

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСЕНСУС ПО НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА (В РАМКАХ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И АССОЦИАЦИИ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ)



Состав экспертной группы:

Нейрохирурги:

© Крылов Владимир Викторович¹, Усачёв Дмитрий Юрьевич², Григорьев Андрей Юрьевич^{3*}, Черebilло Владислав Юрьевич⁴, Калинин Павел Львович², Кутин Максим Александрович², Пашаев Бахтияр Юсуфович⁵, Руденко Павел Геннадьевич⁶, Гормолысова Екатерина Владимировна⁷

Эндокринологи:

© Дедов Иван Иванович³, Мокрышева Наталья Георгиевна³, Мельниченко Галина Афанасьевна³, Трошина Екатерина Анатольевна³, Рожинская Людмила Яковлевна³, Гринёва Елена Николаевна⁴, Пржиялковская Елена Георгиевна³, Астафьева Людмила Игоревна², Вагапова Гульнар Рифатовна⁸, Пронин Вячеслав Сергеевич⁹, Догадин Сергей Анатольевич⁶

Радиотерапевты:

© Голанов Андрей Владимирович², Трунин Юрий Юрьевич²

Рентгенолог:

© Пронин Игорь Николаевич²

Патоморфологи:

© Лапшина Анастасия Михайловна³, Митрофанова Любовь Борисовна¹⁰

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва

²Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

⁵Государственное автономное учреждение здравоохранения «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань

⁶Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск

⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

⁸Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань

⁹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹⁰Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

В настоящем консенсусе изложены основные сведения о течении заболевания и методах лечения пациентов с аденомами гипофиза. Лечение данной группы пациентов осуществляется междисциплинарной командой специалистов, включающей нейрохирурга, эндокринолога и радиотерапевта. В тексте подробно изложено современное представление о течении заболевания и методах лечения соматотропных, кортикотропных, пролактин-секретирующих тиреотропных, гормонально неактивных аденом гипофиза.

К применяемым методам лечения относятся хирургический, медикаментозный и радиотерапевтический. Выбор тактики зависит от гормональной активности, размеров, направления роста и выраженности масс-эффекта опухоли, наличия соматоневрологических осложнений. Пациенты должны наблюдаться специалистами, обладающими компетенцией для диагностики и лечения всего спектра пациентов с аденомами гипофиза. При выявлении у пациента аденомы гипофиза рекомендована консультация нейрохирурга, рентгенолога и радиотерапевта для исключения менингиом, краниофарингиом и других новообразований хиазмально-селлярной области.

Всем пациентам с акромегалией, которым показано нейрохирургическое лечение, проведение оперативного вмешательства рекомендуется в специализирующихся на заболеваниях гипофиза медицинских учреждениях. Медикаментозное лечение акромегалии в подавляющем большинстве случаев рекомендовано как терапия второй линии.

Лучевые методы представляют собой третью линию лечения акромегалии.

Лечение болезни Иценко-Кушинга подразумевает хирургическое, медикаментозное и лучевое воздействия. Первичное лечение заключается в проведении эндоскопической трансназальной аденомэктомии в центре экспертного уровня. При неэффективности хирургического метода возможно рассмотрение варианта проведения повторной операции. В качестве методов второй линии применяются медикаментозная или лучевая терапия. При жизнеугрожающем гиперкортицизме проводится двусторонняя адреналэктомия.

В лечении гиперпролактинемии опухолевого генеза выделяют 3 основных метода: медикаментозный, хирургический и лучевой. Приоритетным методом лечения является медикаментозный. Проведение аденомэктомии рекомендуется пациентам с непереносимостью или резистентностью к консервативной терапии или при наличии абсолютных показаний.

При подтверждении диагноза «Тиреотропинома» проводится эндоскопическая трансназальная аденомэктомия в условиях специализированного стационара. При невозможности проведения операции или для предоперационной подготовки используются аналоги соматостатина. Тиреостатики нецелесообразны.

При выявлении и подтверждении диагноза гормонально неактивной аденомы гипофиза в случае отсутствия масс-эффекта опухоли проводят динамическое наблюдение. При выявлении отрицательной динамики в виде увеличения размеров опухоли или наличия/развития масс-эффекта в большинстве случаев проводится хирургическое лечение в виде эндоскопической трансназальной аденомэктомии. В случае продолженного роста опухоли или развития рецидива рекомендовано повторное хирургическое вмешательство с решением вопроса о целесообразности проведения лучевого лечения. Медикаментозное лечение агонистами дофамина проводится очень редко и, оно, как правило, неэффективно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; акромегалия; болезнь Иценко-Кушинга; тиреотропинома; пролактинома; гормонально неактивная аденома гипофиза.

MULTIDISCIPLINARY CONSENSUS ON THE NEUROSURGICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PITUITARY ADENOMAS (ENDORSED BY THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS AND THE ASSOCIATION OF NEUROSURGEONS OF RUSSIA)

Neurosurgeons:

© Vladimir V. Krylov¹, Dmitry Yu. Usachev², Andrey Yu. Grigoriev^{1*}, Vladislav Yu. Cherebillo⁴, Pavel L. Kalinin², Maxim A. Kutin², Bakhtiyar Yu. Pashaev⁵, Pavel G. Rudenko⁶, Ekaterina V. Gormolysova⁷

Endocrinologists:

© Ivan I. Dedov³, Natalia G. Mokrysheva³, Galina A. Melnichenko³, Ekaterina A. Troshina³, Lyudmila Ya. Rozhinskaya³, Elena N. Grineva⁴, Elena G. Przhialkovskaya³, Lyudmila I. Astafieva², Gulnar R. Vagapova⁸, Vyacheslav S. Pronin⁹, Sergey A. Dogadin⁶

Radiotherapists:

© Andrey V. Golanov², Yuri Yu. Trunin²

Radiologist:

© Igor N. Pronin²

Pathomorphologists:

© Anastasia M. Lapshina³, Lyubov B. Mitrofanova¹⁰

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow

²Burdenko Neurosurgical Center, Moscow

³Endocrinology Research Centre, Moscow

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg

⁵State Autonomous Institution of Health, Kazan

⁶Regional state budgetary healthcare institution «Regional Clinical Hospital» of Krasnoyarsk

⁷Federal State Budgetary Institution Federal Center of Neurosurgery Ministry of Public Health of the Russian Federation, Novosibirsk

⁸Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan

⁹Endocrinological Dispensary of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow

¹⁰National Medical Research Center named after V. A. Almazov, Saint Petersburg

This consensus outlines the key information regarding the course of the disease and treatment approaches for patients with pituitary adenomas. A multidisciplinary team of specialists, including a neurosurgeon, an endocrinologist, and a radiotherapist, carries out the management of this patient group. The document details the current understanding of the course of the disease and treatment methods for somatotroph, corticotroph, prolactin-secreting, thyrotroph, and clinically non-functioning pituitary adenomas. The applied treatment modalities include surgical, medical, and radiotherapeutic approaches.

The choice of strategy depends on hormonal activity, tumor size, direction of growth, the severity of mass effect, and the presence of somatoneurological complications. Patients should be followed by specialists with the appropriate expertise to diagnose and manage the full spectrum of pituitary adenomas. Upon diagnosis of a pituitary adenoma, consultation with a neurosurgeon, radiologist, and radiotherapist is recommended to exclude meningiomas, craniopharyngiomas, and other neoplasms of the sellar region.

For all patients with acromegaly who are candidates for neurosurgical treatment, surgery is recommended to be performed at medical centers specializing in pituitary disorders. In the vast majority of cases, medical therapy for acromegaly is recommended as second-line therapy. Radiotherapy constitutes the third line of treatment for acromegaly.

The treatment of Cushing's disease involves surgical, medical, and radiotherapeutic interventions. First-line treatment consists of endoscopic transnasal adenectomy performed at an expert-level center. In cases where surgery is ineffective, repeat surgery may be considered. Medical therapy or radiotherapy are used as second-line options. In life-threatening hypercortisolism, bilateral adrenalectomy is performed.

The management of prolactin-secreting adenomas involves three main methods: medical, surgical, and radiotherapeutic. Medical therapy is the preferred treatment modality. Surgery is not the treatment of choice for prolactinomas. Adenectomy is recommended for patients with intolerance or resistance to conservative therapy, or when absolute indications are present.

Upon confirmation of a thyrotropinoma diagnosis, endoscopic transnasal adenectomy is performed in a specialized medical facility. If surgery is not feasible or for preoperative preparation, somatostatin analogs are used. Thyrostatic agents are not indicated.

For clinically non-functioning pituitary adenomas, surgical treatment is indicated in the presence of: visual field deficits and decreased visual acuity caused by compression of the optic chiasm and optic tracts; oculomotor disturbances such as ophthalmoplegia, diplopia, or other neurological disorders resulting from pathological compression of adjacent neural structures; pituitary apoplexy with visual disturbances; impaired cerebrospinal fluid outflow, hydrocephalus, and intracranial hypertension caused by tumor extension into the third ventricle; CSF rhinorrhea resulting from tumor-induced destruction of the diaphragm and the floor of the sella turcica.

KEYWORDS: *pituitary adenoma; acromegaly; Cushing's disease; thyrotropinoma; prolactinoma; non-functioning pituitary adenoma.*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

MEDLINE (MEDical Literature Analysis and Retrieval System) — самая крупная база данных опубликованной медицинской информации в мире, охватывающая около 75% всех мировых изданий.

EMBASE — биомедицинская и фармакологическая библиографическая база данных опубликованной литературы, предназначенная для поддержки информационных менеджеров и фармаконадзора в соблюдении нормативных требований лицензированного препарата. Pit1 — гипофизарно-специфичный положительный фактор транскрипции 1.

свТ4 — тироксин.

ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста 1.

ХСО — хиазмально-селлярная область.

МРТ — магнитно-резонансная томография.

КТ — компьютерная томография.

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

СТГ — соматотропный гормон.

ПГТТ — пероральный глюкозо-толерантный тест.

ПРЛ — пролактин.

АКТГ — адренокортикотропный гормон.

ТТГ — тиреотропный гормон.

ЛГ — лютеинизирующий гормон.

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Э2 — эстрадиол.

Ki-67 — маркер пролиферативной активности опухолевой клетки.

SSTR — соматостатиновый рецептор.

БИК — болезнь Иценко-Кушинга.

ЭГ — эндогенный гиперкортицизм.

ГК — глюкокортикоиды.

БДП — большая дексаметазоновая проба.

СЗНКС — забор крови из нижних каменистых синусов.

МИБГ — метайодбензилгуанидин.

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

СРТГ — синдром резистентности к тиреоидным гормонам.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с нейрохирургическим лечением гормонально активных аденом гипофиза и инциденталом и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников.

В основу консенсуса были положены существующие клинические рекомендации 2014 и проекты пересмотренных клинических рекомендаций 2023–24 гг.

1. Клинические рекомендации: болезнь Иценко-Кушинга, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения, 2014 г. + проект 2024 г.
2. Федеральные клинические рекомендации: акромегалия, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения, 2023 г. + проект 2024 г.
3. Клинические рекомендации: инциденталомы гипофиза, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения, 2014 г. + проект 2024 г.
4. Клинические рекомендации: гиперпролактинемия, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения, 2014 г. + проект 2024 г.
5. Клинические рекомендации «Хирургическое лечение аденом гипофиза», 2014 г.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов,
- оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств изучалась методология исследований. Результат влиял на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияло на включение публикации и силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, сфокусированных на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на доказательность и приемлемость результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и материалов, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Особое внимание уделялось анализу оригинальных статей, метаанализов, систематических анализов и обзоров, изданных после 2013 г.

Экономический анализ: анализ стоимости видов лечения не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящий консенсус в предварительной версии был рецензирован независимыми экспертами. Экспертов просили прокомментировать, в том числе, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения регистрировались в консенсусе.

Консультации и экспертная оценка

Проект консенсуса обсуждался в рамках экспертных советов, состоящих из ведущих специалистов регионов Российской Федерации (24 мая 2024 г.).

