



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

9 (83) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (84)

2025

октябрь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 616.831-006:616.085

КРАНИОФАРИНГИОМЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Жураева Юлдуз Окмуродовна, Халимова Замира Юсуфовна, Холикова Адлия Омонуллаевна,
Хакимов Иброхим Исмоилжон угли.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

✓ Резюме

Краниофарингиомы – это солидные или солидно-кистозные опухоли дизэмбриогенетического происхождения, преимущественно локализующиеся в селлярно-параселлярной области [18,20]. Впервые они были описаны Якобом Эрдахаймом (1874–1937) как «опухоли гипофизарного протока». На основании гистологических особенностей он выделил два типа: агрессивный (сходный с адамантиномами челюсти) и более доброкачественный, характеризующийся папиллярными структурами [11]. Современные молекулярно-генетические исследования подтвердили эти различия, и ВОЗ классифицирует краниофарингиомы на адамантиноматозные (АКФ) и папиллярные (ПКФ) [11,16]. Краниофарингиомы составляют 2-5% первичных внутричерепных опухолей и чаще всего встречаются у детей 5–14 лет (от 5% до 17% внутричерепных новообразований), реже – у взрослых 50–74 лет [4,15]. В данном обзоре рассматриваются современные представления о молекулярно-генетических особенностях, патогенезе, диагностике и перспективных методах лечения краниофарингиом.

Ключевые слова: краниофарингиома, опухоли головного мозга, невропатология, иммунотерапия, CTNNB1, BRAF-V600E

CRANIOPHARYNGIOMAS: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Jurayeva Yulduz Okmurodovna, Xalimova Zamira Yusofovna, Xolikova Adliya Omonullayevna,
Xakimov Ibroxim Ismoiljon o'g'li

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after
Ya.Kh Turakulov, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

✓ Resume

Craniopharyngiomas are solid or solid-cystic tumors of dysembryogenetic origin, primarily localized in the sellar-parasellar region [18,20]. First described by Jakob Erdheim (1874–1937) as “pituitary duct tumors,” these neoplasms were classified into two types based on histological characteristics: an aggressive form, resembling jaw adamantinomas, and a more benign variant with papillary structures [11]. Recent molecular and genetic studies have confirmed these distinctions, and the WHO now classifies craniopharyngiomas into adamantinomatous (ACF) and papillary (PCF) subtypes [11,16]. Craniopharyngiomas account for 2–5% of all primary intracranial tumors. They are most prevalent in children aged 5–14 years (comprising 5–17% of intracranial neoplasms) and occur less frequently in adults aged 50–74 years [4,15]. This review explores current perspectives on the molecular and genetic characteristics, pathogenesis, diagnosis, and emerging therapeutic approaches for craniopharyngiomas.

Keywords: craniopharyngioma, brain tumors, neuropathology, immunotherapy, CTNNB1, BRAF-V600E.

KRANIOFARINGIOMA: MUAMMONING ZAMONAVIY KO'RINISHI

Akad. Yo.X. Turaqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy endokrinologiya
tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston
E-mail: ibroxim.xakimov99@gmail.com

✓ *Rezyume*

Kraniofaringiomalar disembriogenetik kelib chiqadigan qattiq yoki qattiq kistali o'smalar bo'lib, ular ko'pincha sellar-parasellar sohalarida lokalizatsiya qilinadi [18,20]. Jeykob Erdxaym (1874-1937) birinchi marta kraniofaringiomalarni (KF) "gipofiz kanalining o'smalari" deb ta'riflagan va gistologik xususiyatlariga ko'ra ushbu o'smalarning ikki turini ajratib ko'rsatgan: adamantinomalarga (jag ' o'smalari) o'xshash agressiv tur va papillyar tuzilmalar mavjudligi bilan tavsiflangan shakl. [11] bir asrdan ko'proq vaqt o'tgach, uning dastlabki kuzatuvlari tasdiqlandi: o'ziga xos genetik, epigenetik va gistologik xususiyatlar tufayli JSST KFni ikki turga ajratadi — adamantinomatoz KF (AKF) va papillyar KF (PKF). [11,16]. Kraniofaringiomalar umumiy populyatsiyadagi barcha intrakranial birlamchi o'smalarning 2-5 foizini tashkil qiladi. Ko'pincha 5-14 yoshdagi bolalarda uchraydi va barcha intrakranial neoplazmalarning 5% dan 17% gacha, kamdan-kam hollarda 50-74 yoshdagi kattalarda uchraydi.[4,15] ushbu sharh maqolasida zamonaviy qarashlar ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: kraniofaringioma, miya neoplazmalari, neyropatologiya, immunoterapiya, CTNNB1, BRAF-V600E.

