

ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МАКРОАДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Халимова З.Ю., Кулдашева Я.М., Иномова Г.К., Абдухалилов М.К.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме

Статья посвящена анализу литературы по эпидемиологии, этиологии, классификации и клиническим проявлениям макроаденом гипофиза. Представлены данные литературы, свидетельствующие об особенностях проявлений макроаденом гипофиза с учетом их локализации и послеоперационных осложнений. Авторами описаны клинические случаи пациентов с макроаденомами гипофиза.

Ключевые слова: аденома гипофиза, этиология, классификация, методы диагностики, лечения

GIPOFIZ MAKROADENOMALARINING JARROHLIK AMALIYOTIDAN KEYINGI KECISH XUSUSIYATLARI (ADABIYOTLAR SHARHI)

Halimova Z.Y., Qo'ldasheva Y.M., Inomova G.Q., Abduhalilov M.Q.,

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti.

✓ Rezyume

Maqolada gipofiz makroadenomalarining epidemiologiyasi, etiologiyasi, tasnifi va klinik ko'rinishlari haqidagi adabiyotlar tahlil qilingan. Maqolada gipofiz makroadenomalarining namoyon bo'lish xususiyatlarini ko'rsatadigan adabiyot ma'lumotlari, ularning lokalizatsiyasi va operatsiyadan keyingi asoratlarni hisobga olgan holda keltirilgan. Mualliflar gipofiz makroadenomasi bo'lgan bemorlarning klinik holatlarini tavsiflaydi.

Kalit so'zlar: gipofiz adenomasi, etiologiyasi, tasnifi, diagnostika usullari, davolash

POSTOPERATIVE FEATURES OF PITUITARY MACROADENOMAS (LITERATURE REVIEW)

Halimova Z.Y., Quldasheva Y.M., Inomova G.Q., Abdukhililov M.Q.,

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume

The article analyzes the literature on the epidemiology, etiology, classification and clinical manifestations of pituitary macroadenomas. The literature data are presented, indicating the features of the manifestations of pituitary macroadenomas, taking into account their localization and postoperative complications. The authors describe clinical cases of patients with pituitary macroadenomas.

Key words: pituitary adenoma, etiology, classification, diagnostic methods, treatment

Актуальность

Первое морфологическое описание строения гипофиза, которое сделал П. И. Перемежко, относится к 1867 г. Он показал, что в гипофизе имеется корковый слой (передняя доля), полость мозгового придатка и белый мозговидный слой (задняя доля). В последующие годы была изучена функция, регулирующая деятельность периферических желез внутренней секреции, меланостимулирующего гормона, липотропина, вазопрессина, окситоцина [1].

Функции гипофиза изучал Р. Marie, в 1886 г. он опубликовал свои наблюдения над больными акромегалией и обзор пяти предыдущих публикаций. Через три года V. Horsley провел первую транскраниальную операцию на гипофизе, но описал ее лишь в 1906 г., так как успешное проведение операции было омрачено поздним ее осложнением. Первый трансфеноидальный доступ в 1907 г. использовал Н. Schloffer, ориентируясь в топической диагностике по боковой рентгенограмме основания черепа. К сожалению, он не имел возможности оценить размеры опухоли, и оперированный пациент умер через 2 месяца от острой внутричерепной гипертензии. Несмотря на это печальное событие, трансфеноидальная хирургия гипофи-

за развивалась, и заметный вклад в ее развитие внесли О. Chiari, А. В. Kanel, А. Е. Halstead, Н. Cushing, N. Dott. С 1919 г. для более четкой визуализации аденом гипофиза начали использовать пневмоэнцефалографию. В 1950-х гг. интерес к трансфеноидальной хирургии усилился. С появлением кортизона и антибиотиков показатели смертности и долгосрочной выживаемости улучшились. Интраоперационная визуализация в виде флюороскопии в реальном времени стала революционной для хирургии гипофиза. Воздух при люмбальной пункции или контрастный раствор вводили прямо в зону гипофиза для контроля за удалением опухоли. Хирургическое лечение аденом гипофиза развивалось по различным направлениям, и в 1965 г. J. Hardy для проведения тотальной аденомэктомии гипофиза впервые использовал микроскоп. G. Guiot в 1963 г. Для оптимизации контроля за ходом операции при сублярной трансфеноидальной хирургии применил эндоскопию. Н. В. Griffith и R. Veerapen в 1987 г. использовали эндоназальный трансфеноидальный доступ и тем самым определили дальнейшее развитие эндоскопической хирургии гипофиза.

