

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2026-28-1-20-32>

Кровоизлияние в опухоль гипофиза – срочная операция или выжидательная тактика?

Контакты:
Илья Валерьевич
Чернов
ichernov@nsi.ru

М.А. Кутин, Б.А. Кадашев, Л.И. Астафьева, А.Н. Шкарубо, Д.В. Фомичев, О.И. Шарипов,
И.В. Чернов, С.В. Ураков, И.А. Воронина, Н.К. Серова, О.Ф. Тропинская, Ю.Г. Сиднева,
Л.В. Шишкина, А.М. Туркин, А.Д. Донской, И.С. Клочкова, П.Л. Калинин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

Введение. Опухоли гипофиза относятся к часто встречающейся патологии в нейроонкологии. Достигая 10 % среди интракраниальных опухолей, длительное время могут не иметь клинических проявлений. В ситуациях, когда питуитарная апоплексия (ПА) оказывается первым проявлением заболевания, выбор оптимальной тактики особенно актуален. Учитывая наличие наблюдений спонтанной резорбции опухоли после ПА, стандартный подход к данной патологии как к исключительной urgentной требует пересмотра.

Цель исследования – пересмотреть стратегию лечения пациентов с ПА, определив факторы, способствующие как резорбции опухоли, так и достижению лучшего клинического результата; уточнив показания к операции, создать алгоритм лечения пациента с ПА.

Материалы и методы. В работе проанализированы результаты лечения 82 пациентов с ПА. Только 45 пациентов были прооперированы. У 37 пациентов по мере подготовки к операции потребность в ней отпала.

Результаты. В результате анализа результатов лечения 82 пациентов с ПА выявлены оптимальные параметры опухоли и ее рентгенологические характеристики, при которых вероятность спонтанной резорбции наивысшая – 89,2 % (33 из 37) случаев. Опыт применения дексаметазона в структуре терапии показал его ключевую роль в достижении оптимального результата. Анализ материала позволил сформулировать критерии, при которых выжидательная тактика при ПА может обеспечить результат, как минимум сопоставимый с хирургическим методом лечения, а в отношении сохранения гипофизарных функций даже превосходящий его.

Заключение. В результате проведенного исследования предложен алгоритм лечения пациентов с ПА. Применение предложенного алгоритма позволит в ряде случаев, отказавшись от экстренной операции, получить сопоставимый клинический результат с меньшим риском для пациента.

Ключевые слова: аденома гипофиза, кровоизлияние, эндоскопическая трансназальная хирургия

Для цитирования: Кутин М.А., Кадашев Б.А., Астафьева Л.И. и др. Кровоизлияние в опухоль гипофиза – срочная операция или выжидательная тактика? Нейрохирургия 2026;28(1):20–32.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2026-28-1-20-32>

Pituitary apoplexy – an urgent operation or a wait-and-see strategy?

M.A. Kutin, B.A. Kadashev, L.I. Astafyeva, A.N. Shkarubo, D.V. Fomichev, O.I. Sharipov, I.V. Chernov, S.V. Urakov, I.A. Voronina, N.K. Serova, O.F. Tropinskaya, Yu.G. Sidneva, L.V. Shishkina, A.M. Turkin, A.D. Donskoy, I.S. Klochkova, P.L. Kalinin

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

Contacts: Ilya Valerievich Chernov ichernov@nsi.ru

Background. Pituitary tumors are a common pathology in neuro-oncology. They constitute 10 % of all intracranial tumors; and for a long time, they may not have any clinical manifestations. In situations where pituitary apoplexy is the first manifestation of the disease, the choice of optimal tactics is particularly relevant. Considering cases of spontaneous tumor resorption after pituitary apoplexy, the standard approach to this pathology as an exceptional urgent one requires revision.

Aim. To review the treatment strategy of patients with pituitary apoplexy, identifying factors contributing to both tumor resorption and achievement of a better clinical result. After specification of the indications for surgery, to create an algorithm for treating patients with pituitary apoplexy.

Materials and methods. The paper analyzes the results of treatment of 82 patients with pituitary apoplexy. Only 45 patients were operated on. In 37 patients, the need for surgery ceased during preparation.

Results. Analysis of treatment results of 82 patients with pituitary apoplexy identified optimal tumor parameters and radiological characteristics for which the probability of spontaneous resorption is the highest: 89.2 % [33 out of 37] cases. The use of dexamethasone as part of therapy has shown to play a key role in achieving optimal results. The analysis of the data allowed us to formulate criteria for which a wait-and-see tactic in pituitary apoplexy can provide a result comparable to the surgical method of treatment and even surpassing it in terms of preservation of pituitary functions.

Conclusion. As a result of the study, an algorithm for treatment of patients with pituitary apoplexy was proposed. The application of the proposed algorithm will allow, in some cases, to forego an emergency surgery and obtain a comparable clinical result with less risk for the patient.

Keywords: pituitary adenoma, hemorrhage, endoscopic transnasal surgery

For citation: Kutin M.A., Kadashev B.A., Astafyeva L.I. et al. Pituitary apoplexy – an urgent operation or a wait-and-see strategy? *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2026;28(1):20–32.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2026-28-1-20-32>

ВВЕДЕНИЕ

Кровоизлияние в опухоль гипофиза (питуитарная апоплексия – ПА) – весьма актуальная проблема, поскольку потенциально она затрагивает значительное число человек. Распространенность опухолей гипофиза по современным представлениям достигает почти 17 % популяции (от 14 % находок при аутопсиях до 22,5 % при скрининговых рентгенологических исследованиях) [1–7]. В 80 % случаев подобное кровоизлияние становится первым проявлением заболевания, а риск его возникновения для каждого носителя опухоли повышается на 10 % за каждые 2,5–5 лет наблюдения [8–17].

Традиционно ПА рассматривается как показание к urgentной операции [8, 9, 18–20], при этом остаются недооцененными результаты случаев спонтанной резорбции опухоли [21, 22], особенно в отношении возможности сохранения гипофизарных функций [23–27].

Цель исследования – пересмотреть стратегию лечения пациентов с ПА, определив факторы, способствующие как резорбции опухоли, так и достижению лучшего клинического результата; уточнив показания к операции, создать алгоритм лечения пациента с ПА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы представляем результаты собственной серии из 82 наблюдений, состоящих не только из экстренных хирургических вмешательств, но и из случаев, когда удалось обойтись без операции. Для коллектива хирургов, накопивших опыт трансназальных эндоскопических операций по удалению более чем 4000 аденом гипофиза, представленные результаты оказались одновременно неожиданными, с одной стороны, и заслуживающими интереса, с другой [28–31]. Более детально вопросы диагностики, морфологические особенности и анализ литературных данных по ПА

представлены в литературе и в ранее опубликованных нами работах [32–45].

Давность кровоизлияний оказалась от 1 сут и до более года. Пациенты разделены на 2 группы:

- 1) пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению ($n = 45$);
- 2) пациенты, избежавшие хирургического лечения ($n = 37$).

Случаи острых кровоизлияний, когда пациент был доставлен в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» и оперирован по срочным показаниям, оказались единичными: только 10 (22,2 %) из 45 пациентов были госпитализированы и оперированы в течение 1 мес после кровоизлияния.

Группа пациентов, которым не потребовалась операция и которые получали только консервативное лечение, была составлена из тех, кто перенес острое кровоизлияние вне ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» и не поступил к нам в течение 1-го месяца. Таких пациентов оказалось 31 (83,8 %) из 37. Фактически эта группа сформирована из пациентов, у которых при исходном наличии показаний к операции после проведенного курса терапии отпала необходимость в хирургическом лечении.

В исследуемой группе среди 82 пациентов различий распределения по полу не выявлено (табл. 1). Медиана возраста составила 46,5 года. По размеру опухоли больные разделены согласно принятой в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» классификации [46]. В группе неоперированных пациентов преобладали небольшие и средние опухоли, в то время как в «хирургической» группе – большие и гигантские опухоли (рис. 1). Более подробно распределение основных показателей группы при ПА описано в нашей ранее опубликованной работе [42].