Актуальность

Краниофарингиома — опухолевое заболевание с доброкачественным гистологическим фенотипом, но неблагоприятным прогнозом, локализующееся в области турецкого седла. За последние два десятилетия были достигнуты значительные успехи в изучении биологии этого новообразования. Для адамантинной краниофарингиомы (АКФ) характерны мутации в гене CTNNB1, кодирующем β-катенин, тогда как для папиллярной краниофарингиомы (ПКФ) типичны мутации в BRAF (например, BRAF-V600E). Эти генетические изменения активируют сигнальные пути WNT/β-катенина (АКФ) и MAPK/ERK (ПКФ). Эксперименты на мышиных моделях подтвердили ключевую роль данных мутаций в развитии опухолей, особенно АКФ, а также позволили глубже понять механизмы их патогенеза.[11]

Краниофарингиомы поражают такие жизненно важные структуры, как гипофиз, гипоталамус и зрительные пути, что значительно усложняет их лечение. Согласно эпидемиологическим данным Центрального регистра опухолей головного мозга США, частота заболеваемости составляет 0,16 подтвержденных случаев на 100 000 человек [13].

На сегодняшний день основными методами лечения остаются хирургическое вмешательство, часто дополняемое радиотерапией. Однако даже комбинированный подход не всегда приводит к полному излечению и может сопровождаться повреждением окружающих тканей. В результате краниофарингиомы характеризуются высокой заболеваемостью и существенно снижают качество жизни пациентов, повышая смертность при длительном наблюдении.

Краниофарингиомы — это солидные или солидно-кистозные опухоли дизэмбриогенетического происхождения, которые чаще всего локализуются в sellarno-parasellarной области [18,20]. Несмотря на доброкачественную гистологическую природу, они представляют значительные клинические трудности из-за своего расположения и способности к инвазии в окружающие ткани. Отсутствие патологической гормональной секреции обуславливает клиническую картину, зависящую от локализации опухоли. К наиболее частым симптомам относятся головные боли, зрительные нарушения и эндокринные расстройства, возникающие как до, так и после хирургического вмешательства, что значительно ухудшает качество жизни пациентов [7,17].

Исторически существовали два основных подхода к хирургическому лечению краниофарингиом: радикальное удаление опухоли и частичная резекция с последующей лучевой терапией. Радикальная операция предпочтительнее, так как обеспечивает более высокую

выживаемость без рецидива. Однако из-за тесной связи опухоли с важными структурами головного мозга и сосудов в большинстве случаев выполняется лишь частичное удаление. При этом риск рецидива остается высоким: без должного лечения опухоль практически всегда вновь разрастается, образуя кисты и спайки с окружающими структурами, что затрудняет повторное вмешательство [9].

Краниофарингиомы, обладая кистозными и солидными компонентами, вызывают значительный масс-эффект, приводя к серьезным осложнениям. Даже после хирургического вмешательства многие пациенты сталкиваются с долгосрочными последствиями, такими как пангипопитуитаризм, зрительные и когнитивные нарушения, а также гипоталамическая дисфункция [10]. Последняя может проявляться расстройствами сна, нарушением терморегуляции, несладким диабетом, гиперфагией и неконтролируемым ожирением.

Радиотерапия широко применяется в качестве дополнительного метода лечения, позволяя улучшить локальный контроль роста опухоли. Однако ее использование сопряжено с долгосрочными побочными эффектами, включая гипопитуитаризм и васкулопатию, что требует тщательного подбора тактики лечения для каждого пациента.