Рентгеноскопия и рентгенография были основными методами визуализации аденом гипофиза до 1970-х гг., когда стали возможны компьютерная томогра-

фия (КТ) и магнитнорезонансная томография (МРТ), которые позволили визуализировать гипофиз и более четко планировать операцию. Впоследствии появились методики интраоперационных исследований КТ, МРТ и ультразвукографии.

В романе М. А. Булгакова "Собачье сердце", как мы помним, профессор Ф. Ф. Преображенский пересадил гипофиз от человека собаке. Прототипом профессора в реальной жизни был петербургский врач С. А. Воронов, однако в 20-х гг. прошлого века он занимался не гипофизарной хирургией, а пересадкой яичек и яичников шимпанзе людям с целью омолаживающего эффекта. Вторым прототипом Преображенского был дядя Булгакова, известный в Москве врач, профессор Н. М. Покровский, однако нет сведений, что он производил операции на гипофизе. Применение установки "гамма-нож" для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований в 2007 г. позволило вывести проблему лечения аденом гипофиза на новый уровень. В Республике Беларусь первый опыт стереотаксической радиохирургии аденом гипофиза относится к 2007 г. [8].

Эпидемиология. После глиом и менингиом аденомы гипофиза занимают третье место по частоте заболеваемости среди всех интракраниальных опухолей [15]. Гормонально активные аденомы гипофиза выявляют в 20 случаях среди 1 млн. населения, а неактивные - в 70-90 случаях на 1 млн. населения. По данным белорусских авторов, в результате анализа биопсийного материала, массовая доля аденом гипофиза среди всех интракраниальных опухолей в 1991-1995 гг. составляла 6 %, а в 2003-2005 гг. снизилась до 4,37 %. При этом аденома гипофиза чаще встречалась у женщин 20-30 и 50-60 лет [2]. По данным других авторов, частота встречаемости данной патологии среди первичных опухолей ЦНС составляет от 7,3 до 18 % и обнаруживается чаще у лиц молодого и среднего возраста - от 20 до 50 лет. Согласно публикации 2005 г., в Санкт-Петербурге распространенность первичных аденом гипофиза составила 0,78 на 100 тыс. населения. Гипофизарных опухолей было выявлено 114 (12,2 %) из 915 случаев первичных опухолей ЦНС, в том числе у мужчин - 40 (35 %), у женщин - 74 (65 %) [13]. В республике Татарстан из 1558 больных первичными опухолями ЦНС аденомы гипофиза составили 5,9 %, заболеваемость аденомами на 100 тыс. населения составила 0,24 случая, 0,19 - среди мужчин и 0,29 среди женщин. Мужчин, больных данной патологией, было

34 (37 %), женщин - 58 (63 %) [3]. Несколько иное гендерное соотношение описывается среди больных гигантскими аденомами. Такие аденомы встречаются чаще у мужчин (в 1,4-4 раза), но есть данные и об отсутствии различий в частоте наблюдений инвазивных гигантских аденом гипофиза между мужчинами и женщинами и отмечающие, что у лиц моложе 50 лет инвазивный рост аденом встречается в 3 раза чаще [7]. Оценка прижизненной распространенности асимптоматических аденом гипофиза, проведенная у 100 добровольцев (70 женщин и 30 мужчин) с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастированием гадолинием, показала, что среди здоровых добровольцев обоего пола они встречаются примерно в 10 % случаев (7 женщин и 30 мужчин), варьируя от 3 до 6 мм в диаметре. Аналогичное исследование, выполненное среди здоровых женщин репродуктивного возраста с помощью высокоразрешающей компьютерной томографии (перекрывающиеся срезы толщиной 1,5 мм), показало такую же частоту встречаемости подобных аномалий гипофиза [12]. Среди аденом гипофиза наибольший удельный вес занимают пролактиномы и гормонально неактивные опухоли гипофиза. СТГ, АКТГ и ТТГ-продуцирующие опухоли встречаются значительно реже.

