

АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Л.И. Астафьева, И.В. Чернов, И.В. Чехонин, Е.И. Шульц, И.Н. Пронин, П.Л. Калинин

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

Контакты: Илья Валерьевич Чернов ichernov@nsi.ru

В обзоре систематизированы знания о лечении пациентов с аденомами гипофиза. Аденомы гипофиза составляют 15 % от общего числа интракраниальных опухолей, занимая 3-е место по частоте после менингиом и глиом головного мозга. К настоящему времени проведены многочисленные исследования этой патологии. Разработаны международные алгоритмы диагностики и лечения аденом гипофиза с различной гормональной активностью, включающие применение медикаментозных, хирургических и лучевых методов.

Ключевые слова: аденома гипофиза, акромегалия, болезнь Иценко—Кушинга, тиреотропинома, пролактинома, гормонально-неактивная аденома гипофиза, гормональная диагностика, методы нейровизуализации, транссфеноидальная аденомэктомия, медикаментозное лечение, лучевое лечение

Для цитирования: Астафьева Л.И., Чернов И.В., Чехонин И.В. и др. Аденомы гипофиза: современные принципы диагностики и лечения. Нейрохирургия 2020;22(4):94–111.

DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-4-94-111



Pituitary adenomas: current principles of diagnosis and treatment

L.I. Astafyeva, I.V. Chernov, I.V. Chekhonin, E.I. Shults, I.N. Pronin, P.L. Kalinin

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia;
16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

The review summarizes knowledge on treatment of patients with pituitary adenomas. Pituitary adenomas comprise 15 % of all intracranial tumors being the third most common tumors after meningiomas and gliomas. Multiple studies dedicated to different aspects of this pathology have been conducted. International guidelines on diagnosis and treatment of pituitary adenomas with varying hormonal activity have been developed covering use of pharmaceutical, surgical and radiation techniques.

Key words: pituitary adenomas, acromegalia, Itsenko—Cushing syndrome, thyrotropinoma, prolactinoma, endocrine-inactive pituitary adenoma, hormonal diagnostics, neuroimaging, transsphenoidal adenomectomy, pharmaceutical treatment, radiation treatment

For citation: Astafyeva L.I., Chernov I.V., Chekhonin I.V. et al. Pituitary adenomas: current principles of diagnosis and treatment. *Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2020;22(4):94–111. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза составляют 15 % от общего числа интракраниальных опухолей, занимая 3-е место по частоте после менингиом и глиом головного мозга [1]. К настоящему времени проведены многочисленные исследования этого заболевания. Разработаны международные алгоритмы лечения аденом гипофиза с различной гормональной активностью (включающие применение медикаментозных, хирургических и лучевых методов лечения), а также тактика послеоперационного ведения пациентов [2–7].

Одна из актуальных задач в изучении патогенеза аденом гипофиза — выявление генетических и эпиге-

нетических нарушений, характерных для аденом с различной гормональной активностью.

В данном обзоре систематизированы данные научной литературы о лечении аденом гипофиза и обобщен собственный опыт авторов в этой области [8–14].

КЛАССИФИКАЦИИ

Аденомы гипофиза классифицируют по размеру, распространению, гормональной активности, гистологическому типу и другим признакам. До того как Всемирная организация здравоохранения в 2017 г. ввела новую классификацию [15], мировое сообщество пользовалось классификацией 2004 г., которая была

основана на комбинации иммуногистохимических параметров, индекса Ki-67, митотической активности и ультраструктурных особенностей опухолей [16].

Классификация 2017 г. учитывает факторы транскрипции в аспекте дифференцировки опухолей, регуляции гормональной продукции и туморогенеза, что позволяет отказаться от таких категорий, как типичная и атипичная опухоль, исключить «немую» (silent) аденому 3-го подтипа и описать ее как Pit-1-позитивную плюригормональную, охарактеризовать Tpit- (кортикотропная линия), SF-1-(гонадотропная линия), GATA2-(гонадотропная и тиреотропная линия) и ER α -позитивные аденомы (лактотропная и гонадотропная линии), что в целом повысило практическую и прогностическую значимость классификации [17, 18].

Примерно 3/4 всех гормонально-неактивных аденом (ГНА) составляют скрытые гонадотропные аденомы [19], в которых выявляются факторы транскрипции Pit-1 и SF-1 [20]. Еще примерно 1/4 составляют «немые» гормонально-неактивные кортикотропные аденомы, экспрессирующие транскрипционный фактор Tpit [19, 21]. Менее 10 % приходится на долю Pit-1-позитивных аденом, включающих скрытые соматотропные, тиреотропные, лактотропные и т.д. [19]. В новой классификации 2017 г. сохранились нуль-клеточные (null cell) аденомы, которые не экспрессируют какие-либо транскрипционные факторы [17].

По размерам аденомы гипофиза делятся на микро- (≤ 10 мм в диаметре) и макроаденомы (> 10 мм в диаметре) [22].

Микро- и макроаденомы гипофиза подразделяются на гормонально-активные (соматотропиномы, кортикотропиномы, пролактиномы, тиреотропиномы, гонадотропиномы) и ГНА [23]. Гормональная активность — важный критерий классификации, поскольку она учитывается при выборе тактики лечения.

Гормонально-неактивные микроаденомы гипофиза в основном обнаруживаются случайно, в связи с чем их принято называть инциденталомы гипофиза [24]. Увеличение размеров микроаденом происходит нечасто (в 10–13 % случаев), а их переход в категорию макроаденом (превышение диаметра 1 см) происходит еще реже (менее чем в 5 % случаев) [24]. Микроаденомы локализуются преимущественно эндоселлярно и практически не растут в экстраселлярном направлении.

Макроаденомы, как правило, распространяются за пределы турецкого седла и классифицируются в зависимости от направления роста: инфра-, латеро-, ретро-, антеро- и супраселлярные [25].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Из-за небольших размеров и асимптомности большинства аденом гипофиза (как микро-, так и макро-) определить реальную распространенность заболевания достаточно трудно [22]. В настоящее время по европейским данным их примерная распространенность

составляет 1:1000 в общей популяции [26–28], и эта цифра приблизительно в 5 раз больше, чем та, что считалась достоверно известной еще 15 лет назад [22]. Данные сильно разнятся в зависимости от способа обнаружения асимптомных опухолей (при аутопсии — 1,4–27,0 %, при прижизненном рентгенографическом исследовании — 3,7–37,0 %), что, вероятно, связано с количеством и толщиной срезов, выполняемых при аутопсии, и качеством используемого рентгенологического оборудования [22, 24]. Заболеваемость, по-видимому, увеличивается с возрастом, поскольку до 8,5 % опухолей гипофиза обнаруживаются у пациентов моложе 20 лет, а в возрасте 50–60 лет инциденталомы выявляются уже у 30 % [29].

От 15 до 54 % всех аденом гипофиза, по данным различных исследований, составляют ГНА [30]. При этом распространенность микроинциденталом варьирует от 4 до 20 % в популяции в зависимости от типа обследования (компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография) [31, 32]. Они составляют более 99 % всех случайно выявленных аденом [22, 31, 32].

Наиболее распространены пролактиномы, доля которых достигает 80 % от общего числа гормонально-активных аденом [26, 33] и 40–66 % от общего числа аденом [34, 35]. Среди пролактином, по различным данным, от 36 до 80 % являются микроаденомами [26, 34, 36, 37]. Другие гормонально-активные аденомы встречаются намного реже. Так, соматотропиномы (макро- и микро-) составляют 8–16 % всех аденом гипофиза, кортикотропиномы (которые в основном представлены микроаденомами) — 2–6 %, а тиреотропиномы — менее 1 % [30].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Клиническая симптоматика аденом гипофиза определяется прежде всего гормональной активностью, а также размерами и направлением роста, при этом симптоматика микроаденом — только их гормональной активностью, поскольку микроаденомы не оказывают масс-эффекта.

Наиболее частыми симптомами, связанными с масс-эффектом макроаденом гипофиза, являются зрительные нарушения, головные боли и гипопитуитаризм [38]. В зависимости от направления роста опухоли может появляться симптоматика со стороны окружающих турецкое седло структур. Помимо очаговой симптоматики в клинической картине может присутствовать тревожность, усталость, апатия, бессонница и снижение памяти [39–42]. При значительном супраселлярном распространении опухоли с окклюзией обоих отверстий Монро развивается обструктивная гидроцефалия с соответствующей симптоматикой — тошнотой, рвотой, недержанием мочи, психическими изменениями, угнетением сознания и др. [43–45].

Симптомы гормонально-активных аденом гипофиза зависят от типа секреции, которая в ряде случаев

бывает смешанной. Основные проявления гормонально-активных аденом — синдром гиперпролактинемии, акромегалия, гипертиреоз, эндогенный гиперкортицизм.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Нейровизуализация — важный аспект диагностики аденом гипофиза на всех этапах ведения пациента — от установления типа опухоли, ее локализации, распространенности и взаимоотношений с крупными сосудистыми структурами до интра- и послеоперационного определения радикальности удаления, а также оценки исхода комбинированного лечения.

Качественная нейровизуализация необходима для выбора оптимальной тактики лечения аденом гипофиза. У пациентов с подозрением на патологический процесс в хиазмально-селлярной области методом выбора должна быть обзорная или прицельная МРТ, выполненная до и после внутривенного контрастирования. Рекомендуется проводить исследования на томографе с индукцией магнитного поля не менее 1,5 Тл и использовать толщину среза 1–3 мм. Повысить диагностическую ценность МРТ может непосредственная визуализация хиазмально-селлярной области, а также использование импульсных последовательностей, позволяющих выполнять мультипланарные реконструкции [46].

Для выявления микроаденом рекомендуется динамическая МРТ после болюсного внутривенного контрастирования. Этот метод основан на замедленном контрастировании опухолевой ткани по отношению к ткани гипофиза [47]. Наряду с «классическим» паттерном динамического контрастирования возможно и более раннее накопление контрастного препарата аденомой по сравнению с аденогипофизом при наличии прямого артериального кровоснабжения опухоли [48]. Существует также метод отсроченной визуализации

после контрастирования, при котором на T1-взвешенных изображениях, выполненных через 30–60 мин после введения контрастного препарата, аденома выглядит более гиперинтенсивной по сравнению с окружающей тканью гипофиза вследствие более позднего выведения контрастного препарата из опухолевой ткани [49]. Применяется метод постконтрастных быстрых импульсных последовательностей на основе градиентного эха с очищением (fast spoiled gradient echo, FSPGR) [50, 51]. Предложен метод косвенной визуализации секреторной активности аденом гипофиза на основе исследования переноса намагниченности, позволяющего оценить представленность макромолекул в опухолевой ткани (при секретирующих аденомах отношение переноса намагниченности будет выше такового в интактном аденогипофизе, при несекретирующих — ниже, чем в аденогипофизе) [49, 52].

При МРТ аденомы гипофиза, как правило, имеют гетерогенный изо- или гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях и умеренно гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях (рис. 1). Нередко в строме опухоли наблюдаются кисты, которые могут давать сигнал различной интенсивности в зависимости от содержания белка (при низком содержании белка — гипоинтенсивный сигнал, при высоком — гиперинтенсивный сигнал в режимах T1 и FSPGR). В структуре аденом могут быть кровоизлияния, сигнал от которых имеет характерную для изменений гемоглобина эволюцию в зависимости от стадии (рис. 2). В ряде случаев возможно выявление компримированной ткани гипофиза [46].