Этиология и патогенез

Краниофарингиомы происходят из остатков эмбрионального эпителия краниофарингеального протока и могут развиваться в различных анатомических зонах от турецкого седла до гипоталамуса [9]. Хотя точные механизмы их возникновения до конца не изучены, считается, что в их основе лежат врожденные, ненаследуемые мутации.

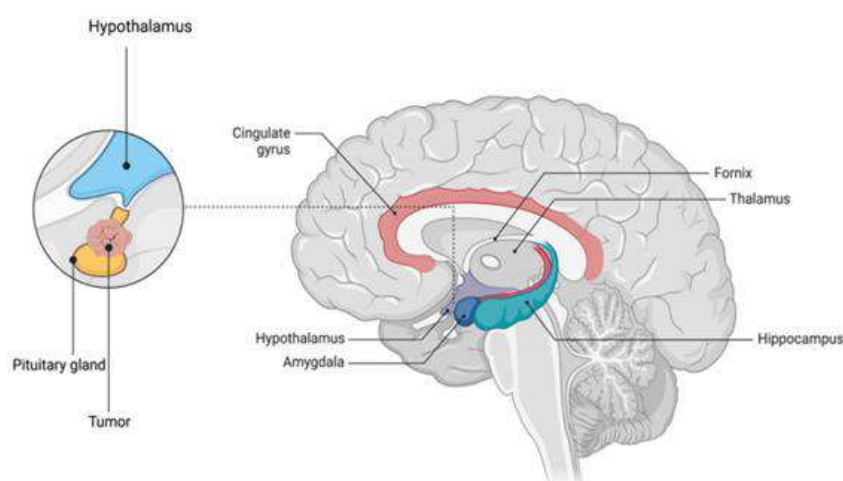


Рис. 1 Локализация краниофарингиомы.

Выделяют две основные гипотезы патогенеза:

1. Эмбриогенетическая теория – опухолевое перерождение остатков эпителия кармана Ратке, что характерно для аденоидно-кистозных КФ (АКФ), чаще встречающихся у детей.

2. Метопластическая теория – трансформация плоского эпителия в опухолевую ткань, связанная с развитием папиллярных КФ (ПКФ), преимущественно у взрослых [6,13].

На молекулярном уровне установлено, что АКФ ассоциируются с мутациями CTNNB1, активирующими сигнальный путь WNT/ β -катенина, тогда как ПКФ характеризуются мутациями BRAF-V600E, приводящими к активации каскада MAPK/ERK [11]. Экспериментальные модели на животных подтвердили, что эти мутации играют ключевую роль в опухолевом росте и инвазии.

Эпидемиология

КФ составляют 0,5–2 случая на 1 миллион человек в год, что эквивалентно 2–5% всех внутричерепных опухолей. У детей (5–14 лет) преобладают АКФ, сопровождающиеся кистозными изменениями, тогда как у взрослых (50–75 лет) чаще встречаются ПКФ [14]. Генетически АКФ в 70% случаев связаны с мутацией β -катенина, тогда как ПКФ не имеют этой особенности [7].

У детей краниофарингиомы составляют 5,6–13% всех внутричерепных опухолей, а у взрослых — 2–5%. Распределение по полу одинаково. Согласно данным немецкого детского онкологического регистра, за период с 1980 по 2007 годы зарегистрировано 496 случаев краниофарингиом у детей. Средний возраст постановки диагноза составлял 8 лет, с равным распределением среди мальчиков и девочек. Пятилетняя выживаемость пациентов, у которых диагноз поставлен в 1990-х годах, достигала 98%, что значительно выше, чем у пациентов, диагностированных в 1980-х [13].