Среди первичных опухолей мозга более четверти представлены злокачественными формами, однако в классификации TNM опухоли головного и спинного мозга не представлены, более того, не существует классификации (подобной TNM), которая могла бы упорядочить опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и сделать простой и доступной их систематизацию. Утвержденная ВОЗ в 2001 г. классификация опухолей ЦНС основана на гистологических характеристиках новообразований и свободна от общепризнанных онкологических принципов [1].

По размеру аденомы гипофиза могут быть микроаденомами (их размер не превышает 10 мм) или макроаденомами (более 10 мм). В НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН большими называют опухоли гипофиза, размеры которых составляют от 35 до 60 мм, гигантскими считают аденомы, у которых хотя бы один размер составляет 60 мм и более [7]. Другие авторы называют гигантскими аденомы, которые выступают над *jugum sphenoidale* более чем на 20 мм, независимо от объема интраселлярной части [2]. В таблице 1 представлена классификация Gilbert H. Daniels и Joseph B. Martin опухолей гипофиза по размерам.

Таблица 1

Аденомы гипофиза

I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
Размеры <10 мм> опухоли в диаметре (микроаденомы)	> 10 мм> (макроаденомы)> 10 мм (макроаденомы)	> 10 мм> (макроаденомы)> 10 мм (макроаденомы)	> 10 мм> (макроаденомы)> 10 мм (макроаденомы)
Гипопитуитаризм-нет	Выражен	Выражен	Выражен

Особенности гигантских аденом гипофиза. По данным российских исследователей [13], которыми было проанализировано 205 случаев гигантских инвазивных АГ, чаще всего гигантская опухоль инвазировала зрительные нервы и хиазму - 80,5 % случаев (эти структуры полностью находились в массе опухоли у 4 больных), дно III желудочка - 63,4 %, медиальную стенку кавернозного синуса - 59 % и передние отделы вил-

лизиева круга - 19 %, лобную и височную доли - 10 %. Редко отмечался рост аденомы в ротоглотку (2 %), орбиту (2 %) и заднюю черепную ямку (4 %). Вращение АГ в желудочки мозга (главным образом III) встречается редко - в 5,4 % случаев. Гораздо чаще наблюдается грубая компрессия их верхним полюсом опухоли с инвазией лишь в дно III желудочка. В случаях распространения опухоли в кавернозные синусы могут

возникнуть глазодвигательные нарушения, в медиальных отделах височной доли - судорожный синдром. При супраселлярном росте возможен "эффект стебля гипофиза": компрессия стебля гипофиза, нарушение гипоталамической регуляции секреции пролактина и, как следствие, вторичная гиперпролактинемия. При массивном супраселлярном росте бывает окклюзионная гидроцефалия. Головная боль возникает при вовлечении в процесс твердой мозговой оболочки и раздражении нервных окончаний вследствие растяжения диафрагмы "турецкого седла". Для группы инвазивных гигантских аденом гипофиза характерны сложности хирургического удаления, большая летальность, высокая частота рецидивов.

Группой японских ученых [14] проводилось наблюдение над 42 пациентами с НАГ без клинических проявлений. Аденомы были случайными находками при МРТ. Между размером опухоли, возрастом пациентов, наличием интраопухолевых кист и опухолевым ростом при НАГ корреляция отсутствует. В течение 4 лет у всех пациентов размер опухоли увеличился на 40 %, а симптомы болезни появились у 20 %. В течение пятилетних исследований апоплексия развилась у 9,5 % пациентов и проявилась сильной головной болью, зрительными нарушениями и (или) острым началом гипопитуитаризма. При МРТ были обнаружены геморрагические инфаркты опухоли. Установлено, что МРТ-исследования способны предсказать гистопатологические проявления апоплексии гипофиза в большинстве случаев и способствовать более легкому клиническому течению и улучшению исходов при геморрагических инфарктах/геморрагиях [12]. Гормонально активные аденомы гипофиза. Составляют 75 % случаев аденом гипофиза и при избыточной секреции того или иного гормона в кровь приводят к развитию соответствующего клинического синдрома [14].