При оценке локализации аденом важно определить топографические взаимоотношения опухоли с кавернозными синусами и внутренними сонными артериями (ВСА). Помимо прочего, это необходимо для исключения менингиом хиазмально-селлярной области,

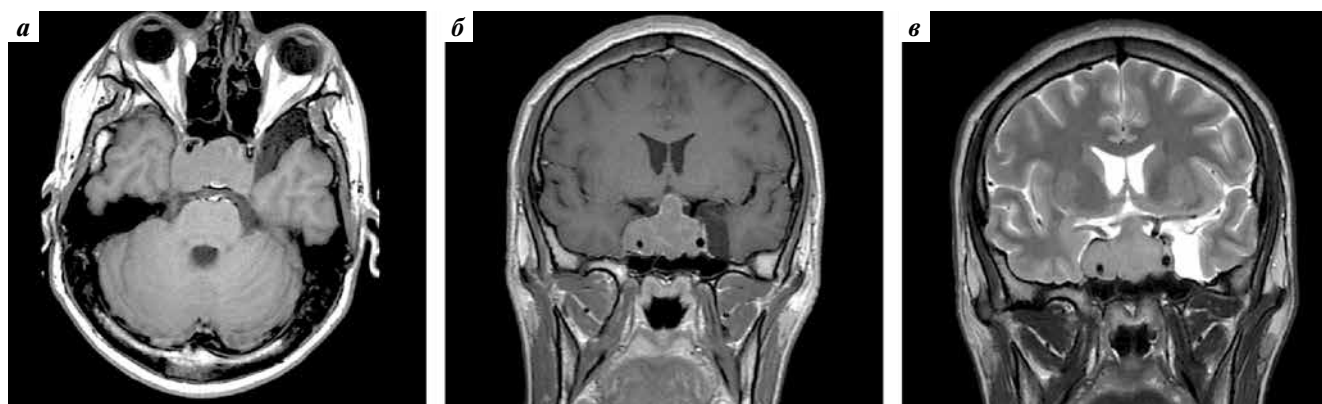


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография пациента с аденомой гипофиза: а — в режиме T1 в аксиальной плоскости без контрастного усиления; б — в режиме T1 во фронтальной плоскости после контрастного усиления; в — в режиме T2 во фронтальной плоскости. Визуализирована инвазия в правый и левый кавернозные синусы, компрессия хиазмы

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of a patient with pituitary adenoma: а — T1-weighted image in the axial plane without contrast enhancement; б — T1-weighted contrast-enhanced image in the frontal plane; в — T1-weighted image in the frontal plane. Invasion into the right and left cavernous sinuses, chiasm compression are visualized

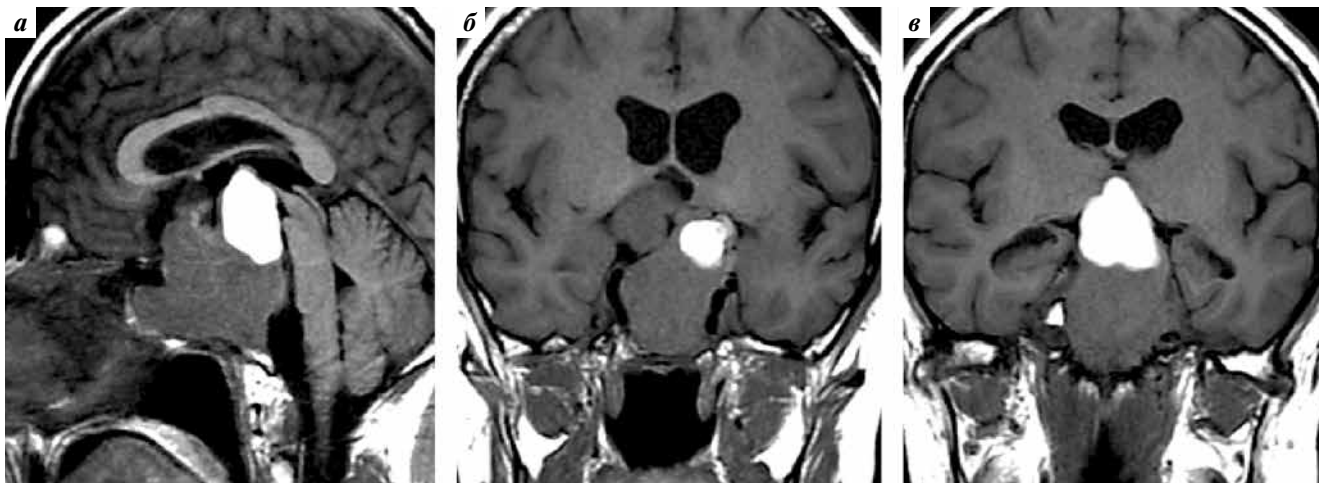


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациента с аденомой гипофиза в режиме T1 без контрастного усиления: а — в сагиттальной плоскости; б, в — во фронтальной плоскости. В структуре опухоли определяется T1-гиперинтенсивный участок, характерный для кровоизлияния
Fig. 2. T1-weighted magnetic resonance imaging of a patient with pituitary adenoma without contrast enhancement: а — in the sagittal plane; б, в — in the frontal plane. T1-hyperintense area characteristic of hemorrhage is visualized in the tumor

в отличие от которых аденомы гипофиза редко сужают просвет ВСА даже при полном их окутывании.

В настоящее время актуальна простая и в то же время надежная классификация стадий инвазии аденом гипофиза в кавернозный синус, предложенная Е. Кносп и соавт. в 1993 г. [53]. Данная классификация включает 5 стадий (от 0-й до 4-й). Нулевая стадия подразумевает отсутствие распространения аденомы за линию, соединяющую медиальные края супраклиноидного и интракавернозного сегментов ВСА (медиальную линию). Первая стадия предполагает, что аденома пересекает медиальную линию, но не распространяется за линию, соединяющую срединные участки супраклиноидного и интракавернозного сегментов ВСА (интеркаротидную линию). Вторая стадия констатируется, если опухоль пересекает интеркаротидную линию, но не распространяется за линию, соединяющую латеральные края супраклиноидного и интракавернозного сегментов ВСА (латеральную линию). Третья стадия подразумевает, что опухоль распространяется за латеральную линию, но не окружает ВСА. Четвертая стадия означает полное окутывание опухолью кавернозной части ВСА. В 2015 г. коллектив авторов под руководством Е. Кносп предложил разделение 3-й стадии на 3А и 3В в зависимости от вовлечения верхней или нижней частей кавернозного синуса в связи с различием исходов хирургического лечения при этих состояниях [54].

Для усиления контраста между ликвором в хиазмально-селлярной цистерне, тканью аденомы и собственно гипофиза возможно использование специальных режимов сканирования (FIESTA, CISS и др.), в том числе после контрастного усиления. Данные режимы в некоторых случаях позволяют улучшить визуализацию вовлечения кавернозных синусов, зрительных нервов и их перекреста, что, безусловно, важно на этапе предоперационного планирования [55].

Помимо стандартных анатомических изображений, важную диагностическую информацию несут диффузионно-взвешенные изображения с построением карт измеряемого коэффициента диффузии, которые входят в стандарт обследования пациента и могут быть полезны при диагностике инфаркта или апоплексии гипофиза [47], выявлении кистозных участков в объемном образовании [56] и раннем обнаружении остаточных фрагментов опухоли [57]. Оправданно применение диффузионно-взвешенных импульсных последовательностей с меньшей чувствительностью к источникам артефактов, таких как последовательности с уменьшенным полем обзора (FOCUS, ZOOMit, iZOOM) [58].

Нативная КТ для диагностики аденом гипофиза в настоящее время применяется по ограниченным показаниям и может быть полезна для выявления изменений костной ткани в рамках дифференциальной диагностики, например для обнаружения гиперостоза и петрификатов при менингиомах [59] (рис. 3, 4). При макроаденомах гипофиза турецкое седло может подвергаться деструкции, которая также хорошо видна на КТ-изображениях [60]. Кроме того, с помощью КТ возможно выявление петрифицированных участков опухолевой ткани, которые присутствуют в краниофарингиомах (рис. 5) и могут встречаться в аденомах гипофиза [47].

Для уточнения степени васкуляризации объемного образования, а также для дифференциальной диагностики полезно провести перфузионные МРТ и КТ [61]. Так, по данным перфузионной спиральной КТ, скорость и объем кровотока в ткани аденомы были более высокими, чем в ткани краниофарингиом [62] (рис. 6–8). Кроме того, в настоящее время возможно проведение перфузионной КТ и КТ-ангиографии в рамках одного исследования [46], что позволяет выполнить качественную и количественную оценку

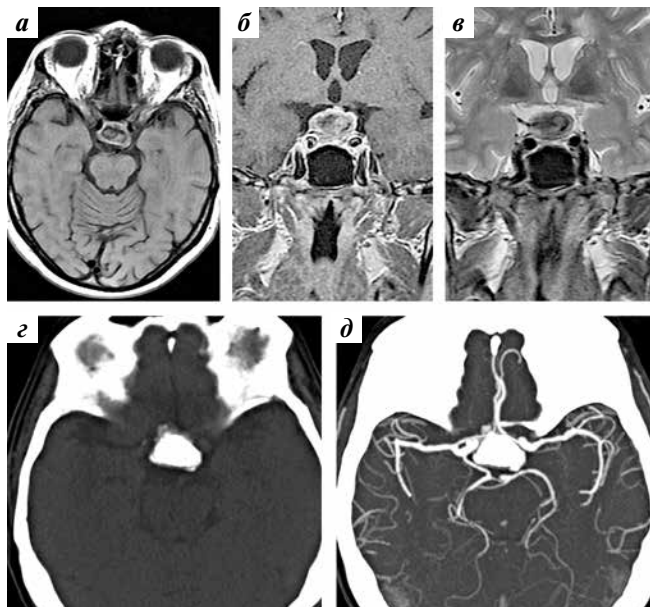


Рис. 3. Менингиома эндосупраселлярной локализации: а, б — магнитно-резонансная томография в режиме T1 в аксиальной (а) и фронтальной (б) плоскостях без контрастного усиления; в — магнитно-резонансная томография в режиме T2 во фронтальной плоскости. Гипоинтенсивный сигнал от центральной части опухоли в режимах T1 и T2. Периферическая часть имеет гиперинтенсивный сигнал в режиме T1, умеренно накапливает контрастный препарат; г — нативная спиральная компьютерная томография в аксиальной плоскости; д — компьютерная томография интракраниальных сосудов. Визуализированы крупные кальцинаты в центральной части образования, которые являются характерной чертой менингиом. Деформация внутренних сонных артерий отсутствует

Fig. 3. Meningioma with endosuprasellar localization: а, б — T1-weighted magnetic resonance imaging in the axial (а) and frontal (б) planes without contrast enhancement; в — T2-weighted magnetic resonance imaging in the frontal plane. Hypointense signal from the central part of the tumor in T1- and T2-weighted images. Peripheral part has hyperintense signal in the T1-weighted image, moderately accumulates contrast agent; г — native spiral computed tomography in the axial plane; д — computed tomography of the intracranial vasculature. Large calcinates in the middle part of the tumor characteristic of meningiomas are visualized. No deformation of the internal carotid arteries

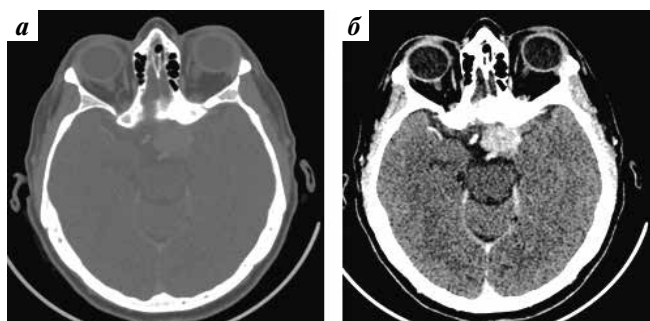


Рис 4. Спиральная компьютерная томография в аксиальной плоскости после контрастного усиления. Менингиома хиазмально-селлярной области с супраселлярным распространением: а — костное окно. Гиперостоз малого крыла клиновидной кости слева; б — мягкотканное окно. Интенсивное гомогенное накопление контрастного препарата образованием