В нашей серии наблюдений преобладали гормонально-неактивные опухоли – 85,4 %. Прولاكتиномы

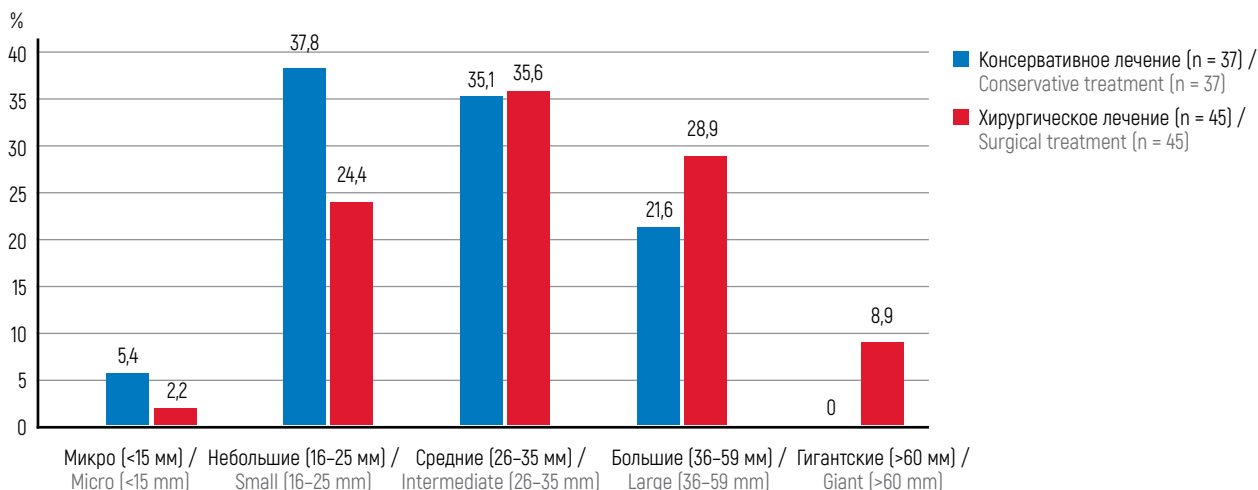


Рис. 1. Распределение опухолей по размеру

Fig. 1. Distribution of the tumors per size

Таблица 1. Острота развития клиники кровоизлияния

Table 1. Acuteness of hemorrhage development

Варианты лечения Type of treatment	Давность кровоизлияния к моменту диагностики, число человек Time since hemorrhage at the time of diagnosis, number of patients		
	менее 1 сут less than 1 day	от 1 сут до 1 мес between 1 day and 1 month	более 1 мес more than 1 month
Консервативное лечение (n = 37) Conservative treatment (n = 37)	4	27	6
Хирургическое лечение (n = 45) Surgical treatment (n = 45)	4	6	35
Всего (N = 82) Total (N = 82)	8	33	41
	9,8 %	40,2 %	50,0 %

встречались в 3 раза реже, а соматотропиномы – почти в 10 раз.

По давности кровоизлияния от момента появления клиники кровоизлияния до момента постановки диагноза и начала лечения мы условно разделили материал следующим образом:

- 1) случаи ранней диагностики – при внезапном возникновении клиники и ухудшении состояния пациента в течение от нескольких часов до одних суток – 8 (9,8 %) пациентов. Из них 4 были прооперированы;
- 2) случаи традиционной по срокам диагностики – от 1 сут до 1 мес – 33 (40,2 %) пациента. Из них только 6 (18,2 %) были оперированы;
- 3) случаи отсроченной диагностики – при невозможности точно определить дату кровоизлияния либо постепенном ухудшении состояния более 1 мес – 41 (50,0 %) пациент. Из них прооперированы 35 (85,4 %).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ В АДЕНОМУ ГИПОФИЗА И ЕЕ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Зрительные нарушения отмечались у 54 (65,9 %) из 82 пациентов. В 15 случаях проводилось только консервативное лечение, в 39 случаях пациенты были прооперированы. Дексаметазон в процессе лечения применялся у 6 пациентов группы избежавших хирургического лечения и только у 1 из прооперированных больных.

Улучшение зрения после операции отмечалось в 35,9 % случаев (14 из 39), и в 61,5 % (24 из 39) не отмечалось динамики. Ухудшение наблюдалось в 1 (2,6 %) из 39 случаев. В группе пациентов, получавших консервативное лечение, улучшение зрительных функций отмечалось в 46,7 % случаев (7 из 15) и оставалось без динамики в 46,7 % (7 из 15). Ухудшение произошло только в 1 (6,7 %) наблюдении. Применение дексаметазона при консервативном лечении

обеспечивало улучшение зрения в 66,7 % случаев (4 из 6 пациентов). Консервативное лечение без применения дексаметазона обеспечивало улучшение только в 33,3 % случаев (3 из 9 пациентов). Данные различия оказались статистически недостоверными. Точный критерий Фишера – 0,3.

Глазодвигательные нарушения отмечались в 28 (34,1 %) из 82 наблюдений. В половине случаев они выявлялись при давности кровоизлияния до 1 мес. В 19 (67,9 %) из 28 случаев выявления глазодвигательных нарушений давность кровоизлияния не превышала 3 мес. После 3 мес частота их выявления существенно снижалась.

Операция не проведена у 13 (46,4 %) из 28 пациентов. У 5 (38,5 %) из 13 на фоне применения дексаметазона отмечался полный (у 3) или частичный (у 2) регресс недостаточности нервов. У оставшихся 8 (61,5 %) из 13 пациентов консервативное лечение без применения дексаметазона завершилось регрессом глазодвигательных нарушений в 5 (62,5 %) случаях. В 2 наблюдениях недостаточность не регрессировала, а в 1 случае даже отмечалось нарастание недостаточности. Однако эти различия оказались статистически недостоверными, и можно судить только о тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 15 (53,6 %) из 28 оперированных пациентов, имевших глазодвигательные нарушения до операции, у 12 (80 %) наступил регресс глазодвигательных нарушений к моменту выписки. Все пациенты оперированы в срок до 1 мес от момента кровоизлияния. В 3 наблюдениях, когда пациенты были оперированы спустя 1 мес после кровоизлияния, глазодвигательные функции не восстановились.

Дексаметазон применялся в лечении только 2 оперированных пациентов, у которых отмечался полный (у 1) и частичный (у 1) регресс нарушений после операции.

Краниальный болевой синдром в первые сутки после кровоизлияния в виде интенсивных головных болей отмечался в 81,6 % случаев. Далее они сохранялись у 70 % больных с давностью кровоизлияния до 1 нед. При медленном развитии событий в срок более 1 мес в 80,5 % случаев головных болей не отмечается.

К более редким ситуациям можно отнести развитие выраженного вазоспазма с развитием в 1 случае множественных ишемических очагов в подкорковых узлах, отмечена грубая подкорковая симптоматика в виде тремора, гиперкинеза и грубой дизартрии. В 1 случае отмечалось появление статических и координаторных нарушений. Эмоциональная лабильность и депрессия отмечались в 2 наблюдениях, фиксационная амнезия – в 1 случае, в 5 случаях – снижение уровня бодрствования до оглушения и сомноленции.

Эндокринологические нарушения. Питуитарная недостаточность отмечалась в 34 (41,5 %) из 82 наблю-

дений, и частота ее выявления оказалась весьма равномерной в зависимости от давности кровоизлияния. В 19 (55,9 %) из 34 случаев давность кровоизлияния оказалась менее 1 мес и у 15 (44,1 %) из 34 пациентов – более 1 мес.

Необходимо отдельно отметить выявленную нами необратимость питуитарных нарушений при неприменении дексаметазона в остром периоде кровоизлияния. Так, из 25 пациентов, не получавших дексаметазон, пангипопитуитаризм сохранился в катамнезе у 24 (96 %) пациентов. В противоположность им регресс нарушений отмечался у 8 из 9 (88,9 %) получавших дексаметазон с момента постановки диагноза (рис. 2). Данное различие оказалось статистически достоверным – точный критерий Фишера $p < 0,05$.

