

УДК 616.8-006:616.8-089

Х.А. Мустафин (PhD), Н.А. Рыскельдиев (к.м.н.), Д.К. Тельтаев (к.м.н.), Н.А. Нұрақай, Д.С. Баймуханов, Ж.Н. Әмірбек

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА И ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИИ СЕЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

Патология хиазмально-селлярной области является одной из самых сложных сфер в нейрохирургии головного мозга. Но сегодня, благодаря внедрению новых технологий диагностика и лечение аденом гипофиза (АГ) вышло на новый уровень, однако так было не всегда, в литературном обзоре представлены данные о ее последних достижениях, тенденциях развития в диагностике и лечении аденом гипофиза, с обзором ее истории развития в мире.

Ключевые слова: аденома гипофиза (АГ), эндоскопический трансназальный трансфеноидальный доступ, микрохирургический транскраниальный доступ.

Введение

Аденома гипофиза (далее АГ) – это доброкачественное новообразование, возникающее из клеток передней доли гипофиза и составляющее 10–15 % от общего числа внутримозговых новообразований. Гипофиз – это придаток головного мозга, который является одним из главных органов эндокринной системы и отвечает за выработку гормонов, которые, в свою очередь, регулируют рост, репродуктивную сферу и обмен веществ. По разным данным от 25 до 55% АГ обладают инвазивным характером роста, т.е. способностью прорастать в окружающие структуры (пазуха основной кости, внутренняя сонная артерия, кавернозный синус и др.) [1, 2]. Сложность определения частоты и распространенности опухолей связана с тем, что многие формы АГ протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно. Исследования аутопсии предполагают, что опухоли гипофиза встречаются приблизительно 1-35% от общего количества опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [3-5].

В систематическом обзоре, проведенном Ezzat et al. в процессе анализа результатов КТ/МРТ приводятся данные, что распространенность опухолей гипофиза составляет 22,5%, с диапазоном от 1 до 40% [6-13]. Количество заболеваемости АГ с возрастом увеличивается, приблизительно 3,5–8,5% опухоли гипофиза диагностируются до 20 лет, у 30% людей в возрасте от 50 до 60 лет

опухоли гипофиза выявляют случайно. Наиболее часто встречающиеся гормонально-активные АГ это: Пролактинома (35%), гонадотропинома (35%), кортикотропинома и соматотропинома (по 10–15% каждая). Редко встречается тиреотропинома (1-2%) [1, 14].

Патогенез

Механизм онкогенеза и прогрессирования АГ является многошаговым и многофакторным процессом, где главенствующие факторы, это наследственно-генетическая предрасположенность, эндокринные нарушения, а также специфические соматические мутации, хотя большинство АГ представлены доброкачественной пролиферацией клеток. Исследования с использованием анализа инактивации X-хромосомы показали, что большинство АГ фактически моноклональные по происхождению, то есть происходят из одной группы клеток [15].

В зависимости от этиопатогенеза выделяют семейные и спорадические формы АГ.

Семейные формы (как изолированные, так и в составе эндокринных синдромов) составляют около 5% от всех случаев АГ, остальные 95% являются спорадическими [16-18]. К наследственным синдромам (рис. 1), в рамках которых могут развиваться АГ относятся: синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1), синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН 4), Карни комплекс (Carney complex,

CNC) и семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA). Известными причинами возникновения данных

синдромов являются мутации в генах MEN1, CDKN1B, PRKA1A и AIP соответственно.