Таким образом, проект консенсуса выносился на обсуждение среди специалистов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области нейрохирургии, эндокринологии и других специалистов.

Для окончательной редакции и контроля качества консенсус был повторно проанализирован членами ра-

бочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций, предложенных в консенсусе, сведен к минимуму.

Основные рекомендации: сила рекомендаций (A–D), уровни доказательств (I, II, III, IV) и индикаторы достоверности практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

1. Лечение аденом гипофиза включает в себя хирургические, медикаментозные и радиотерапевтические методы. Тактика зависит от гормональной активности, размеров, направления роста и выраженности масс-эффекта опухоли, наличия сомато-неврологических осложнений. Лечебные мероприятия при различных типах опухолей отличаются, поэтому должны рассматриваться отдельно междисциплинарной командой специалистов, включающих нейрохирурга, эндокринолога и радиотерапевта.

2. Все пациенты с аденомами гипофиза должны направляться нейрохирургами на консультацию к эндокринологу, обладающему компетенцией для диагностики и лечения всего спектра пациентов с аденомами гипофиза, для уточнения гормональной активности опухоли и исключения гипопитуитаризма.

3. Всем пациентам с аденомами гипофиза, которые наблюдаются у эндокринолога, рекомендована консультация нейрохирурга, рентгенолога и радиотерапевта, обладающих компетенциями для диагностики и лечения всего спектра пациентов с опухолями гипофиза для исключения менингиом, краниофарингиом и других новообразований ХСО, способных вызвать вторичную гиперпролактинемию и другие нарушения и для определения целесообразности нейрохирургического или лучевого лечения.

4. При гормонально неактивных аденомах, не имеющих симптоматики, связанной с объемным воздействием опухоли, возможно динамическое наблюдение. При этом исключаются возможные виды гормональной недостаточности, наиболее клинически важными из которых являются надпочечниковая недостаточность и гипотиреоз. При установлении диагноза выполняется биохимический анализ крови с определением утреннего (между 08:00–09:00) кортизола, свТ4, ИФР-1, половых гормонов центральной секреции и органов мишеней (приложение 1). Пациентам с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза, которые сопровождаются выраженными гипопитуитарными нарушениями, может быть предложено проведение лучевого лечения с целью контроля роста опухоли и профилактики потенциальных глазодвигательных и зрительных нарушений, которые могут возникнуть при дальнейшей прогрессии опухоли.

5. В процессе динамического наблюдения при отсутствии коррекции гормонального статуса рекомендовано повторное исследование гормонов 1 раз в 6 месяцев при макроаденоме и 1 раз в год — при микроаденоме.

6. В случае прогрессирования опухоли гипофиза и при появлении масс-эффекта показано хирургическое лечение — эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление опухоли. Гормонально неактивные (нефункционирующие) аденомы гипофиза с наличием масс-эффекта (интра- или экстраселлярного) подлежат хирургическому лечению. В случае прогрессирования опухоли с распространением ее на структуры кавернозного синуса и при отсутствии зрительных нарушений и признаков ВЧГ возможно рассмотрение вопроса лучевого лечения как первичного метода лечения пациента или с предварительным хирургическим уменьшением объема опухоли с последующим лучевым лечением остаточной опухоли.

7. Пациентам с гормонально неактивными аденомами гипофиза, которые не подлежат хирургическому лечению, при первичном выявлении опухоли МРТ (целесообразно выполнение исследования на томографах с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл) проводится через 6 месяцев при макроаденоме и через 1 год при микроаденоме для оценки динамики роста опухоли. Если аденома не изменяется в размерах, то МРТ следует повторять изначально 1 раз в год при макроаденоме и каждые 1–2 года при микроаденоме.

8. Медикаментозная терапия при гормонально неактивных аденомах гипофиза с развитием эндокринных нарушений направлена на их коррекцию: при увеличении ПРЛ может назначаться лечение агонистами дофаминовых рецепторов (каберголин и др.). Заместительная терапия проводится при выявлении гипофизарной недостаточности.

9. В некоторых случаях возможно рассмотреть вопрос о назначении агонистов дофаминовых рецепторов (каберголина) пациентам с гормонально неактивными аденомами гипофиза в максимально переносимой терапевтической дозировке с оценкой антипролиферативного эффекта в течение 6–12 месяцев [220].

10. Спорным вопросом лечения микропролактином остается вопрос о целесообразности хирургического вмешательства. 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 сопоставимы, а время достижения желаемого результата отличается принципиально (годы при медикаментозной терапии и дни при оперативном лечении). При этом необходимо информировать пациента о возможных операционных рисках и послеоперационных осложнениях, риске рецидива опухоли.

11. Лечение гигантских пролактином может включать не только медикаментозную терапию, но и хирургическое лечение, особенно при резистентных опухолях и необходимости декомпрессии зрительных и/или глазодвигательных нервов или разрешения гидроцефалии. В случае фармакорезистентности опухоли пациентам, у которых не может быть проведена операция по разным причинам (нерезектабельная опухоль, отказ пациента от операции) следует предложить лучевое лечение в различных режимах.

12. Хирургическое лечение пролактиномы необходимо в случае развития ликвореи, обусловленной одно-

временным разрушением опухолью диафрагмы и дна турецкого седла и уменьшением размера опухоли на фоне медикаментозного лечения.

13. В случае развития кровоизлияния в аденому гипофиза с развитием компрессионной симптоматики в виде нарушения зрительных и/или глазодвигательных функций при неэффективности пульс-терапии гормонами, а также при развитии геморрагических интракраниальных осложнений рекомендовано хирургическое вмешательство в максимально кратчайшие сроки.

14. В случае развития кровоизлияния без признаков компрессии возможно проведение курса консервативного лечения препаратом Дексаметазон в дозировке 6–8 мг/сут в течение 2–3 недель (по клинической ситуации) с последующей оценкой функций гипофиза через 2–6 недель.

15. Все удаленные аденомы гипофиза должны быть исследованы иммуногистохимическим методом для уточнения диагноза и прогноза.

16. Все пациенты, прооперированные по поводу аденомы гипофиза, должны быть в кратчайшие сроки направлены на консультацию эндокринолога для коррекции эндокринного статуса (рекомендация в выписке) и радиотерапевта для решения вопроса о целесообразности облучения остаточной опухоли, при наличии таковой на послеоперационном снимке МРТ или сохранении гормональной активности опухоли.

17. Каждый прооперированный пациент в послеоперационном периоде в течение первых 6 месяцев должен быть не менее 1 раза проконсультирован нейрохирургом (для учета эффективности проводимого лечения).

18. Все первичные эндоскопические трансназальные нейрохирургические вмешательства на гипофизе рекомендовано выполнять в условиях специализированного стационара, обладающего «полным» спектром диагностических и хирургических возможностей, а также послеоперационного контроля эндокринного статуса пациента.

19. Все нейрохирургические вмешательства по поводу гормонально-активных аденом гипофиза должны проводиться в экспертных нейрохирургических учреждениях.

20. Все повторные нейрохирургические вмешательства по поводу аденомы гипофиза должны выполняться в экспертных нейрохирургических учреждениях.

21. Лучевое лечение пациентов с аденомами гипофиза должно проводиться только с применением стереотаксической техники в отделениях, обладающих опытом лечения данной патологии не менее 50 пациентов в год.

Критерии специализированного стационара

1. Наличие в штате клиники следующих специалистов: оториноларинголог, офтальмолог, эндокринолог, кардиолог, невролог, уролог, терапевт, психиатр, патоморфолог (для проведения срочного и планового патоморфологического исследования), реаниматолог, имеющий опыт лечения нейрореанимационных больных (нейрореаниматолог), нейрохирург с опытом работы не менее 50 нейрохирургических трансназальных эндоскопических вмешательств.

2. Наличие нейрохирургического отделения с оборудованной эндоскопической стойкой в операционной, наличие специализированного инструментария для проведения трансназальных нейрохирургических вмешательств, наличие нейронавигационной системы и поток пациентов с аденомами гипофиза не менее 50 в год.

3. Наличие клиничко-биохимической лаборатории, имеющей возможность ежедневно исследовать гормональный профиль пациентов, оценивать электролитный состав крови.

4. Наличие в стационаре отделения рентгенологии, оснащенного аппаратом МРТ (напряженность поля не менее 1,5 Тесла, наличие программного обеспечения для проведения МР-ангиографии) и компьютерным томографом, имеющим возможность работы в круглосуточном режиме.

5. Наличие специализированной нейрореанимации или нейрореаниматологических коек в составе реанимационного отделения.

6. Наличие нейроофтальмологического оборудования для определения остроты зрения, состояния глазного дна, полей зрения (компьютерной периметрии).

Критерии специализированного стационара экспертного уровня 0

1. Все критерии специализированного центра.

2. Наличие в штате нейрохирурга с опытом работы не менее 200 нейрохирургических вмешательств по поводу аденом гипофиза и проведения не менее 50 эндоскопических трансназальных вмешательств ежегодно.

3. Наличие в штате стационара нейрохирурга экспертного уровня, имеющего опыт как первичных, так и повторных нейрохирургических вмешательств на опухолях гипофиза.

4. Наличие в штате эндокринолога, имеющего опыт ведения пациентов с аденомами гипофиза.

5. Наличие в штате клиники эндоваскулярного хирурга или группы, способной проводить эндоваскулярные окклюзии артерий головы и шеи.

6. Наличие патоморфологического отделения, способного проводить стандартные гистологические (включая срочные) и иммуно-гистохимические исследования.

7. Обязательное проведение образовательных и научно-исследовательских мероприятий по теме ведения пациентов с аденомами гипофиза.

СОМАТОТРОПНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Общие положения

Пациентам с подтвержденной соматотропной аденомой гипофиза и развитием акромегалии или акрогигантизма рекомендовано нейрохирургическое лечение в специализированном стационаре, как правило, в виде эндоскопической трансназальной аденомэктомии. Хирургическое вмешательство должно выполняться нейрохирургами, выполняющими не менее 50 подобных операций в год в самостоятельном режиме или под контролем старшего хирурга-наставника, обладающего опытом более 200 подобных вмешательств и имеющим регулярную практику не менее 50 подобных нейрохирургических вмешательств.

Критерии установления диагноза акромегалии:

- наличие клинических проявлений акромегалии;
- наличие лабораторного подтверждения хронической гиперсекреции гормона роста (приложение 2);
- визуализация опухоли.

Цели лечения акромегалии включают:

- нормализацию показателей ИРФ-1, СТГ при ПГТТ менее 1 нг/мл (менее 0,4 нг/мл при высокочувствительном методе определения);
- тотальное удаление опухоли или максимальное уменьшение ее объема;
- контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания;
- улучшение самочувствия пациента и повышение качества его жизни [20];
- минимизацию рисков преждевременной смерти (достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего в отношении метаболизма глюкозы и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы) [19].

1. Клиническая картина акромегалии складывается из множественных системных проявлений, обусловленных длительной гиперпродукцией СТГ и ИРФ-1, а также могут присоединяться клинические проявления масс-эффекта опухоли при развитии макроаденомы [1]. Сбор анамнеза и физикальное обследование пациентов должны включать активный поиск всех проявлений акромегалии.