Клиническая картина. По мере роста опухоли отмечается последовательное выпадение тропной функции гипофиза со снижением уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тиреотропного гормона и адренокортикотропного гормона на фоне функциональной гиперпролактинемии [10]. Эндокринным проявлением аденомы гипофиза может быть частичный или полный (при макроаденомах) гипопитуитаризм [9, 10], нередко следствием этого являются расстройства репродуктивного здоровья. При этом наиболее частыми начальными симптомами являлись снижение потенции (у 57,9 % пациенток), дефекты полей зрения (у 11,6 % больных), головная боль (у 11,3 %) [11]. По данным других авторов [12], репродуктивные нарушения могут иметь место у 78,3 % больных с неактивными аденомами гипофиза.

Диагностика макроаденом гипофиза. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет исследовать структуру гипофиза, выявить и оценить размер и распространенность объемных образований гипофиза (аденомы, кисты, краниофарингиомы и др.), определить наличие кровоизлияний и их давность, оценить эффективность консервативного и хирургического лечения. МРТ позволяет выявить опухоль, а также оценить ее положение в турецком седле и взаимоотношения с окружающими структурами мозга, прежде всего с хиазмой и зрительными нервами. Несмотря на ведущую роль в диагностике аденом гипофиза инструментальных методов обследования, анамнестиче-

ские и клинические данные помогают диагностировать наличие аденомы на более ранних этапах заболевания. У некоторых аденом гипофиза наблюдается агрессивное течение, однако подавляющее большинство имеет доброкачественный характер [11]. При наблюдении длительностью $15,2 \pm 4,8$ года за 50 пациентами, оперированными по поводу опухоли размером свыше 30 мм, проанализированы три биомаркера ткани: p53, Ki-67 и c-erbB2. Опухоли были отнесены, согласно комбинации гистологических и радиологических особенностей, в пределах от атравматичного и непролиферативного (1А) к инвазивно-пролиферативному характеру (2В). Маркеры опухолей 2А и 2В составляли 42 и 52 % соответственно. Наличие p53 ($p = 0,003$), параселлярная инвазия ($p = 0,03$) и маркер 2В ($p = 0,01$) были связаны с худшим исходом болезни. Параселлярная инвазия преобладает как сильный прогнозирующий фактор рецидива опухоли. Выраженный супраселлярный рост рассматривается как параметр инвазии с влиянием на прогноз болезни [11].

Ж.А. Landeiro и соавт. [12] сообщили о хирургическом лечении (эндоскопическая трансфеноидальная хирургия) 35 пациентов с гигантскими гормонально-неактивными гипофизарными аденомами. Самые частые дооперационные жалобы (нарушения остроты зрения и дефекты поля зрения) наблюдались в 25 (71,2 %) и 23 случаях (65,7 %) соответственно. Улучшение остроты и дефицита поля зрения после хирургического лечения отмечалось у 20 (80 %) и 17 пациентов (73,9 %) соответственно. После хирургического лечения 18 пациентов (51,4 %) нуждались в гормональной заместительной терапии. Уровень рецидива в опухолях с маркерами Ki-67 составлял 7,7 % (2 пациента). Оригинальное исследование было выполнено Е. Espinosa и соавт. [10]. Его цель состояла в том, чтобы охарактеризовать клинический спектр гигантских пролактином в сравнении с негигантскими пролактиномами. Анализ был сосредоточен на клиническом, биохимическом анализе и характеристике объема опухоли, а также на реакции на лечение агонистами допамина. Среди 292 пациентов с пролактиномами, обнаруженными в период между 2008 и 2015 г., у 47 (16 %) данные соответствовали диагностическим критериям для гигантских пролактином (42 мужчины). Наиболее распространенными жалобами были нарушения зрения, головная боль, половая дисфункция. Гипогонадотропный гипогонадизм был зарегистрирован у 87 % больных. Лечение каберголином привело к нормализации уровней пролактина в 68 % и уменьшению на 50 % объема опухоли у 87 % пациентов с гигантскими пролактиномами. Нормализация уровня пролактина и уменьшение на 50 % объема опухоли достигнуты у 55 % ($n = 26$) пациентов с гигантскими пролактиномами и у 66 % пациентов без гигантских макропролактином ($p = 0,19$). Улучшение зрения наблюдалось у 68 % пациентов. Лечение каберголином было одинаково эффективным у больных с гигантскими пролактиномами и макропролактиномами в отношении достижения целей лечения, хотя средняя доза препарата была немного выше в группе больных с гигантскими пролактиномами. Кроме впечатляющих размеров и значительного увеличения уровня пролактина, клиническое течение гигантских пролактином не отличается от макропролактином. Эти опу-