Топографо-анатомическая классификация. Согласно А. Н. Коновалову (1982), КФ подразделяют на три типа в зависимости от их локализации:

1. Эндосупраселлярные – развиваются в области гипофизарного стебля, и находятся над турецким седлом, смещая диафрагму седла вниз. распространяются в супраселлярное пространство, могут компримировать зрительные нервы и сосудистые структуры. При этом дно III желудочка и зрительная хиазма поднимаются вверх. Опухоль обычно ограничена мягкой мозговой оболочкой, что позволяет классифицировать её как супраселлярную-экстравентрикулярную. В редких случаях эмбриональные зачатки располагаются вне стебля гипофиза, в субарахноидальном пространстве. Такие опухоли имеют гигантские размеры и могут распространяться в переднюю, среднюю и заднюю черепные ямки. Капсула опухоли может плотно обхватывать зрительные нервы, хиазму, сонные артерии и их ветви, а также ножку гипофиза. При значительном росте возможно вовлечение в капсулу III, IV, V, VI, VII и VIII пар черепных нервов.

2. Интра-экстравентрикулярные – поражают дно III желудочка, вызывая ликвородинамические нарушения.

3. Интравентрикулярные – локализируются в III желудочке, нередко сопровождаются гидроцефалией. Они могут полностью или частично занимать III желудочек. Выделяют два варианта расположения: с преимущественным размещением в полости желудочка или с комбинированной (интра- или экстравентрикулярной) локализацией.

Патоморфология. АКФ характеризуются сочетанием солидных и кистозных компонентов, наличием папиллярного эпителия и звездчатого ретикулума [17]. Часто обнаруживаются кальцификаты и «влажный кератин», которые служат диагностическими маркерами при КТ. Кистозные полости АКФ заполнены специфической жидкостью, богатой липидами и воспалительными медиаторами («машинное масло») [12].

ПКФ представляют собой солидные опухоли, содержащие некератинизированный плоский эпителий с фиброваскулярными стержнями [8]. В отличие от АКФ, ПКФ реже формируют кисты и практически не содержат кальцификатов, что имеет диагностическое значение.

Эпителиальную опухоль окружает глиальная реактивная ткань, которая преимущественно состоит из антрацитов и иммунных клеток. Пропорции между опухолевым эпителием и глиальной реактивной тканью могут значительно варьироваться в разных образцах АКФ. Например, в одних случаях опухоль может преимущественно содержать опухолевый эпителий с минимальным количеством или полным отсутствием глиальной ткани, тогда как в других образцах может преобладать глиальная ткань при незначительном содержании эпителиального компонента [2].

Среди других гистопатологических особенностей можно выделить наличие кальцификации, которая хорошо визуализируется при помощи компьютерной томографии, а также узелков влажного кератина, состоящих из клеток без видимых ядер. Эти два признака являются важными диагностическими критериями АКФ. Кроме того, опухоли АКФ могут содержать одну или несколько кист, которые заполнены темной жидкостью, часто называемой «машинным маслом» (machine oil). Эта жидкость богата липидами и медиаторами воспаления, что также является характерной чертой данных опухолей [12].

Папиллярные краниофарингиомы (ПКФ) представляют собой солидные эпителиальные опухоли, которые отличаются наличием хорошо дифференцированного некератинизированного плоского эпителия, поддерживаемого фиброваскулярными стержнями (рис. 1). Эти фиброваскулярные стержни представляют собой трубчатые структуры, содержащие строму и кровеносные сосуды, которые выстланы ярко выраженным псевдостратифицированным эпителием (рис. 1). Кистозные изменения у ПКФ встречаются крайне редко, а кальцификация практически не наблюдается, что отличает их от других типов краниофарингиом [8].

Генетические и эпигенетические изменения при краниофарингиомах

АКФ - Существуют различные мутации Мутации в гене CTNNB1 впервые были описаны в АКФ в 2002 году Секином и коллегами [36]. Это открытие подтвердилось в последующих независимых исследованиях, где частота выявления мутаций варьировала от 16% до 100% анализируемых

опухолей. Эти мутации в основном затрагивают аминокислоты, кодируемые экзоном 3 гена **CTNNB1**, и, как предполагается, приводят к образованию устойчивой к деградации формы β -катенина, что активирует путь WNT/ β -катенина [5].

Однако отсутствие этих мутаций в некоторых образцах АКФ навело на мысль о возможности других генетических изменений, лежащих в основе онкогенеза. Например, в двух опухолях АКФ обнаружены сопутствующие мутации **BRAF (V600E)** и **CTNNB1 (T41I)**. Секвенирование отдельных клеточных популяций поставило вопрос о клональности мутаций: они могут присутствовать только в части эпителиальных опухолевых клеток [19].