2. Лабораторная диагностика акромегалии заключается в определении уровней ИРФ-1 соответственно полу и возрасту (лабораторная диагностика 1 линии) (A-III) [2, 3] и проведении перорального глюкозо-толерантного теста на подавление выброса СТГ (лабораторная диагностика 2 линии) (B-III) [4, 5, 6]. При этом необходимо учитывать ряд физиологических состояний, при которых уровни гормонов могут быть завышены или занижены. При интерпретации показателя ИРФ-1 необходимо учитывать, что ложное его повышение возможно при беременности (у здоровых пациентов) благодаря выработке плацентой большого количества малых молекул СТГ с достаточной биологической активностью. Помимо этого, повышение ИРФ-1 отмечается в пубертатном периоде. Ложное снижение уровня ИРФ-1 проявляется в следующих состояниях: у лиц с акромегалией при беременности, при системных заболеваниях и состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом (ВИЧ-инфицированные лица, больные СПИДом, при обширных ожогах, абдоминальных хирургических вмешательствах, острых инфекционных заболеваниях), печеночной и почечной недостаточности, хроническом недоедании, декомпенсированном гипотиреозе, сахарном диабете (A-III) [7, 8, 9]. В случае некомпенсированного сахарного диабета у пациента с клиническими симптомами акромегалии требуется повторное определение уровня ИРФ-1 после компенсации углеводного обмена. Кроме того, применение оральных эстрогенов подавляет секрецию СТГ и может вызвать снижение уровня ИРФ-1 у больной с акромегалией при исходном незначительном или умеренном его повышении.

Учитывая зависимость референсного значения ИРФ-1 от возраста и лабораторных наборов, целесообразно использовать ИРФ-1-индекс: соотношение уровня ИРФ-1 к верхней границе нормы в соответствии с полом и возрастом.

3. У пациентов без явных клинических проявлений акромегалии и/или с умеренным повышением уровня ИРФ-1 (индекс менее 1,3) для лабораторного подтверждения акромегалии рекомендовано определение реакции СТГ на гипергликемию (СТГ в ходе перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) (75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов) (A-III) [4, 5, 6]. Подавление СТГ в ходе ПГТТ менее 1,0 нг/мл (менее 0,4 нг/мл при использовании высокочувствительного хемилюминесцентного теста) хотя бы в одной точке, кроме исходной, позволяет исключить акромегалию (B-III) [10].

4. Всем пациентам при лабораторном подтверждении акромегалии рекомендовано проведение МРТ гипофиза с в/в контрастированием для определения размера, расположения и характера роста аденомы гипофиза (A-III) [11]. При противопоказаниях к проведению МРТ (наличие пейсмекера, металлических имплантов, клаустрофобии, избыточного веса, превышающего возможности аппарата) рекомендовано проводить компьютерную томографию (КТ) (A-III) [12]. Всем пациентам при лабораторном подтверждении акромегалии и отсутствии визуализации аденомы гипофиза при МРТ гипофиза с контрастным усилением рекомендуется КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием и КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и МРТ забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием для исключения внегипофизарной опухоли, продуцирующей СТГ или соматолиберин (C-IV) [13].

5. Дополнительные обследования:

- обследование полей и отстроты зрения при компрессии хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах (A-III) [14];
- анализ крови на пролактин с целью выявления смешанной (СТГ/ПРЛ-секретирующей) аденомы гипофиза или синдрома «сдавления стебля гипофиза» (B-III) [15, 16];
- исключение гипопитуитаризма (АКТГ, кортизол, ТТГ, свТ4, ЛГ, ФСГ, тестостерон, Э2, осмоляльность плазмы и мочи), особенно в случае наличия макроаденомы (B-III) [17, 18].

6. Методы лечения акромегалии

Хирургический (в подавляющем большинстве случаев используется трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия (при согласии пациента и отсутствии противопоказаний) как метод выбора в качестве первичного лечения при:

- наличии микроаденомы гипофиза;
- наличии макроаденомы, характер роста которой предполагает возможность полного ее удаления;
- при макроаденомах гипофиза, характер роста которых предполагает низкую вероятность их полного удаления (проведение хирургического вмешательства позволяет уменьшить объем опухоли (debulking) и улучшить чувствительность к последующей медикаментозной терапии);
- при наличии масс-эффекта, проявляющегося сдавлением перекреста зрительных нервов/наличии зрительных нарушений и/или сдавления других черепно-мозговых нервов, гипопитуитаризмом;

- при массивном кровоизлиянии в аденому гипофиза (в остром периоде) с развитием масс-эффекта;
- при отсутствии эффекта от других видов лечения (медикаментозного, лучевой терапии) [21–24];
- при отсутствии ремиссии акромегалии после первого хирургического вмешательства и наличии остаточной опухолевой ткани, которая потенциально может быть радикально удалена, показано повторное хирургическое вмешательство. Следует учитывать, что вероятность наступления ремиссии после повторного хирургического лечения ниже, чем после первичной операции [25–27].

При тяжелой сердечно-сосудистой патологии, декомпенсации сахарного диабета и гипопитуитаризма, а также выраженном разрастании мягких тканей верхних дыхательных путей, затрудняющим проведение интубации, оперативное лечение может быть отложено до компенсации указанных состояний [28].

Всем пациентам с акромегалией, которым показано нейрохирургическое лечение, проведение оперативного вмешательства рекомендуется в специализирующихся на заболеваниях гипофиза медицинских учреждениях (A-III) [29–31, 32].

Всем пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения рекомендуется проведение патолого-анатомического исследования образцов ткани опухоли с окраской гематоксилином и эозином и применением иммуногистохимического метода для определения гистологических параметров опухоли, для прогноза рецидива и эффективности (при необходимости) дальнейшего медикаментозного лечения (A-III) [33–38]. Для определения иммунофенотипа в панель антител необходимо включать антитела к нейроэндокринным маркерам (синаптофизин как наиболее чувствительный, клон 27G12), гормону роста, пролактину, низкомолекулярному цитокератину (клон Сам 5.2), транскрипционному фактору Pit1, а также необходимо определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 (клон MIB-1) и определение экспрессии рецепторов SSTR2, SSTR5 с применением моноклональных антител к SSTR2A (клон EP-149), SSTR5 (клон UMB4).

Всем пациентам с акромегалией, перенесшим нейрохирургическое лечение, для предварительной оценки эффективности оперативного вмешательства рекомендуется исследование базального уровня СТГ на 1–2-е сутки и проведение пробы СТГ в ходе ПГТТ через 1–2 недели после оперативного вмешательства (B-II) [40]. Пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения для оценки эффективности оперативного вмешательства рекомендуется определение уровня ИРФ-1 через 3 месяца после операции с последующим решением вопроса о динамическом наблюдении или рекомендации проведения медикаментозного лечения в зависимости от данных СТГ при ПГТТ и радикальности удаления опухоли по данным МРТ (B-II) [39–42].

Пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения для оценки эффективности оперативного вмешательства рекомендуется проведение МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием через 3–6 месяцев после операции (B-I) [43, 44].

Пациентам с акромегалией, достигшим ремиссии после нейрохирургического лечения, рекомендуется пожизненное ежегодное исследование уровня ИФР-1 для исключения рецидива заболевания (**C-IV**) [45]. Особое внимание необходимо уделить пациентам с наличием предикторов рецидива акромегалии:

- молодой возраст;
- высокий предоперационный уровень гормональной активности;
- признаки инвазивного роста опухоли (по классификации Кносп);
- сохранение псевдокапсулы опухоли;
- наличие агрессивного морфологического подтипа;
- отсутствие подавления СТГ в ходе ПГТТ при нормальном уровне ИФР-1 [41, 46].

Пациентам с акромегалией после нейрохирургического лечения рекомендуется лабораторное обследование для исключения гипопитуитаризма и водно-электролитных нарушений в раннем и отсроченном послеоперационном периоде (**B-III**) [47].

На 6-12-й неделе после операции необходимы анализы уровня гормонов щитовидной железы и половых гормонов для оценки необходимости заместительной гормональной терапии.

Медикаментозное лечение акромегалии в подавляющем большинстве случаев рекомендовано как терапия второй линии. В качестве препаратов для медикаментозного лечения акромегалии применяют аналоги соматостатина пролонгированного действия первого поколения (первая линия лечения) (**A-I**) [48]. В качестве препаратов второй линии рекомендован антагонист рецепторов гормона роста (**A-I**) [48, 49]. При умеренном повышении уровня ИФР-1 возможно назначение агонистов дофаминовых рецепторов в качестве монотерапии или при неэффективности аналогов соматостатина в комбинации с ними (**B-II**) [50].

Лучевые методы представляют собой третью линию лечения акромегалии. В случаях сохранения активности заболевания после хирургического лечения, при недоступности, непереносимости или неэффективности медикаментозного лечения и нецелесообразности повторного нейрохирургического вмешательства рекомендуется проводить лучевую терапию с динамическим контролем тропных гормонов (**A-I**) [51–54]. Лучевое лечение может быть использовано для достижения ремиссии заболевания и отказа от медикаментозного лечения в перспективе. Особенно это касается пациентов с небольшими остатками опухоли с минимальными рисками гипопитуитарных нарушений, возникающих после лучевого лечения (опухоль расположена на расстоянии 2 мм и более от гипофиза и стебля гипофиза).

КОРТИКОТРОПНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезнь Иценко-Кушинга (БИК) должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в специализированном стационаре экспертного уровня: эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.

Целью лечения болезни Иценко-Кушинга является:

- обратное развитие клинических симптомов,
- нормализация уровня кортизола и его циркадного ритма,

- удаление новообразования, уменьшение объема опухоли и/или стабилизация роста,
- сохранение гормональной функции гипофиза при минимальном риске рецидива.

Диагностика БИК основывается на подтверждении патологического гиперкортицизма, дифференциального диагноза между АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой формой гиперкортицизма и определении центрального характера секреции АКТГ.

Для подтверждения диагноза патологического эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) рекомендовано придерживаться следующего алгоритма.

1. Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидных гормонов (ГК). В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе заместительной терапии ГК гормонами при подозрении на рецидив БИК) с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата, также необходима компенсация или нивелирование состояния функционального гиперкортицизма (**C-V**) [55–57].

2. Для установления диагноза «ЭГ» у пациентов с клиническими симптомами гиперкортицизма рекомендуется проведение минимум двух лабораторных тестов первой линии (исследование уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00 или исследование уровня общего кортизола в крови, взятого в 23:00, и/или исследование уровня общего кортизола в крови или исследование уровня свободного кортизола в слюне, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона** накануне в 23:00, и/или исследование уровня свободного кортизола в суточной моче) (**B-II**) [57–61].

3. У лиц с подозрением на ЭГ не рекомендуется исследование уровня общего кортизола в крови и/или исследование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови в ранние утренние или дневные часы, а также активный поиск новообразования, так как эти исследования не обладают диагностической информативностью для подтверждения ЭГ и не должны использоваться на первом этапе диагностики (**B-II**) [55, 56, 61, 63–66].

4. Для определения АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой формы гиперкортицизма необходимо исследование уровня АКТГ в крови в утренние (08:00–09:00) и вечерние (22:00–23:00) часы (**B-II**) [67–69]. Значение АКТГ ниже референсного интервала лаборатории (как правило, <5–10 пг/мл) в утренние часы является показанием для проведения компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников и/или их ультразвукового исследования и свидетельствует в пользу АКТГ-независимой формы ЭГ и требует дополнительного обследования надпочечников на предмет наличия аденомы, микро- и макронодулярной гиперплазии, рака (**B-II**) [70, 71]. При нормальном или повышенном уровне АКТГ у пациента устанавливается АКТГ-зависимый ЭГ.

5. Для проведения дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм ЭГ центрального или периферического характера рекомендовано проведение МРТ гипофиза на аппарате с мощностью 1,5–3,0 Тесла в условиях обязательного контрастирования парамагнетиками при отсутствии визуализации без контрастного усиления (**B-II**) [72–75].

Трактовать результаты проведения МРТ рекомендовано следующим образом:

- при наличии аденомы гипофиза размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз: «Болезнь Иценко-Кушинга» [72, 73];
- при отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инциденталом) и при отсутствии возможности проведения селективного забора крови из нижних каменных синусов (СЗНКС) показано проведение большой пробы с дексаметазоном (БПД), МСКТ с контрастным усилением органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза, сканирование организма с помощью соматостатин-рецепторной скintiграфии в режиме «все тело» с ^{111}In -октреотидом, ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МИБГ) или $^{99\text{mTc}}$ -тектротидом и/или позитронно-эмиссионная томография и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) с DOTA-конъюгированными лигандами к ССР, мечеными радиоизотопом ^{68}Ga : ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE [76];
- при технических возможностях проведения в специализированном стационаре экспертного уровня СЗНКС предпочтительнее на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ рекомендовано проведение данного исследования с оценкой двух градиентов АКТГ между синусами и периферической кровью до и трех градиентов АКТГ после введения стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ с точностью до 99% (B-II) [77–81].