холи очень чувствительны к лечению каберголином и в оперативном лечении нуждаются редко.

М.О. Chohan и соавт. [13] в 2016 году предложили новый объемный порог в 20 см³ как наиболее точный для МРТ гигантских аденом гипофиза. По их мнению, краниохвостовой показатель является наименее полезным. Пещеристая инвазия пазухи остается лучшим показателем неполной резекции.

Диагностические исследования проведенные на МРТ в ООО "Лечебно диагностический центр Международного института биологических систем", показало что у 15 из 45 пациентов были выявлены макроаденомы гипофиза, причём у 3 из них выявлена инвазия в клиновидную кость, у 7 пациентов обнаружено латероселлярное распространение опухоли, в двух случаях имел место охват образованием сифонов ВСА, и в трёх случаях компрессия хиазмы, у двух пациентов имело место распространение опухолевого процесса в область решетчатого лабиринта и переднюю черепную ямку. У 11 пациентов были визуализированы образования другой природы: в четырёх случаях - менингиомы бугорка и спинки турецкого седла, а также большого крыла клиновидной кости, в остальных случаях 4 краниофарингиомы, метастазы рака молочной железы и меланомы, а также единственный случай хордомы клиновидной кости. На полученных томограммах были выявлены различные типы распространения аденом гипофиза: давление на соседние структуры с развитием в них дистрофических процессов и последующим их разрушением, что характерно для наиболее длительно растущих аденом огибание окружающих структур (спинки и бугорка турецкого седла, кавернозных синусов) и дальнейшее распространение опухоли в соседнюю область, что характерно для более быстро растущих аденом инфильтративный и метастатический тип распространения, характерные для аденокарциномы гипофиза, а также для метастазов карцином другой локализации. В процессе данной работы были определены наиболее характерные для аденом гипофиза дифференциально-диагностические критерии: изначально эндоселлярная локализация опухоли, изменение формы и размеров турецкого седла; отсутствие дифференцировки нормальной ткани гипофиза и опухолевого узла. Наиболее сложно дифференцировать аденомы гипофиза с параселлярными менингиомами [3]. На менингиоме обычно указывают следующие признаки: преимущественно параселлярная локализация, в большинстве случаев неизменённое турецкое седло, чёткая дифференцировка между тканью гипофиза и опухолевым узлом (рис. 4). Очень важную диагностическую информацию даёт направление распространения опухоли. Супраселлярное распространение опухоли с последующим продвижением в переднюю черепную ямку через бугорок турецкого седла и вдоль площадки клиновидной кости характерно для обоих объёмных процессов, однако антеселлярное распространение в решетки лабиринта с последующим разрушением дна ПЧЯ и проникновением опухоли в ольфакторную зону характерно только для аденом гипофиза (рис. 5). Ретроселлярное петрокливно-расположение опухолевого узла в большинстве случаев бывает проявлением менингиом. Инфраселлярный рост с инвазией в клиновидную кость и основную пазуху - характерный признак аденом гипофиза [3]. Латероселлярная локализация объёмного процесса характерна для обоих