Недавние исследования с использованием лазерной захватной микродиссекции и глубокого секвенирования меченых ампликонов выявили мутации **CTNNB1** во всех 22 анализируемых образцах АКФ, включая те, где частота мутантных аллелей была крайне низкой. Это свидетельствует о том, что отсутствие данных о мутациях в некоторых исследованиях связано с недостаточной чувствительностью применяемых технологий (например, секвенирование по Сэнгеру или методы целевого секвенирования). Таким образом, если в АКФ и существуют другие онкогенные мутации, они, вероятно, редки по сравнению с мутациями **CTNNB1** [1].

Модельные исследования на мышах подтвердили, что мутации **CTNNB1** являются онкогенными драйверами, способными инициировать и поддерживать образование АКФ. Экспрессия стабильного β -катенина в эмбриональных предшественниках гипофиза или в взрослых стволовых клетках **SOX2+** вызывает развитие опухолей, сходных с АКФ у людей. Такие опухоли воспроизводят некоторые гистологические и радиологические особенности АКФ, хотя не кальцифицируются и не содержат влажный кератин [1].

Общей чертой АКФ у людей и мышей является нуклеоцитоплазматическое накопление β -катенина, которое наблюдается только в отдельных клетках или их кластерах. Эти кластеры часто совпадают с эпителиальными завитками или рассредоточены по опухоли глиа. Однако причина, по которой накопление белка ограничено небольшим числом клеток, несмотря на наличие мутации **CTNNB1** во всей опухоли, пока неизвестна. Примечательно, что такие кластеры с β -катенином отсутствуют в ПКФ и других опухолях гипофиза.

Гистологические исследования, а также профилирование экспрессии генов показали, что мышинные и человеческие кластеры представляют собой эквивалентные молекулярные структуры. Более того, паттерн экспрессии генов в этих кластерах напоминает эмалевый узел — ключевой сигнальный центр, который регулирует эпителиально-мезенхимальные взаимодействия в процессе развития зубов. Это сходство молекулярных сигнатур стало основой молекулярной парадигмы, объясняющей гистологическое сходство между АКФ, развитием зубов и зубными опухолями, которое упоминалось в научной литературе более века назад. Также было выявлено, что как АКФ, так и ПКФ характеризуются низкой частотой мутаций (несинонимичная частота мутаций составляет 0,9 на мегабазу), что соответствует ожиданиям для доброкачественных опухолей I степени [3].

ПКФ – Мутации в **BRAF**, в частности **BRAF-V600E**, являются вероятной причиной возникновения ПКФ. Эта мутация была обнаружена в большинстве изученных опухолей ПКФ, а её наличие подтверждено иммуногистохимией с использованием антител против BRAF-V600E (рис. 1) [14]. Хотя предполагается, что мутация приводит к активации пути **MAPK/ERK** во всех опухолевых клетках, иммуногистохимическое исследование с использованием маркера фосфо-ERK1/2 (pERK1/2), отражающего активность MAPK/ERK, показало, что только небольшая часть эпителиальных клеток, выстилающих фиброваскулярные ядра, активирует этот путь. Это наблюдается несмотря на экспрессию BRAF-V600E по всей опухоли.

Исследования также показали, что клетки, положительные по pERK1/2, экспрессируют маркеры гипофизарных стволовых/предшественников клеток **SOX2** и **SOX9**, что предполагает их возможную роль как опухолевых стволовых клеток. Кроме того, большая часть пролиферативных клеток **Ki67+** локализована в SOX2/SOX9+ компартменте вокруг фиброваскулярных ядер.[11]

На мышинных моделях, экспрессирующих мутацию BRAF-V600E, было выявлено, что перинатальная летальность препятствует изучению онкогенного эффекта мутации. Однако детальный анализ показал, что экспрессия BRAF-V600E в ранних гипофизарных предшественниках приводит к расширению популяции SOX2/SOX9+ стволовых клеток, которые характеризуются высокой пролиферативной активностью и нарушенной дифференциацией.