Наша практика показала, что одним из существенных рисков экстренно выполняемой операции является невозможность обнаружить и сохранить остатки аденогипофиза в плотной имбибированной ткани опухоли (рис. 3).

Из 19 пациентов с питуитарной недостаточностью в первый месяц после кровоизлияния 7 были прооперированы, а 12 пациентов избежали операции. Только у 1 из 7 (14,3 %) оперированных отмечалось восстановление гипофизарных функций. В противоположность им у пациентов, получивших только консервативное лечение и непрооперированных в первый месяц после кровоизлияния, восстановление функции аденогипофиза наступило в 50 % случаев (6 из 12 пациентов). Однако это различие оказалось статистически недостоверным.

МРТ-характеристики кровоизлияния. В силу того, что рентгенологическая диагностика заболевания

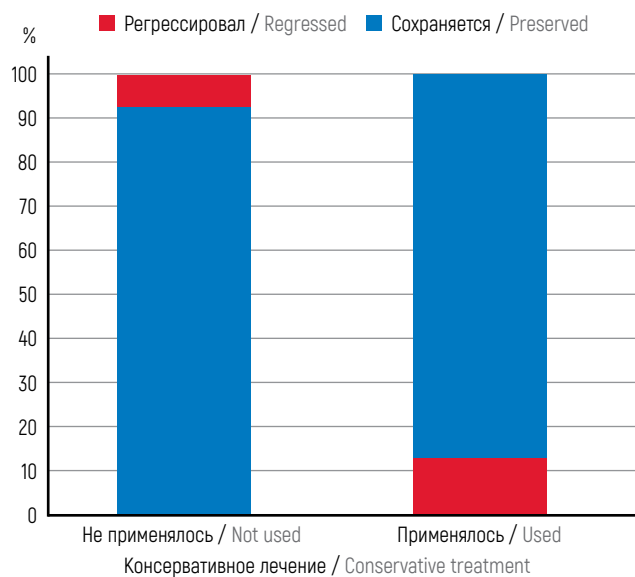


Рис. 2. Динамика питуитарных нарушений в зависимости от применения дексаметазона

Fig. 2. Dynamics of pituitary abnormalities depending on the use of dexamethasone

Таблица 2. МР-характеристики очага кровоизлияния в опухоли гипофиза в различные сроки от момента кровоизлияния
Table 2. MR characteristics of hemorrhagic focus in pituitary tumor at different times after hemorrhage

Давность кровоизлияния Time since hemorrhage	Число наблюдений, N Number of observations, N	МР-характеристики, абс. (%) MR characteristics, abs. (%)	
		диффузное пропитывание diffuse infiltration	наличие кист presence of cysts
До 2 дней Up to 2 days	8	8 (100)	0
2–7 дней 2–7 days	18	16 (88,89)	2 (11,11)
7–14 дней 7–14 days	11	8 (72,73)	3 (27,27)
14–30 дней 14–30 days	4	3 (75,00)	1 (25,00)
1–2 мес 1–2 months	8	4 (50,00)	4 (50,00)
2–3 мес 2–3 months	5	3 (60,00)	2 (40,00)
3–4 мес 3–4 months	3	1 (33,33)	2 (66,67)
4–5 мес 4–5 months	5	0	5 (100,00)
5–6 мес 5–6 months	2	0	2 (100,00)
6–12 мес 6–12 months	6	1 (16,67)	5 (83,33)
>12 мес >12 months	12	0	12 (100,00)
<i>Итого</i> <i>Total</i>	82	44 (53,66)	38 (46,34)

в подавляющем числе наблюдений выполнялась вне нашей клиники, в различных диагностических центрах, для выявления особенностей рентгенологической картины очага кровоизлияния в зависимости от его давности мы использовали данные наиболее традиционно взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии – МРТ (МР ВИ) – T1 без контрастного усиления и T2. Остальные данные, безусловно, оценивались и использовались для постановки диагноза. Более подробно данные проведенного нами анализа представлены в ранее опубликованной работе [32].

Изучая данные МРТ, мы оценивали, какую часть объема опухоли составляет зона кровоизлияния и чем представлен очаг кровоизлияния – кистой или диффузным пропитыванием стромы опухоли, а также какие показатели сигнала имеет зона кровоизлияния в стандартных МР-режимах. Кроме того, мы описали изменение этих показателей в зависимости от давности произошедшего кровоизлияния (табл. 2).

В ранние сроки от момента кровоизлияния его очаг представлен имbibированной кровью тканью, из которой потом постепенно формируются кистозные полости. Появление кист отмечается уже через 1 мес после кровоизлияния, а через 3 мес вероятность обнаружить кисту в зоне кровоизлияния достигает 80–100 %.

При морфологическом исследовании удаленной опухоли удается обнаружить различные изменения в ее строении – от очагов некроза и участков формирования соединительной ткани (рубцовой) до участков неизменной («живой») опухоли. Пример – рис. 4. Более детально вопросы морфологических особенностей ПА представлены в ранее опубликованной нами работе [43].

Краткая характеристика примененных методов лечения. В хирургическую группу вошли 45 пациентов, оперированных в нашем отделении трансфеноидальным эндоскопическим доступом [19, 28–31, 47]. Эта группа оказалась сопоставимой по основным показателям