видов опухолей, здесь в пользу менингиомы будет говорить экстраселлярное расположение основной массы опухолевого узла, интраселлярное расположение - в пользу аденомы гипофиза. Краниоорбитальная область распространения опухоли не является специфичной ни для одного из видов объёмных процессов, а вот прорастание в крылонёбную и подвисочную ямки - диагностический признак менингиом. Эндосупраселлярная краниофарингиома. Серьёзные затруднения встречаются при дифдиагностике кистозных аденом гипофиза и эндосупраселлярных краниофарингиом. Оба объёмных процесса носят кистозный характер, оба могут иметь как повышенный, так и пониженный по T1 ВИ сигнал. Как правило, краниофарингиома выдаёт себя гипоинтенсивными по T2 ВИ включениями, представляющими собой петрификаты [3, 4, 5, 6]. Обызвествление определяется также по ходу капсулы. Дифдиагностика с метастазами карцином не представляет трудности, на наш взгляд, для метастатического процесса характерна множественность поражения и выраженный инфильтративный рост. В обоих случаях, представленных в нашей работе, встречается локализация процесса в пространстве Меккеля, в непосредственной близости с ВСА, в одном из случаев определяется метастаз в области хиазмы и воронки с распространением на вещество гипофиза.

Лечение макроаденом гипофиза. Комплексное обследование больных (определение гормонов сыворотки крови, использование тестов для определения того или иного вида гормональной недостаточности; компьютерная томография и/или МРТ; развитие оптической техники и микрохирургии) позволяет значительно улучшить результаты оперативного лечения. Расширилась возможность более радикального удаления опухолей при одновременном снижении послеоперационной летальности. Однако, несмотря на достигнутые успехи, проблема лечения больных с аденомами гипофиза далека от своего решения [14-15]. Тем не менее к настоящему моменту не существует алгоритма коррекции гормональных нарушений у больных с аденомами гипофиза в раннем и отдалённом послеоперационных периодах, что в значительной степени определяет качество жизни. Гигантские гипофизарные аденомы с максимальным диаметром по крайней мере 40 мм продолжают вызывать высокие хирургические риски, несмотря на успехи в микрохирургической и/или эндоскопической хирургии. Так, японские авторы пришли к выводу, что дооперационная эмболизация гигантской гипофизарной аденомы является полезной процедурой, которая может потенциально уменьшить заболеваемость и смертность от этой разрушительной опухоли [10].

Н. Nishioka и соавт. [14] представили серию гигантских гормонально-неактивных аденом и указали на ограничения эффективной и безопасной резекции гигантской опухоли гипофиза. В общей сложности 93 пациента (72,7 %) перенесли полную или субтотальную резекцию опухоли. Авторы пришли к выводу, что независимо от хирургического подхода крупное внутричерепное вытяжение, конфигурация неправильной формы и инвазия являются факторами, ограничивающими эффективную резекцию.

По данным Т. Graillon и соавт. [8], транскраниальный подход к удалению опухоли остается востребованным при гигантских и инвазивных аденомах гипо-

физа в условиях недоступности трансфеноидального подхода. При этом следует учитывать возможность возникновения сосудистых осложнений, нарушений зрения, дооперационные симптомы пациентов и доброкачественные особенности опухоли.

S. Nan и соавт. [14] проанализировали хирургические исходы болезни у 62 больных с гигантскими (диаметр более 4 см) неактивными аденомами гипофиза. В течение четырехлетнего наблюдения у 49 пациентов (79 %) наблюдалось улучшение функции зрения. Не зарегистрировано случаев послеоперационного кровотечения или смертности. У восьми пациентов (12,9 %) был рецидив. Данные S. Yano и соавт. [9] указывают на послеоперационное улучшение дефицитов поля зрения у 92 % больных.

Послеоперационные осложнения. К частым послеоперационным осложнениям относятся: Назальная ликворрея, несахарный диабет, эпидуральная гематома, внутримозговая гематома, желудочно-кишечное кровотечение, менингит, кровоизлияния в остаток опухоли и лож опухоли, бронхопневмония, диэнцефальный синдром, обострения сахарного диабета, пневмоцефалия, синдром поражения лобных долей, ТЭЛА, тромбоз, тромбозы, острая гидроцефалия, холецистопанкреатит.

