чином, група ВАГ з поширенням до ШС, є особливою групою пухлин гіпофіза не тільки за розмірами та топографією поширення, а за

біологічним профілем пухлини, які потребують подальших досліджень. ВАГ з поширенням у ШС є поліморфними за клітинним походженням, але даним дослідженням встановлено, що в цій групі переважають пухлини, які мають доведені патерни інвазивного росту та агресивної поведінки.

Розширення можливостей ендоскопічної нейрохірургії в світі призвело до абсолютного переважання ендоназальних доступів над транскраніальними. В даному дослідженні запропоновано і застосовано ендоскопічний трансназальний розширений транстуберкулярний/транспланарний доступ в якості методу вибору хірургічного лікування цих пухлин. Такий підхід надав можливість мінімізувати кількість протипоказань до видалення ВАГ (що було усталеною практикою в доендоскопічний період) та уникати транскраніальних, двоетапних та лікворошунтуючих операцій.

Незважаючи на доведену цим дослідженням ефективність ендоназальних втручань щодо радикальності видалення ВАГ, хірургія пухлин, що поширюються в ШС плуночок продовжує нести в собі певні загрози тяжких післяопераційних ускладнень та летальності. Шляхами покращення результатів лікування є комплекс заходів попередження назальної ліквореї та гнійно-септичних ускладнень, комплексний мультидисциплінарний підхід до виявлення ризиків розвитку електролітних та гормональних порушень, їх вчасна та хірургічна корекція.

Потребують подальшого вивчення і віддаленні результати хірургічного лікування, рецидивування ВАГ з поширенням в ШС залежно від імуногістохімічного варіанту PitNet/аденоми гіпофіза.

ВИСНОВКИ

1. Велетенські аденоми гіпофіза (ВАГ) з поширенням у шлуночкову систему (ШС) – це особлива підгрупа нейроендокринних пухлин, що ростуть з передньої частки гіпофіза і досягають розмірів у 4см та більше, мають специфічні прояви інвазивного росту у порожнину III шлуночка або у передні роги бічних шлуночків і викликають специфічні клінічні, зорові та ендокринні порушення. Загалом, у структурі аденом гіпофіза (АГ) ВАГ з поширенням в ШС складають 3,7% (49/1339) серед усіх пролікованих АГ в послідовній невідбірковій серії 1339 хірургічних випадків з 2016 по 2021 рік та 43,4% серед 113 випадків ВАГ.

2. Особливістю клінічного перебігу ВАГ з поширенням у ШС є їх пізніє виявлення на стадії офтальмологічних та неврологічних проявів (3 та 4 стадії розвитку АГ) серед ВАГ із поширенням у ШС. При значному супраселлярному поширенні та компресії стебла гіпофіза, а також об'ємному впливі на діенцефальну область, у частини пацієнтів розвивались гіпопітуїтарні порушення (17/49, 34,7%), гіперпролактинемія (як наслідок «пересіченої ніжки гіпофіза»).

3. Діагностика ВАГ з поширенням в ШС на даний момент є ускладненою за рахунок переважної більшості 44/49(89,8%) гормонально неактивних аденом гіпофіза (ГНАГ), а значна кількість випадків 27/49 (55,1%) діагностовані із запізненням, на етапі гідроцефальних порушень та одnobічної чи двобічної оклюзії отворів Монро.

4. Інструментальна діагностика ВАГ з поширенням у ШС базується на оцінці стандартних зважених послідовностей МРТ, МРТ з контрастуванням (виконано у 100% випадків). При наявності гідроцефалії та інсультподібному перебігу захворювання проводили МСКТ ГМ. Виявлено, що наявність діенцефального набряку по T2Wі (5/49, 10,2%) корелювала з електролітними порушеннями в післяопераційному періоді.

5. У хірургічному лікуванні ВАГ із поширенням у ШС ми використовували ендоскопічний ендоназальний

транстуберкулярний/транспланарний доступ. Такий підхід надав можливість мінімізувати кількість протипоказів до видалення пухлини та уникати лікворошунтуючих операцій та усуває необхідність проведення додаткового транскраніального підходу для видалення супраселярної частини АГ. Кількість радикальних (тотальне та субтотальне ендоканселярне видалення) операцій в даному дослідженні – 37/49 (75,6%).

6. При імуногістохімічному дослідженні встановлено такий розподіл випадків: нуль клітинні – 9/49 (18,4%), гонадотрофні – 12/49 (24,5%), лактотрофні – 1/49 (2,0%), соматотрофні – 8/49 (16,3%), кортикотрофні – 15/49 (30,6%), тиреотрофні – 4/49 (8,2%). Серед морфологічних особливостей ВАГ з поширенням в ШС відмічено високу поширеність ГНАГ і високий відсоток нуль клітинних АГ (18,4%) у порівнянні з даними літератури (до 1%) та 94 випадками невибіркової послідовної серії хворих пролікованих в ДУ ІНХ з 01.01.22р. (12/94 12,8%). Це слід вважати характерною ознакою досліджуваної групи АГ, складовою їхнього інвазивного росту.

7. Положення хіазми, а саме переднє (18/49, 36,7%) та заднє (17/49, 34,7%), є основною передумовою напрямку росту супраселярної частини ВАГ та прямо корелює з пізніми проявами офтальмологічних порушень та їх меншою виразністю, 4/35 (11,4%) взагалі не мали зорових розладів та відносились до цих анатомічних груп.