Показаниями для проведения СЗНКС является:

- отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ;
- размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл [77, 78];
- в случае неэффективности первой операции на гипофизе, сомнительном диагнозе и недоступности морфологического материала для иммуногистохимического исследования.

Оценка градиента пролактина и расчет АКТГ/пролактин нормализованного соотношения должны проводиться во всех случаях отсутствия градиента АКТГ в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменных синусов (опционально: кавернозных синусов при полученных отрицательных результатах забора из НКС) (B-II) [82, 83].

6. Диагностический поиск патологического фенотипа наследственного синдрома, включая проведение молекулярно-генетического анализа, рекомендуется пациентам при наличии семейного анамнеза, в том числе родственника первой линии родства носителя мутации в гене MEN1, а также при наличии нескольких клинических эндокринных проявлений и/или опухолей (C-III) [84–89].

7. Лечение болезни Иценко-Кушинга подразумевает хирургическое, медикаментозное и лучевое воздействия. Трансназальная аденомэктомия рекомендуется всем пациентам в качестве первого этапа лечения. Вероятность ремиссии выше у пациентов с микроадено-

мой и во многом зависит от опыта нейрохирурга и его возможностей полностью удалить ткань опухоли. Существует взаимосвязь между количеством операций в год и процентом ремиссии у пациентов с БИК в отдельных специализированных центрах, следовательно, пациенты с болезнью Иценко-Кушинга должны быть направлены в специализированные стационары экспертного уровня (B-II) [90–92].

8. Повторное нейрохирургическое вмешательство возможно в случае неэффективности первой операции или рецидиве заболевания. В некоторых случаях уровень кортизола снижается постепенно вследствие возникшей автономии надпочечников, поэтому повторная операция рекомендуется не ранее чем через 3–6 месяцев. Эффективность повторной операции выше при наличии локализованной аденомы гипофиза (C-II) [93–95].

9. Всем пациентам, которым проводилось нейрохирургическое лечение, рекомендуется проведение патолого-анатомического исследования образцов ткани опухоли с окраской гематоксилином и эозином и применением иммуногистохимического метода. Для определения иммунофенотипа в панель антител необходимо включать антитела к нейроэндокринным маркерам (синаптофизин как наиболее чувствительный), АКТГ (клон 02A3), низкомолекулярному цитокератину (клон Сам 5.2), транскрипционному фактору TP1T, определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 (клон MIB-1) и определение экспрессии SSTR5 с использованием соответствующих антител (клон UMB4) (B-III) [105–108].

10. При невозможности нахождения опухолевой ткани во время повторного вмешательства (по поводу отсутствия ремиссии после первой операции) допускается проведение частичной (вплоть до гемигипофизэктомии) или тотальной гипофизэктомии (следует помнить, что подобные вмешательства сопряжены с большим риском развития гипопитуитарных нарушений и меньшей частотой развития ремиссии заболевания). В сомнительных случаях необходимо подтверждение диагноза (иммуногистохимическое исследование гистологического материала, полученного во время первого вмешательства) и/или СЗНКС (предпочтительно с введением стимуляционного агента).

11. После нейрохирургического лечения для оценки ремиссии заболевания рекомендуется исследование уровня общего кортизола в крови в ранние утренние часы на 2-й или 3-й день после хирургического вмешательства и/или исследование уровня свободного кортизола в суточной моче на 5–7-й день, если не начата заместительная терапия ГК (B-II) [96–104].

12. Неоднократное исследование кортизола утром при отсутствии признаков надпочечниковой недостаточности в течение первой недели после операции рекомендуется для определения ремиссии заболевания. Экзогенные глюкокортикоиды могут подавлять собственную секрецию кортизола и маскировать активность заболевания, поэтому оценивать ремиссию болезни лучше на отмене терапии в течение 2–3 дней (минимум 24 часа). Уровень кортизола крови 50 нмоль/л и менее после операции свидетельствует о стойкой ремиссии и низком риске рецидива. Ремиссия также может быть зарегистрирована позже при нормализации всех

показателей (ритм АКГГ, кортизола, нормальный уровень кортизола в суточной моче).

13. Пациенты с уровнем кортизола в сыворотке крови более 140 нмоль/л нуждаются в дальнейшем дообследовании и пристальном наблюдении. Эта группа пациентов при установлении ремиссии заболевания имеет более высокий риск рецидива. В качестве дополнительного теста оправдано исследование кортизола в суточной моче. Экскреция кортизола в суточной моче менее 55 нмоль свидетельствует о ремиссии заболевания. Уровень кортизола в пределах нормальных значений, но выше 55 нмоль/24 часа является сомнительным, а уровень кортизола в суточной моче выше нормальных значений указывает на сохранение активности заболевания.

14. Последующая заместительная гормональная терапия рекомендована по следующей схеме: гидрокортизон (Кортеф и др.) с максимальным утренним приемом и дальнейшим снижением дозировки в вечернее время с последующей коррекцией (каждые 3–4 месяца) дозировки вплоть до отмены под контролем эндокринолога.

15. Медикаментозное и лучевое лечение рекомендуется пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно. Медикаментозное лечение может быть использовано для предоперационной подготовки. Для медикаментозного лечения используются препараты с различным механизмом действия (все препараты, за исключением Пасиреотида, не имеют зарегистрированных показаний для лечения БИК) (**B-II**) [110–114].

16. Лучевое лечение может быть использовано как с целью контроля опухолевого роста, так и для достижения ремиссии заболевания. У пациентов с небольшими остатками опухоли (недоступными для хирургического удаления) или без них, но с сохраняющимся подтвержденным активным заболеванием, лучевое лечение может быть методом выбора после хирургического лечения или самостоятельным методом. При наличии БИК тяжелого течения лучевое лечение в режиме радиохирургии позволяет достигнуть ремиссии заболевания через месяцы и даже недели после проведенного лечения.

17. При неэффективности всех методов лечения или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референсных значений и наличие жизнеугрожающих осложнений) рекомендуется проведение эндоскопической двухсторонней адреналэктомии (**C-II**) [109].

ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Пролактинома — доброкачественная опухоль из лактотрофов гипофиза, характеризующаяся избыточной секрецией пролактина с развитием синдрома гиперпролактинемии.

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии — это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [115, 116].

Stalk-эффект — сдавление ножки гипофиза объемным образованием, приводящее к нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы.

1. Причины гиперпролактинемии:

- физиологические (беременность, лактация, коитус, стрессовые состояния);
- патологические (опухоли гипофиза, объемные образования, вызывающие stalk-эффект, неопухолевая природа (гипотиреоз, надпочечникова недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия, ятрогенная, идиопатическая).

В 60% случаев гиперпролактинемия обусловлена лактотрофными аденомами — пролактиномами, на долю которых приходится около 40% всех гормонально активных аденом гипофиза. Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем пролактина более 2000 мЕд/л, макроаденомы — более 5000 мЕд/л. Уровень пролактина менее 2000 мЕд/л более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [116].

2. Критерий установления диагноза гиперпролактинемии:

- двукратно подтвержденное повышение уровня пролактина в сыворотке крови выше референсных значений при условии исключения феномена макропролактинемии и hook-эффекта (C-5) [116, 117].

3. У пациентов с гиперпролактинемией необходимо провести: общий осмотр, оценку неврологического статуса (для исключения нарушений полей зрения), исследование щитовидной железы и тщательный осмотр молочных (грудных) желез. Травмы грудной клетки и опоясывающий лишай также должны быть исключены. У мужчин при осмотре и пальпации грудных желез может выявляться гинекомастия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области (**C-4**) [118–120].

В случаях невозможности выполнения МРТ рекомендовано проведение КТ (**C-5**) [121–123].

4. Гиперпролактинемия наблюдается при приеме медикаментов: антипсихотические препараты, антидепрессанты, противосудорожные препараты, опиоиды, гормональные контрацептивы для системного применения и др. Повышение уровня пролактина более 5000 мЕд/л может также наблюдаться при лечении метоклопрамидом, рисперидоном, фенотиазином [124–126].

При подозрении на развитие ятрогенной гиперпролактинемии рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента (**C-3**) [127, 128].

Лечение пациентов с гиперпролактинемией

В лечении гиперпролактинемии опухолевого генеза выделяют 3 основных метода: медикаментозный, хирургический и лучевой. Приоритетным методом лечения является медикаментозный, в связи с чувствительностью пролактин-секретирующей аденомы гипофиза к лечению агонистами дофамина, что приводит к снижению уровня пролактина в крови и уменьшению размеров аденомы.

1. В качестве метода выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза рекомендуется применение медикаментозного лечения — агонистов дофамина (**B-2**) [115, 129–132].

Оперативное лечение не является методом выбора при пролактиномах. Проведение аденомэктомии рекомендуется пациентам с непереносимостью или резистентностью (Приложение 3) к консервативной терапии или при наличии абсолютных показаний (**C-4**) [133, 134].

2. Показаниями к хирургическому лечению являются: апоплексия гипофиза с развитием неврологических нарушений; ликворея на фоне приема агонистов дофамина; компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения; непереносимость медикаментозной терапии; резистентность к терапии агонистами дофамина; макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина.

Выполнение аденомэктомии целесообразно только в специализированных лечебных учреждениях с высококвалифицированным хирургическим персоналом. Рецидив после хирургического лечения реже встречается при микроаденомах, при макропролактиномах достигает 50% [135–137].

Всем пациентам с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза, которым проводилось нейрохирургическое лечение, рекомендуется проведение патолого-анатомического исследования образцов ткани опухоли с окраской гематоксилином и эозином и применением иммуногистохимического метода. Для определения иммунофенотипа в панель антител необходимо включать антитела к нейроэндокринным маркерам (синаптофизин как наиболее чувствительный), пролактину, низкомолекулярному цитокератину (клон Сам 5.2), транскрипционному фактору ERα, определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 (клон MIB-1).

3. Проведение лучевой терапии рекомендуется при необходимости воздействия на остаточную ткань опухоли при невозможности проведения радикальной операции в случаях непереносимости или резистентности к лечению агонистами дофамина, при агрессивных пролактиномах или пролактокарциномах (**C-4**) [138–144].

Злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается довольно редко. На текущий момент нет достоверных патологических маркеров, позволяющих оценить злокачественный потенциал опухоли, однако об агрессивности объемного образования может свидетельствовать наличие множественных митозов, ядерной атипии, положительная реакция на иммуномаркеры p53, Ki-67 > 3%. Описаны клинические примеры положительных эффектов применения Темозоломида. Данный препарат снижает уровень пролактина и замедляет рост опухоли, не экспрессирующей метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу. Темозоломид назначают перорально в дозе 150–200 мг/м², ежедневно 5 дней подряд каждые 28 дней.

Темозоломид рекомендуется в качестве препарата выбора для лечения пролактокарцином (**C-4**) [145–146]. Смертность пациентов с пролактокарциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года от постановки диагноза. Химиотерапия,

включающая такие препараты, как Прокарбазин, Винкристин, Цисплатин и Этопозид, малоэффективна.

ТИРЕОТРОПНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Цель лечения тиреотропином — удаление или подавление гормональной активности тиреотропиномы с достижением эутиреоза. Биохимическая ремиссия подразумевает снижение уровня свободного тироксина до нормальных значений и отсутствие опухоли на МРТ-изображениях.