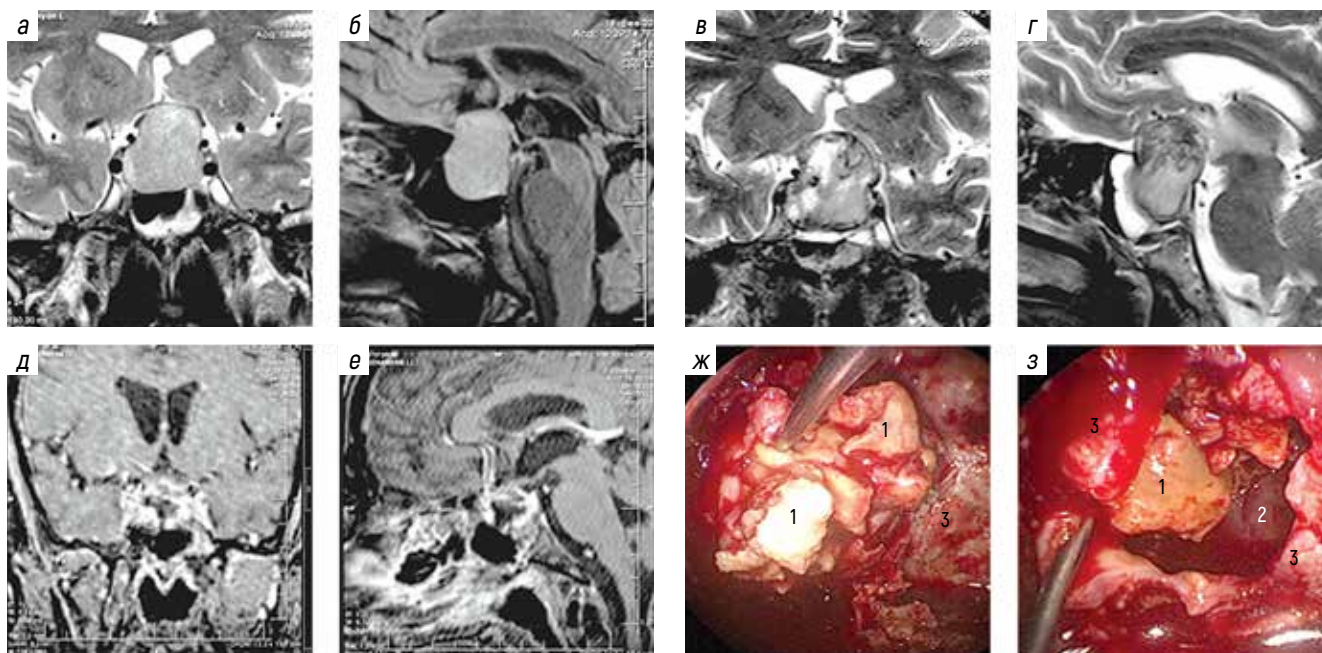


Рис. 3. Клинический пример типичной питуитарной апоплексии с выполнением операции через 1 мес после кровоизлияния. Пациент 56 лет через несколько месяцев от появления зрительных нарушений выполнил магнитно-резонансную томографию (МРТ), при которой выявлена типичная опухоль гипофиза (а, б). Через 2 мес на фоне физических нагрузок отметил появление типичных клинических проявлений питуитарной апоплексии – острой головной боли, тошноты, рвоты, быстрого снижения зрения. В клинику госпитализирован через 1 мес с момента ухудшения состояния с двусторонним амаврозом. По данным МРТ, размеры опухоли увеличились, ее строма стала гетерогенной, появился отек слизистой оболочки клиновидной пазухи (в, г). Опухоль удалена трансназальным доступом. На операции – опухоль нетипичного для опухоли гипофиза желтого цвета, плотная, с трудом отделялась от твердой мозговой оболочки (ж, з). По данным МРТ, через 2 мес после операции – картина полного удаления опухоли (д, е). В неврологическом статусе после операции отмечено появление светоощущения на правый глаз с сохранением амавроза слева. Проведенный курс электростимуляции зрительных нервов не обеспечил дальнейшей положительной динамики.

Fig. 3. Clinical example of typical pituitary apoplexy with surgery performed 1 month after the hemorrhage. Patient, 56 years, underwent magnetic resonance imaging (MRI) several months after developing visual impairment which showed a typical pituitary tumor (a, b). Two months later due to physical exertion noted development of typical clinical manifestations of pituitary apoplexy: acute headache, nausea, vomiting, fast decrease of visual acuity. He was hospitalized 1 month after deterioration with bilateral amaurosis. MRI showed increase in tumor size, its stroma became heterogenous, edema of the sphenoid sinus mucosa developed (b, g). Tumor was resected through transnasal access. During surgery, the tumor was untypical yellow color, dense, hard to separate from dura mater (ж, з). MRI 2 months after surgery showed complete tumor resection (d, e). Neurological status after surgery showed light perception in the right eye with continued amaurosis on the left. A course of electrostimulation of the optic nerves did not lead to further positive dynamics.

с группой из 37 пациентов, которым проведение операции не потребовалось и фактически проведено только консервативное лечение. Напомним, что показаниями к срочной операции для нас служил сам факт кровоизлияния в опухоль, появление неврологического дефицита (хиазмального синдрома, глазодвигательных нарушений, краниального болевого синдрома). Однако не все пациенты в остром состоянии были своевременно госпитализированы к нам. Именно они и составили группу консервативного лечения, и именно у них к моменту госпитализации отпала потребность в операции в силу наступления резорбции опухоли (см. ниже).

Резорбция опухоли, а вернее, очага геморрагии, – один из наиболее благоприятных вариантов развития событий после кровоизлияния (рис. 5 и 6). Группу неоперированных пациентов в основном составили больные с острым развитием событий с ранней или традиционной по времени диагностикой. Резорбция опухоли выявлена в 89,2 % (33 из 37) случаев. Нами установлено, что вероятность полной резорбции не-

больших опухолей (размером до 25 мм включительно) достигает 60 %, а опухолей средних и больших размеров (26–59 мм) не превышает 40 %. Размеры всех опухолей, подвергшихся резорбции в нашей серии наблюдений, оказались менее 40 мм, это значение мы и принимаем далее как «пороговое» при создании алгоритма выбора варианта лечения (см. заключение). Резорбция опухоли гигантских размеров (более 60 мм) не наблюдалась.

Вероятность резорбции опухоли оказывалась выше, когда очаг кровоизлияния был больше представлен имбибириванной тканью опухоли [отмечено у 63,6 % (28 из 44) пациентов], чем кистой [отмечено у 13,2 % (5 из 38)]. Это различие оказалось статистически достоверным – точный критерий Фишера $p < 0,05$, $\chi^2 < 0,001$. Мы не наблюдали резорбции при давности кровоизлияния более 3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок. Традиционно ПА рассматривается как показание к ургентной операции

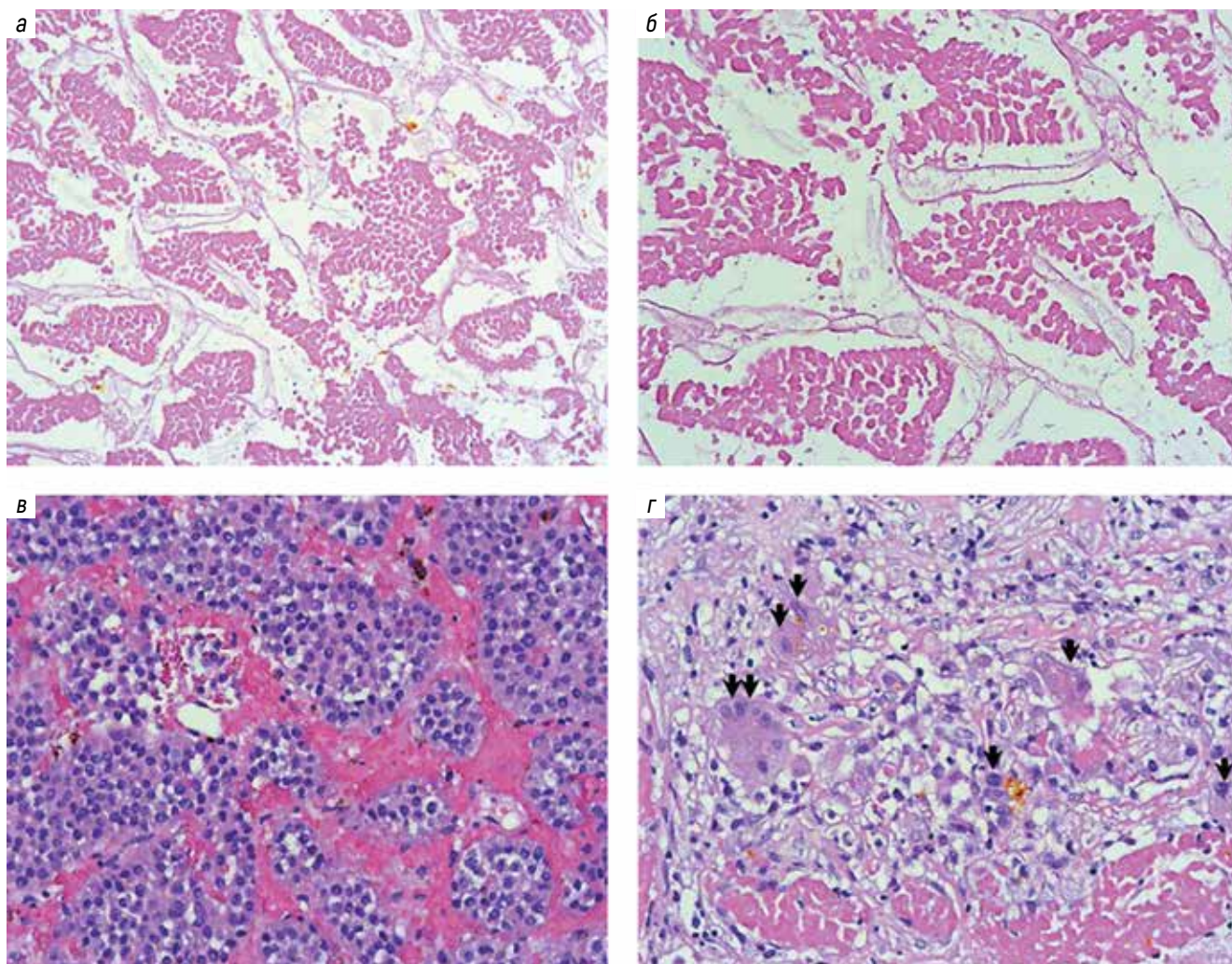


Рис. 4. Морфологические изменения при питуитарной апоплексии: а, б – очаг некроза ткани опухоли. Клеток опухоли не выявляется; в – участок типичной аденомы гипофиза без следов некроза; г – участок организации очага некроза – формирование фиброзных тяжей и наличие гигантских клеток, что соответствует давности кровоизлияния более 2 нед

Fig. 4. Morphological changes during pituitary apoplexy: а, б - necrotic focus in the tumor tissue. No tumor cells are visible; в - a fragment of typical pituitary adenoma without signs of necrosis; г - area of necrotic focus organization: formation of fibrous bands and presence of giant cells which correspond to time from hemorrhage more than 2 weeks

с целью декомпрессии образований sellarной и околоселлярной областей [8, 9, 18–20, 33]. В большинстве случаев после операции отмечается улучшение зрения и глазодвигательных функций [23, 25, 48–51]. При этом гипофизарные функции не восстанавливаются у большинства (до 80 %) пациентов [23–27].