Несахарный диабет (его нейрогенная форма) являлся самым частым послеоперационным осложнением - у 50 (16,9%) больных. В большинстве наблюдений диагностировался, в среднем, на 3 сутки, был транзиторным и проявлялся умеренной жаждой и полиурией, а также снижением удельного веса мочи. Длительность его составлял 3-4 суток и, как правило, не требовалось особых мер лечения. У 19 (38,0%) пациентов несахарное мочеизнурение носило более стойкий характер и имела необходимость применения адиуретина или минирина в течение 3-4 недель, а трем из них понадобилось принимать данные препараты в течение многих месяцев.

Назальная ликворрея проявлялась на 3-4 сутки послеоперационного периода. У 12 (42,8%) пациентов она была купирована несколькими разгрузочными люмбальными пункциями и эндолюмбальным введением воздуха. У 16 (57,2%) больных потребовалось установление эндолюмбального дренажа на срок от 5 до 12 суток. У 5 (17,8%) пациентов к ликворрее присоединился менингит с незначительными цифрами нейтрофильного цитоза и умеренными клиническими проявлениями. Воспалительные осложнения со стороны ЦНС (менингит, менингоэнцефалит и вентрикулит) отмечались у 22 (7,4%) пациентов, в среднем, на 4-5 сутки и у 3 (13,6%) из них они явились причиной летального исхода. Другие осложнения раннего послеоперационного периода встречались реже: диэнцефальный синдром - 15 (5,0%), бронхопневмония - 14 (4,7%), острые инфекции мочевых путей - 18 (6%), синдром поражения лобных долей - 14 (4,7%) пациентов. Диэнцефальный синдром вероятно, являлся следствием ишемии в гипоталамо - диэнцефальной области, в результате как непосредственно хирургической травмы, так и спазма или тромбирования мелких артериальных сосудов этой области.

Пневмоцефалия - нередкое осложнение при субфронтальном доступе отмечалась у 8 (2,7%) пациентов, но, вероятно, истинная частота ее несколько выше, поскольку ее всем больным выполнялась КТ в раннем послеоперационном периоде.

Кровоизлияние в оставшуюся часть опухоли чаще всего происходило в течение первых двух суток послеоперационного периода и диагностировано у 9 (3,0%) больных.

Кровотечение из язв желудка и 12-перстной кишки также диагностировано у 9 (3,0%) оперированных, проявлялось на 5-6 сутки после хирургического вмешательства и более, чем у половины пациентов с этим осложнением оказалось причиной летального исхода.

Послеоперационные внутричерепные гематомы были выявлены в течение первых суток у 6 больных и потребовали повторного хирургического вмешательства, но лишь в одном случае внутримозговая гематома лобной доли (в сочетании с кровоизлиянием в остатки опухоли) привела к смерти. У 2 пациентов возникла острая окклюзионная гидроцефалия на уровне межжелудочковых отверстий в результате отека оставшейся супраселлярной части опухоли (в среднем, на 3 сутки) и им было выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование. Выявлена зависимость некоторых послеоперационных осложнений от особенностей направления роста опухоли. Так, ликворрея отмечена почти у половины (45,4%) больных с выраженными инфраселлярными и у 14,3% - с антеселлярным ростом опухоли, что связано с разрушением ею дна клиновидной пазухи или площадки клиновидной кости. Несахарный диабет у данной группы пациентов встречался 2-2,5 раз реже (9%), чем при супраселлярном, ретроселлярном или смешанном варианте роста опухоли (17,5-20%). Кровоизлияние в оставшиеся участки аденомы чаще отмечены в случаях смешанного, инфраселлярного и многоузлового роста новообразования (4,5-6,6%). Частота диэнцефальных нарушений было более свойственно больным с супраселлярным и ретроселлярным ростом опухоли, а также при многоузловой ее формы (7-13,7%). Остальные осложнения встречались примерно с одинаковой частотой, независимо от направления роста.