Объединяя данные исследований на мышах и людях, можно предположить, что активация пути MAPK/ERK в стволовых клетках SOX2/SOX9 является вероятным механизмом онкогенеза, ведущим к образованию опухоли [8].

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика АКФ и ПКФ		
Аспект	АКФ	ПКФ
Основной состав	Солидные и кистозные компоненты	Солидная опухоль
Эпителий	Высокогетерогенный эпителий: палисадный, звездчатый ретикулум	Хорошо дифференцированный некератизированный плоский эпителий
Кистозность	Часто содержат одну или несколько кист, заполненных темной жидкостью	Редко встречается
Кальцификация	Часто наблюдается (хорошо визуализируется на КТ)	Не наблюдается
Реактивная ткань	Глиальная реактивная ткань (антрациты и иммунные клетки)	Не наблюдается
Дополнительные признаки	Узелки влажного кератина (клетки без видимых ядер)	Отсутствуют

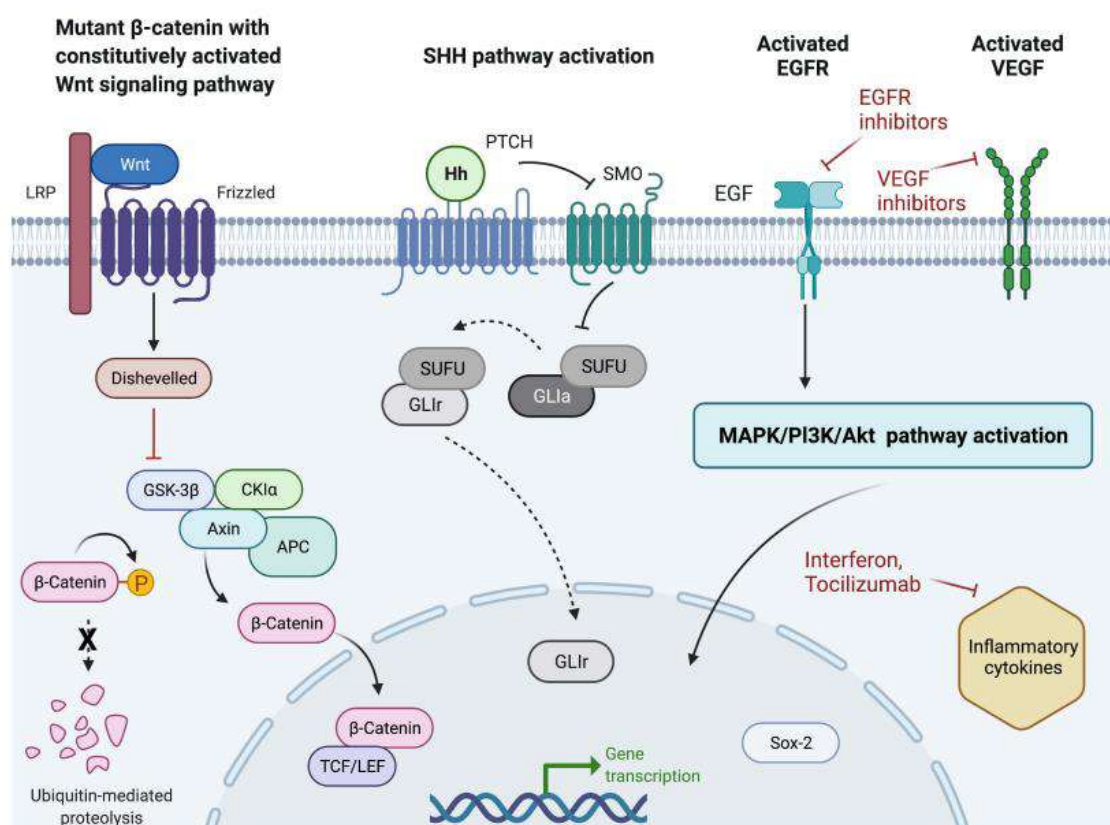


Рис. 2. Сигнальный путь и нацеливание адамантинотоматозной краниофарингиомы. Повышение регуляции β -катенинового сигнального пути регулируется мутантным β -catenin, который противостоит убиквитин-опосредованному протеолизу. Повышение регуляции сигнала sonic hedgehog (SHH) наблюдается вместе с сигнальными путями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Только целевая терапия EGFR, VEGF и воспалительных цитокинов была описана при адамантинотоматозной краниофарингиоме. APC, аденоматозный полипоз толстой кишки; CK1 α , киназа 1 альфа; GLI1, онкоген, ассоциированный с глиомой; Hh, sonic hedgehog; LRP, белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности; MAPK, митоген-активируемая протеинкиназа; PI3K, фосфоинозитид 3-киназа; PTCH, запятанный; SMO, сглаженный; SUFU, супрессор слитого гомолога; TCF/LEF, фактор Т-клеток/фактор связывания лимфоидного энхансера; VEGF, фактор роста эндотелия сосудов [6].

Краниофарингиома: Симптомы, Диагностика и Лечение

Симптомы зависят от локализации и размера опухоли.

- Зрительные нарушения: битемпоральная гемианопсия, снижение остроты зрения.
- Головные боли (56% случаев): вызваны повышенным ВЧД, гидроцефалией, раздражением мозговых оболочек.
- Эндокринные нарушения:
- Гипопитуитаризм – дефицит гормонов гипофиза.
- Несахарный диабет – полиурия, полидипсия при сдавлении ножки гипофиза.
- Ожирение – поражение гипоталамуса (13–15% случаев).
- Поражение черепных нервов: диплопия, парез глазных мышц при инфильтрации пещеристого синуса.