В литературе описаны случаи спонтанной резорбции опухоли [21, 22] с возможностью сохранения гипофизарных функций [23–27]. Найденные нами результаты консервативного лечения ПА не уступали ургентной хирургии по основным показателям [24, 25, 52], особенно при применении дексаметазона в составе консервативной терапии [53].

Ранее общие принципы диагностики и лечения кровоизлияний в опухоль гипофиза суммированы группой британских исследователей Pituitary Apoplexy

Guidelines Development Group, сформированной в феврале 2009 г. в рамках Британского общества эндокринологов. В мае 2010 г. они сформулировали, а в 2011 г. опубликовали рекомендации по лечению кровоизлияний в опухоль гипофиза – «UK guidelines for the management of pituitary apoplexy» [20]. Предложенный британскими коллегами алгоритм носит исключительно хирургическую направленность, без учета размеров опухолей, рентгенологических характеристик зоны кровоизлияния, гормональной активности опухоли и даже давности кровоизлияния. Определяющими в выборе метода лечения оказались клиническое состояние пациента, выраженность симптомов и их динамика. Описанные в литературе факты спонтанной резорбции опухоли практически не нашли отражения в предложенных рекомендациях. Более подробный



Рис. 5. Пример резорбции опухоли после перенесенного кровоизлияния: а, б – МРТ через 7 дней после кровоизлияния; в, г – МРТ через 1 мес от начала консервативного лечения; д, е – МРТ через 4 мес от начала консервативного лечения; ж, з – МРТ через 12 мес от начала консервативного лечения

Fig. 5. Example of tumor resorption after hemorrhage: а, б – MRI 7 days after hemorrhage; в, г – MRI 1 month after the start of conservative treatment; д, е – MRI 4 months after the start of conservative treatment; ж, з – MRI 12 months after the start of conservative treatment

анализ предложенных авторами рекомендаций опубликован нами ранее [41].

В представленном нами исследовании удалось собрать группу наблюдений с классическим «острым» началом заболевания, в которой потребность в операции отпала к моменту госпитализации. Этому способствовал ряд независимых от нас обстоятельств,

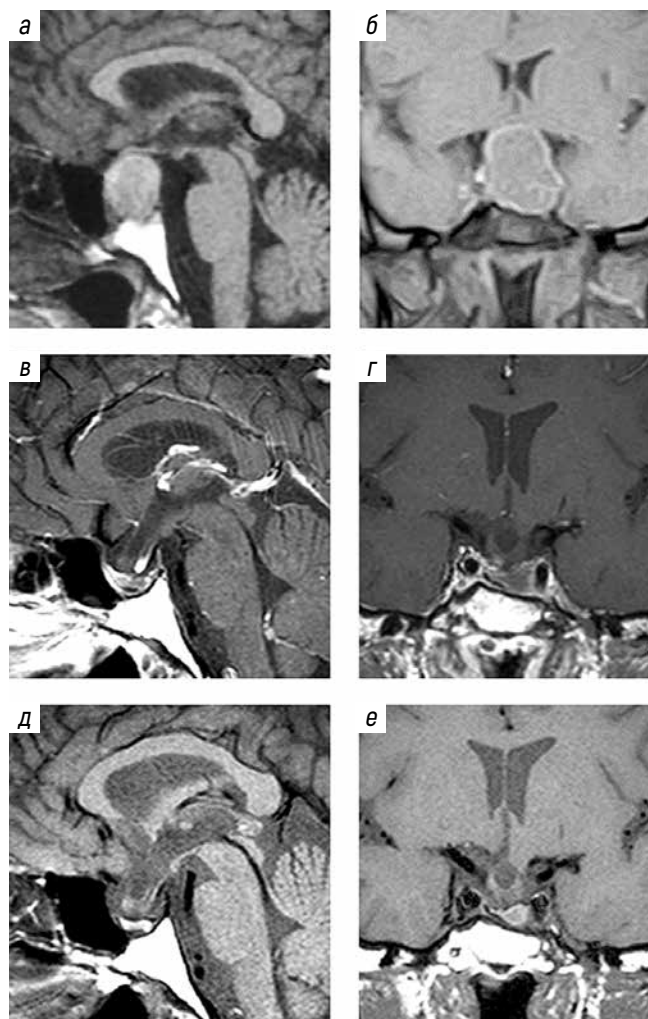


Рис. 6. Пример резорбции опухоли после перенесенного кровоизлияния: а, б – МРТ через 10 дней после кровоизлияния в опухоль гипофиза; в, г – МРТ через 2 мес от начала консервативного лечения; д, е – МРТ через 7 мес от начала консервативного лечения

Fig. 6. Example of tumor resorption after hemorrhage: а, б – MRI 10 days after hemorrhage into pituitary tumor; в, г – MRI 2 months after the start of conservative treatment; д, е – MRI 7 months after the start of conservative treatment

отложивших госпитализацию настолько, что пациенты по мере улучшения состояния успевали выполнить повторное МРТ, при котором отмечалась резорбция опухоли. Детальный анализ этой группы пациентов и позволил нам пересмотреть взгляды на проблему ПА и предложить ниже приведенный алгоритм диагностики и лечения подобных пациентов.

Во-первых, очевидна зависимость результатов лечения от остроты развития событий. В группе оперированных пациентов в основном развитие событий носило подострый или постепенный характер и факт состоявшегося кровоизлияния констатировался по данным МРТ и подтверждался операционными данными. Пациенты при этом в анамнезе не отмечали острых эпизодов ухудшения состояния, а у большей части к моменту госпитализации оставались сохранными