Fig 4. Contrast-enhanced spiral computed tomography in the axial plane. Meningioma of the chiasm and sellar region with suprasellar advancement: а — bone window. Hyperostosis of the lesser wing of the sphenoid bone on the left; б — soft-tissue window. Intense homogenous accumulation of the contrast agent by the tumor

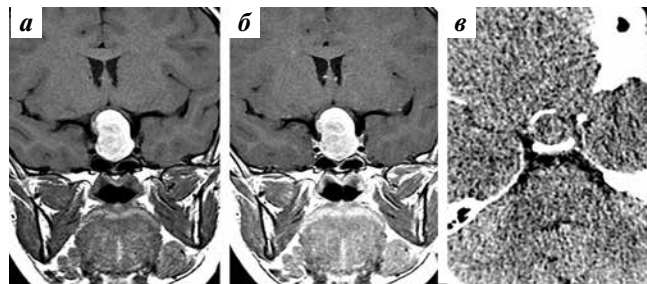


Рис. 5. Эндосупраселлярная адамантиноподобная краниофарингиома: а, б — магнитно-резонансная томография во фронтальной плоскости в режиме T1 до (а) и после (б) контрастного усиления; в — нативная спиральная компьютерная томография в аксиальной плоскости. Визуализировано объемное образование с кистозным компонентом, не накапливающим контрастный препарат, и скоплением петрификатов по переднему контуру

Fig. 5. Endosuprasellar craniopharyngioma: а, б — T1-weighted magnetic resonance imaging in the frontal plane without (а) and with (б) contrast enhancement; в — native spiral computed tomography in the axial plane. A space-occupying lesion with cystic component not accumulating contrast agent and with petrification on the anterior margin is visualized

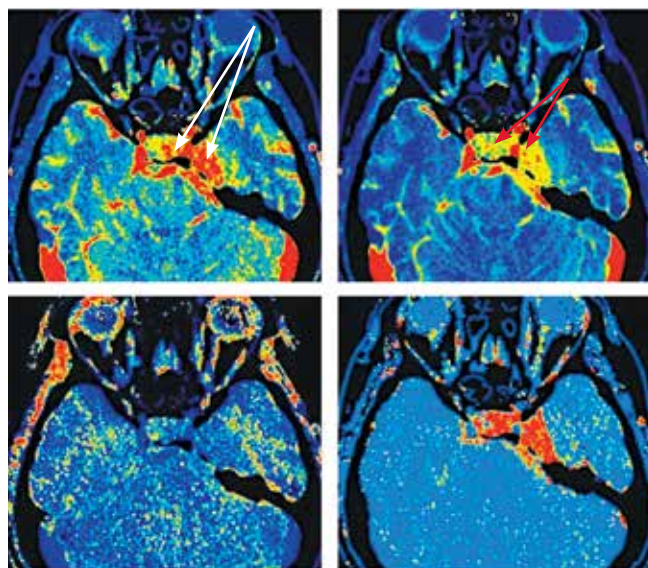


Рис. 6. Перфузионная спиральная компьютерная томография. Менингогелиоматозная менингиома (указана стрелками): а — скорость кровотока; б — объем кровотока; в — среднее время транзита крови; г — микроваскулярная проницаемость. Определяется повышение показателей скорости и объема кровотока, уменьшение среднего времени транзита крови, выраженное повышение микроваскулярной проницаемости

Fig. 6. Spiral computed tomography perfusion imaging. Meningotheliomatous meningioma (arrows): а — tumor blood flow; б — tumor blood volume; в — mean transit time; г — permeability surface. Increased tumor blood flow and volume, decreased mean transit time, significantly increased permeability surface are observed

патологических изменений одновременно с изучением состояния магистральных сосудов. Разрешающая способность современных аппаратов позволяет получать достоверные результаты применения перфузионных исследований, если размер объемного образования составляет ≥ 10 мм.

Важна и дифференциальная диагностика аденом гипофиза и аневризм ВСА с псевдотуморозным

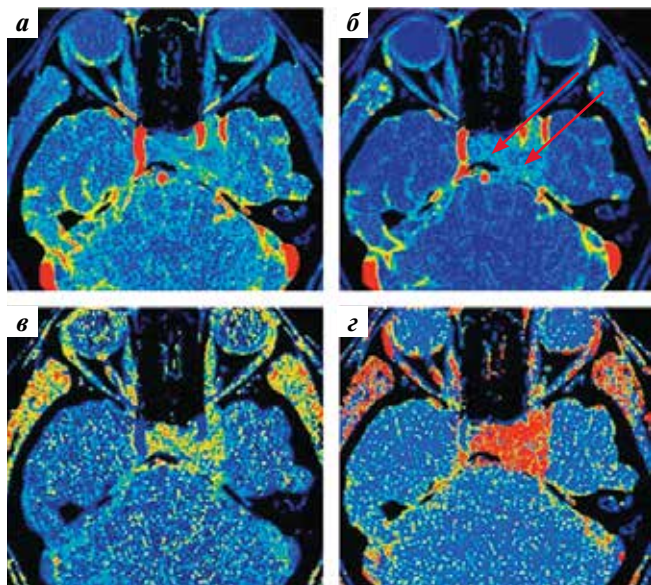


Рис. 7. Перфузионная спиральная компьютерная томография. Аденома гипофиза (указана стрелками): а — скорость кровотока; б — объем кровотока; в — среднее время транзита крови; г — микроваскулярная проницаемость. Отмечается умеренное повышение показателей скорости и объема кровотока, микроваскулярной проницаемости на фоне увеличения среднего времени транзита крови, что более характерно для аденомы

течением. Следует учитывать, что аневризмы могут быть как полностью функционирующими, так и иметь в своей структуре тромбированную часть, вплоть до полной окклюзии просвета. Данные различия могут обуславливать гетерогенность нейровизуализационных характеристик. На КТ-изображениях могут определяться слоистые участки тромбоза, в ряде случаев с наличием кальцинатов. Остаточный просвет аневризмы определяется как полость (или совокупность полостей), в которой происходит накопление контрастного препарата. В части случаев возможно также накопление контрастного препарата в стенке аневризмы [63]. МРТ позволяет заподозрить наличие кровотока в аневризме уже при использовании стандартных режимов. Феномен, носящий название «потеря сигнала от кровотока» (flow void), проявляется гипointенсивностью МРТ-сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях [64]. Отметим, что данный феномен возникает при достаточно высокой скорости кровотока, в то время как медленно движущаяся кровь может иметь высокий сигнал на T1. Участки тромбоза на МРТ-изображениях имеют сигнал, соответствующий эволюционным изменениям гемоглобина, и, например, являются гиперинтенсивными в режиме T1 при наличии метгемоглобина [65]. Подтвердить присутствие гемосидерина в стенках аневризмы и тромботических массах могут импульсные последовательности на основе градиентного эха, взвешенные по магнитной восприимчивости, сигнал на которых

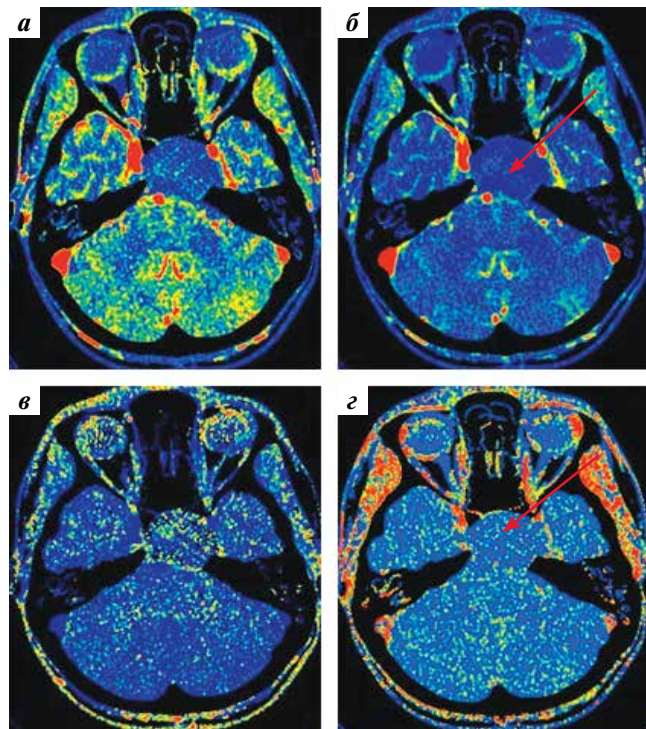


Рис. 8. Перфузионная спиральная компьютерная томография. Адамантинозная краниофарингиома (указана стрелками): а — скорость кровотока; б — объем кровотока; в — среднее время транзита крови; г — микроваскулярная проницаемость. Опухоль характеризуется пониженными показателями

Fig. 8. Spiral computed tomography perfusion imaging. Adamantinomatous craniopharyngioma (arrows): а — tumor blood flow; б — tumor blood volume; в — mean transit time; г — permeability surface. Tumor is characterized by decreased parameters

в большей степени зависит от показателя T2* (susceptibility-weighted imaging (SWI), susceptibility-weighted angiography (SWAN)) [66]. Несмотря на ценность стандартных изображений, решающим при определении наличия кровотока в аневризме sellarной локализации является ангиографическое исследование (возможно использование КТ-или МР-ангиографии, рис. 9).

При планировании трансфеноидального удаления аденомы гипофиза перед рентгенологами встает актуальная задача — оказать помощь нейрохирургам в минимизации осложнений. При трансфеноидальном доступе источником проблем может быть кровотечение из межкавернозных синусов [67, 68]. По данным А.Ю. Григорьева и соавт., для хирурга важны верхний и нижний межкавернозные синусы, расположенные по ходу операционного коридора, притом визуализация гипертрофированных синусов возможна на T1-взвешенных МРТ-изображениях [67]. В качестве метода повышения качества предоперационной диагностики дополнительно может быть предложена визуализация межкавернозных синусов, например, с помощью цифровой субтракционной КТ-венографии. К. Mizutani и соавт. установили, что по мере увеличения размеров аденом гипофиза и сдавления

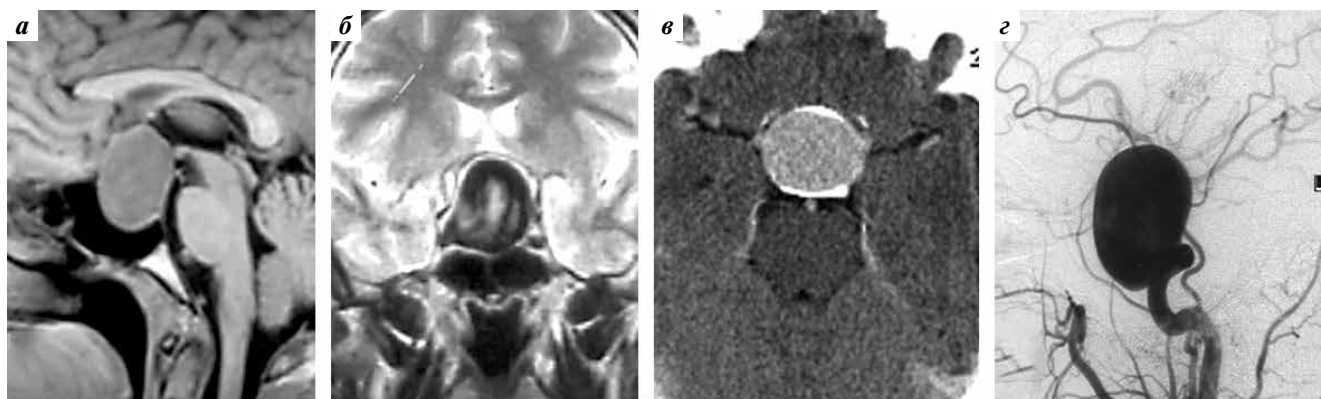


Рис. 9. Крупная мешотчатая аневризма кавернозного сегмента правой внутренней сонной артерии эндосупраселлярной локализации: а, б — магнитно-резонансная томография в режимах T1 (а) и T2 (б). Более выраженная гетерогенность сигнала с признаками «потери сигнала от кровотока» (flow void); в — спиральная компьютерная томография после контрастного усиления. Гомогенное контрастирование образования; г — прямая ангиография. Предположение об аневризме подтверждается ее результатами

Fig. 9. Large saccular aneurysm of the cavernous segment of the right internal carotid artery of endosuprasellar localization: а, б — T1- (а) and T2-weighted (б) magnetic resonance imaging. More significant signal heterogeneity with signs of flow void; в — contrast-enhanced spiral computed tomography. Homogenous tumor contrasting; г — direct angiography. Suspicion of an aneurysm is confirmed by its results

межкавернозных синусов уменьшается вероятность выявления кровотока по ним [69].