- Когнитивные расстройства: ухудшение памяти, изменения личности (чаще у пожилых).
- Судороги: при вовлечении височной доли. [6,14]

Диагностика

- МРТ (золотой стандарт) – выявляет солидные, кистозные компоненты, связь с гипоталамусом.
- КТ – более чувствительна к кальцификации (55–95%).
- Гормональные тесты – оценка гипофизарной функции (ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ и др.).
- Осмотр офтальмолога – периметрия, проверка остроты зрения.
- Оценка гипоталамуса – важна для выбора тактики лечения.
- Нейрокогнитивное тестирование – особенно у детей [17].

Хирургическое удаление – основной метод терапии, однако полная резекция затруднена из-за анатомического расположения опухоли. Радикальное удаление снижает риск рецидивов, но сопряжено с высоким уровнем осложнений, включая пангипопитуитаризм, когнитивные нарушения и гипоталамическую дисфункцию [10].

Лучевая терапия применяется как адъювантный метод после неполной резекции, однако может вызывать долгосрочные побочные эффекты (гипопитуитаризм, сосудистые осложнения).

В связи с этим активно изучаются таргетные терапии, направленные на подавление сигнальных путей WNT и MAPK/ERK.

Заключение

Краниофарингиомы – это редкие, но клинически значимые опухоли, требующие комплексного подхода к лечению. Новые молекулярно-генетические данные открывают перспективы для персонализированной терапии, которая может улучшить прогноз пациентов и снизить риск осложнений. 1. Генетические мутации:

- АКФ (адамантиномная краниофарингиома) связана с мутациями гена CTNNB1, что приводит к устойчивому β-катенину и активации пути WNT/β-катенина.
- ПКФ (папиллярная краниофарингиома) характеризуется мутацией BRAF-V600E, активирующей сигнальный путь MAPK/ERK.

2. Роль β-катенина в АКФ:

- Мутации CTNNB1 обнаруживаются в 100% случаев, но накопление β-катенина происходит только в некоторых клетках опухоли, что остается нерешенной загадкой.
- Параллели с развитием эмалевого узла объясняют гистологические и молекулярные сходства между АКФ и зубными опухолями.

3. Механизмы онкогенеза в ПКФ:

- Несмотря на распространение мутации BRAF-V600E по всей опухоли, активность MAPK/ERK наблюдается лишь в небольшом количестве клеток.
- Эти клетки экспрессируют маркеры SOX2/SOX9, что указывает на их возможную роль как опухолевых стволовых клеток.