8. Ендоскопічне хірургічне лікування ВАГ з поширенням у ШС асоційовані зі значними ризиками післяопераційних ускладнень, серед яких: післяопераційна назальна лікворея (7/49, 14,3%), менінгіт (4/49, 8,1%), крововилив у шлуночкову систему (1/49, 2,0%), нецукровий діабет (6/49, 12,2%). Летальність склала 3/49 (6,1%) випадків. Основними чинниками ускладнень ендоназального хірургічного лікування були визначені: часткове видалення (за рахунок підвищеної щільності), широке відкриття III шлуночка або передніх рогів бічних шлуночків (високопотокова лікворея), змінена анатомія (складне диференціювання структур гіпофіза).

9. Серед пацієнтів з продовженим ростом ВАГ із поширенням у ШС щільність пухлини складала 4-5 балів (6/12) та 3 бали (6/12). Цей показник прямо впливав на радикальність видалення. Тотального та субтотального (ендокапсулярного) видалення було досягнуто у 7/12 та часткового видалення або біопсії у 5/12 випадках. Варто відмітити, що у цій групі пацієнтів у 10/12 випадків клінічні прояви захворювання проявлялись протягом більше 3х років.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ми рекомендуємо розглядати ВАГ з поширенням у ШС як особливу складну форму інвазивних ВАГ, які потребують лікування у високоспеціалізованих нейрохірургічних центрах з можливістю забезпечення мультидисциплінарного підходу із залученням офтальмолога, ендокринолога, нейрохірурга, невролога, радіолога та патолога. Застосування всіх сучасних модальностей лікування цих пухлин, ефективної корекції гормональних та електролітних порушень.

2. Ендоскопічний ендоназальний транстуберкулярний/транспланарний доступ є доступом вибору для ВАГ із поширенням у ШС через його доведену безпечність, ефективність щодо радикальності видалення та можливості уникати транскраніальних, двохетапних та лікворошунтуючих операцій. Необхідно проводити індивідуалізоване планування доступу, Використання кутової оптики дозволяє збільшити огляд та тотальність видалення. Використання зігнутого інструментарію та техніка «двох аспіраторів» сприяє збільшенню радикальності видалення.

3. Всім хворим необхідно встановлювати люмбальний дренаж на доопераційному етапі з метою контролю внутрішньочерепного тиску та післяопераційної назальної ліквореї, зовнішнього вентрикулярного дренажа у випадках асиметричної гідроцефалії.

4. Всім хворим слід проводити багатошарову пластику дефекту турецького сідла (ТС) з використанням аутологічних та штучних матеріалів з метою усунення післяопераційної назальної ліквореї та, як наслідок, напруженої пневмоцефалії та менінгіту.

5. Морфологічна діагностика має включати проведення імуногістохімічного дослідження з визначенням факторів транскрипції за вимогою класифікації ВООЗ від 2017 року.

6. Ми рекомендуємо використовувати нашу класифікацію. Це допомагає об'єктивізувати ризики назальної ліквореї.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вербова Л. М. Діагностика та хірургічне лікування пухлин ділянки III шлуночка головного мозку : Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Л. М. Вербова; АМН України. Ін-т нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова. - К., 1999. - 32 с. - укр.
2. Возняк О. М. Результати мікрохірургічного лікування велетенських аденом гіпофіза з застосуванням ендоскопічної асистенції / О. М. Возняк, О. В. Майданник // Клініч. хірургія. - 2013. - № 12. - С. 55-57. - Бібліогр.: 7 назв. - укр.
3. Гук М.О. Аденоми гіпофіза з інсультоподібним перебігом: діагностика та хірургічне лікування: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.05 / М.О. Гук ; АМН України. Держ. установа "Ін-т нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова". — К., 2008. — 20 с. — укр.
4. Гук М.О. Діагностика та комплексне лікування гормонально-неактивних аденом гіпофіза [дисертація]. Київ (Україна): Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України; 2016.
5. Гук М.О. Особливості ранньої діагностики малосимптомних неактивних аденом гіпофіза. Українська Інтервенційна Нейрорадіологія та Хірургія. 2015;№1(11):90-95.
6. Дюшеев Б. Д. Кистозные аденомы гипофиза (особенности клиники, диагностики и хирургической тактики: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Б. Д. Дюшеев. — К., 1992. — 29 с.
7. Майданник О.В. Хірургічне лікування велетенських аденом гіпофіза [дисертація]. Київ (Україна): Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2015.

8. Пацко Я. В. Аденомы гипофиза с инвазивным ростом / Я. В. Пацко, М. И. Шамаев, И. Г. Рашеева // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 16—18.
9. Пацко Я. В. Аденомы гипофиза с обширным экстраселлярным распространением: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора. мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / Я. В. Пацко. — К., 1987. — 40 с.
10. Пацко Я. В. Вростание аденом гипофиза в пещеристые пазухи (клинико–анатомическое исследование) / Я. В. Пацко, С. А. Ромоданов, И. Г. Рашеева // Журн. «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. — 1979. — № 6. — С. 50—57.
11. Пацко Я. В. Трансфеноидальные операции при аденомах гипофиза с обширным экстраселлярным распространением / Я. В. Пацко, А. Н. Гук, Н. В. Плавский // Нейрохирургия: республ. межвед. сб. — К.: Здоров'я, 1986. — Вып. 20. — С. 22—25.
12. Abbott R. History of neuroendoscopy. *Neurosurg Clin N Am.* 2004;15(1):1-7. doi:10.1016/S1042-3680(03)00065-2
13. Abhinav K, Tyler M, Dale OT, Mohyeldin A, Fernandez-Miranda JC, Katznelson L. Managing complications of endoscopic transsphenoidal surgery in pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;0(0). doi:10.1080/17446651.2020.1800452
14. Alleyne CH Jr, Barrow DL, Oyesiku NM. Combined transsphenoidal and pterional craniotomy approach to giant pituitary tumors. *Surg Neurol* 2002;57:380–90
15. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:C5-C8.

16. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (pitnet): An international pituitary pathology club proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):C5-C8. doi:10.1530/ERC-17-0004
17. Asa SL, Mete O, Cusimano MD, McCutcheon IE, Perry A, Yamada S, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol*. 2021;34:1634–50.
18. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. doi:10.1007/s12022-022-09703-7
19. Barkhoudarian G, Kelly DF. Complications with transsphenoidal surgery: a review. In: Laws J Edward R, Cohen-Gadol AA, Schwartz TH, Sheehan JP, eds. *Transsphenoidal Surgery: Complication Avoidance and Management Techniques*. Cham: Springer International Publishing; 2017:315-343.
20. Barrow DL, Tindall GT, Tindall SC. Combined simultaneous transsphenoidal transcranial operative approach to selected sellar tumors. *Perspect NeurolSurg* 1992;3:49
21. Berkmann S, Lattmann J, Schuetz P, et al. The Shape grading system: a classification for growth patterns of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(11):3181-3189. doi:10.1007/s00701-021-04912-1
22. Cappabianca P, Alfieri A, Thermes S, Buonamassa S, de Divitiis E. Instruments for endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 1999;45(2):392-396. doi:10.1097/00006123-199908000-00041
23. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O, de Angelis M, Chiaramonte C, Solari D. Endoscopic endonasal extended approaches for the management of large pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2015;26:323-331.

24. Cappabianca P. Endoscopic pituitary surgery / P. Cappabianca, L. M. Cavallo, O. de Divitiis [et al.] // Pituitary. — 2008. — Vol. 11, N 4. — P. 385—390.
25. Cattin F. MRI Technique and Radiological Anatomy of the Pituitary Gland.; 2016. doi:10.1007/978-3-319-29043-0_1
26. Center T tech university health S, Attaya EN, Lado-Abeal J, Rivas AM. Pneumocephalus as a Complication of Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma: A Case Report. Cureus. 2018;10(8):8-11. doi:10.7759/cureus.3104
27. Chibbaro S, Signorelli F, Milani D, et al. Primary endoscopic endonasal management of giant pituitary adenomas: Outcome and pitfalls from a large prospective multicenter experience. Cancers (Basel). 2021;13(14). doi:10.3390/CANCERS13143603
28. Chin BM, Orlandi RR, Wiggins RH. Evaluation of the Sellar and Parasellar Regions. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2012;20(3):515-543. doi:10.1016/j.mric.2012.05.007
29. Chin SO. Epidemiology of functioning pituitary adenomas. Endocrinol Metab. 2020;35(2):237-242. doi:10.3803/EnM.2020.35.2.237
30. D. Maiter, E. Delgrange, Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. Eur. J. Endocrinol. 170, R213–R227 (2014)
31. Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020;49:347–55.
32. Danesh-Meyer H V. 11 - Neuro-ophthalmology of brain tumors. In: Kaye AH, Laws ER, eds. Brain Tumors (Third Edition). Third Edit. W.B. Saunders; 2012:214-236. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06967-3.00011-9
33. Daniel R, Souza MR De, Pipek LZ, et al. External validation of the Glasgow coma scale-pupils in low- to middle-income country patients with

traumatic brain injury: Could “ motor score-pupil ” have higher prognostic value ?
Surg Neurol Int. 2022;13(510):1-6. doi:10.25259/SNI

34. Day JD. Surgical approaches to suprasellar and parasellar tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2003;14(1):109-122. doi:10.1016/S1042-3680(02)00071-2

35. De Paiva Neto MA, Vandergrift A, Fatemi N, et al. Endonasal transsphenoidal surgery and multimodality treatment for giant pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):512-519. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03665.x

36. Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA, Han J, Laws ER. Brief history of endoscopic transsphenoidal surgery--from Philipp Bozzini to the First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery. *Neurosurg Focus.* 2005;19(6):1-6. doi:10.3171/foc.2005.19.6.4

37. Dolenc VV, Skrap M, Sustersic J, Skrbec M, Morina A. A transcavernous-transsellar approach to the basilar tip aneurysms. *Br J Neurosurg* 1987;1:251-9

38. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2473-2489. doi:10.1210/jc.2018-00688

39. Edal AL, Skjöldt K, Nepper-Rasmussen HJ. SIPAP: A new MR classification for pituitary adenomas. *Acta radiol.* 1997;38(1):30-36. doi:10.1080/02841859709171238

40. Elshazly K, Kshetry VR, Farrell CJ, Nyquist G, Rosen M, Evans JJ. Clinical outcomes after endoscopic endonasal resection of giant pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2018;114:e447-e456.