К дополнительным и менее распространенным методам диагностики аденом гипофиза относятся методы оценки биохимических процессов и уровня метаболизма в опухолях. Методика МРТ-спектроскопии применима к достаточно крупным опухолям (размером >20 мм). Изменение активности метаболитов, а также их соотношений позволяет оценить функциональную активность аденомы и степень пролиферации опухоли [70, 71].

Функционально-метаболические методы визуализации аденом, такие как сцинтиграфия и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), также не относятся к широко используемым в рутинной клинической практике методам диагностики, однако имеют ряд перспектив применения. Среди возможных точек приложения данных методик следует указать визуализацию невидимых на МРТ-изображениях микроаденом, а также обнаружение остаточных фрагментов опухоли и раннее выявление рецидивов. Ряд работ посвящен изучению радиофармпрепаратов, специфичных для рецепторов соматостатина (^{111}In -пентетреотид для сцинтиграфии [72], ^{68}Ga -DOTA-TATE для ПЭТ [73]), дофаминовых рецепторов (^{123}I -эпидеприд [74]), а также более распространенных ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{11}C -метионина [75]. По мнению А. Yao и соавт. [74], W.A. Bashari и соавт. [47], наибольшие перспективы среди радиофармпрепаратов для ПЭТ имеет ^{11}C -метионин, объем использования которого может возрасти с более активным внедрением в клиническую практику ПЭТ-МРТ.

Не менее активно развивается интраоперационная МРТ. По данным обзора P.S. Jones и B. Swearingen, обобщивших результаты наиболее крупных исследований и собственные данные, применение МРТ во время

операции повышает вероятность радикальной резекции и позволяет прицельно контролировать декомпрессию ключевых функциональных анатомических структур [76]. Использование эндосфеноидальной приемной катушки может существенно улучшить качество интраоперационной визуализации структур sellarной области, в том числе межкавернозных синусов [77].

Дифференциальная диагностика аденом гипофиза и других новообразований хиазмально-селлярной области, в том числе неопухолевых поражений, должна быть основана на результатах нейровизуализации и клинических данных (см. таблицу). К сожалению, проведение МРТ-визуализации хиазмально-селлярной области по полному протоколу не исключает диагностических ошибок. Например, подозрение на аденому гипофиза может возникать при физиологическом (пубертатный период, беременность) или патологическом (гипотиреоз) увеличении гипофиза, асимметрии воронки гипофиза или собственно гипофиза, анатомическом варианте прикрепления перегородки клиновидной пазухи с выбуханием дна турецкого седла в полость пазухи [78]. В области прикрепления перегородки клиновидной пазухи может также возникать артефакт магнитной восприимчивости в виде появления T1- и T2-гиперинтенсивного участка в нижних отделах гипофиза [79]. Следует учитывать возможность сочетания патологий, например, аденомы гипофиза и кисты кармана Ратке. Наличие последней может быть заподозрено по присутствию в структуре опухоли кисты, не накапливающей контрастный препарат и расположенной в проекции промежуточной доли гипофиза по срединной линии [80]. В ходе дифференциальной диагностики при подозрении на аденому гипофиза исключают воспалительные изменения гипофиза (гипофизит, абсцесс гипофиза — последний может характеризоваться повышенным сигналом в режиме DWI и пониженным измеряемым

Дифференциальная диагностика аденом гипофиза и других образований (по данным [84–86])

Differential diagnosis of pituitary adenomas (per [84–86])

Диагноз Diagnosis	Основные рентгенологические критерии Main radiological criteria
Киста кармана Ратке Rathke's cleft cyst	- Сигнал в режиме T1 зависит от содержимого (гипер- или гипоинтенсивный) T1 signal depends on the contents (hyper- or hypointense) - Локализация — между передней и задней долями гипофиза (есть четкая граница) Localization between anterior and posterior pituitary lobes (there's a distinct border) - Передняя поверхность выпуклая, задняя — ровная Anterior surface is raised, posterior is flat - Возможно интра- и супраселлярное расположение Intra- and suprasellar localizations are both possible - Нет накопления контрастного препарата No contrast agent accumulation
Краниофарингиома Craniopharyngioma	- Адамантиноподобная (у детей) — наличие солидного, кистозного компонентов, петрификатов. Кистозный компонент, как правило, гиперинтенсивен в режимах T1 и T2. Сплошная часть может иметь ретикулярный (сетчатый) паттерн контрастного усиления Adamantinomatous (children) — presence of a solid, cystic component, petrification. Cystic component is usually intense in T1 and T2. Solid part can have reticulate (mesh-like) pattern of contrast enhancement - Папиллярная (у взрослых) — солидная, петрификаты отсутствуют, равномерное контрастное усиление Papillary (adults) — solid, no petrification, homogenous contrast enhancement
Менингиома Meningioma	- Возможны сдавление и окклюзия внутренней сонной артерии при вовлечении кавернозного синуса Internal carotid artery compression and occlusion are possible if the cavernous sinus is involved - Часть менингиом содержит кальцинаты Some meningiomas contain calcinates - Возможен симптом «ликворной щели» между менингиомой и гипофизом A symptom of cerebrospinal fluid cleft is possible between meningioma and the pituitary gland - Гомогенное накопление контрастного препарата Homogenous accumulation of the contrast agent «Дуральный хвост» не является абсолютно специфичным, однако может быть выражен при локализации в области крыльев клиновидной кости “Dural tail” is not absolutely specific but can be significant in localization near the sphenoid bone wings
Герминома Germinoma	- Локализация — инфундибулярная и гипоталамическая область, возможно распространение в полость турецкого седла Localization in the infundibular and hypothalamic areas, possible advancement into the Turkish seat cavity - Возможно наличие второго образования в пинеальной области Possible presence of a second tumor in the pineal area
Аневризма кавернозного или супраклиноидного сегмента внутренней сонной артерии Aneurism of the cavernous or supraclinoid segments of the internal carotid artery	- Наличие симптома потери сигнала (flow void) от кровотока на T1 и T2-взвешенных изображениях Presence of blood flow void on T1- and T2-weighted images - При наличии тромбоза дифференциальная диагностика может быть затруднена Thrombosis can complicate differential diagnosis - Компьютерная ангиография более предпочтительна, чем магнитно-резонансная ангиография Computer angiography is preferable to magnetic resonance angiography
Лимфоцитарный гипофизит Lymphocytic hypophysitis	- Поражение аденогипофиза: равномерное увеличение размеров гипофиза со снижением интенсивности на T1-взвешенных изображениях и повышением интенсивности в режиме T2. Выраженное накопление контрастного препарата, возможна задержка накопления при динамическом контрастировании Adenohypophysis is affected: uniformly increased size of the pituitary gland with decreased intensity in T1-weighted images and increased intensity in T2-weighted images. Pronounced contrast agent accumulation, possible slower accumulation in dynamic contrast - Поражение нейрогофиза: снижение нормальной T1-гиперинтенсивности нейрогофиза. Вовлечение воронки гипофиза с ее утолщением Neurohypophysis is affected: decreased normal T1 hyperintensity of the neurohypophysis. Inclusion of the pituitary stalk with its thickening

Окончание таблицы

The end of table

Диагноз Diagnosis	Основные рентгенологические критерии Main radiological criteria
Гиперплазия аденогипофиза Adenohypophyseal hyperplasia	• Преимущественно гомогенное увеличение аденогипофиза, однородное накопление контрастного препарата Primarily uniform increase in the size of the adenohypophysis, homogenous contrast agent accumulation • В пубертатном периоде возможно увеличение высоты аденогипофиза до 10 мм у девочек и до 7–8 мм у мальчиков Possible increased height of the adenohypophysis up to 10 mm in girls and 7–8 mm in boys during puberty • Модальности визуализации не всегда позволяют отличить гиперплазию гипофиза от аденомы Imaging modes do not allow to always distinguish pituitary hyperplasia from adenoma • Полноценное исследование гормонального статуса может помочь выявить первичный гипотиреоз или заподозрить эктопическую секрецию релизинг-факторов как причину гиперплазии аденогипофиза Full study of the hormonal status can help identify primary hypothyroidism or suspect ectopic secretion of releasing factors as causes of adenohypophyseal hyperplasia • Необходим внимательный анализ клинических и лабораторных данных: первичный гипотиреоз рекомендуется исключать в любом случае увеличения объема аденогипофиза по данным визуализации Careful analysis of clinical and laboratory data remains necessary: primary hypothyroidism should be excluded in any case of enlarged adenohypophysis per imaging • При гиперплазии аденогипофиза обычно на фоне коррекции вызвавших ее эндокринных нарушений происходит нормализация размеров гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии In adenohypophyseal hyperplasia, correction of underlying endocrine abnormalities usually leads to normalization of the pituitary gland size per magnetic resonance imaging data

коэффициентом диффузии [81]). Также возможно гранулематозное поражение гипофиза ревматоидного или специфического (например, туберкулезного) происхождения, особенно в условиях текущей эпидемиологической обстановки [82, 83].

Практически все виды аденом гипофиза, как и большинство новообразований sellarной области, доступны для эндоскопического трансназального удаления. Выбор доступа при макроаденомах зависит от размеров опухоли и направления роста. Гигантские аденомы, распространяющиеся латерально или в область передней черепной ямки, можно оперировать с использованием различных транскраниальных доступов [87]. Частота тотального удаления гигантских аденом варьирует от 14,7 до 74,0 % [88–90].

ПРОЛАКТИНОМЫ (ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА)

В диагностике пролактином существуют определенные тонкости. Повышенный уровень пролактина приводит к снижению либидо, бесплодию и остеопорозу и у мужчин, и у женщин, олигоменорее или аменорее и галакторее у женщин и эректильной дисфункции у мужчин [91]. Для того, чтобы заподозрить именно пролактиному, повышение уровня пролактина в крови должно быть достаточно выраженным (>2000–3000 мЕД/л). Однако стоит помнить, что гиперпролактинемия может быть вызвана и другими физиологическими и патологи-

ческими причинами: беременностью, стрессом, приемом некоторых лекарств (блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидина и др.), блокаторов кальциевых каналов (верапамила), блокаторов дофамина (метоклопрамида и др.), антагонистов ацетилхолина и др.); кроме того, возможны лабораторные ошибки. Все это при наличии инциденталомы гипофиза может приводить к постановке ошибочного диагноза пролактиномы [92, 93].

Кроме того, при повышенном уровне пролактина в крови при отсутствии клинических симптомов может быть заподозрена макропролактинемия (преобладание форм пролактина с высокой молекулярной массой, обладающих низкой биологической активностью) [94]. Макропролактинемия не требует лечения при условии отсутствия клинических симптомов гиперпролактинемии [95].

Во время беременности происходит физиологическая гиперплазия лактотропных клеток гипофиза, и, соответственно, уровень пролактина может повышаться в десятки раз [34], что должно учитываться при диагностике пролактином. Важно, что гиперэстрогемия, возникающая во время беременности, может привести к прогрессированию ранее существовавшей пролактиномы. К счастью, в случае уже имеющейся пролактиномы вероятность ее роста во время беременности составляет не более 3 % [96].