4. Данные на мышиных моделях:

- Экспрессия стабильного β-катенина в SOX2+ клетках вызывает развитие опухолей, сходных с АКФ.
- Мутация BRAF-V600E ведет к гиперпролиферации SOX2/SOX9+ клеток, что подтверждает их роль в образовании ПКФ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Andoniadou CL, Matsushima D, Mousavy Gharavy SN, Signore M, Mackintosh AI, Schaeffer M, et al. Sox2(+) stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential. *Cell Stem Cell*. 2013 Oct;13(4):433–45.
2. Apps JR, Carreno G, Gonzalez-Meljem JM, Haston S, Guiho R, Cooper JE, et al. Tumour compartment transcriptomics demonstrate the activation of inflammatory and odontogenic programmes in human adamantinomatous craniopharyngioma and identifies the MAPK/ERK pathway as a novel therapeutic target. *Acta Neuropathol*. 2018;135(5):7.
3. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 2014 Feb;46(2):161–5.
4. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):547–51.
5. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnriibl F, et al. Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol*. 2005 Jun;109(6):589–97.
6. Diaz MJ, Kwak SH, Root KT, Fadil A, Nguyen A, Ladehoff L, Batchu S, Lucke-Wold B. Current Approaches to Craniopharyngioma Management. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Dec 21;27(12):328. doi: 10.31083/j.fbl2712328. PMID: 36624954.
7. Han Y, Wang Y, Li S, Sato K, Yamagishi S. Exploration of the shared pathways and common biomarker in adamantinomatous craniopharyngioma and type 2 diabetes using integrated bioinformatics analysis. *PLoS ONE* 19(6): e0304404. (2024) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304404>
8. Haston S, Pozzi S, Carreno G, Manshaei S, Panousopoulos L, Gonzalez-Meljem JM, et al. MAPK pathway control of stem cell proliferation and differentiation in the embryonic pituitary provides insights into the pathogenesis of papillary craniopharyngioma. *Development*. 2017 Jun;144(12):2141–52.
9. Li, S., Ye, Y., Nie, C. et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach improves endocrine function and surgical outcome in primary craniopharyngioma resection: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Onc* 22, 137 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03411-8>
10. Maikerly Reyes, Mohammad Taghvaei, Siyuan Yu, Anish Sathe, Sarah Collopy, Giyarpuram N. Prashant, James J. Evans, Michael Karsy. Targeted Therapy in the Management of Modern Craniopharyngiomas. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022, 27(4), 136. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2704136>
11. Martinez-Barbera JP, Andoniadou CL. Biological Behaviour of Craniopharyngiomas. *Neuroendocrinology*. 2020;110(9-10):797-804. doi: 10.1159/000506904.
12. Martinez-Barbera JP, Buslei R. Adamantinomatous craniopharyngioma: pathology, molecular genetics and mouse models. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jan;28(1-2):7–17.
13. Momin AA, Recinos MA, Cioffi G, Patil N, Soni P, Almeida JP, et al. Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. *Pituitary*. 2021;24:517–522.
14. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Nov;5(1):75.
15. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):467–74.
16. Pascual JM, Rosdolsky M, Prieto R, Strauß S, Winter E, Ulrich W. Jakob Erdheim (1874-1937): father of hypophyseal-duct tumors (craniopharyngiomas). *Virchows Arch*. 2015 Oct;467(4):459–69.
17. Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand J-L, Bodaert N, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg*. 2007;106:3–12. pmid:17233305.
18. Savateev AN, Trunin YuYu, Mazerkina NA. Radiotherapy and radiosurgery in treatment of craniopharyngiomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2017;81(3):94–106. <https://doi.org/10.17116/neiro201781394-106>
19. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol*. 2002 Dec;161(6):1997–2001.
20. Zhou Z, Zhang S and Hu F. Endocrine Disorder in Patients With Craniopharyngioma. *Front Neurol*. 2021; 12:737743. doi: 10.3389/fneur.2021.737743

Поступила 20.09.2025