Выводы

В диагностическом комплексе при гигантских аденомах гипофиза, помимо клинического обследования, необходимо применение полного комплекса нейровизуализационных методов с определением расположения хиазмы, степени распространения опухоли на основание черепа и деструкции последнего.

Хирургическое лечение является методом выбора при установлении диагноза гигантской аденомы гипофиза, исключение составляют единичные случаи СТГ- и пролактин-секретирующих опухолей, при которых возможно проведение лечения агонистами дофамина. При этом при гигантских аденомах гипофиза (диаметр более 4 см) отсутствует единый алгоритм оптимальной хирургической стратегии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. /Эндокринология, национальное руководство // г. Москва, 2009 г.
2. Эндокринология. Руководство для врачей. Под редакцией проф. В.Потемкина.- Москва, 2013 г.)
3. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А. и др. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2012;3:26-33. [Kalinin P.L., Fomichev D.V., Kutin M.A. et al. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700

- operations). *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko* = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2012;3:26-33. (In Russ.)]
4. Liu J.K., Patel J., Eloy J.A. The role of temozolomide in the treatment of aggressive pituitary tumors. *J Clin Neurosci* 2015;22(6):923-9. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.12.007. PMID: 25772801.
 5. Langlois F., McCartney S., Fleseriu M. Recent progress in the medical therapy of pituitary tumors. *Endocrinol Metab.* 2017;32(2):162-70. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.162>
 6. . Gondim J.A., Almeida J.P., de Albuquerque L.A., Gomes E., Schops M., Mota J.I. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery in elderly patients with pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2015;123(1):31-8. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14372>
 7. Pala A., Knoll A., Brand C., Etzrodt-Walter G., Coburger J., Wirtz C.R., et al. The value of Intraoperative magnetic resonance imaging in endoscopic and microsurgical transsphenoidal pituitary adenoma resection. *World Neurosurg.* 2017;102:144-50. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.02.132>
 8. Coburger J., K?nig R., Seitz K., B?zner U., Wirtz C.R., Hlavac M. Determining the utility of intraoperative magnetic resonance imaging for transsphenoidal surgery: a retrospective study. *J Neurosurg.* 2014;120(2):346-56. <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS122207>
 9. Amano K., Aihara Y., Tsuzuki S., Okada Y., Kawamata T. Application of indocyanine green fluorescence endoscopic system in transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Acta Neurochir (Wien).* 2019;161(4):695-706. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-03778-0>
 10. Sanmill?n J.L., Torres-Diaz A., Sanchez-Fern?ndez J.J., Lau R., Ciller C., Puyalto P., et al. Radiologic predictors for extent of resection in pituitary adenoma surgery. A single-center study. *World Neurosurg.* 2017;108:436-46. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.017>
 11. Graffeo C.S., Link M.J., Brown P.D., Young W.F., Pollock B.E. Hypopituitarism after single-fraction pituitary adenoma radiosurgery: dosimetric analysis based on patients treated using contemporary techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(3):618-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.02.169>
 12. Zhan R., Ma Z., Wang D., Li X. Pure endoscopic endonasal transsphenoidal approach for nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly: surgical outcomes and complications in 158 patients. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1572-8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.035>
 13. Magro E., Graillon T., Lassave J., Castinetti F., Boissonneau S., Tabouret E., et al. Complications related to the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for Nonfunctioning pituitary macroadenomas in 300 consecutive patients. *World Neurosurg.* 2016;89(C):442-453. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.059>
 14. Fan Y., Lv M., Feng Sh., Fan X., Hong H., Wen W., et al. Full endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma-emphasized on surgical skill of otolaryngologist. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(Suppl 1):S334-40. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0317-4>
 15. Zhang H., Wang F., Zhou T., Wang P., Chen X., Zhang J., et al. Analysis of 137 patients who underwent endoscopic transsphenoidal pituitary adenoma resection under high-field Intraoperative magnetic resonance imaging navigation. *World Neurosurg.* 2017;104:802-15. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.056>

Поступила 09.11.2020