При подозрении на пролактиному нужно помнить, что более 90 % пролактином являются микроаденомами [28]. Соответственно, при выполнении МРТ на аппарате с низкой разрешающей способностью опухоль

может быть не видна. Таким образом, при исключении всех остальных причин гиперпролактинемии показано выполнение МРТ на аппарате с высокой разрешающей способностью, обязательно с болюсным введением контрастного препарата.

Поскольку практически единственное проявление микропролактином — гормональные нарушения, цель их лечения заключается в восстановлении нормальной функции половых желез и фертильности [35, 91]. У пациентов с микропролактиномами (за исключением планирующих беременность), которые не вызывают клинических симптомов, возможна наблюдательная тактика с контролем уровня пролактина каждые 6 мес. Если за этот срок уровень пролактина увеличивается или возникают симптомы, обусловленные гиперпролактинемией, необходимо выполнить МРТ для исключения роста опухоли и начать терапию агонистами дофамина [97].

В настоящее время препаратом выбора для терапии пролактином считается каберголин, который хорошо зарекомендовал себя и применяется уже в течение более 20 лет [35]. Эффективность терапии каберголином достигает 80 % [98]. В остальных 20 % случаев опухоли обладают фармакорезистентностью либо пациенты не переносят терапию вследствие развития побочных эффектов [99]. Каберголин одинаково эффективен и безопасен как у мужчин, так и у женщин [100], при этом пациенты с микропролактиномами могут рассчитывать на большую вероятность успеха, чем пациенты с макропролактиномами [101]. Женщинам с микропролактиномами, которые не планируют беременность, может быть предложена эстрогенгестагенная терапия [35, 91].

Спорным вопросом лечения микропролактином остается вопрос о целесообразности хирургического вмешательства. Мы согласны с мнением R. Salvatori, который в своей работе подчеркнул, что ввиду последних достижений эндоскопии при консультации пациента с микропролактиномой обязательно должна быть обсуждена и возможность хирургического лечения (особенно если пациент молодого возраста), поскольку эффективность хирургического и медикаментозного лечения примерно равна, а время достижения желаемого результата отличается принципиально (годы при медикаментозной терапии и дни при оперативном лечении) [102]. Эффективность хирургического лечения микропролактином, определяемая по нормализации уровня пролактина в раннем послеоперационном периоде, по данным ряда исследований, достигает 83 % при 10 % частоте рецидивов, что в целом обеспечивает 75 % случаев успешного лечения в долгосрочной перспективе [103]. Лечение гигантских пролактином может включать не только медикаментозную терапию, но и хирургический этап, особенно при резистентных опухолях и необходимости декомпрессии зрительных нервов или разрешения гидроцефалии [104].

В случае фармакорезистентности опухоли пациентам, у которых не может быть проведена операция

по разным причинам (нерезектабельная опухоль, отказ пациента от операции), следует предложить лучевую терапию в различных режимах, которая эффективна у 1/4 таких пациентов [105, 106].

КОРТИКОТРОПИНОМЫ (АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА)

Развитие этого типа аденом гипофиза сопровождается клиникой гиперкортицизма: увеличением массы тела, артериальной гипертензией, гирсутизмом, дисменореей, перераспределением подкожно-жировой клетчатки по центральному типу, нарушением углеводного, фосфорно-минерального обменов и рядом других нарушений [23, 107, 108].

Согласно международным и российским рекомендациям для диагностики гиперкортицизма проводят ряд тестов; результаты как минимум 2 тестов должны быть положительными (подтверждать повышенную секрецию кортизола): определение уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00; определение уровня кортизола в сыворотке крови в 23:00 (ночной подавляющий тест); подтверждение снижения уровня кортизола в крови в 8:00 (ниже надир) после приема 1 мг дексаметазона накануне в 23:00; подтверждение повышения уровня свободного кортизола в суточной моче. Если 2 из 4 тестов свидетельствуют о наличии гиперкортицизма, пациентам показано направление в специализированное учреждение для выявления причин патологической секреции кортизола. Определение уровня кортизола в утренние или дневные часы само по себе не обладает диагностической информативностью и не должно использоваться на 1-м этапе диагностики гиперкортицизма.

После установления диагноза гиперкортицизма на 2-м этапе выявляют повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). При лабораторном подтверждении гиперкортицизма и уровне АКТГ в утренние часы ≥ 10 пг/мл необходима МРТ головного мозга на аппарате с мощностью 1,5–3,0 Тл с контрастированием [109]. Поскольку 90 % кортикотропином являются микроаденомами, их визуализация была крайне сложной задачей вплоть до 1980 г. (до начала использования МРТ, способной выявлять опухоли размером до 5 мм) [50, 110]. Ввиду малых размеров большинства опухолей показано выполнение МРТ на аппарате с высокой разрешающей способностью при болюсном введении контрастного препарата [111].

При размере опухоли < 6 мм для дифференцировки кортикотропиномы и эктопического источника секреции АКТГ проводится двусторонний забор крови из нижних каменистых синусов в сочетании с измерением уровня АКТГ в периферической крови [23].

Целями лечения болезни Иценко–Кушинга являются устранение источника АКТГ, нормализация секреции кортизола, что в перспективе обеспечивает

снижение летальности и риска развития отдаленных осложнений, а также повышение качества жизни пациентов [112]. Основным методом лечения пациентов с кортикотропиномами остается нейрохирургический, который приводит к ремиссии в 65–90 % случаев [112, 113]. Успешность операции повышается при точном предоперационном определении локализации опухоли, небольших ее размерах и отсутствии инвазивного роста [114]. В случае тотального удаления опухоли после операции у пациентов наблюдается гипокортизолемиа, которая диктует необходимость заместительной терапии в течение 6–18 мес и более. Пациенты при этом должны быть четко инструктированы в момент выписки о таких признаках гипокортицизма, как снижение артериального давления, аппетита, слабость, сонливость [115]. Частота рецидива заболевания после трансфеноидального удаления опухоли составляет от 10 до 20 % в среднем в течение 50 мес после операции [116].

В случае отсутствия ремиссии должен быть рассмотрен вопрос о повторной операции или применении других методов лечения, в частности медикаментозной терапии. Точками ее приложения являются сама опухоль, надпочечники и рецепторы глюкокортикоидных гормонов в периферических тканях организма. К блокаторам стероидогенеза, ингибирующим синтез кортизола в надпочечниках, относят кетоканазол, метирапон, митотан и этомидат. Терапия этими препаратами эффективна у 43–50 % пациентов [117, 118], но является лишь симптоматической и применяется при подготовке к хирургическому или лучевому лечению или назначается временно при отсутствии ремиссии. Препараты достаточно токсичны и могут приводить к нарушению функции печени, вплоть до развития острой печеночной недостаточности [119]. Один из вариантов лечения болезни Иценко–Кушинга — применение каберголина, однако его эффективность в нормализации уровня кортизола не превышает 33 % [120]. Применение всех этих препаратов при болезни Иценко–Кушинга рассматривается как off-label (применение по не утвержденным регулирующими органами показаниям), что в условиях российской медицины требует проведения заседания врачебной комиссии в каждом отдельном случае. Единственным официально зарегистрированным в России препаратом для лечения болезни Иценко–Кушинга является пасиротид. Это препарат центрального действия, который влияет на аденому и снижает секрецию АКТГ, однако его применение ограничено высокой стоимостью.

Эффективным методом лечения считается лучевая терапия, которая может применяться как в монорежиме, так и в сочетании с хирургическим вмешательством при низкой эффективности. Облучение кортикотропином в различных режимах позволяет достичь ремиссии в 70–83 % случаев [121, 122].

В связи с непосредственным включением надпочечников в патогенез заболевания существует способ

хирургического лечения болезни Иценко–Кушинга — лапароскопическая адреналэктомия, которая позволяет снизить уровень кортизола практически у 100 % пациентов, однако ценой такого лечения является необходимость пожизненной заместительной гормональной терапии, а также риск увеличения размеров опухоли гипофиза (синдром Нельсона). Поэтому этот метод применяется только при неэффективности или невозможности использования всех перечисленных выше методов [123, 124].

В целом лечение пациентов с болезнью Иценко–Кушинга остается актуальной проблемой, связанной со сложностью правильной первичной диагностики заболевания и проведения нейрохирургического вмешательства, высокое качество которого может быть обеспечено только в специализированных нейрохирургических центрах.

СОМАТОТРОПИНОМЫ (СТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА)

Этот тип гормонально-активных аденом гипофиза секретирует соматотропный гормон (СТГ), который может привести к гигантизму (в детском возрасте, когда зоны роста еще не закрыты) и акромегалии (во взрослом состоянии), которая проявляется макроглоссией, укрупнением черт лица, кистей и стоп, прогнатизмом, изменением прикуса и др. [125]. Помимо внешних изменений, при акромегалии выявляют изменения внутренних органов. Клинические проявления избытка СТГ включают гипертонию, сахарный диабет, синдром запястного канала, апноэ во сне (возникающую после отека мягких тканей верхних дыхательных путей), сердечно-сосудистые заболевания; недавно признанные осложнения — дилатация корня аорты и развитие аневризм головного мозга у мужчин и ранняя смерть [126, 127]. Стоит отметить, что симптомы проявляются не сразу, что приводит к задержке диагностики заболевания (в среднем она составляет 7 лет) [128], а в некоторых случаях и вовсе остается недиагностированным в связи с невыраженными внешними изменениями.

Диагностика заболевания начинается с измерения уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИРФ-1) в крови, повышенный уровень которого является специфическим признаком СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза [129]. Для подтверждения акромегалии необходимо проведение орального глюкозотолерантного теста, при котором регистрируют отсутствие подавления уровня СТГ (<1 нг/мл) в течение 2 ч после приема 75 мг глюкозы [130]. Однако при обследовании пациентов следует помнить, что помимо соматотропиномы редкой причиной акромегалии может быть эктопическая секреция СТГ в гипоталамусе или нейроэндокринная опухоль легких или поджелудочной железы [130]. Существует такое понятие, как «акромегалоидизм» — состояние, при котором у пациентов

имеются акромегальные черты лица или высокий рост, однако уровень ИРФ-1 является нормальным и при МРТ признаки аденомы не выявляются [131].

Основной метод лечения соматотропином — хирургический. При радикальном удалении опухоли снижается уровень СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста (<1 нг/мл; при высокочувствительном методе определения $<0,4$ мкг/л) [132]. Оценивать уровень ИРФ-1 сразу после операции не имеет смысла, поскольку его снижение происходит в течение 3 мес и более [133]. Оценить эффективность операции можно на следующий день по уровню СТГ в крови: при уровне <1 нг/мл можно расценивать операцию как успешную [133].

Хирургическое лечение обеспечивает биохимическую ремиссию заболевания в среднем в 70 % случаев. При этом для микроаденом этот показатель выше, чем для макроаденом, — 87 % [134].

Пациентам с отсутствием ремиссии после нейрохирургического лечения, а с противопоказаниями к операции, должна быть предложена медикаментозная терапия [95]. В настоящее время используется терапия аналогами соматостатина (октреотидом и ланреотидом), которая нормализует уровень ИРФ-1 в 25 и 38 % случаев соответственно [35, 135, 136]. Помимо этих препаратов, могут быть использованы агонисты дофаминовых рецепторов, например каберголин, который назначают пациентам с «мягкими» проявлениями акромегалии и умеренным повышением уровня ИРФ-1, превышающим верхнюю границу референсных значений не более чем в 1,5 раза. Однако его эффективность также не очень высока (уровень ИРФ-1 снижается в 34 % случаев) [137]. У пациентов с фармакорезистентными соматотропинами может быть использован антагонист СТГ-рецепторов пэгвисомант. Снижение уровня ИРФ-1 достигается у 63–90 % пациентов [138, 139]. Лучевая терапия у пациентов с акромегалией эффективна в 60 % случаев, что дает надежду пациентам с фармакорезистентными опухолями, которым оперативное лечение противопоказано. Однако это может приводить к гипопитуитаризму [130].