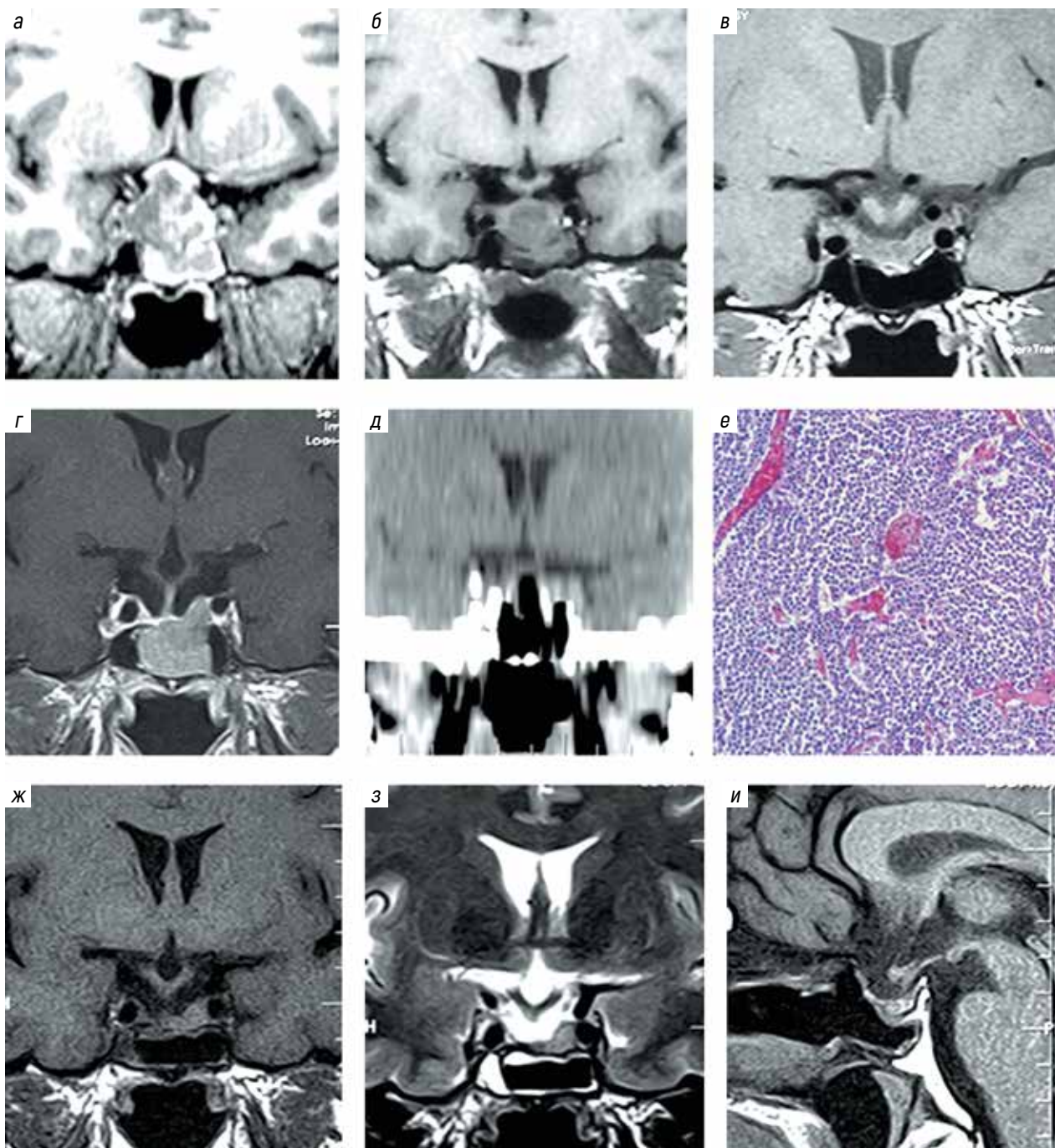


Рис. 7. Клинический пример рецидива аденомы гипофиза после питуитарной апоплексии. Пациент 26 лет в 2010 г. пережил эпизод появления выраженной головной боли, тошноты и рвоты, ухудшения зрения. Был госпитализирован в неврологическое отделение городского стационара. По данным МРТ, выполненной на 2-е сутки, – картина эндосупраинфраселлярного образования [а]. На фоне инъекций дексаметазона и заместительной терапии. По данным МРТ через 2,5 мес отмечено существенное сокращение опухоли [б]. По данным МРТ через 8 мес после апоплексии картина полной резорбции опухоли [в]. Пациент не выполнял МР-контроли в течение 11 лет. Выполнив контроль в связи с появлением головной боли, он узнал о формировании рецидива опухоли [г]. Опухоль полностью удалена трансназально по данным КТ-контроля сразу после операции [д] и по данным МРТ-контроля через 2 мес после операции [ж-и]. Микроскопически опухоль – типичная аденома гипофиза [е]: весь присланный материал представлен фрагментом опухоли солидного строения, состоящей из монморфных круглых клеток с круглыми ядрами, эозинофильной цитоплазмой, отмечаются единичные периваскулярные структуры

Fig. 7. Clinical example of recurrent pituitary adenoma after pituitary apoplexy. Patient, 26 years, in 2010 survived an episode of severe headache, nausea and vomiting, decreased visual acuity. He was hospitalized into a neurological department of a city hospital. MRI performed on day 2 showed endosuprainfrasellar neoplasm [а]. During dexamethasone injections and replacement therapy. MRI 2.5 months later showed significant decrease in tumor size [б]. MRI 8 months after apoplexy showed complete tumor resorption [в]. The patient did not undergo MR controls for 11 years. He performed control due to headache, learned of tumor recurrence [г]. CT control immediately after surgery showed complete resection of the tumor through transnasal access [д]. MRI control 2 months later confirmed complete resection [ж-и]. Microscopic tumor – typical pituitary adenoma [е]: the specimen consists of tumor fragment of solid structure with round cells with round nuclei, eosinophilic cytoplasm, rare perivascular structures

питуитарные функции, несмотря на то что дексаметазон до операции не применялся. В противоположность этому у пациентов с острым развитием событий выраженность клинических проявлений и скорость их развития были таковыми, что момент начала заболевания практически всегда запоминался ими, тяжесть состояния требовала обращения в медучреждения и проведения лечения, а к моменту обращения в наш центр отмечались одновременно резорбция опухоли и сохранение гипофизарной недостаточности при отсутствии применения дексаметазона в ранние сроки от кровоизлияния.

Безусловным аргументом в пользу операции следует считать возможность быстрой и эффективной декомпрессии зрительных и глазодвигательных нервов. При этом вероятность улучшения уменьшается по мере увеличения срока ожидания операции от момента кровоизлияния. Оптимально проведение операции не позднее месяца от момента кровоизлияния.

К сожалению, при выполнении подобных операций в столь ранние сроки весьма сложно бывает обнаружить и сохранить остатки аденогипофиза в плотной имбибированной ткани опухоли. Практически ни у одного экстренно оперированного пациента не отмечалось восстановления гипофизарных функций. В катмнезе регресс питуитарных нарушений отмечен у них только у 27,3 % оперированных в первую неделю после кровоизлияния, в отличие от группы непрооперированных пациентов, у которых восстановление функции аденогипофиза наступило в 87,5 % случаев. Полученный результат может считаться контраргументом против срочного хирургического лечения, особенно при отсутствии зрительных и/или глазодвигательных нарушений.

Анализ результатов лечения неоперированных по различным причинам пациентов показал возможность восстановления на фоне консервативной терапии зрительных, глазодвигательных и гормональных нарушений, а также возможность полной резорбции опухоли. То есть выжидательная тактика и консервативная терапия в ряде случаев обеспечивают результат лечения, сопоставимый с хирургическим. Применение дексаметазона значительно улучшает результаты как хирургического, так консервативного лечения в остром периоде.

Таким образом, помимо общепринятой стратегии максимально быстрого выполнения операции с момента появления клиники для пациентов с давностью кровоизлияния менее 3 мес, максимальным размером опухоли 40 мм, очаг кровоизлияния в которой представлен имбибированной тканью, а не кистой и минимальными зрительными и глазодвигательными нарушениями, может быть рекомендована выжидательная тактика, способная обеспечить результат, сопоставимый с хирургическим лечением и даже пре-

восходящий его в отношении сохранения гипофизарных функций.

В случаях отсутствия положительной динамики на фоне консервативного лечения необходимо уточнение характера заболевания. Дифференциальный диагноз необходимо проводить между краниофарингиомами, дермоидными кистам, аневризмами и другой патологией.

Действительно, мы только предполагаем, что выявленное по МРТ в момент ухудшения состояния образование в полости турецкого седла является опухолью гипофиза с произошедшим в ее строму кровоизлиянием. В подавляющем большинстве случаев подобные пациенты ранее не выполняли МРТ и о наличии патологии не знали. Только пациенты с пролактиномами имели исходную МРТ, и наличие опухоли у них не вызывало сомнения (см. рис. 6). Результаты морфологического исследования содержимого седла в оперированной группе подтверждало наши предположения, и это, в свою очередь, позволяло нам аналогично расценивать клинические данные у неоперированных пациентов. Выявление картины пустого турецкого седла у них с сохраненным аденогипофизом при МРТ в динамике позволяло нам констатировать резорбцию опухоли, а точнее очага кровоизлияния.