1. Основным методом лечения является хирургический — трансназальное удаление опухоли, которое позволяет нормализовать уровень гормонов в большинстве случаев. При условии неудачи или невозможности хирургического лечения, необходимости предоперационной подготовки может быть предложена терапия аналогами соматостатина (октреотид, ланреотид и т.п.), которая также позволяет нормализовать уровень ТТГ и тиреоидных гормонов в большинстве наблюдений. Поэтому показания для медикаментозной терапии выставляются индивидуально после оценки размеров опухоли, состояния пациента, его желания и др. Терапия тиреостатиками нецелесообразна, т.к. их длительный прием может способствовать росту опухоли.

2. Диагноз «Тиреотропинома гипофиза» ставится на основании повышенного уровня периферических гормонов свТ3 и свТ4 при нормальном или повышенном уровне ТТГ (относительно референсных данных лаборатории, в которой проводилось исследование) и наличии макроаденомы гипофиза.

3. При наличии на МРТ микроаденомы гипофиза необходимо провести дифференциальную диагностику с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ).

4. При подтверждении диагноза «Тиреотропинома» проводится эндоскопическая трансназальная аденомэктомия в условиях специализированного стационара.

5. Всем пациентам с тиреотропин-секретирующими аденомами гипофиза, которым проводилось нейрохирургическое лечение, рекомендуется проведение патолого-анатомического исследования образцов ткани опухоли с окраской гематоксилином и эозином и применением иммуногистохимического метода. Для определения иммунофенотипа в панель антител необходимо включать антитела к нейроэндокринным маркерам (синаптофизин как наиболее чувствительный), ТТГ (клон 0042), низкомолекулярному цитокератину (клон Сам 5.2), транскрипционному фактору Pit1, определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 (клон MIB-1) и экспрессии рецепторов SSTR2 с применением моноклональных антител к SSTR2A (клон EP-149).

ГОРМОНАЛЬНО НЕАКТИВНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Гормонально неактивная аденома гипофиза — гетерогенная группа, состоящая из опухолей, для которых характерно отсутствие секреторного потенциала или его слабая выраженность, недостаточная для определения в крови уровня тропных гормонов аденогипофиза и развития специфической картины гормональной гиперсекреции.

Инциденталомы гипофиза — объемное образование, случайно выявленное при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), не сопровождающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции.

Пациентам с впервые выявленной инциденталомой гипофиза (если инциденталомы диагностирована только на основании компьютерной томографии головного мозга) рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием с целью более точной оценки размеров и характера роста образования (A-II) [175–178].

Критерии установления диагноза: образование гипофиза, случайно выявленное при проведении МРТ или КТ головного мозга по причинам, не связанным с заболеванием гипофиза. Инциденталомы могут быть представлены как истинно гормонально неактивными аденомами гипофиза, так и «молчащими» аденомами (при ИГХ являются различные виды секреции, не имеющие клинической реализации), краниофарингиомами, кистами кармана Ратке [222, 223].

Проведение лабораторного обследования для диагностики синдрома гормональной гиперсекреции и гипопитуитаризма рекомендуется всем пациентам с инциденталомой гипофиза, несмотря на отсутствие клинической симптоматики (C-IV) [151, 152, 155–166, 167–174].

Пациентам с выявленной инциденталомой рекомендуется оценка общего физического состояния, роста и массы тела, признаков гиперсекреции гормонов аденогипофиза, неврологического статуса и зрительных функций (C-V) [154].

Исследование полей зрения рекомендуется при инциденталоме, граничащих со зрительными нервами или хиазмой, или компримирующих их по данным МРТ (A-1).

При отсутствии данных за компрессию хиазмы проведение офтальмологического исследования не является строго обязательным (D-2).

В случае роста инциденталомы по данным МРТ и/или появления клинической симптоматики (выраженные головные боли, не купируемые приемом анальгетических средств, снижение остроты и сужение полей зрения, нарушение менструального цикла у женщин, эректильная дисфункция у мужчин) с подтверждением на МРТ наличия объемного образования (B-II) [147–153] рекомендуется направить пациентов на обследование в специализированное учреждение (C-1).

В случае впервые выявленной макроинциденталомы гипофиза повторное проведение МРТ рекомендуется через 6 мес, при микроинциденталоме — через 12 мес (C-1).

При отсутствии признаков роста опухоли повторное МРТ исследование рекомендуется 1 раз в год в случае макроинциденталомы и 1 раз в 2–3 года при микроинциденталоме в течение последующих 3 лет, в дальнейшем с постепенным уменьшением кратности исследований (C-2).

Лечение пациентов с инциденталомой и объемными образованиями, вызывающими компрессию окружающих структур ХСО.

Цель лечения:

- уменьшение размеров и/или предотвращение дальнейшего роста опухоли;
- регресс клинической симптоматики (при наличии);
- коррекция гормональных нарушений (при наличии).

Хирургическое лечение может быть рекомендовано при (C-IV):

- клинически значимом росте инциденталомы [210–213];
- нарушении функции гипофиза [214–216];
- наличии инциденталомы, граничащей со зрительным перекрестом при планировании беременности [217];
- интенсивных головных болях [218, 219].

Хирургическое лечение показано при (B-II):

- нарушениях полей и остроты зрения, обусловленными компрессией хиазмы и зрительных трактов [194–200];
- глазодвигательных расстройствах, таких как офтальмоплегия, диплопия или другие неврологических нарушениях вследствие патологической компрессии прилежащих нервных структур [201–203];
- апоплексии гипофиза с расстройствами зрения [201, 203–205];
- нарушении ликворооттока, гидроцефалии и внутричерепной гипертензии, обусловленным внедрением опухоли в III желудочек [206];
- ликвореи, обусловленной одновременным разрушением образованием диафрагмы и дна турецкого седла [206].

1. Решение о проведении оперативного вмешательства пациентам с неактивными аденомами гипофиза должно приниматься индивидуально. Наличие офтальмологических или неврологических нарушений, вызванных компрессией зрительного нерва, опухолью или хиазмы является абсолютным показанием для оперативного вмешательства. Несмотря на то, что успех операции на инциденталоме, располагающихся близко к хиазме, но не дающих клинической симптоматики, не гарантирован, в случае роста образования существует высокая вероятность развития зрительных расстройств в дальнейшем, что также является основанием для оперативного лечения. Важным критерием считается возраст пациента. Как правило, пожилые пациенты имеют более длительный анамнез заболевания, и, соответственно, период времени, в течение которого опухоль не увеличивается. Кроме того, у пожилых пациентов значительно выше риск, обусловленный самой операцией [220]. Таким образом, оперативное лечение скорее рекомендовано молодым пациентам, чем пациентам старшей возрастной группы.

2. Учитывая функциональные изменения гипофиза во время беременности, хирургическое лечение показано пациенткам с макроаденомами, планирующим беременность в случае инциденталом, граничащих со зрительным перекрестом (размер гипофиза во время беременности увеличивается в среднем на 120% за счет гипертрофии лактотрофов, что значительно увеличивает риск зрительных нарушений вплоть до потери зрения, поэтому оперативное лечение на этапе планирования позволяет снизить риски зрительных нарушений во время беременности. Сложные случаи по возможности должны разбираться на консилиумах специалистов разных направлений.

3. Пациентам с апоплексией и зрительными нарушениями также рекомендуется хирургическое лечение. При развитии апоплексии без зрительных нарушений пациенты с апоплексией гипофиза могут оставаться под наблюдением, однако необходим динамический контроль с проведением МРТ/КТ и гормональных тестов.

4. Хирургическое лечение может быть рекомендовано при клинически значимом росте неактивной аденомы (пациентам с прогностически неблагоприятным ростом опухоли (супраселлярное распространение опухоли в течение 1–2 лет) рекомендуется оперативное лечение с целью предупреждения зрительных нарушений вследствие компрессии хиазмы. При принятии решения в пользу хирургической тактики учитываются индивидуальные особенности пациента, возраст, операционный риск).

5. Всем пациентам, которым проводилось нейрохирургическое лечение, рекомендуется проведение патолого-анатомического исследования образцов ткани опухоли с окраской гематоксилином и эозином и применением иммуногистохимического метода. Для определения иммунофенотипа в панель антител необходимо включать антитела к нейроэндокринным маркерам (синаптофизин как наиболее чувствительный), всем гормонам гипофиза (СТГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ, ЛГ и ФСГ), низкомолекулярному цитокератину (клон Сам 5.2), всем транскрипционным факторам клеток аденогипофиза (Pit1, TP1, Sf1), определение индекса пролиферативной активности экспрессии Ki-67 (клон MIB-1).

6. При интенсивных головных болях (в ряде случаев оперативное лечение приводит к уменьшению интенсивности или регрессу цефалгического синдрома, поэтому постоянные головные боли, трудно купируемые приемом анальгетиков, также можно рассматривать как относительное показание к операции).

7. Нарушении функции гипофиза (вопрос о проведении хирургического лечения в случае развития гипопитуитаризма остается спорным. Несмотря на результаты исследований, демонстрирующих улучшение функции гипофиза после аденомэктомии, наличие гипопитуитаризма не может рассматриваться в качестве абсолютного показания к оперативному вмешательству. Проведение адекватной заместительной терапии не зависит от выбранной тактики лечения).

8. Лучевое лечение у пациентов с гормонально неактивными аденомами может быть использовано с целью контроля роста опухоли после неполного удаления аденомы и возникновения рецидива заболевания. Особенно это касается пациентов с небольшими остатками опухоли с минимальными рисками гипопитуитарных нарушений после лучевого лечения (опухоль расположена на расстоянии 2 мм и более от гипофиза и стебля гипофиза).

Лучевое лечение пациентов с аденомами гипофиза должно проводиться только с применением стереотаксической техники в отделениях, обладающих опытом лечения данной патологии не менее 50 пациентов в год.

Медикаментозное лечение

Пациентам с гормонально неактивным образованием гипофиза и симптоматической гиперпролактинемией вследствие сдавления ножки гипофиза с целью норма-

лизации уровня пролактина рекомендуется терапия агонистами дофаминовых рецепторов (**B-II**) [179–181].

При отсутствии абсолютных показаний к нейрохирургическому лечению у пациентов с макроаденомами может быть рекомендована консервативная терапия агонистами дофаминовых рецепторов в антипролиферативных дозах [182–185].

Пациентам с инциденталомой гипофиза и бессимптомным течением гиперпролактинемии не рекомендуется назначение медикаментозной терапии дофаминовых рецепторов агонистами (**C-IV**) [186–191].

Пациентам с гормонально неактивными объемными образованиями, вызывающими гипопитуитаризм, рекомендуется медикаментозная коррекция диагностированных гормональных нарушений (**B-II**) [192, 193].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. «Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования».

Конфликт интересов. «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи».

Участие авторов.

Нейрохирурги:

Крылов Владимир Викторович — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Усачёв Дмитрий Юрьевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Григорьев Андрей Юрьевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы, написание статьи и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Черебилло Владислав Юрьевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Калинин Павел Львович — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Кутин Максим Александрович — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Пашаев Бахтияр Юсуфович — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Руденко Павел Геннадьевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Гормольсова Екатерина Владимировна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности.

Эндокринологи:

Дедов Иван Иванович — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы, и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Мокрышева Наталья Георгиевна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Мельниченко Галина Афанасьевна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Трошина Екатерина Анатольевна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Рожинская Людмила Яковлевна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Гринёва Елена Николаевна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Пржиялковская Елена Георгиевна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы, написание статьи и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Астафьева Людмила Игоревна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Вагапова Гульнар Рифатовна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Пронин Вячеслав Сергеевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Догадин Сергей Анатольевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности.

Радиотерапевты:

Голанов Андрей Владимирович — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Трунин Юрий Юрьевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности.

Рентгенологи:

Пронин Игорь Николаевич — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности.