ТИРЕОТРОПИНОМЫ (ТТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА)

Тиреотропиномы проявляются тиреотоксикозом различной степени тяжести: от бессимптомного и легкого до тяжелого [4, 5]. Диагноз ставят при выявлении повышенного уровня свободного тироксина и нормальном или повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ), а также при подтверждении наличия опухоли гипофиза при МРТ [140–142]. Интересно, что зачастую степень тяжести гипертиреоза, вызванного тиреотропиномой, намного ниже, чем предполагается по уровню тиреоидных гормонов: кардиотоксикоз с фибрилляцией предсердий и/или сердечной недостаточностью встречаются очень редко [143].

Большинство тиреотропином выявляют на стадии макроаденом не в связи с проявлениями тиреотоксикоза, а в связи с масс-эффектом в виде зрительных или неврологических нарушений. Лишь около 20 % всех ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза составляют микроаденомы [144].

К моменту выявления опухоли такие пациенты часто имеют длительный анамнез лечения ошибочно диагностированной болезни Грейвса, в том числе проведение неоправданной тиреоидэктомии и/или терапии радиоактивным йодом [134, 145].

Тиреотропиномы могут секретировать также СТГ (в 16 % случаев) или пролактин (в 10 % случаев), при этом пациенты могут обратиться к врачу в связи с акромегальными изменениями внешности или с нарушением менструального цикла [143].

Цель лечения тиреотропином — достижение эутиреоза. Биохимическая ремиссия подразумевает снижение уровня свободного тироксина до нормальных значений и отсутствие опухоли на МРТ-изображениях [146]. Основным методом лечения является хирургический — трансназальное удаление опухоли, которое позволяет нормализовать уровень гормонов в 85 % случаев [144, 147]. В случае неудачи или невозможности хирургического лечения может быть предложена терапия октреотидом или ланреотидом, которая позволяет снизить уровень свободного тироксина у 73–100 % пациентов [144, 148, 149]. Лучевая терапия используется как первичный способ лечения и в качестве адъювантной терапии, а также при рецидивах заболевания. Биохимическая ремиссия при облучении достигается в 36–100 %, что дает надежду пациентам, которым хирургическое лечение противопоказано [144, 150].

ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ (НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ, НЕМЫЕ) АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

К ГНА относят аденомы, не проявляющиеся клинической картиной эндокринных расстройств, вызванных избыточной секрецией гормонов. Они чаще выявляются в возрастной группе от 40 до 80 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин [24, 27, 37, 151].

В хирургии аденом ГНА представляют одну из самых сложных проблем, поскольку их диагностируют поздно — обычно на стадии появления симптомов экстраселлярного распространения опухоли. В большинстве случаев выявляют симптомы масс-эффекта — головные боли (16–70 %), нарушения остроты и сужение полей зрения (28–100 %) и гипопитуитаризм (37–85 %). В некоторых случаях первым проявлением заболевания может быть кровоизлияние в аденому. При выраженном супраселлярном росте гигантских ГНА может возникнуть такое опасное осложнение, как окклюзионно-гипертензивный синдром [152].

Компрессия передней доли гипофиза и/или его стебля приводит к частичному или тотальному гипопитуитаризму. Эти нарушения, особенно на ранних стадиях заболевания, могут оставаться незамеченными, однако у большинства (76–89 %) пациентов на стадии диагностики опухоли выявляется нарушение половой функции. Вторичный гипотиреоз и гипокортицизм наблюдаются в 19–25 и 31–55 % случаев соответственно. При ГНА у 80–90 % пациентов имеется дефицит СТГ [153].

Скорость прогрессирования ГНА оценить сложно, однако большинство из них не растут или растут медленно. В ретроспективном исследовании N. Karavitaki за 16-летний период наблюдения кумулятивная вероятность увеличения гормонально-неактивной макроаденомы в течение 4 лет составила 44 %. Большинство макроаденом росли супраселлярно, сдавливая перекрест зрительных нервов и вызывая сужение полей зрения. У пациентов с микроаденомой, напротив, вероятность роста опухоли составила лишь 19 % в течение 4 лет, и ни в одном случае он не сопровождался появлением зрительных нарушений [154]. Эти данные свидетельствуют о том, что выжидательная тактика оптимальна для микроаденом, но не может рассматриваться как безопасный подход к лечению гормонально-неактивных макроаденом гипофиза.

Хирургическое лечение — основной метод лечения ГНА. Абсолютные показания к операции — зрительные и глазодвигательные нарушения, выраженный цефалгический синдром, относительные показания — крупные размеры аденом, увеличение размеров опухоли в динамике, кровоизлияние в аденому, сопровождающееся появлением неврологической симптоматики, гипопитуитарные нарушения [152].

Польза радиотерапии и радиохирургии в первичном лечении ГНА в настоящее время сомнительна. Эти методы лучевого лечения в основном применяются у пациентов после нерадикальной аденомэктомии: они эффективно стабилизируют размеры опухоли и останавливают ее рост, а также снижают риск рецидивов в большинстве случаев.

Лечение агонистами дофамина приводит к некоторому уменьшению размеров опухоли в 10–30 % случаев. Применение этих препаратов может стать альтернативой операции лишь у небольшого числа больных, которым не показано или противопоказано хирургическое лечение, а также у пациентов после нерадикального удаления опухолей. Практически у всех пациентов с ГНА, сопровождающимися гиперпролактинемией, даже небольшие дозы агонистов дофамина быстро снижают уровень пролактина, однако не влияют на размер опухоли. Как правило, для уменьшения размера ГНА требуется применение каберголина в дозе не менее 2–3 мг в неделю (без ориентации на уровень пролактина в крови). Во многих ГНА обнаружены рецепторы к соматостатину. Однако назначение его аналогов пролонгированного действия приводит к уменьшению размеров опухоли лишь менее чем у 12 % больных [155, 156].

У пациентов с агрессивными, быстро растущими опухолями, а также с карциномами гипофиза при неэффективности хирургического, лучевого и медикаментозного методов в качестве альтернативы может эффективно применяться темозоломид — химиотерапевтический препарат алкилирующего действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в связи с совершенствованием методов нейровизуализации и лабораторной диагностики повышается частота выявления аденом гипофиза. Диагностикой и лечением пациентов с этими опухолями должна заниматься мультидисциплинарная бригада специалистов, включающая нейрохирургов, нейроэндокринологов, нейрорадиологов, нейроофтальмологов, нейрорентгенологов, нейроморфологов. Клиника должна быть оборудована современным хирургическим оборудованием для проведения эндоскопических трансфеноидальных операций, магнитно-резонансными томографами с высокой разрешающей способностью, сертифицированной гормональной лабораторией, а также современными установками для стереотаксической радиотерапии/радиохирургии, что позволяет индивидуализировать подход к лечению каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2014;117:379–94. DOI: 10.1007/s11060-013-1354-5
2. Cortet-Rudelli C., Bonneville J.-F., Borson-Chazot F. et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:228–38. DOI: 10.1016/j.ando.2015.04.003.
3. Chanson P., Raverot G., Castinetti F. et al. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015;76:239–47. DOI: 10.1016/j.ando.2015.04.002.
4. Oki Y. Medical management of functioning pituitary adenoma: an update. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54:958–65. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0239.
5. Okafor U., Onwuekwé I., Ezegwui H. Management of pituitary adenoma with mass effect in pregnancy: a case report. *Cases J* 2009;2:9117. DOI: 10.1186/1757-1626-2-9117.
6. Patterson R.H. The role of transcranial surgery in the management of pituitary adenoma. In: *Modern neurosurgery of meningiomas and pituitary adenomas*. Vienna: Springer, 1996. Pp. 16, 17. DOI: 10.1007/978-3-7091-9450-8_6.
7. Azab M.A., O'Hagan M., Abou-Al-Shaar H. et al. Safety and outcome of transsphenoidal pituitary adenoma resection in elderly patients. *World*

- Neurosurg 2019;122:e1252–8.
DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.024.
8. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Шишкина Л.В. и др. Клинико-морфологические характеристики, диагностические критерии и результаты хирургического лечения ТТГ-секретирующих аденом гипофиза. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2016;80(6):24–35. [Astafyeva L.I., Kadashev B.A., Shishkina L.V. et al. Clinical and morphological characteristics, diagnostic criteria, and outcomes of surgical treatment of TSH-secreting pituitary adenomas. Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2016;80(6):24–35. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201680624-35.
 9. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л. и др. Клинические синдромы сдавленного и хирургически пересеченного стебля гипофиза. Проблемы эндокринологии 2018;64(1):4–13. [Astafyeva L.I., Kadashev B.A., Kalinin P.L. et al. Clinical syndromes of compression and surgical transection of the pituitary stalk. Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology 2018;64(1):4–13. (In Russ.)].
 10. Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Кадашев Б.А. Современная диагностика и послеоперационный мониторинг пациентов с акромегалией в условиях нейрохирургической клиники. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;81:58–62. [Astafyeva L.I., Kalinin P.L., Kadashev B.A. et al. Modern diagnosis and postoperative monitoring of acromegaly patients at a neurosurgical clinic. Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2017;81(1):58–62. (In Russ.)].
 11. Калинин П.Л., Трунин Ю.Ю., Фомичев Д.В. и др. Агрессивные аденомы гипофиза (обзор литературы и клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи 2017;7:74–80. [Kalinin P.L., Trunin Yu.Yu., Fomichev D.V. et al. Aggressive forms of pituitary adenomas (literature review and clinical observation). Opukholy golovy i shei = Head and Neck Tumors 2017;7(4):74–80. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-846.
 12. Калинин П.Л., Шкарубо А.Н., Астафьева Л.И. и др. Назальная ликворея при первичном лечении больших и гигантских пролактином агонистами дофамин. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;81(6):32–9. [Kalinin P.L., Shkarubo A.N., Astafyeva L.I. et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhea in primary treatment of large and giant prolactinomas with dopamine agonists. Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2017;81(6):32–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201781632-39.
 13. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. и др. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2012;76:26–33. [Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700 operations). Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2012;76:26–33. (In Russ.)].
 14. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В. и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2017;(1):95–107. [Kalinin P.L., Kadashev B.A., Fomichev D.V. et al. Surgical treatment for pituitary adenomas. Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2017;(1):95–107. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/neiro201780795-107.
 15. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G. et al. WHO classification of tumours of endocrine organ. 4th edn. Lyon: IARC, 2017.
 16. DeLellis R.A. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 3rd edn. Lyon: IARC Press, 2004.
 17. Inoshita N., Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. Brain Tumor Pathol 2018;35:51–6. DOI: 10.1007/s10014-018-0314-3.
 18. Lopes M.B.S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Acta Neuropathol 2017;134:521–35. DOI: 10.1007/s00401-017-1769-8.
 19. 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;26:349–55. DOI: 10.1007/s12022-015-9398-z.
 20. Øystese K.A., Casar-Borota O., Normann K.R. et al. Estrogen receptor α , a sex-dependent predictor of aggressiveness in nonfunctioning pituitary adenomas: SSTR and sex hormone receptor distribution in NFPA. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:3581–90. DOI: 10.1210/jc.2017-00792.
 21. Mete O., Asa S.L. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. Brain Pathol 2012;22:443–53. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2012.00599.x.
 22. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas. Cancer 2004;101:613–9. DOI: 10.1002/cncr.20412.
 23. Lim C.T., Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. Endocr Pract 2018;24:473–88. DOI: 10.4158/EP-2018-0034.
 24. Galland F., Vantghem M.-C., Cazabat L. et al. Management of non-functioning pituitary incidentaloma. Ann Endocrinol (Paris) 2015;76:191–200. DOI: 10.1016/j.ando.2015.04.004.
 25. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. Тверь: Триада, 2007.
 26. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. Eur J Endocrinol 2015;173:655–64. DOI: 10.1530/EJE-15-0189.
 27. Gruppetta M., Mercieca C., Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. Pituitary 2013;16:545–53. DOI: 10.1007/s11102-012-0454-0.
 28. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A.H. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:377–82. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
 29. Kane L.A., Leinung M.C., Scheithauer B.W. et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1135–40. DOI: 10.1210/jcem.79.4.7525627.
 30. Molitch M.E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. JAMA 2017;317:516. DOI: 10.1001/jama.2016.19699.
 31. Hall W.A. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. Ann Intern Med 1994;120:817. DOI: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001.
 32. Vernooij M.W., Ikram M.A., Tanghe H.L. et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med 2007;357:1821–8. DOI: 10.1056/NEJMoa070972.
 33. Raappana A., Koivukangas J., Ebeling T. et al. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4268–75. DOI: 10.1210/jc.2010-0537.
 34. Vroonen L., Daly A.F., Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. Neuroendocrinology 2019;109:20–7. DOI: 10.1159/000497746.
 35. Melmed S., Cook D., Schopohl J. et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel® therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. Pituitary 2010;13:18–28. DOI: 10.1007/s11102-009-0191-1.
 36. Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. J Clin Endocrinol