Случай рецидива опухоли гипофиза у пациента с «классическим» сценарием ПА только подтверждает высказанные выше предположения, а также сам факт того, что исходно имелась аденома гипофиза, а не иное образование (рис. 7).

Необходимо также принимать во внимание допущение, что нам удалось наблюдать «полный» спектр «острых» ситуаций и что число случаев, когда пациенты не переживают кровоизлияние без оказания помощи и, соответственно, не попадают в наше поле зрения, незначительно. То есть «истинная» ситуация статистически не отличается от полученных нами результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование результатов лечения как оперированных пациентов, так и пациентов, избежавших операции, показывает, что ПА является грозным осложнением доброкачественного заболевания. Острота развития событий, быстрое ухудшения состояния пациента, появление неврологической симптоматики и эндокринной недостаточности определяют показания к проведению срочной нейрохирургической операции. Тем не менее в случаях, когда по ряду причин пациент не был прооперирован в первые 10–14 сут от момента появления первых симптомов ухудшения состояния, имеет смысл уточнить показания к операции в силу того, что имеется вероятность самостоятельной резорбции опухоли, подтверждаемая приведенными в статье результатами.

Литература | References

1. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613–9. DOI: 10.1002/cncr.20412
2. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol* 2010;72(3):377–82. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
3. Ito Y., Takano S., Muroi A., Matsumura A. Massive subarachnoid hemorrhage and intraventricular hemorrhage after transsphenoidal surgery of pituitary adenoma: a case report. *No shinkei geka* 2009;37(9):887–92. (In Japanese).
4. Serhal D., Weil R.J., Hamrahian A.H. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. *Cleveland Clin J Med* 2008;75(11):793–801.
5. Salehi F., Kovacs K., Cusimano M.D. et al. Immunohistochemical expression of nestin in adenohypophysial vessels during development of pituitary infarction. *J Neurosurg* 2008;108(1):118–23. DOI: 10.3171/jns.2008.108.01.0118
6. Kim S.H., Lee K.C. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. *J Clin Neurosci* 2007;14(12):1158–62. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.07.016
7. Huang D.Q., Li W.R., Ou X.Y. Transsphenoidal endoscopic management of pituitary apoplexy sphenoid mucocele. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery* 2006;41(4):306–7.
8. Sibal L., Ball S.G., Connolly V. et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary* 2004;7(3):157–63. DOI: 10.1007/s11102-005-1050-3
9. Semple P.L., Jane J.A. Jr., Laws E.R. Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery* 2007;61(5):956–61; discussion 961–952. DOI: 10.1227/01.neu.0000303191.57178.2a
10. Carsote M., Chirita C., Dumitrascu A. et al. Pituitary incidentalomas – how often is too often? *J Med Life* 2009;2(1):92–7.
11. Xing B., Deng K., Ren Z.Y. et al. Magnetic resonance imaging characteristics and surgical results of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas. *Chinese Medical Sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences* 2008;23(1):44–8.
12. Hiroi N., Ichijo T., Shimojo M. et al. Pituitary apoplexy caused by luteinizing hormone-releasing hormone in prolactin-producing adenoma. *Int Med (Tokyo, Japan)* 2001;40(8):747–50.
13. Haboubi H., Azam I., Edavalath M. et al. Apoplexy in a corticotrophin-secreting pituitary macroadenoma: a case report and review of the literature. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians* 2010;103(8):607–9. DOI: 10.1093/qjmed/hcp197
14. Matti A.I., Rudkin A.K., Lee A.W., Chen C.S. Isolated unilateral abducens cranial nerve palsy: a rare presentation of pituitary apoplexy. *Eur J Ophthalmol* 2010;20(1):234–6.
15. Shou X.F., Wang Y.F., Li S.Q. et al. Microsurgical treatment for typical pituitary apoplexy with 44 patients, according to two pathological stages. *Minimally Invasive Neurosurgery: MIn* 2009;52(5–6):207–11. DOI: 10.1055/s-0029-1241848
16. Baglin G., Betermiez P., Bertout A. et al. [Pituitary apoplexy and severe bilateral visual loss: a case report]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2009;32(8):572–6. (In French). DOI: 10.1016/j.jfo.2009.04.019
17. Eaton H.J., Phillips P.J., Hanieh A. et al. Rapid onset of pituitary apoplexy after goserelin implant for prostate cancer: need for heightened awareness. *Int Med J* 2001;31(5):313–4.
18. De Heide L.J., van Tol K.M., Doorenbos B. Pituitary apoplexy presenting during pregnancy. *Net J Med* 2004;62(10):393–6.
19. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. Наш опыт освоения современной эндоскопической трансназальной хирургии патологии хиазмально-селлярной области. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии* 2017;(12):22–4
20. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. Our experience in the development of modern endoscopic transnasal surgery of the pathology of the chiasmatic-sellar region. *Vestnik neurologii, psikiatrii i neirokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 2017;(12):22–4. (In Russ.).
21. Vanderpump M., Higgins C., Wass J.A. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy a rare but potentially fatal medical emergency. *Emergency Medicine Journal: EMJ* 2011;28(7):550–1. DOI: 10.1136/emj.2010.106898
22. Kasai K., Suzuki H., Nakamura T. et al. A case of pituitary apoplexy with spontaneous recovery. *Endocrinologia Japonica* 1978;25(3):209–16.
23. Zielinski G., Witek P., Koziarski A., Podgorski J. Spontaneous regression of non-functioning pituitary adenoma due to pituitary apoplexy following anticoagulation treatment – a case report and review of the literature. *Endokrynol Pol* 2013;64(1):54–8.
24. Randeve H.S., Schoebel J., Byrne J. et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol* 1999;51(2):181–8.
25. Ayuk J., McGregor E.J., Mitchell R.D., Gittoes N.J. Acute management of pituitary apoplexy – surgery or conservative management? *Clin Endocrinol* 2004;61(6):747–52. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02162.x
26. Gruber A., Clayton J., Kumar S. et al. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients – is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg* 2006;20(6):379–85.
27. Zayour D.H., Selman W.R., Arafah B.M. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation to pituitary function. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89(11):5649–54. DOI: 10.1210/jc.2004-0884
28. Arafah B.M., Harrington J.F., Madhoun Z.T., Selman W.R. Improvement of pituitary function after surgical decompression for pituitary tumor apoplexy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990;71(2):323–8.
29. Кадашев Б.А., Кутин М.А., Калинин П.Л. и др. Сравнительная оценка результатов хирургического лечения пациентов с аденомами гипофиза, инфильтрирующими кавернозный синус, с применением различных хирургических методик. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2004(3):14. (In Russ.). Kadashev B.A., Kutin M.A., Kalinin P.L. et al. Comparative evaluation of the results of surgical treatment of patients with cavernous sinus-infiltrating pituitary adenomas using various surgical techniques. *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2004(3):14. (In Russ.).
30. Кутин М.А., Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза, врастающие в кавернозный синус: диагностика и варианты лечения. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2003;2:27–30. Kutin M.A., Kadashev B.A. Pituitary adenomas growing into the cavernous sinus: diagnosis and treatment methods. *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2003;2:27–30. (In Russ.).
31. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. и др. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2012;76(3):26–33. Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700 operations). *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2012;76(3):26–33. (In Russ.).
32. Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Фомичев Д.В. и др. Эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление аденом гипофиза. Опыт 4000 операций. *Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов* 2016:411. Astafieva L.I., Kalinin P.L., Fomichev D.V. et al. Endoscopic transnasal resection of pituitary adenomas. Experience of 4000 surgeries. *Successes of personalized medicine today – result*