Патоморфологи:

Лапшина Анастасия Михайловна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности;

Митрофанова Любовь Борисовна — внесение существенного вклада в концепцию настоящей работы и внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Для диагностики надпочечниковой недостаточности выполняется биохимический анализ крови с определением утреннего (между 08:00–09:00 ч.) кортизола. Уровень кортизола <3 мкг/дл (83 нмоль/л) с высокой вероятностью указывают на недостаточность надпочечников, значения кортизола >15 мкг/дл (414 нмоль/л) позволяют ее исключить, а уровни от 3 до 15 мкг/дл требуют проведения теста с инсулиновой гипогликемией. Для диагностики центрального гипотиреоза оценивают свТ4 и ТТГ в сыворотке крови. Уровень свТ4 ниже референтного диапазона в сочетании с низким, нормальным или слегка повышенным ТТГ обычно подтверждает диагноз. Для диагностики центрального гипотиреоза оценивают свТ4 и ТТГ в сыворотке крови. Значение свТ4 ниже референтного диапазона в сочетании с низким, нормальным или слегка повышенным ТТГ обычно подтверждает диагноз центрального гипотиреоза.

Гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин подтверждается низким уровнем тестостерона в сыворотке, низким или низко нормальным уровнем ФСГ/ЛГ и клиническими признаками дефицита тестостерона. Женщинам в пременопаузе с олигоменореей или аменореей выполняется определение Е2, ФСГ и ЛГ в сыворотке. У женщин в постменопаузе, (если она не получает менопаузальную гормональную терапию) отсутствие высокого уровня ФСГ и ЛГ в сыворотке достаточно для диагностики гипогонадотропного гипогонадизма.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Наличие лабораторного подтверждения хронической гиперсекреции гормона роста, активной стадии заболевания (превышение уровня ИРФ-1 выше верхней возрастной нормы и отсутствие супрессии СТГ при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы). Учитывая зависимость референсного значения ИРФ-1 от возраста и лабораторных наборов, целесообразно использовать показатель ИРФ-1 индекс: отношение уровня ИРФ-1 к верхней границе нормы.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Резистентность пролактин-секретирующей опухоли к лечению агонистами дофамина наблюдается при отсутствии нормализации уровня пролактина крови и/или отсутствии уменьшения объема аденомы на 50% и более от исходного на фоне приема максимально переносимых доз агонистов дофамина, но не менее 15 мг/сутки бромокриптина или 2 мг/неделю и более каберголина, в течение не менее 6 месяцев. Полная резистентность проявляется отсутствием какого-либо значимого эффекта от назначения агонистов дофамина, частичная наблюдается при снижении секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее 50% от исходного.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

Послеоперационные осложнения после трансфеноидальной аденомэктомии у пациентов с аденомами гипофиза и тактика их купирования

Осложнения	Клинические проявления	Диагностика	Лечение
Вторичная надпочечниковая недостаточность	Тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, повышение температуры, снижение артериального давления, гипогликемия, снижение аппетита	Анализ крови на кортизол (на 1–2 сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев или при появлении симптомов)	Заместительная терапия глюкокортикоидами
Вторичный гипогонадизм	Отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста, снижение половой функции у мужчин	Анализ крови на пролактин, ФСГ, ЛГ, эстрадиол (у женщин), тестостерон (у мужчин) через 3, 6 и 12 месяцев или при появлении симптомов	Заместительная терапия половыми стероидами
Вторичный гипотиреоз	Общая слабость, отеки, запоры, непереносимость холода, сонливость	Анализ крови на свТ4 через 1,5 и 3 месяцев после операции	Заместительная терапия левотироксином натрия
Послеоперационный несахарный диабет	Полиурия, жажда, сухость во рту	Анализ крови на натрий, анализ мочи на осмоляльность на 5–7 сутки после операции, через 3 месяца или при появлении симптомов	Заместительная терапия десмопрессинном
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, отеки	Анализ крови на натрий, осмоляльность на 9–10 день после операции или при появлении симптомов	Ограничение жидкости, в/в введение 3% раствора NaCl (при гипонатриемии средней степени тяжести в сочетании с клиническими проявлениями или тяжелой степени показана госпитализация в стационар)
Ликворея	Истечение прозрачной жидкости из носа, повышение температуры тела, головная боль	Осмотр отоларинголога через 5–7 суток после операции или при появлении симптомов.	Повторное нейрохирургическое вмешательство с целью пластики ликворной фистулы, установка наружного люмбального дренажа (опционально)
Острый синусит	Головная боль, повышение температуры, заложенность носа, гнойные выделения из носа	Осмотр отоларинголога через 5–7 суток после операции или при появлении симптомов	Антибиотикопрофилактика, антибактериальная и симптоматическая терапия
Носовые кровотечения	Однократное истечение венозной или артериальной крови из носовых ходов в количестве, превышающем 50 мл, или повторное кровотечение	Срочный осмотр оториноларинголога.	Передняя и/или задняя носовая тампонада. Ревизионное хирургическое вмешательство для поиска и купирования источника кровотечения
Менингит	Ригидность мышц шеи, лихорадка, спутанность сознания или изменение психического состояния, головная боль, тошнота и рвота, светобоязнь	Исследование спинномозговой жидкости (микроскопия, ПЦР-диагностика, бактериологическое), клинический анализ крови, посев ликвора и крови на стерильность	Антибактериальная и симптоматическая терапия, дезинтоксикационная и противосудорожная терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Petrossians P, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS). *Database*. 2017
- Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/ somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):69-73. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-1-69>
- Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2486-91. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2634>
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700
- Freda PU, et al. Significance of "Abnormal" Nadir Growth Hormone Levels after Oral Glucose in Postoperative Patients with Acromegaly in Remission with Normal Insulin-Like Growth Factor-I Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):495-500
- Giustina A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243-248. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>
- Weber MM? et al. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res*. 2002;57(3-4):105-112
- Clayton KL, et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(4):517-524
- Caregaro L, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr*. 2001;20(3):251-257
- Barth JH, Sibley PEC. Standardization of the IMMULITE systems growth hormone assay with the recombinant IS 98/574. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 6):598-600
- Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1633-1641
- Stein AL, Levenick MN, Kletzky OA. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for the evaluation of suspected pituitary adenomas. *Obstet Gynecol*. 1989;73(6):996-999
- Zendran I, et al. Acromegaly Caused by Ectopic Growth Hormone Releasing Hormone Secretion: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13
- Kan E, et al. Visual field defects in 23 acromegalic patients. *Int Ophthalmol*. 2013; 33(5):521-525
- Wang M, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):797-802
- Dehghani M, et al. Association of different pathologic subtypes of growth hormone producing pituitary adenoma and remission in acromegaly patients: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1)
- Guo X, et al. Hyperprolactinemia and Hypopituitarism in Acromegaly and Effect of Pituitary Surgery: Long-Term Follow-up on 529 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. *Frontiers Media S.A.* 2022;12(1979)
- Jasim S, et al. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;56(1):33-42
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(2):89-95
- Abreu A, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-457
- Karavitaki N, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):970-975
- Buchfelder M, Schlaffer SM, Zhao Y. The optimal surgical techniques for pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2)
- Jallad RS, et al. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):310-315
- Laws ER. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):67-70
- De Los Monteros ALE, et al. Surgical reintervention in acromegaly: is it still worth trying? *Endocr Pract*. 2009;15(5):431-437
- Casanueva FF, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 2017;20(5):489-498
- Ahmed S, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(5):561-567
- Giustina A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667-678
- Casanueva FF, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 2017;20(5):489-498
- McLaughlin N, et al. Pituitary centers of excellence. *Neurosurgery*. 2012;71(5):916-924
- Wass JAH, Turner HE, Adams CBT. The importance of locating a good pituitary surgeon. *Pituitary*. 1999;2(1):51-54
- Mortini P, et al. The optimal numerosity of the referral population of pituitary tumors centers of excellence (PTCOE): A surgical perspective. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):527-536
- Asa SL, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. 2022
- Soukup J, et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med. Blackwell Publishing Inc*. 2021;25(5):2484-2492
- Mori R, et al. Clinicopathological Features of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas in 242 Acromegaly Patients: Classification according to Hormone Production and Cytokeratin Distribution. *ISRN Endocrinol. Hindawi Limited*. 2013;2013:1-8
- Fougner SL, et al. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):96-102
- Meij BP, et al. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2002; 96(2):195-208
- Rieger A, et al. Factors predicting pituitary adenoma invasiveness in acromegalic patients. *Neurosurg Rev*. 1997;20(3):182-187
- Laws ER. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):67-70
- Katznelson L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. *Endocr Pract*. 2011;17(4):636-646
- Freda PU, et al. Prognostic value of nadir GH levels for long-term biochemical remission or recurrence in surgically treated acromegaly. *Pituitary*. 2021;24(2):170-183
- Shen M, et al. 2010 versus the 2000 consensus criteria in patients with normalised insulin-like growth factor 1 after transsphenoidal surgery has high predictive values for long-term recurrence-free survival in acromegaly. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(5)
- Dina TS, et al. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *Am J Neuroradiol*. 1993;14(3):763-769
- Rodríguez O, et al. Postoperative follow-up of pituitary adenomas after trans-sphenoidal resection: MRI and clinical correlation. *Neuroradiology*. 1996;38(8):747-754
- Del Porto LA, Liubinas SV, Kaye AH. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(2)
- Lu L, et al. Prognostic Factors for Recurrence in Pituitary Adenomas: Recent Progress and Future Directions. *Diagnostics*. 2022;12(4)
- Fleseriu M, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic*. 2016;101(11):3888-3921
- Leonart LP, et al. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in Health*. 2018;21(7)
- Leonart LP, et al. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine*. 2019;63(1)

50. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(5):1327–1335
51. Nie D, et al. The effect of endoscopic transsphenoidal somatotroph tumors resection on pituitary hormones: systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1)
52. Yamada S, et al. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery*. 2010;67(4):949–956
53. Qiao N, et al. Comparative efficacy of medical treatment for acromegaly: A systematic review and network meta-analysis of integrated randomized trials and observational studies. *Endocrine Practice*. 2020;26(4)
54. Zheng Q, et al. Comparing Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiotherapy in Treating patients with Growth Hormone-Secreting Adenomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine Practice*. 2020
55. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2015. — Т.61. — №2. — С. 55–77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Vagapova GR, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55–77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
56. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–1540. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
57. Белая Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический wnt сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2013; с. 293. [Belaya ZhE. Rannaya diagnostika endogennoho giperkortitsizma. Kanonicheskiy wnt signalnyy put i izmenenie kostnogo metabolizma pri glyukokortikoidnom osteoporoze. Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni doktora medicinskih nauk. M., 2013; s. 293. (In Russ.)]
58. Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Ильин А.В., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Диагностические возможности исследования кортизола слюны в ходе малой пробы с дексаметазоном. // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т.17. — №1. — С.13–21. [Belaya ZhE, Malygina AA, Grebennikova TA, Ilyin AV, Rozhinskaya LYa, Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. Diagnostic value of salivary cortisol in 1-mg dexamethasone suppression test. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):13–21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10117>
59. Патент РФ на изобретение №2695798 / 06.06.18. Белая Ж.Е., Малыгина А.А., Гребенникова Т.А., Ильин А.В., Рожинская Л.Я., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Способ ранней диагностики вторичной плацентарной недостаточности [Patent RF na izobretenie №2695798 / 06.06.18. Belaya ZhE, Malygina AA, Grebennikova TA, Ilyin AV, Rozhinskaya LYa, Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. Sposob rannej diagnostiki vtorichnoy placentalnoy nedostatochnosti (In Russ.)]
60. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и др. Автоматизированный электрохемилюминесцентный метод определения кортизола в слюне для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №27(2). — С. 56–63. [Belaya ZhE, Ilyin AV, Melnichenko GA, et al. Avtomatizirovanny elektrokhemilyuminescentnyy metod opredeleniya kortizola v slyune dlya diagnostiki endogennoho giperkortitsizma sredi patientsov s ozhireniem. *Obesity and metabolism*. 2011;8(2):56–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4954>
61. Sereg M, Töke J, Patócs A, Varga I, Igaz P, et al. Diagnostic performance of salivary cortisol and serum osteocalcin measurements in patients with overt and subclinical Cushing's syndrome. *Steroids*. 2011;76(1–2):38–42. doi: [10.1016/j.steroids.2010.08.007](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.08.007)
62. Дедов И.И. Клиническая нейроэндокринология. М.: УП Принт, 2011; с. 343. [Dedov II. Klinicheskaya nejroendokrinologiya. M.: UP Print, 2011; s. 343. (In Russ.)]
63. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 64. [Marova EI, Arapova SD, Belaya ZhE, i dr. Bolezn' Icenko-Kushinga: klinika, diagnostika, lechenie. M.: GEOTAR-Media, 2012; s. 64. (In Russ.)]
64. Erickson D, Natt N, Nippoldt T, Young WF, Carpenter PC, Petterson T, Christianson T. Dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2972–2976. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2662>
65. Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff J-B, Roger P, Tabarin A. Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4290–4293. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2829>
66. Martin NM, Dhillon WS, Banerjee A, Abdulali A, Jayasena CN, Donaldson M, Todd JF, Meeran K. Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2582–2586. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2143>
67. Raff H, Findling JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem*. 1989;35(4):596–600
68. Hong AR, Kim JH, Hong ES, Kim IK, Park KS, Ahn CH, Kim SW, Shin CS, Kim SY. Limited Diagnostic Utility of Plasma Adrenocorticotrophic Hormone for Differentiation between Adrenal Cushing Syndrome and Cushing Disease. *Endocrinol Metab* 2015;30(3):297. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.3.297>
69. Invitti C, Pecori Giralardi F, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 440–448. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5465>
70. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, Halpern EF, Mueller PR, Hahn PF, Boland GW. Distinguishing Benign from Malignant Adrenal Masses: Multi-Detector Row CT Protocol with 10-Minute Delay. *Radiology* 2006;238(2):578–585. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2382041514>
71. Wang Y. Ultrasound Imaging in the Diagnosis of Benign and Suspicious Adrenal Lesions. *Med Sci Monit* 2014;20:2132–2141. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.890800>
72. Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(2):385–402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.02.001>
73. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120(10):817–820. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001>
74. Coulon G, Fellmann D, Arbez-Gindre F, Pageaut G. Latent pituitary adenoma. Autopsy study. *Sem Hop* 1983;59(40):2747–2750
75. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613–619. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
76. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное Руководство. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Dedov II, Melnichenko GA. Endokrinologiya. Nacional'noe Rukovodstvo. 2-e izd. — M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)]
77. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т.55. — №6 — С. 35–40. [Dedov II, Belaya ZE, Sitkin II, Marova EI, Przhialkovskaya EG, Remizov OV, Rozhinskaya LY. Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):35–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955635-40>
78. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Pecori Giralardi F, Cavagnini F, Lombardi G, Study Group of the Italian Endocrinology Society on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2001;144(5):499–507. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1440499>

79. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB, Loriaux DL, Doppman JL. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med* 1985;312(2): 100–103. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198501103120207>
80. Дедов И.И., Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я. Первый опыт использования селективного забора крови из нижних каменных синусов в России (клиническое наблюдение). // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №6. — С. 11–16 [Dedov II, Sitkin II, Belaya ZE, Marova EI, Przhialkovskaya EG, Remizov OV, Rozhinskaya LY. The first experience with selective blood collection from the inferior petrosal sinuses in Russia (case reports). *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):11–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955611-16>
81. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Ситкин И.И. и др. Возможности забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Сборник тезисов Всероссийский конгресс «Современные технологии в эндокринологии». М.: 2009; с. 126. [Rozhinskaya LYa, Belaya ZHE, Sitkin II. i dr. Vozmozhnosti zabora krovi iz nizhnih kamenistyh sinusov v differentsial'noy diagnostike AKTG-zavisimogo giperkortitsizma. Sbornik tezisev Vserossiyskiy kongress «Sovremennye tekhnologii v endokrinologii». M.: 2009; s. 126. (In Russ.)]
82. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ситкин И.И., Дзеранова Л.К., и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма. // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №4. — С. 3–10 [Belaia ZHE, Rozhinskaya LI, Mel'nichenko GA, Sitkin II, Dzeranova LK, et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):3–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135943-10>
83. Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6005–6009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1378>
84. Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1: Cushing's syndrome in MEN1. *Clinical Endocrinology* 2012;76(3):379–386. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04220.x>
85. Hernández-Ramírez LC, Gabrovskaya P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, et al. Landscape of Familial Isolated and Young-Onset Pituitary Adenomas: Prospective Diagnosis in AIP Mutation Carriers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015;100(9):1242–1254. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1869>
86. Daly AF, Jaffrain-Rea M-L, Ciccarella A, Valdes-Socin H, Rohmer V, et al. Clinical Characterization of Familial Isolated Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9):3316–3323. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2671>
87. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(9):4041–4046. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7903>
88. Hernández-Ramírez LC, Tatsi C, Lodish MB, Faucz FR, Pankratz N, Chittiboina P, et al. Corticotropinoma as a Component of Carney Complex. *Journal of the Endocrine Society* 2017;1(7):918–925. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00231>
89. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine* 1968;47(5):371–409. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-196809000-00001>
90. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(7):2454–2462. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>
91. Leach P, Abou-Zeid AH, Kearney T, Davis J, Trainer PJ, Gnanalingham KK. Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery: Evidence of an Operative Learning Curve. *Neurosurgery* 2010;67(5):1205–1212. doi: <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181ef25c5>
92. Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's Disease Patient With Persistent/Recurrent Hypercortisolism After Pituitary Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98(4):1307–1318. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3200>
93. Григорьев А.Ю., Азиян В.Н., Иващенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга. // *Нейрохирургия*. — 2014. — №2. — С. 49–53. [Grigoriev AJ, Azizian VN, Ivashenko OV, Nadezhkina EJ. The repeated transsphenoidal adenomectomy because of relapse and persistent course of Itsenko-Kushing disease. *Russian journal of neurosurgery*. 2014;(2):49–53. (In Russ.)]
94. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, Lee JS, Delman BN, Post KD. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2005;102(6):1004–1012. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1004>
95. Chee GH, Mathias DB, James RA, Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(5):617–626. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01261.x>
96. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):7–13. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1204>
97. Wang F, Catalino MP, Bi WL, Dunn IF, Smith TR, Guo Y, et al. Postoperative Day 1 Morning Cortisol Value as a Biomarker to Predict Long-term Remission of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(1):94–102. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773>
98. Nadezhkina EY, Rebrova OY, Grigoriev AY, Ivashchenko OV, Azizyan VN., Melnichenko GA., Dedov II. Prediction of recurrence and remission within 3 years in patients with Cushing disease after successful transnasal adenomectomy. *Pituitary* 2019;22(6):574–580. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00985-5>
99. Rees DA, Hanna FWF, Davies JS, Mills RG, Vafidis J, Scanlon MF. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(4):541–551. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x>
100. Ironside N, Chatain G, Asuzu D, Benzo S, Lodish M, et al. Earlier post-operative hypocortisolemia may predict durable remission from Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2018;178(3):255–263. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0873>
101. Mayberg M, Reintjes S, Patel A, Moloney K, Mercado J, et al. Dynamics of postoperative serum cortisol after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: implications for immediate reoperation and remission. *J Neurosurg* 2018;129(5):1268–1277. doi: <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS17635>
102. Brady Z, Garrahy A, Carthy C, O'Reilly MW, Thompson CJ, Sherlock M, Agha A, Javadpour M. Outcomes of endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *BMC Endocr Disord* 2021;21(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00679-9>
103. Hameed N, Yedinak CG, Brzana J, Gultekin SH, Coppa ND, Dogan A, Delashaw JB, Fleseriu M. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary* 2013;16(4):452–458. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>
104. Ramm-Petersen J, Halvorsen H, Evang JA, Rønning P, Hol PK, et al. Low immediate postoperative serum-cortisol nadir predicts the short-term, but not long-term, remission after pituitary surgery for Cushing's disease. *BMC Endocr Disord* 2015;15:62. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0055-9>
105. Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, Ansorge O, Asioli S, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch* 2019;475(6):687–692. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02655-0>
106. Rak B, Maksymowicz M, Pękuł M, Zieliński G. Clinical, Biological, Radiological Pathological and Immediate Post-Operative Remission of Sparsely and Densely Granulated Corticotroph Pituitary Tumors: A Retrospective Study of a Cohort of 277 Patients With Cushing's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:672178. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672178>

107. Liu J, He Y, Zhang X, Yan X, Huang Y. Clinicopathological analysis of 250 cases of pituitary adenoma under the new WHO classification. *Oncol Lett* 2020;19(3):1890–1898. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11263>
108. Saeger W, Lüddecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-J, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007;156(2):203–216. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02326>
109. Morris LF, Harris RS, Milton DR, Waguespack SG, Habra MA, et al. Impact and timing of bilateral adrenalectomy for refractory adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *Surgery* 2013;154(6):1174–1183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.017>
110. Mackley HB, Reddy CA, Lee S-Y, Harnisch GA, Mayberg MR, Hamrahian AH, Suh JH. Intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: the preliminary report of the Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):232–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.039>
111. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol* 2014;117(3):445–457. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1262-8>
112. Bunevicius A, Laws ER, Vance ML, Iuliano S, Sheehan J. Surgical and radiosurgical treatment strategies for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2019;145(3):403–413. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03325-6>
113. Kumar S, Burke K, Nalder C, Jarrett P, Mubata C, A'hern R, et al. Treatment accuracy of fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;74(1):53–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.06.008>
114. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 2012;366(10):914–924. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105743>
115. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2006;1(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-33>
116. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273–288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692&>
117. Joseph McKenna T. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(4):466–469. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03577>
118. Buchfelder M, Schlaffer SM, Zhao Y. The optimal surgical techniques for pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(2):101299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101299>
119. Jones PS, Swearingen B. Intraoperative MRI for Pituitary Adenomas. *Neurosurg Clin N Am* 2019;30(4):413–420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.05.003>
120. Bayrak A, Saadat P, Mor E, Chong L, Paulson RJ, Sokol RZ. Pituitary imaging is indicated for the evaluation of hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2005;84(1):181–185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.102>
121. Kinoshita M, Tanaka H, Arita H, Goto Y, Oshino S, Watanabe Y, T Yoshimine, YS. Pituitary-Targeted Dynamic Contrast-Enhanced Multisection. *Am J Neuroradiol* 2015;36(May):904–908. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4220>
122. Tosaka M, Nagaki T, Honda F, Takahashi K, Yoshimoto Y. Multi-slice computed tomography-assisted endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary macroadenoma: A comparison with conventional microscopic transsphenoidal surgery. *Neurol Res* 2015;37(11):951–958. doi: <https://doi.org/10.1179/1743132815Y.00000000078>
123. Buchfelder M, Schlaffer S. Imaging of Pituitary Pathology. Vol 124. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00011-3>
124. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22(9):1085–1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80086-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80086-7)
125. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary* 2008;11(2):209–218. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0106-6>
126. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review. *Psychosomatics* 2014;55(1):29–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2013.08.008>
127. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2006;67(7):1225–1229. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238508.68593.1d>
128. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)* 2017;234(22):3279–3297. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4730-6>
129. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: A prospective analysis. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44(9):684–685. doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-198909000-00016>
130. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug Saf* 1996;14(4):228–238. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-199614040-00003>
131. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: A study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2518–2522. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5810>
132. WILLIAMS MH. Drugs Five Years Later. *Ann Intern Med* 1981;95(4):464. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-95-4-464>
133. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3180 – 3186
134. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J, Wass J. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96 (2):273–288, doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
135. Qu X, Wang M, Wang G, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: A single-center experience with 87 consecutive cases. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):499–504. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0961>
136. Song YJ, Chen MT, Lian W, et al. Surgical treatment for male prolactinoma: A retrospective study of 184 cases. *Med (United States)* 2017;96(2):0-5. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005833>
137. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280 –283
138. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma knife surgery for pituitary adenomas: Factors related to radiological and endocrine outcomes: Clinical article. *J Neurosurg* 2011;114(2):303–309. doi: <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091635>
139. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: Long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol* 2009;93(3):597–601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.09.011>
140. Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredi LN, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):425–434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.978>
141. Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery* 2006;59(2):255–264. doi: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000223445.22938.BD>
142. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3400–3407. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2772>
143. Jeřková J, Hána V, Kršek M, et al. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(5):732–741. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03384>
144. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol* 1996;41(1):45–53. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(96\)91807-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(96)91807-1)
145. Lim S, Shahinian H, Maya MM, Yong W, Heaney AP. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol* 2006;7(6):518–520. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70728-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70728-8)
146. Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: Correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):280–290. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0441>