- Metab 2006;91:4769–75.
DOI: 10.1210/jc.2006-1668.
37. Fontana E., Gaillard R. [Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study]. *Rev Med Suisse* 2009;5:2172–4.
 38. Molitch M.E. Nonfunctioning pituitary tumors. *Handb Clin Neurol* 2014;124:167–84. DOI: 10.1016/B978-0-444-59602-4.00012-5.
 39. Sievers C., Ising M., Pfister H. et al. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol* 2009;160:367–73. DOI: 10.1530/EJE-08-0896.
 40. Dekkers O.M., van der Klaauw A.A., Pereira A.M. et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3364–9. DOI: 10.1210/jc.2006-0003.
 41. Biermasz N.R., Jousstra S.D., Donga E. et al. Patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas have disturbed sleep characteristics, circadian movement rhythm, and subjective sleep quality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1524–32. DOI: 10.1210/jc.2010-2742.
 42. Brummelman P., Elderson M.F., Dullaart R.P.F. et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:481–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03947.x.
 43. Koktekir E., Karabagli H., Ozturk K. Simultaneous transsphenoidal and transventricular endoscopic approaches for giant pituitary adenoma with hydrocephalus. *J Craniofac Surg* 2015;26:e39–42. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001298.
 44. Joshi S.M., Chopra I.S., Powell M. Hydrocephalus caused by giant pituitary tumors: case series and guidelines for management. *Br J Neurosurg* 2009;23:30–2. DOI: 10.1080/02688690802535081.
 45. Scarone P., Losa M., Mortini P. et al. Obstructive hydrocephalus and intracranial hypertension caused by a giant macroprolactinoma. Prompt response to medical treatment. *J Neurooncol* 2006;76:51–4. DOI: 10.1007/s11060-005-2319-0.
 46. Корниенко В., Пронин И. Диагностическая нейрорадиология. Т. 2. М., 2009. [Kornienko V., Pronin I. Diagnostic neuroradiology. Vol. 2. Moscow, 2009. (In Russ.)].
 47. Bashari W.A., Senanayake R., Fernández-Pombo A. et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33:101278. DOI: 10.1016/j.beem.2019.05.002.
 48. Yuh W.T., Fisher D.J., Nguyen H.D. et al. Sequential MR enhancement pattern in normal pituitary gland and in pituitary adenoma. *Am J Neuroradiol* 1994;15:101–8.
 49. Chaudhary V., Bano S. Imaging of the pituitary: recent advances. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:216. DOI: 10.4103/2230-8210.84871.
 50. Masopust V., Netuka D., Beneš V. et al. Magnetic resonance imaging and histology correlation in Cushing's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2017;51:45–52. DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.10.005.
 51. Grober Y., Grober H., Wintermark M. et al. Comparison of MRI techniques for detecting microadenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg* 2018;128:1051–7. DOI: 10.3171/2017.3.JNS163122.
 52. Argyropoulou M., Kiortsis D. Magnetization transfer imaging of the pituitary gland. *Hormones* 2003;2:98–102. DOI: 10.14310/horm.2002.1188.
 53. Knosp E., Steiner E., Kitz K. et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. *Neurosurgery* 1993;33:610–8. DOI: 10.1227/00006123-199310000-00008.
 54. Micko A.S.G., Wöhrer A., Wolfsberger S. et al. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg* 2015;122:803–11. DOI: 10.3171/2014.12.JNS141083.
 55. Hisanaga S., Kakeda S., Yamamoto J. et al. Pituitary macroadenoma and visual impairment: postoperative outcome prediction with contrast-enhanced FIESTA. *Am J Neuroradiol* 2017;38:2067–72. DOI: 10.3174/ajnr.A5394.
 56. Kunii N., Abe T., Kawano M. et al. Rathke's cleft cysts: differentiation from other cystic lesions in the pituitary fossa by use of single-shot fast spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:759–69. DOI: 10.1007/s00701-007-1234-x.
 57. Hassan H.A., Bessar M.A., Herzallah I.R. et al. Diagnostic value of early postoperative MRI and diffusion-weighted imaging following trans-sphenoidal resection of non-functioning pituitary macroadenomas. *Clin Radiol* 2018;73:535–41. DOI: 10.1016/j.crad.2017.12.007.
 58. Wang M., Liu H., Wei X. et al. Application of reduced-FOV diffusion-weighted imaging in evaluation of normal pituitary glands and pituitary macroadenomas. *Am J Neuroradiol* 2018;39:1499–504. DOI: 10.3174/ajnr.A5735.
 59. Buttrick S., Morcos J.J., Elhammady M.S. et al. Extradural clinoidectomy for resection of clinoidal meningioma. *Neurosurg Focus* 2017;43:V10. DOI: 10.3171/2017.10.FocusVid.17363.
 60. Yang B.T., Chong V.F.H., Wang Z.C. et al. Sphenoid sinus ectopic pituitary adenomas: CT and MRI findings. *Br J Radiol* 2010;83:218–24. DOI: 10.1259/bjr/76663418.
 61. Sakai N., Yamashita S., Takehara Y. et al. Evaluation of the antiangiogenic effects of octreotide on growth hormone-producing pituitary adenoma using arterial spin-labeling perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2015;14:73–6. DOI: 10.2463/mrms.2014-0026.
 62. Shults E.I., Pronin I.N., Kalinin P.L. et al. SCT perfusion in the diagnosis of sellar and parasellar tumors. *Zhurnal "Voprosy neyrokhirurgii" im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2015;79:71. DOI: 10.17116/neiro201579471-77.
 63. Pany A., Sobri M., Valarmathi S. et al. Giant aneurysm or pituitary macroadenoma: a diagnostical misconstrue. *Med J Malaysia* 2004;59:123–5.
 64. Lambach E.B., Gouveia H.R., Bulzico D.A. Into the void: a giant aneurysm mimicking a macroprolactinoma. *Endocrine* 2017;58:394–5. DOI: 10.1007/s12020-017-1419-x.
 65. Martin A.J., Hetts S.W., Dillon W.P. et al. MR imaging of partially thrombosed cerebral aneurysms: characteristics and evolution. *Am J Neuroradiol* 2011;32:346–51. DOI: 10.3174/ajnr.A2298.
 66. Orman G., Valand H.A., Huisman T.A.G.M. Advanced multimodality neuroimaging of a giant, thrombosed MCA aneurysm complicated by an acute stroke in a pediatric patient. *Radiol Case Reports* 2020;15:292–7. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.12.016.
 67. Григорьев А.Ю., Годков И.М., Григорьева Е.В. Трансназальное эндоскопическое удаление аденомы гипофиза у больных с расширенными межкавернозными синусами. *Нейрохирургия* 2015;(3):50–3. [Grigoryev A.Yu., Godkov I.M., Grigoryeva E.V. The transnasal endoscopic removal of pituitary adenoma at patients with dilated intercavernous sinuses. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2015;(3):50–3. (In Russ.)].
 68. Orozco L.D., Buciu R.F., Parent A.D. Endovascular embolization of prominent intercavernous sinuses for successful transsphenoidal resection of cushing microadenoma. *Oper Neurosurg* 2012;71:onsE204–8. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31825b1eac.
 69. Mizutani K., Toda M., Yoshida K. Analysis of the intercavernous sinus in sellar lesions using multidetector computed tomography digital subtraction venography. *World Neurosurg* 2016;86:336–40. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.08.079.
 70. Stadlbauer A., Buchfelder M., Nimsky C. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in pituitary macroadenomas:

- preliminary results. *J Neurosurg* 2008;109:306–12. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/8/0306.
71. Chernov M.F., Kawamata T., Amano K. et al. Possible role of single-voxel 1H-MRS in differential diagnosis of suprasellar tumors. *J Neurooncol* 2009;91:191–8. DOI: 10.1007/s11060-008-9698-y.
 72. Losa M., Magnani P., Mortini P. et al. Indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography in patients with TSH-secreting pituitary adenomas: Correlation with the effect of a single administration of octreotide on serum TSH levels. *Eur J Nucl Med* 1997;24:728–31. DOI: 10.1007/BF00879659.
 73. D'Amico A., Stapór-Fudzińska M., Tarnawski R. CyberKnife radiosurgery planning of a secreting pituitary adenoma performed with 68Ga DOTATATE PET and MRI. *Clin Nucl Med* 2014;39:1043–4. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000535.
 74. Yao A., Balchandani P., Shrivastava R.K. Metabolic *in vivo* visualization of pituitary adenomas: a systematic review of imaging modalities. *World Neurosurg* 2017;104:489–98. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.128.
 75. Feng Z., He D., Mao Z. et al. Utility of 11C-methionine and 18F-FDG PET/CT in patients with functioning pituitary adenomas. *Clin Nucl Med* 2016;41:e130–4. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001085.
 76. Jones P.S., Swearingen B. Intraoperative MRI for pituitary adenomas. *Neurosurg Clin N Am* 2019;30:413–20. DOI: 10.1016/j.nec.2019.05.003.
 77. Chittiboina P., Lalith Talagala S., Merkle H. et al. Endosphenoidal coil for intraoperative magnetic resonance imaging of the pituitary gland during transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2016;125:1451–9. DOI: 10.3171/2015.11.JNS151465.
 78. Glezer A., D'Alva C.B., Salgado L.R. et al. Pitfalls in pituitary diagnosis: peculiarities of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:135–9. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01567.x.
 79. Elster A.D. Sellar susceptibility artifacts: theory and implications. *Am J Neuroradiol* 1993;14:129–36.
 80. Guo S., Cai X., Ma J. et al. Diagnosis of concomitant pituitary adenoma and Rathke's cleft cyst with magnetic resonance imaging. *Int J Surg* 2015;18:191–5. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.001.
 81. Takayasu T., Yamasaki F., Tominaga A. et al. A pituitary abscess showing high signal intensity on diffusion-weighted imaging. *Neurosurg Rev* 2006;29:246–8. DOI: 10.1007/s10143-006-0021-0.
 82. Zhang X., Xing B., You H. et al. Severe ophthalmic manifestation in pituitary-involved granulomatosis with polyangiitis: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol* 2018;18:299. DOI: 10.1186/s12886-018-0966-0.
 83. Ben Abid F., Abukhattab M., Karim H. et al. Primary pituitary tuberculosis revisited. *Am J Case Rep* 2017;18:391–4. DOI: 10.12659/AJCR.903233.
 84. Bonneville J.-F. Magnetic resonance imaging of pituitary tumors. *Front Horm Res* 2016;45:97–120. DOI: 10.1159/000442327.
 85. Fenstermaker R., Abad A. Imaging of pituitary and parasellar disorders. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2016;22:1574–94. DOI: 10.1212/CON.0000000000000380.
 86. Morana G., Maghnie M., Rossi A. Pituitary tumors: advances in neuroimaging. In: *Pediatric neuroendocrinology*. Basel: Karger, 2009. Pp. 160–174. DOI: 10.1159/000262537.
 87. Han S., Gao W., Jing Z. et al. How to deal with giant pituitary adenomas: transsphenoidal or transcranial, simultaneous or two-staged? *J Neurooncol* 2017;132:313–21. DOI: 10.1007/s11060-017-2371-6.
 88. Goel A., Nadkarni T., Muzumdar D. et al. Giant pituitary tumors: a study based on surgical treatment of 118 cases. *Surg Neurol* 2004;61:436–45. DOI: 10.1016/j.surneu.2003.08.036.
 89. Koutourousiou M., Gardner P.A., Fernandez-Miranda J.C. et al. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations. *J Neurosurg* 2013;118:621–31. DOI: 10.3171/2012.11.JNS121190.
 90. Mortini P., Barzaghi R., Losa M. et al. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2007;60:993–1004. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255459.14764.BA.
 91. Casanueva FF., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:265–73. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.
 92. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G. et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006;27:485–534. DOI: 10.1210/er.2005-9998.
 93. Dombrowski R.C., Romeo J.H., Aron D.C. Verapamil-induced hyperprolactinemia complicated by a pituitary incidentaloma. *Ann Pharmacother* 1995;29:999–1001. DOI: 10.1177/106002809502901009.
 94. Landolt A.M., Wuthrich R., Fellmann H. Regression of pituitary prolactinoma after treatment with bromocriptine. *Lancet* 1979;1:1082–3.
 95. Mehta G.U., Lonser R.R. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol* 2016;19:now130. DOI: 10.1093/neuonc/now130.
 96. Molitch M.E. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:885–96. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.011.
 97. Andereggen L., Frey J., Andres R.H. et al. 10-year follow-up study comparing primary medical vs. surgical therapy in women with prolactinomas. *Endocrine* 2017;55:223–30. DOI: 10.1007/s12020-016-1115-2.
 98. Delgrange E., Daems T., Verhelst J. et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160:747–52. DOI: 10.1530/EJE-09-0012.
 99. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994;331:904–9. DOI: 10.1056/NEJM199410063311403.
 100. Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1704–11. DOI: 10.1210/jc.2003-030979.
 101. Colao A., Di Somma C., Pivonello R. et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:905–15. DOI: 10.1677/ERC-08-0181.
 102. Salvatori R. Surgical treatment of microprolactinomas: pros. *Endocrine* 2014;47:725–9. DOI: 10.1007/s12020-014-0281-3.
 103. Hu J., Zheng X., Zhang W. et al. Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2015;18:745–51. DOI: 10.1007/s11102-014-0617-2.
 104. Rădoi M., Stefanescu F., Văkilnejad R. et al. Combined surgical and medical treatment of giant prolactinoma: case report. *Rom Neurosurg* 2016;30:200–8. DOI: 10.1515/romneu-2016-0031.
 105. Pouratian N., Sheehan J., Jagannathan J. et al. Gamma Knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery* 2006;59:255–66. DOI: 10.1227/01.NEU.0000223445.22938.BD.
 106. Tanaka S., Link M.J., Brown P.D. et al. Gamma Knife radiosurgery for patients with prolactin-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg* 2010;74:147–52. DOI: 10.1016/j.wneu.2010.05.007.
 107. Pivonello R., De Leo M., Vitale P. et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010;92:77–81. DOI: 10.1159/000314319.
 108. Tomita A. [Glucocorticoid-induced osteoporosis – mechanisms and preventions (In Japanese)]. *Nihon Rinsho* 1998;56:1574–8.
 109. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии 2015;61:55–77. [Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Z.E. et al. Cushing's

- disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Probl Endocrinol* 2015; 61:55–77. (In Russ.)). DOI: 10.14341/probl201561255-77.
110. Peck W., Dillon W., Norman D. et al. High-resolution MR imaging of pituitary microadenomas at 1.5 T: experience with Cushing disease. *Am J Roentgenol* 1989;152:145–51. DOI: 10.2214/ajr.152.1.145.
 111. Hur K.Y., Kim J.H., Kim B.J. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Cushing's disease in Korea. *Endocrinol Metab* 2015;30:7. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.1.7.
 112. Biller B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M. et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2454–62. DOI: 10.1210/jc.2007-2734.
 113. Valassi E., Biller B.M.K., Swearingen B. et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:601–10. DOI: 10.1210/jc.2009-1672.
 114. Ciric I., Zhao J.-C., Du H. et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Neurosurgery* 2012;70:70–81. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31822dda2c.
 115. Lodish M., Dunn S.V., Sinaii N. et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1483–91. DOI: 10.1210/jc.2011-2325.
 116. Petersenn S., Beckers A., Ferone D. et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R227–39. DOI: 10.1530/EJE-14-0883.
 117. Biermasz N.R., Smit J.W.A., Pereira A.M. et al. Acromegaly caused by growth hormone-releasing hormone-producing tumors: long-term observational studies in three patients. *Pituitary* 2007;10:237–49. DOI: 10.1007/s11102-007-0045-7.
 118. Daniel E., Aylwin S., Mustafa O. et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4146–54. DOI: 10.1210/jc.2015-2616.
 119. Lo Re V., Carbonari D.M., Lewis J.D. et al. Oral azole antifungal medications and risk of acute liver injury, overall and by chronic liver disease status. *Am J Med* 2016;129:283–291.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.10.029.
 120. Vilar L., Naves L.A., Azevedo M.F. et al. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary* 2010;13:123–9. DOI: 10.1007/s11102-009-0209-8.
 121. Estrada J., Boronat M., Mielgo M. et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997;336:172–7. DOI: 10.1056/NEJM199701163360303.
 122. Sheehan J.P., Xu Z., Salvetti D.J. et al. Results of Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 2013;119:1486–92. DOI: 10.3171/2013.7.JNS13217.
 123. Bertagna X., Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1307–18. DOI: 10.1210/jc.2012-3200.
 124. Nagesser S.K., van Seters A.P., Kievit J. et al. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World J Surg* 2000;24:108–13.
 125. Biermasz N.R., Smit J.W.A., Pereira A.M. et al. Acromegaly caused by growth hormone-releasing hormone-producing tumors: long-term observational studies in three patients. *Pituitary* 2007;10:237–49. DOI: 10.1007/s11102-007-0045-7.
 126. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M. et al. Mortality in Acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:61–7. DOI: 10.1210/jc.2007-1191.
 127. Oshino S., Nishino A., Suzuki T. et al. Prevalence of cerebral aneurysm in patients with acromegaly. *Pituitary* 2013;16:195–201. DOI: 10.1007/s11102-012-0404-x.
 128. Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P. et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994; 41:95–102.
 129. Katznelson L., Laws Jr. E.R., Melmed S. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700.
 130. Bello M.O., Garla V.V. Gigantism and acromegaly. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855849>.
 131. Geffner M.E. The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:649–63. DOI: 10.1016/S0889-8529(05)70345-5.
 132. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 3141–8. DOI: 10.1210/jc.2009-2670.
 133. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737–40. DOI: 10.1530/eje.1.02036.
 134. Starke R.M., Raper D.M.S., Payne S.C. et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3190–8. DOI: 10.1210/jc.2013-1036.
 135. Mercado M., Borges F., Bouterfa H. et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:859–68. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x.
 136. Chanson P., Borson-Chazot F., Kuhn J.-M. et al. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:299–305. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03208.x.
 137. Abs R., Verhelst J., Maiter D. et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374–8. DOI: 10.1210/jcem.83.2.4556.
 138. Van der Lely A.J., Biller B.M.K., Brue T. et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1589–97. DOI: 10.1210/jc.2011-2508.
 139. Trainer P.J., Drake W.M., Katznelson L. et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone – receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342:1171–7. DOI: 10.1056/NEJM200004203421604.
 140. Faglia G., Beck-Peccoz P., Piscitelli G. et al. Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary. *Horm Res* 1987;26:79–99. DOI: 10.1159/000180687.
 141. Grisoli F., Leclercq T., Winteler J.-P. et al. Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas and hyperthyroidism. *Surg Neurol* 1986;25:361–8. DOI: 10.1016/0090-3019(86)90211-9.
 142. Nazato D.M., Abucham J. Diagnosis and treatment of TSH-secreting adenomas: review of a longtime experience in a reference center. *J Endocrinol Invest* 2018;41:447–54. DOI: 10.1007/s40618-017-0770-3.
 143. Beck-Peccoz P., Persani L., Mannavola D. et al. TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:597–606. DOI: 10.1016/j.beem.2009.05.006.
 144. Yamada S., Fukuhara N., Horiguchi K. et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg* 2014;121:1462–73. DOI: 10.3171/2014.7.JNS1471.
 145. Sanno N., Teramoto A., Osamura R.Y. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J Neurooncol* 2001;54:179–86. DOI: 10.1023/a1012917701756.
 146. Brucker-Davis F., Oldfield E.H., Skarulis M.C. et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment

- outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476–86. DOI: 10.1210/jcem.84.2.5505.
147. Amlashi F.G., Tritos N.A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine* 2016;52:427–40. DOI: 10.1007/s12020-016-0863-3.
148. Chanson P., Weintraub B.D., Harris A.G. Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. *Ann Intern Med* 1993;119:236–40.
149. Ness-Abramof R., Ishay A., Harel G. et al. TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature. *Pituitary* 2007;10:307–10. DOI: 10.1007/s11102-007-0020-3.
150. Malchiodi E., Profka E., Ferrante E. et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2069–76. DOI: 10.1210/jc.2013-4376.
151. Jane J.A. Jr, Laws E.R. Jr. Surgical treatment of pituitary adenomas. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. *Endotext*. South Dartmouth, 2000.
152. Esposito D., Olsson D.S., Ragnarsson O. et al. Non-functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management. *Pituitary* 2019;22:422–34. DOI: 10.1007/s11102-019-00960-0.
153. Nomikos P., Ladar C., Fahlbusch R. et al. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas: a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:27–35. DOI: 10.1007/s00701-003-0174-3.
154. Karavitaki N., Collison K., Halliday J. et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:938–43. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02990.x.
155. Colao A., Di Somma C., Pivonello R. et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:905–15. DOI: 10.1677/ERC-08-0181.
156. Drummond J.B., Ribeiro-Oliveira A. Jr., Soares B.S. Non-functioning pituitary adenomas. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. et al. *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com, Inc., 2000–2018.

Вклад авторов

Л.И. Астафьева: анализ полученных данных, написание текста статьи;
И.В. Чернов, И.В. Чехонин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстраций;
Е.И. Шульц: написание текста статьи;
И.Н. Пронин, П.Л. Калинин: анализ полученных данных, научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

L.I. Astafyeva: analysis of the obtained data, article writing;
I.V. Chernov, I.V. Chekhonin: reviewing of publications on the article's theme, article writing, preparation of illustrations;
E.I. Shults: article writing;
I.N. Pronin, P.L. Kalinin: analysis of the obtained data, scientific editing, scientific advice.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Астафьева / L.I. Astafyeva: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>
И.В. Чернов / I.V. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-9789-3452>
И.В. Чехонин / I.V. Chekhonin: <https://orcid.org/0000-0002-6652-2472>
Е.И. Шульц / E.I. Shults: <https://orcid.org/0000-0001-5406-944X>
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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.12.2019. Принята к публикации: 20.03.2020.

Article submitted: 14.12.2019. Accepted for publication: 20.03.2020.