- of practical healthcare tomorrow. Proceedings of the VII All-Russia Congress of Endocrinologists 2016:411. (In Russ.).
32. Кутин М.А., Кадашев Б.А. и др. Рентгенологические аспекты кровоизлияний в аденомы гипофиза. Вестник рентгенологии и радиологии 2017;98(3):123–9.
DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-3-123-129
Kutin M.A., Kadashev B.A., Kalinin P.L. et al. Radiological aspects of hemorrhage into pituitary adenomas. Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2017;98(3):123–9. (In Russ.).
DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-3-123-129
 33. Chang C.V., Felicio A.C., Toscanini A.C. et al. Pituitary tumor apoplexy. Arquivos de neuro-psiquiatria 2009;67(2A):328–33.
 34. Semple P.L., de Villiers J.C., Bowen R.M. et al. Pituitary apoplexy: do histological features influence the clinical presentation and outcome? J Neurosurg 2006;104(6):931–7.
DOI: 10.3171/jns.2006.104.6.931
 35. McFadzean R.M., Doyle D., Rampling R. et al. Pituitary apoplexy and its effect on vision. Neurosurgery 1991;29(5):669–75.
 36. Fraioli B., Esposito V., Palma L., Cantore G. Hemorrhagic pituitary adenomas: clinicopathological features and surgical treatment. Neurosurgery 1990;27(5):741–7; discussion 747–8.
 37. Cardoso E.R., Peterson E.W. Pituitary apoplexy: a review. Neurosurgery 1984;14(3):363–73.
 38. Muller W.P.H. Zur Klinik, und Autologie der Massenblutungen in Hypophysenadenome. Dtsch A Nervenkl. 1953;170:326–36.
 39. Grant F.C. The surgical treatment of pituitary adenomas. JAMA 1939;113:1279–82.
 40. Poussant T.Y., Barnes P.D., Anthony D.C. et al. Hemorrhagic pituitary adenomas of adolescence. Am J Neuroradiol 1996;17:1907–12.
 41. Кутин М.А., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А. и др. Кровоизлияние в аденомы гипофиза (питуитарная апоплексия). Основные представления о причинах развития и выборе методов лечения. Обзор литературы. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2016;(3):50–62.
Kutin M.A., Astafieva L.I., Kadashev B.A. et al. Haemorrhages within pituitary adenomas (pituitary apoplexy). Main conceptions about the causes of development and selection of treatment methods: literature review. Vestnik neurologii, psikiatrii i neirokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery 2016;(3):50–62. (In Russ.).
 42. Кутин М.А., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А. и др. Эпидемиология и клинические проявления кровоизлияний в аденомы гипофиза. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2016;(8):62–9.
Kutin M.A., Astafieva L.I., Kadashev B.A. et al. Epidemiology and clinical symptoms of pituitary apoplexy. Vestnik neurologii, psikiatrii i neirokhirurgii = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery 2016;(8):62–9. (In Russ.).
 43. Кутин М.А., Ротин Д.Л., Шишкина Л.В. и др. Морфологические аспекты кровоизлияний в опухоли гипофиза. Злокачественные опухоли 2016;3(19):11–6.
DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-11-16
Kutin M.A., Rotin D.L., Shishkina L.V. et al. Morphological feature of haemorrhages into pituitary adenomas. Malignant Tumours 2016;(3):11–6. (In Russ.).
DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-11-16
 44. Jefferson G. Extrasellar extensions of pituitary adenomas. Proc R Soc Med 1940;33:433–58.
 45. Bi W.L., Dunn I.F., Laws E.R. Jr. Pituitary apoplexy. Endocrine 2015;48(1):69–75. DOI: 10.1007/s12020-014-0359-y
 46. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза. Клиника, диагностика, лечение. М.: Триада, 2007. 367 с.
Kadashev B.A. Pituitary adenomas. Clinical manifestations, diagnosis, treatment. Moscow: Triada, 2007. 367 p. (In Russ.).
 47. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия. М.: Шико, 2017.
Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A. Endoscopic trans-sphenoid surgery. Moscow: Shiko, 2017. (In Russ.).
 48. Dubuisson A.S.B., Stevenaert A. Classical pituitary tumour apoplexy: clinical features, management and outcomes in a series of 24 patients. Clin Neurol Neurosurg 2007;63–70.
 49. Bills D.C., Meyer F.B., Laws E.R. Jr. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. Neurosurgery 1993;33(4):602–8; discussion 608–9.
 50. Onesti S.T., Wisniewski T., Post K.D. Clinical versus subclinical pituitary apoplexy: presentation, surgical management, and outcome in 21 patients. Neurosurgery 1990;26(6):980–6.
 51. Asaithambi G. Carotid artery compression from pituitary apoplexy. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians 2015;108(2):159. DOI: 10.1093/qjmed/hcu153
 52. Bujawansa S., Thondam S.K., Steele C. et al. Presentation, management and outcomes in acute pituitary apoplexy: a large single-centre experience from the United Kingdom. Clin Endocrinol 2014;80(3):419–24.
DOI: 10.1111/cen.12307
 53. Maccagnan P., Macedo C.L., Kayath M.J. et al. Conservative management of pituitary apoplexy: a prospective study. J Clin Endocrinol Metabol 1995;80(7):2190–7.

Вклад авторов

М.А. Кутин, П.Л. Калинин: концепция и дизайн исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Б.А. Кадашев: дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы; Л.И. Астафьева, А.Н. Шкарубо, Д.В. Фомичев, О.И. Шарипов, С.В. Ураков, И.А. Воронина, Н.К. Серова, О.Ф. Тропинская, Ю.Г. Сиднева, Л.В. Шишкина, А.М. Туркин, А.Д. Донской, И.С. Ключкова, И.В. Чернов: дизайн исследования, получение, анализ данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы;

Authors' contributions

M.A. Kutin, P.L. Kalinin: study concept and design, manuscript writing, approval of the official manuscript version, consent to be accountable for all aspects of the work by ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work would be appropriately investigated and resolved; B.A. Kadashev: study design, introduction of significant (important) revisions to increase scientific value of the article, approval of the official manuscript version, consent to be accountable for all aspects of the work by ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work would be appropriately investigated and resolved;

L.I. Astafieva, A.N. Shkarubo, D.V. Fomichev, O.I. Sharipov, S.V. Uraikov, I.A. Voronina, N.K. Serova, O.F. Tropinskaya, Yu.G. Sidneva, L.V. Shishkina, A.M. Turkin, A.D. Donskoy, I.S. Klochkova, I.V. Chernov: study design, data collection and analysis, introduction of significant (important) revisions to increase scientific value of the article, approval of the official manuscript version, consent to be accountable for all aspects of the work by ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work would be appropriately investigated and resolved.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кутин / M.A. Kutin: <https://orcid.org/0000-0002-6520-4296>
Б.А. Кадашев / B.A. Kadashev: <https://orcid.org/0000-0001-8344-3381>
Л.И. Астафьева / L.I. Astafyeva: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>
А.Н. Шкарубо / A.N. Shkarubo: <https://orcid.org/0000-0003-3445-3115>
Д.В. Фомичев / D.V. Fomichev: <https://orcid.org/0000-0002-5323-1000>
О.И. Шарипов / O.I. Sharipov: <https://orcid.org/0000-0003-3777-5662>
И.В. Чернов / I.V. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>
С.В. Ураков / S.V. Urakov: <https://orcid.org/0000-0002-5619-0152>
И.А. Воронина / I.A. Voronina: <https://orcid.org/0000-0003-2317-8410>
Н.К. Серова / N.K. Serova: <https://orcid.org/0000-0003-0148-7298>
О.Ф. Тропинская / O.F. Tropinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3199-1452>
Ю. Г. Сиднева / Ju.G. Sidneva: <https://orcid.org/0000-0003-2733-5874>
Л.В. Шишкина / L.V. Shishkina: <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>
А.М. Туркин / A.M. Turkin: <https://orcid.org/0000-0002-9010-3059>
А.Д. Донской / A.D. Donskoy: <https://orcid.org/0000-0002-0719-5168>
И.С. Клочкова / I.S. Klochkova: <https://orcid.org/0000-0002-7440-4687>
П.Л. Калинин / P.L. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.