41. Esposito F, Dusick JR, Fatemi N, Kelly DF. Graded repair of cranial base defects and cerebrospinal fluid leaks in transsphenoidal surgery. *Neurosurgery.* 2007;60(4 SUPPL. 2):295-304. doi:10.1227/01.NEU.0000255354.64077.66

42. Ezzat S, Asa SL. The molecular pathogenetic role of cell adhesion in endocrine neoplasia. *J Clin Pathol.* 2005;58(11):1121-1125. doi:10.1136/jcp.2004.024521
43. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1-13. doi:10.1007/s11102-020-01091-7
44. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):894-904. doi:10.1210/jc.2010-1048
45. Fujino K, Yasufuku K, Kudoh S, Motooka Y, Sato Y, Wakimoto J, et al. INSM1 is the best marker for the diagnosis of neuroendocrine tumors: comparison with CGA, SYP and CD56. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10:5393–405.
46. G. Jefferson, Extrasellar extensions of pituitary adenomas: (section of neurology). *Proc. R. Soc. Med.* 33, 433–458 (1940)
47. Goel A, Nadkarni T, Muzumdar D, Desai K, Phalke U, Sharma P. Giant pituitary tumors: a study based on surgical treatment of 118 cases. *Surg Neurol.* 2004;61:436-445.
48. Goel A, Nadkarni T. Surgical management of giant pituitary tumors? A review of 30 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138:1042-1049.
49. Goel A. Challenge of giant pituitary tumors. *World Neurosurg.* 2014;82:e121-e124.
50. Grant JA. Victor Darwin Lespinasse: a biographical sketch. *Neurosurgery.* 1996;39(6):1232-1233. doi:10.1097/00006123-199612000-00030
51. Griessenauer CJ, Raborn J, Mortazavi MM, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. Relationship between the pituitary stalk angle in prefixed, normal, and

postfixed optic chiasmata: an anatomic study with microsurgical application. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156:147–51. doi: 10.1007/s00701-013-1944-1

52. Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *Adv Neurol*. 1976;15:261-73. PMID: 945663.

53. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine*. 2018;61(3):407-421. doi:10.1007/s12020-018-1645-x

54. Jamaluddin MA, Patel BK, George T, et al. Endoscopic Endonasal Approach for Giant Pituitary Adenoma Occupying the Entire Third Ventricle: Surgical Results and a Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2021;154:e254-e263. doi:10.1016/j.wneu.2021.07.022

55. Jane JA, Han J, Prevedello DM, Jagannathan J, Dumont AS, Laws ER. Perspectives on endoscopic transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2005;19: 1-10.

56. Jane JA, Thapar K, Kaptain GJ, Laws ER. Transsphenoidal transtuberculum sellae approach for suprasellar and midline anterior cranial fossa tumors. *Oper Tech Neurosurg*. 2002;5:226-230.

57. Jane JA, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER. Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery*. 2002;51:435-444.

58. Jho HD, Carrau RL, Ko Y, Daly MA. Endoscopic pituitary surgery: an early experience. *Surg Neurol*. 1997;47(3):213-223. doi:10.1016/s0090-3019(96)00452-1

59. Jin Y, Liu X, Gao L, Guo X, Wang Q, Bao X, Deng K, Yao Y, Feng M, Lian W, Wang R, Yang Q, Wang Y, Xing B. Risk Factors and Microbiology of Meningitis and/or Bacteremia After Transsphenoidal Surgery for Pituitary

Adenoma. World Neurosurg. 2018 Feb;110:e851-e863. doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.125

60. Joshi SM, Chopra IS, Powell M. Hydrocephalus caused by giant pituitary tumors: case series and guidelines for management. Br J Neurosurg. 2009; 23:30-32.

61. Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: Institutional experience and predictors of extent of resection - Clinical article. J Neurosurg. 2014;121(1):75-83. doi:10.3171/2014.3.JNS131679

62. Kaptain GJ, Vincent DA, Sheehan JP, Laws ER. Transsphenoidal approaches for the extracapsular resection of midline suprasellar and anterior cranial base lesions. Neurosurgery. 2001;49:94-101.

63. Kobayashi T, Nakane T, Kageyama N. Combined transsphenoidal and intracranial surgery for craniopharyngioma. Prog Exp Tumor Res 1987;30:341.

64. Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic skull base surgery: A comprehensive comparison with open transcranial approaches. Br J Neurosurg. 2012;26(5):637-648. doi:10.3109/02688697.2012.654837

65. Kouri JG, Chen MY, Watson JC, Oldfield EH. Resection of suprasellar tumors by using a modified transsphenoidal approach: Report of four cases. J Neurosurg. 2000;92(6):1028-1035. doi:10.3171/jns.2000.92.6.1028

66. Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: Advantages and limitations. J Neurosurg. 2013;118(3):621-631. doi:10.3171/2012.11.JNS121190

67. Kovacs K, Horvath E, Ryan N, Ezrin C. Null cell adenoma of the human pituitary. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1980;387(2):165-174. doi:10.1007/BF00430697
68. Krisht, K. M., Sorour, M., Cote, M., Hardy, J., & Couldwell, W. T. (2015). Marching beyond the sella: Gerard Guiot and his contributions to neurosurgery. *Journal of Neurosurgery*, 122(2), 464–472. doi:10.3171/2014.10.jns131919
69. Kroppenstedt SN, Blumenthal DT, Niepage S, Behse F, Oestmann JW, Unterberg AW. Combined transsphenoidal and pterional craniotomy approach to giant pituitary tumors. *Surg Neurol.* 2002;57(6):380–90.
70. Kuga D, Toda M, Ozawa H, Ogawa K, Yoshida K. Endoscopic Endonasal Approach Combined with a Simultaneous Transcranial Approach for Giant Pituitary Tumors. *World Neurosurg* [Internet]. 2019;121:173–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.047>
71. La Rosa S, Uccella S. Pituitary Tumors: Pathology and Genetics. In: Boffetta P, Hainaut P, eds. *Encyclopedia of Cancer (Third Edition)*. Academic Press; 2019:241-256. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65086-9>
72. Laws ER. Transsphenoidal microsurgery in the management of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1980;52:661-666.
73. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2001;95(6):1083-1096. doi:10.3171/jns.2001.95.6.1083
74. Liu X, Wang R, Li M, Chen G. Pituitary adenoma or pituitary neuroendocrine tumor: a narrative review of controversy and perspective. *Transl Cancer Res.* 2021;10:1916–20.

75. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
76. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017;134(4):521-535. doi:10.1007/s00401-017-1769-8
77. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: Evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):735-742. doi:10.1530/EJE-13-0515
78. Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S, Saeger W. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(2):203-216. doi:10.1530/eje.1.02326
79. Lundin P, Pedersen F. Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16(4):519-528. doi:10.1097/00004728-199207000-00004
80. Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary.* 2018;21(2):119-129. doi:10.1007/s11102-017-0855-1
81. Marigil Sanchez M, Karekezi C, Almeida JP, et al. Management of Giant Pituitary Adenomas: Role and Outcome of the Endoscopic Endonasal Surgical Approach. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):433-444. doi:10.1016/J.NEC.2019.05.004
82. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: Mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):78-91. doi:10.1016/S1474-4422(15)00298-7

83. Mason RB, Nieman LK, Doppman JL, Oldfield EH. Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. *J Neurosurg.* 1997;87:343-351.
84. Mattox A, Choi JD, Leith-Gray L, Grant GA, Adamson DC. Guidelines for the management of obstructive hydrocephalus from suprasellarpreontine arachnoid cysts using endoscopic third ventriculocystocisternostomy. *Surg Innov.* 2010;17:206-216.
85. Melmed S. *The Pituitary.*; 2022. doi:10.1016/C2021-0-00470-3
86. Mete O, Kefeli M, Çalışkan S, Asa SL. GATA3 immunoreactivity expands the transcription factor profile of pituitary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 2019;32(4):484-489. doi:10.1038/s41379-018-0167-7
87. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):228-243. doi:10.1007/S12022-017-9498-Z
88. Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;30:51-58. doi:10.1016/j.conb.2014.08.012
89. Mohr G, Hardy J, Comtois R, Beauregard H. Surgical management of giant pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci.* 1990;17:62-66.
90. Molitch ME. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):667-675. doi:10.1016/j.beem.2009.05.001
91. Mooney MA, Hardesty DA, Sheehy JP, et al. Rater Reliability of the Hardy Classification for Pituitary Adenomas in the Magnetic Resonance Imaging Era. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base.* 2017;78(5):413-418. doi:10.1055/s-0037-1603649

92. Mooney MA, Sarris CE, Zhou JJ, et al. Proposal and validation of a simple grading scale (TRANSSPHER Grade) for predicting gross total resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas after transsphenoidal surgery. *Oper Neurosurg*. 2019;17:460-469.
93. Nakao N, Itakura T. Surgical outcome of the endoscopic endonasal approach for nonfunctioning giant pituitary adenoma. *J Clin Neurosci*. 2011;18:71-75.
94. Nishioka H, Hara T, Usui M, Fukuhara N, Yamada S. Simultaneous combined suprainfrasellar approach for giant/large multilobulated pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2012;77:533-539.
95. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2015;26(4):349-355. doi:10.1007/s12022-015-9398-z
96. Nishioka H. Recent evolution of endoscopic endonasal surgery for treatment of pituitary adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(4):151–8.
97. Nonfunctional invasive pituitary / R. Falhbusch, M. Buchfelder, G. Honegger [et al.] // Pituitary disorders: Comprehensive management / ed. by A. F. Krisht, G. T. Tindall. — Lippincott: Williams & Wilkins, 1999. — P. 281—285.
98. Ojha BK, Husain M, Rastogi M, Chandra A, Chugh A, Husain N. Combined transsphenoidal and simultaneous transventricular endoscopic decompression of a giant pituitary adenoma: case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151: 843-847.
99. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(3):495-507. doi:10.1007/s00418-008-0472-1

100. Penner F, Prencipe N, Pennacchiotti V, et al. Super Giant Growth Hormone–Secreting Pituitary Adenoma in Young Woman: From Ventricles to Nose. *World Neurosurg.* 2019;122:544-548. doi:10.1016/j.wneu.2018.11.069
101. Portovedo S, Neto LV, Soares P, Carvalho DPD, Takiya CM, Miranda-Alves L. Aggressive nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumors. *Brain Tumor Pathol.* 2022;39:183–99.
102. Rahimli T, Hidayetov T, Yusifli Z, Memmedzade H, Rajabov T, Aghayev K. Endoscopic Endonasal Approach to Giant Pituitary Adenomas: Surgical Outcomes and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2021;149:e1043-e1055. doi:10.1016/j.wneu.2021.01.019
103. Ramai D, Zakhia K, Etienne D, Reddy M. Philipp Bozzini (1773–1809): The earliest description of endoscopy. *J Med Biogr.* 2018;26(2):137-141. doi:10.1177/0967772018755587
104. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4). doi:10.1530/EJE-13-1031
105. Renn WH, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the sellar region. *J. Neurosurg.* / Volume 43 / September, 1975.
106. Rhoton AL Jr. The sellar region. *Neurosurgery.* 2002;51(4 Suppl):S335–74. PMID: 12234453
107. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-1786. doi:10.1038/s41379-018-0110-y

108. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med.* 2018;131(1):17-24. doi:10.1016/j.amjmed.2017.09.005
109. Rutkowski MJ, Chang KE, Cardinal T, et al. Development and clinical validation of a grading system for pituitary adenoma consistency. *J Neurosurg.* 2021;134(6):180-1807. doi:10.3171/2020.4.JNS193288
110. Sankhla SK, Jayashankar N, Khan GM. Endoscopic endonasal transplanum transtuberculum approach for retrochiasmatic craniopharyngiomas: operative nuances. *Neurol India.* 2015;63: 405.
111. Sági J, Kovács L, Drexler DA, Kocsis P, Gajári D, Sági Z. Tumor volume estimation and quasi- continuous administration for most effective bevacizumab therapy. *PLoS One.* 2015;10(11):1–20.
112. Schiefer U, Isbert M, Mikolaschek E, Mildemberger I, Krapp E, Schiller J, Thanos S, Hart W. Distribution of scotoma pattern related to chiasmal lesions with special reference to anterior junction syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(6):468-77. DOI: 10.1007/s00417-004-0863-5
113. Schmidt RF, Choudhry OJ, Takkellapati R, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Hermann Schloffer and the origin of transsphenoidal pituitary surgery. *Neurosurg Focus.* 2012;33(2):1-3. doi:10.3171/2012.5.FOCUS12129
114. Seriola S, Doglietto F, Fiorindi A, et al. Pituitary adenomas and invasiveness from anatomic-surgical, radiological, and histological perspectives: A systematic literature review. *Cancers (Basel).* 2019;11(12). doi:10.3390/cancers11121936
115. Shou XF, Li SQ, Wang YF, Zhao Y, Jia PF, Zhou LF. Treatment of pituitary adenomas with a transsphenoidal approach. *Neurosurgery.* 2005;56(2):249-255. doi:10.1227/01.NEU.0000147976.06937.1D

116. Sinha S, Sharma BS. Giant pituitary adenomas— an enigma revisited. Microsurgical treatment strategies and outcome in a series of 250 patients. *Br J Neurosurg*. 2010;24:31-39.
117. Sivakumar W, Chamoun R, Nguyen V, Couldwell WT. Incidental pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* 2011;31:E18
118. Solari D, D’Avella E, Bove I, Cappabianca P, Cavallo LM. Extended endonasal approaches for pituitary adenomas. *J Neurosurg Sci*. 2021;65(2):160-168. doi:10.23736/S0390-5616.20.05120-6
119. Stamm AC *Transnasal endoscopic skull base and brain surgery: surgical anatomy and its applications* / [edited by] Aldo C. Stamm; associate editor, João Mangussi-Gomes. Second edition. | New York: Thieme, 2019. P.240-253
120. Stefanidis P, Kyriakopoulos G, Athanasouli F, et al. Postoperative complications after endoscope-assisted transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a case series, systematic review, and meta-analysis of the literature [published correction appears in *Hormones (Athens)*. 2022 Apr 15;:]. *Hormones (Athens)*. 2022;21(3):487-499. doi:10.1007/s42000-022-00362-1
121. Symon L, Jakubowski J, Kendall B. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42(11):973-982. doi:10.1136/jnnp.42.11.973
122. Symon L, Jakubowski J. Transcranial management of pituitary tumors with suprasellar extension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:123-133.
123. Thavaraputta S, Attaya EN, Lado-Abeal J, Rivas AM. Pneumocephalus as a Complication of Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma: A Case Report. *Cureus*. 2018 Aug 5;10(8):e3104. doi: 10.7759/cureus.3104. PMID: 30338180; PMCID: PMC6175255.

124. Theodosopoulos P V., Leach J, Kerr RG, et al. Maximizing the extent of tumor resection during transsphenoidal surgery for pituitary macroadenomas: Can endoscopy replace intraoperative magnetic resonance imaging? *J Neurosurg.* 2010;112(4):736-743. doi:10.3171/2009.6.JNS08916
125. Thorp BD, Sreenath SB, Ebert CS, Zanation AM. Endoscopic skull base reconstruction: a review and clinical case series of 152 vascularized flaps used for surgical skull base defects in the setting of intraoperative cerebrospinal fluid leak. *Neurosurg Focus.* 2014;37(4):E4. doi: 10.3171/2014.7.FOCUS14350
126. Tiwari S, Pant I, Chaturvedi S. Pituitary tumors: Changing paradigms in understanding, nomenclature and the newer basis of classification. *Astrocyte.* 2018;4(4):240. doi:10.4103/astrocyte.astrocyte_43_18
127. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C C. How to classify the pituitary neuroendocrine tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):1-17. doi:10.3390/cancers12020514
128. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: A multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol.* 2013;126(1):123-135. doi:10.1007/s00401-013-1084-y
129. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications—part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. *Jpn J Radiol.* 2023;(0123456789). doi:10.1007/s11604-023-01400-7
130. Umeoka K, Sanno N, Osamura RY, Teramoto A. Expression of GATA-2 in human pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2002;15(1):11-17. doi:10.1038/modpathol.3880484