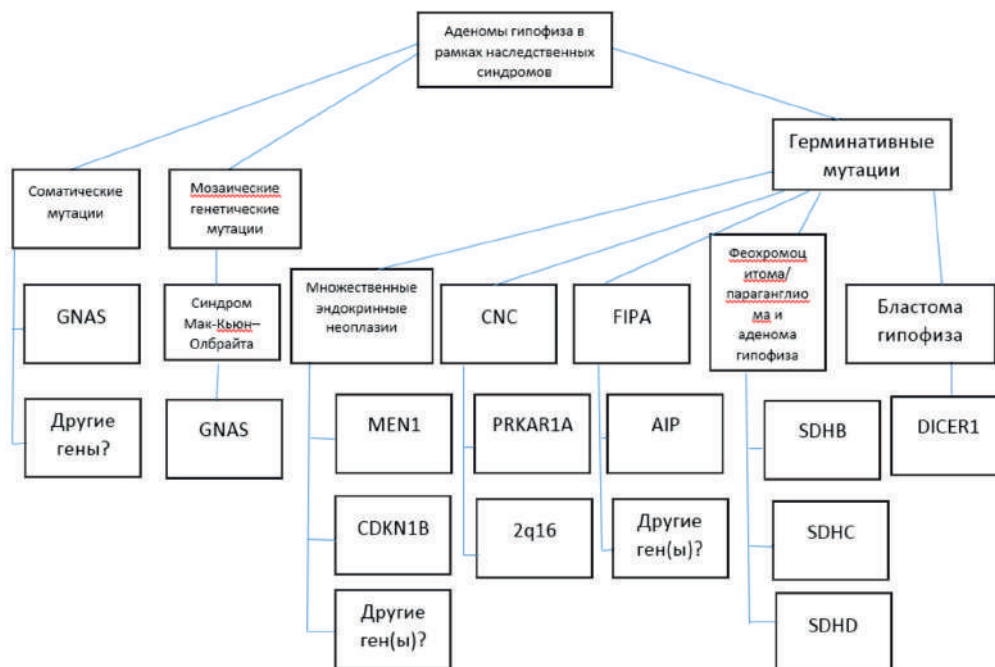


Рисунок 1 – Опухоли гипофиза в рамках наследственных синдромов GNAS — ген, кодирующий α -субъединицу Gs белка; FIPA — Familial Isolated Pituitary Adenomas, семейные изолированные аденомы гипофиза; CNC — Карни комплекс (Carney complex); MEN1 — ген, кодирующий белок менин; CDKN1B — ген, кодирующий циклин-зависимый ингибитор киназы p27Kip1; AIP — ген, кодирующий белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором (Aryl-hydrocarbon Interacting Protein); PRKAR1A — ген, кодирующий регуляторную субъединицу 1- α протеинкиназы A; 2q16 — локус на длинном плече хромосомы 2; SDHB — ген, кодирующий субъединицу B сукцинатдегидрогеназы; SDHC — ген, кодирующий субъединицу C сукцинатдегидрогеназы; SDHD — ген, кодирующий субъединицу D сукцинатдегидрогеназы; DICER1 — ген, кодирующий рибонуклеазу [19].

Но, к сожалению, данные исследований семейных синдромов АГ не дают объяснения патогенеза спорадических подтипов [20].

Подробно описывает влияние на развитие НАГ Халимова З.Ю, в своей статье: «Современные направления в патогенезе, диагностике и прогнозировании неактивных аденом гипофиза»: где подчеркивает, что важную роль в развитии НАГ могут играть такие местные факторы роста опухоли, как сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), эпидермальный фактор роста (TGF), цитокины — интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор, подавляющий лейкемию, грелин. Ссылаясь на работы других учёных, она утверждает, что при иммуногистохимических исследованиях, в тканях гипофиза у больных НАГ выявлено высокое содержание Ki-67 [16]. Ki-67 — это белок, который экспрессируется делящимися клетками во все активные фазы клеточного цикла и отсутствует в покоящихся клетках. Поэтому его считают спе-

цифическим маркером пролиферации, с помощью которого можно определить ростовую фракцию опухоли [16]. Обнаружено также, что Ki-67 с большей частотой определяется в инвазивных аденомах гипофиза, чем в неинвазивных, чаще обнаруживается в рецидивирующих опухолях чем в первичных АГ [17].

Учёные доказали, что при опухолевых процессах в крови можно обнаружить ещё один, сосудистый эндотелиальный фактор роста — гепаринсвязывающий гликопротеин — один из наиболее значимых факторов сосудистого роста [18]. Среди них наиболее важное место занимает эндотелиальный фактор адгезии тромбоцитов (CD31) [18]. Это белок, который располагается на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и некоторых лимфоцитов, относится к семейству глобулинов [19, 20]. CD31 активно участвует в процессе воспаления и ангиогенеза [21]. В результате ряда интересней-



ших исследований исследователи чётко показали связь между наличием маркеров VEGF и CD31 и размером опухоли, степенью инвазии, а в некоторых случаях — развитием кровоизлияния в аденому [18].

Поэтому, дальнейшее изучение таких факторов, как: VEGF, Ki-67, CD31 является перспективным направлением для диагностики НАГ, контроля за дальнейшим поведением опухоли, дальнейшего прогноза заболевания [16].

Давайте рассмотрим патогенез спорадических форм АГ. Одной из основных альтернативных моделей происхождения АГ является гормональная теория. Так, в основе патогенеза аденокортикотропный- (АКТГ) -продуцирующих и соматотропный гормон (СТГ)-продуцирующих вариантов АГ лежит нарушение регуляции механизма обратной связи гипофиза с гипоталамусом, который приводит к клеточной пролиферации гипофиза, гиперпродукции гипофизом гормонов, с последующим снижением чувствительности периферических рецепторов к гормонам, тем самым вызывая порочный круг нарушения функции всей эндокринной системы [21-23].

Появляются всё новые сведения о том, что ключевой ролью в патогенезе АГ являются нарушения регуляции клеточного цикла, путей передачи клеточного сигнала, регуляции онкогенов и генов-супрессоров опухолей. На сегодняшний день наиболее изученными остаются 3 онкогена: pttg, gsp и ccnd, чрезмерная экспрессия которых наблюдается в 90% случаев всех форм АГ, вызывая клеточную пролиферацию [24-26]. Стоит отметить о немаловажной роли в опухолевом генезе АГ нарушений контроля клеточного цикла (pRB, циклины D1, D3, E, A, p16, p15, p18, p27, p21) [24, 27-29].