147. Fernández-Balsells MM, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):905-912
148. Feldkamp J, et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas-results of a prospective study. *Clinical endocrinology*. 1999;51(1):109-113
149. Arita K, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *Journal of neurosurgery*. 2006;104(6):884-891
150. Sanno N, et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149(2):123-127
151. Day PF, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2004;7(3):145-148
152. Reincke M, et al. The incidentaloma of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *The Journal of the American Medical Association*. 1990(20):2772-2776
153. Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Archives of internal medicine*. 1995;155(2):181-183
154. Freda PU, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):894-904
155. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986. 62(6): p.1173-1179.
156. Behan L, et al. Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(7):508-514
157. Cury ML, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro Md. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 200;53(1):31-9. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000100006>
158. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansorge O, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(4):524-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x>
159. Tjeerdsmas G, et al. Hyperprolactinaemia is associated with a higher prevalence of pituitary-adrenal dysfunction in non-functioning pituitary macroadenoma. *European journal of endocrinology*. 1996;135(3):299-308
160. Huang W, et al. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162-167
161. Hong JW, et al. Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma. *Endocrine*. 2010;37(1):140-147
162. Pawlikowski M, et al. 'Silent' somatotropinoma. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(2):88-91.
163. Wade AN, et al. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *European journal of endocrinology*. 2011;165(1):39-44
164. Cooper O, et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Hormones and Cancer*. 2010;1(2):80-92
165. Langlois F, et al. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence: a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary*. 2018;21(1):32-40
166. Jahangiri A, et al. A comprehensive long-term retrospective analysis of silent corticotrophic adenomas vs hormone-negative adenomas. *Neurosurgery*. 2013;73(1):8-18
167. Freda PU, et al. Presenting Features in 269 Patients With Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas Enrolled in a Prospective Study. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(4):21
168. Fatemi N, et al. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. *Neurosurgery*. 2008;63(4):709-719
169. Nomikos P, et al. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas—a study on 721 patients. *Acta Neurochirurgica*. 2004;146(1):27-35
170. Berkmann S, et al. Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2012;142(3940)
171. Iglesias P, et al. Prevalence, Clinical Features, and Natural History of Incidental Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(9):654-659
172. Del Monte P, et al. Clinically non-functioning pituitary macroadenomas in the elderly. *Aging clinical and experimental research*. 2007;19(1):34-40
173. Monteiro DM, et al. Hypogonadotropic Hypogonadism in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Impact of Intervention. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2017;125(6):368-376
174. Mukai K, et al. Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients. *Endocrine Journal*. 2016;63(11):965-976
175. Guy R, et al. A comparison of CT and MRI in the assessment of the pituitary and parasellar region. *Clinical radiology*. 1991;43(3):156-161
176. Mazumdar A. Imaging of the pituitary and sella turcica. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006;6(9):15-22
177. Hess CP, Dillon WP. Imaging the pituitary and parasellar region. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2012;23(4):529-542
178. Gupta K, et al. Evaluation of Clinical and Magnetic Resonance Imaging Profile of Pituitary Macroadenoma: A Prospective Study. *Journal of Natural Science. Biology and Medicine*. 2018;9(1):34-38
179. Wang AT, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*. 2012;1(1):33
180. Arduc A, et al. Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptine effects in hyperprolactinemia: a single center experience. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(4):447-453
181. De Rosa M, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *European journal of endocrinology*. 1998;138(3):286-293
182. Greenman Y, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clinical endocrinology*. 2005;63(1):39-44
183. Lohmann T, et al. Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary*. 2001;4(3):173-178
184. Pivonello R, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(4):1674-1683
185. Greenman Y, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *European journal of endocrinology*. 2016;175(1):63-72
186. Vasilev V, et al. Management of endocrine disease: pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. *European journal of endocrinology*. 2016;175(4):R171-R184
187. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111-118
188. Cury MLCdA, et al. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(1):31-39
189. Huang W, et al. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162-167
190. Greenman Y, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *European journal of endocrinology*. 2016;175(1):63-72
191. Colao A, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(4):905-915
192. Pappachan JM, et al. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(4):1405-1411
193. Jasim S, et al. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. 2017, Springer
194. Arita K, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *Journal of neurosurgery*. 2006;104(6):884-891
195. Berkmann S, et al. Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2012;142(3940)
196. Dekkers O, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(5):1796-1801

197. Jakobsson KE, Petruson B, Lindblom B. Dynamics of visual improvement following chiasmal decompression. Quantitative pre- and postoperative observations. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2002;80(5):512-516
198. Kerrison JB, et al. Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection. *American journal of ophthalmology*. 2000;130(6):813-820
199. Gnanalingham K, et al. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(3):415-419
200. Mortini P, et al. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1222-1233
201. Ayuk J, et al. Acute management of pituitary apoplexy—surgery or conservative management? *Clinical endocrinology*. 2004;61(6):747-752
202. Müslüman AM, et al. Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes. *World neurosurgery*. 2011;76(1-2):141-148
203. Lubina A, et al. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. *Acta neurochirurgica*. 2005;147(2):151-157
204. Capatina C, et al. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *European journal of endocrinology*. 2015;172(5):R179-R190
205. Gruber A, et al. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients—is surgical intervention always necessary? *British journal of neurosurgery*. 2006;20(6):379-385
206. Tabaei A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(3):545-554
207. Abouaf L, et al. Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(3):210-219
208. Clayton R, et al. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):632-642
209. Starnoni D, et al. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta neurochirurgica*. 2016;158(11):2109-2121
210. Feldkamp J, et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas—results of a prospective study. *Clinical endocrinology*. 1999;51(1):109-113
211. Arita K, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *Journal of neurosurgery*. 2006;104(6):884-891
212. Reincke M, et al. The incidentaloma of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *The Journal of the American Medical Association*. 1990(20):2772-2776
213. Fernández-Balsells MM, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):905-912
214. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;62(6):1173-1179
215. Nomikos P, et al. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas—a study on 721 patients. *Acta Neurochirurgica*. 2004;146(1):27-35
216. Stalldecker G, et al. Adenomas hipofisarios en pacientes añosos [Pituitary adenomas in elderly patients]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(3):191-196
217. Dinç H, et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum: MR assessment. *Acta Radiologica*. 1998;39(1):64-69
218. Edvardsson B. Cluster headache associated with a clinically non-functioning pituitary adenoma: a case report. *Journal of medical case reports*. 2014;8(1):451
219. Bauman CA, et al. Nonfunctioning pituitary macroadenoma: a case report from the patient perspective. *Chiropractic & manual therapies*. 2016;24(1):12
220. Kurosaki M, et al. Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients. *Neurosurgery*. 2000;47(4):843-849
221. Guadalupe Vargas-Ortega, Baldomero Gonzalez-Virla, Carlos Alfonso Romero-Gameros. Pharmacological Treatment of Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Archives of Medical Research*. 2023;(54):8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jarmed.2023.102917>
222. Sanno N, Oyama K, Tahara S, et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(2):123-127, doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490123>
223. Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2004;7(3):145-148, doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-005-1757-1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Нейрохирурги:

***Григорьев Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор [Andrey Yu. Grigoriev, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; eLibrary SPIN: 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com

Крылов Владимир Викторович, д.м.н., профессор [Vladimir V. Krylov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>; e-mail: KrylovVV@sklif.mos.ru

Усачёв Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор [Dmitry Yu. Usachev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>; e-mail: Dusachev@nsi.ru

Черемилло Владислав Юрьевич, д.м.н., профессор [Vladislav Yu. Cherebillo; MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6803-9954>; e-mail: cherebillo@mail.ru

Калинин Павел Львович, д.м.н. [Pavel L. Kalinin; MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9333-9473>;

e-mail: Pkalinin@nsi.ru

Кутин Максим Александрович, д.м.н. [Maxim A. Kutin; MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6520-4296>;

e-mail: Kutin@nsi.ru

Пашаев Бахтияр Юсуфович [Bakhtiyar U. Pashaev; MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3702-7488>;

e-mail: bpashaev@yandex.ru

Руденко Павел Геннадьевич, к.м.н. [Pavel G. Rudenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-3134>;

e-mail: rpg30@rambler.ru

Гормольсова Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Gormolysova, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7996-8449>; e-mail: e_gormolysova@neuronsk.ru

Эндокринологи:

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; ResearcherID: D-3729-2014; Scopus Author ID: 7101843976; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: rozhinskaya@rambler.ru

Гринёва Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н. [Ludmila I. Astafyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; eLibrary SPIN: 4209-4723; e-mail: Last@nsi.ru

Вагапова Гульнар Рифатовна, д.м.н., профессор [Gulnar R. Vagapova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор [Vyacheslav S. Pronin, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; eLibrary SPIN: 6720-4948; e-mail: vspronin@yandex.ru

Догадин Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор [Sergey A. Dogadin, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 4803-3756; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1709-466X>; e-mail: sadogadin@gmail.com

Радиотерапевты:

Голанов Андрей Владимирович, д.м.н. [Andrey V. Golanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>; e-mail: golanov@nsi.ru

Трунин Юрий Юрьевич, к.м.н. [Yury Yu. Trunin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>; IstinaResearcherID (IRID): 72242398; Scopus Author ID: 7003691629; e-mail: Ytrunin@nsi.ru

Рентгенолог:

Пронин Игорь Николаевич, д.м.н. [Igor N. Pronin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>; IstinaResearcherID (IRID): 72241783; e-mail: Pronin@nsi.ru

Патоморфологи:

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; eLibrary SPIN: 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н. [Lyubov B. Mitrofanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>; eLibrary SPIN: 9552-8248; e-mail: lubamitr@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 31.03.2026. Рукопись одобрена: 31.03.2026. Received: 31.03.2026. Accepted: 31.03.2026.

ЦИТИРОВАТЬ:

Крылов В.В., Усачёв Д.Ю., Григорьев А.Ю., Черемилло В.Ю., Калинин П.Л., Кутин М.А., Пашаев Б.Ю., Руденко П.Г., Гормо-
лысова Е.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Рожинская Л.Я., Гринёва Е.Н., Пржиялков-
ская Е.Г., Астафьева Л.И., Вагапова Г.Р., Пронин В.С., Догадин С.А., Голанов А.В., Трунин Ю.Ю., Пронин И.Н., Лапшина А.М.,
Митрофанова Л.Б. Междисциплинарный консенсус по нейрохирургическому лечению пациентов с аденомами гипо-
физа (в рамках Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации нейрохирургов России) // *Эндокринная хирур-
гия*. — 2026. — Т. 20. — №1. — С. 8-29. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13053>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Krylov VV, Usachev DYU, Grigoriev AYU, Cherebillo VYu, Kalinin PL, Kutin MA, Pashaev BYu, Rudenko PG, Gormolysova EV, Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Troshina EA, Rozhinskaya LYa, Grineva EN, Przhialkovskaya EG, Astafieva LI, Vagapova GR, Pronin VS, Dogadin SA, Golanov AV, Trunin YuYu, Pronin IN, Lapshina AM, Mitrofanova LB. Multidiscipli-
nary Consensus on the Neurosurgical Management of Patients with Pituitary Adenomas (Endorsed by the Russian As-
sociation of Endocrinologists and the Association of Neurosurgeons of Russia). *Endocrine surgery*. 2026;20(1):8-29.
doi: <https://doi.org/10.14341/serg13053>