131. Verhelst J, Berwaerts J, Abs R, Dua G, Van Den Weyngaert D, Mahler C. Obstructive hydrocephalus as complication of a giant nonfunctioning pituitary adenoma: therapeutical approach. *Acta Clin Belg.* 1998;53:47-52.
132. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 [cited 2022 Nov 1]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>.
133. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2022 Nov 1]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.
134. Yasargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1975;3:7–14
135. Yasargil MG. Microneurosurgery of CNS tumours. Book IVB / M.G. Yasargil. — New York: Thieme, 1996.
136. Zervas NT. Reflections on the surgery of the pituitary. *Clin Neurosurg.* 1980;27:124-132. doi:10.1093/neurosurgery/27.cn_suppl_1.124
137. Zhang D, Chen J, Li Z, Wang J, Han K, Hou L. Clinical features and management of nonfunctioning giant pituitary adenomas causing hydrocephalus. *Oncotarget.* 2018;9:15409-15417.
138. Zhang X, Fei Z, Zhang J, et al. Management of nonfunctioning pituitary adenomas with suprasellar extensions by transsphenoidal microsurgery. *Surg Neurol.* 1999;52:380-385.
139. Zhang Y, Xu B, Jiang J, et al. Treatment for giant pituitary adenomas through transcranial approach in a series of 112 consecutive patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015;53:197-201.

140. Zieliński G, Maksymowicz M, Podgórski J, Olszewski WT. Double, synchronous pituitary adenomas causing acromegaly and Cushing's disease. A case report and review of literature. *Endocr Pathol.* 2013;24(2):92-99. doi:10.1007/s12022-013-9237-z

141. Zwagerman NT, Lieber S, Fernandez-Miranda JC. Surgical anatomy of the sellar region. *Transsphenoidal Surg Complicat Avoid Manag Tech.* 2017;43:145-165. doi:10.1007/978-3-319-56691-7_10

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Публікації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Iegorova KS, Zadoiany LV, Guk MO, Chukov AA, Ukrainets OV, Danevych LO, Mumliev AO. Clinical course of compressive optic neuropathy in skull-base tumors. J.ophthalmol.(Ukraine).2020;4:23-27.
<http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202042327>

(Особистий внесок здобувача полягає у визначенні дизайну дослідження, участі у проведенні оперативних втручань, вилученні матеріалу для патоморфологічного дослідження, узагальненні результатів, редагуванні тексту)

2. Егорова Е.С., Гук Н.А., Українець А.В. Влияние размеров макроаденом гипофиза на степень зрительных расстройств и динамику их послеоперационного восстановления // Международный научно-практический журнал. Офтальмология. Восточная Европа. – 2021. – Том1. - №1. – С.51-58. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.1.005>

(Особистий внесок здобувача полягає у визначенні дизайну дослідження, участі у проведенні оперативних втручань, вилученні матеріалу для патоморфологічного дослідження, узагальненні результатів, редагуванні тексту)

3. Chukov AA, Ukrainets OV. Comparative characteristics of extended endoscopic endonasal operations in giant pituitary adenomas with ventricular system extention and craniopharyngiomas. Ukr Interv Neuroradiol Surg. 2023;44(2):16–23. DOI: 10.26683/2786-4855-2023-2(44)-16-23

(Особистий внесок здобувача полягає у визначенні дизайну дослідження, участі у проведенні оперативних втручань, вилученні матеріалу для

патоморфологічного дослідження, вивченні та узагальненні літературних даних за проблемою, обробці та узагальненні результатів, написанні тексту)

Апробація результатів проведеного дослідження:

4. Українець О.В., Гук М.О., Єгорова К.С., Даневич О.О. Ендоскопічна серія велетенських аденом гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему: фактори ризику та наслідки. VII з'їзд української асоціації нейрохірургів. Тези. 15 вересня 2021.

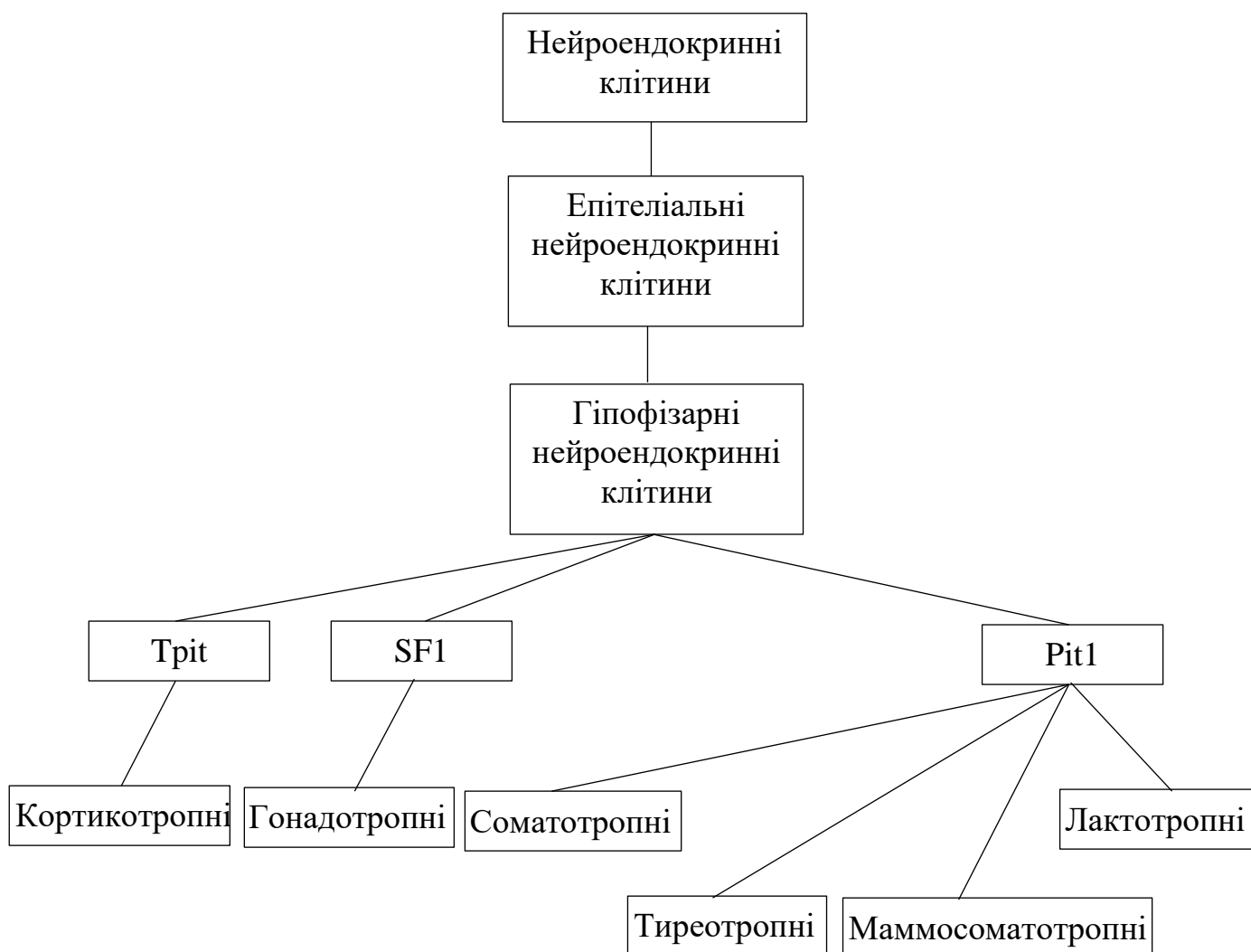
(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні та узагальненні літературних даних за проблемою, участі у проведенні оперативних втручань, отриманні результатів дослідження, їх узагальненні та інтерпретації, формуванні ілюстративного матеріалу, редагуванні тексту)

5. Ukrainets O., Guk M., Danevych O., Chukov A. Our latest endoscopic series of giant pituitary adenomas involving the ventricular system. Surgical technique. VIII Ukrainian Winter Neurosurgical Meeting. Thesis. 14 March 2023.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні та узагальненні літературних даних за проблемою, отриманні результатів дослідження, їх узагальненні та інтерпретації, формуванні ілюстративного матеріалу, редагуванні тексту)

ДОДАТОК Б

Схема диференціації нейроендокринних клітин гіпофіза



ДОДАТОК В

Порівняльна таблиця різниці в класифікації пухлин гіпофіза ВООЗ 4 редакції (2017) та 5 редакції (2022)

	Пухлини ендокринних органів	Ендокринні та нейроендокринні пухлини
Редакція	4та	5та
Рік випуску	2017	2022
Термінологія	Аденома гіпофіза	Гіпофізарна нейроендокринна пухлина (PitNET)
Визначення	Неопластичний процес з гормон-продукуючих клітин передньої частки гіпофіза	Визначено для кожного типу
Код ICD-O	8272/0 (0: доброякісна пухлина)	8272/3 (3: первинна злоякісна пухлина)

ДОДАТОК Г

Список пацієнтів із ВАГ з поширенням у ШС (тематичних), дані дослідження і лікування яких залучено в дисертаційне дослідження

№	Прізвище Ім'я По батькові	Клінічний діагноз	№ історії хвороби
1.	Г-ом В.Я.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	200090
2.	В-ко О.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	183157
3.	С-га С.Л.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	172244
4.	П-ко В.П.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	183677
5.	Ш-ва Л.А.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	174320
6.	Г-ко О.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	164934
7.	В-ка Н.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	172517
8.	П-ка Д.О.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	191500
9.	Д-як Т.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	172504
10.	С-ар М.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	210180
11.	Ф-ан О.Т.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	204337
12.	М-ук Г.Т.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	1914/21
13.	М-ук О.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	162563
14.	А-ін О.О.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	164568
15.	Б-ко С.А.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	202818
16.	Д-на Н.О.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	181885
17.	Г-ик Н.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	163053
18.	С-ук К.А.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	181659

19.	М-ва В.І.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	181820
20.	Ф-юк Ж.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	210144
21.	М-ко І.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	3790/21
22.	Г-ва Г.І.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	164537
23.	Б-ко Г.О.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	192351
24.	С-ик В.Г.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	194384
25.	Я-ко І.А.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	194868
26.	М-иш В.І.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	211561
27.	К-ий А.Е.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	2527/21
28.	К-юй В.І.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	4140/21
29.	Ж-ов М.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	194436
30.	Ш-юк Д.І.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	170975
31.	А-ов В.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	173483
32.	Д-на Г.Д.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	182581
33.	С-ва В.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	195284
34.	Ф-ва Я.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	171639
35.	Ф-ко О.О.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	204176
36.	С-ка О.С.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	4351/21
37.	Я-ка Л.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	203432
38.	К-ук П.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	191807
39.	К-па С.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	190950
40.	К-ко П.П.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	172698

41.	С-ік В.Ф.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	184238
42.	М-ко П.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	2230/21
43.	С-ий В.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	191464
44.	С-ов Р.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	164037
45.	С-ко П.М.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	172377
46.	К-ов Г.Б.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	203898
47.	Г-ул А.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	4304/21
48.	К-ик В.В.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	184907
49.	Д-ач О. І.	Велетенська аденома гіпофіза з поширенням у шлуночкову систему	201474