Растет интерес к изучению роли МикроРНК (мРНК) в развитии АГ. Так, мРНК являются небольшими некодирующими молекулами РНК, вовлеченными в патогенез нескольких видов опухолей человека, в том числе и АГ. Измененная экспрессия мРНК влияет на различные гены, связанные с патогенезом АГ. Ряд авторов указывают о взаимосвязи и корреляции степени экспрессии мРНК с размером и типом опухоли, степенью инвазии, риском рецидива, с успешностью хирургического и терапевтического лечения АГ [30-37]. Вполне вероятно, что в недалёком будущем в этой, быстро развивающейся области экспрессия специфических мРНК может стать более точным предиктором эффективности медикаментозной терапии, помогая выбрать целевую те-

рапию для каждого отдельного пациента. Более того, возможно, что в будущем лечение мРНК-супрессорами будет нацелено на каждый конкретный тип АГ [38].

Классификация

Существует большое количество различных взаимодополняющих классификаций АГ — по гистологической природе, размерам, локализации, гормональной активности. Ниже представлены основные классификации АГ, которые признаны одними из самых удобных в клинической практике [39-41].

Классификация аденом гипофиза по размеру:

- микроаденомы (до 15 мм);
- небольшие (16—25 мм);
- средние (26—35 мм);
- большие (36—59 мм);
- гигантские (больше 60 мм).

Топографоанатомическая классификация аденом гипофиза:

- эндоселлярные аденомы — опухоли, не выходящие за пределы турецкого седла;
- эндоэкстраселлярные аденомы — с распространением опухоли за пределы турецкого седла;
- супраселлярный рост — распространение опухоли в полость черепа;
- латероселлярный рост — распространение опухоли в кавернозный синус и/или под ТМО, выстилающую дно средней черепной ямки;
- инфраселлярный рост — распространение опухоли в основную пазуху и/или в носоглотку;
- антеселлярный рост — распространение опухоли в решетчатый лабиринт и/или орбиту;
- ретроселлярный рост — распространение опухоли в заднюю черепную ямку, под ТМО ската.

Классификация аденом гипофиза по гормональной активности:

- гормонально-неактивные аденомы гипофиза;
- гормонально-активные аденомы гипофиза:
- пролактин (ПРЛ)-секретирующие,
- соматотропный гормон (СТГ)-секретирующие,
- аденокортикотропный гормон (АКТГ)-секретирующие,
- тиреотропный гормон (ТТГ)-секретирующие,
- смешанные формы.

Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), АГ классифицируются на основании двух основных гистопатологических признаков: содержания гормонов в опухолевых

клетках, оцененных иммуногистохимическими методом и ультраструктурных особенностей опухолевых клеток.

В новой классификации ВОЗ 2017 года (табл. 1) АГ разделены по специфическим гистологическим и иммуногистохимическим признакам. Данная классификация очень практична, потому что предоставляет исчерпывающую информацию для постановки диагноза и имеет дополнительную прогностическую ценность для диагностики и лечения [42, 43].

В новой классификации из-за своего клинического агрессивного течения некоторые формы АГ выделены как «АГ высокого риска», к ним относятся редкозлокачественная соматотропинома, лактотропная аденома у мужчин (пролактинома), аденома клетки Крука, кортикотропинома и недавно введенная плюригормональная Pit-1-положительная аденома (ранее известная как аденомы гипофиза III типа) [44].

Таблица 1

2017 Г. ВОЗ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Типы аденомы	Морфологические особенности	Гормоны гипофиза по иммуногистохимии	Факторы транскрипции и др. доп. факторы
Соматотропинома	Густо гранулированная соматотропинома	ГР, α -субъединица	Pit-1
	Слабо гранулированная соматотропинома	ГР+ПРЛ (в тех же клетках) \pm α -субъединица	Pit-1
	Маммосоматотропиномы	ГР+ПРЛ (в разных клетках) \pm α -субъединица	Pit-1, ER α
	Смешанная соматотроф-лактотропная аденома		Pit-1, ER α
Пролактинома	Слабо гранулированная пролактинома	ПРЛ	Pit-1, ER α
	Густо гранулированная пролактинома	ПРЛ	Pit-1, ER α
	Аденома из ацидофильных клеток	ПРЛ, ГР (фокальные и переменные)	Pit-1, ER α
Тиреотропинома		β -ТСГ, α -субъединица	GATA2
Кортикотропинома	Густо гранулированная кортикотропинома	АКТГ	Trpit
	Слабо гранулированная кортикотропинома	АКТГ	Trpit
	Аденома клетки Крука	АКТГ	Trpit
Гонадотропинома		β -ФСГ, β -ЛГ, α -subunit (various combinations)	SF-1, GATA2, ER α



Аденома нуклеин клеток		нет	Нет
Плюригормональное аденома	Pit-1-положительная плюригормональная аденома (ранее известная как аденомы гипофиза III типа)	ПРЛ, ГР, β -TSH \pm α -субъединица	Pit-1
	Аденомы с необычными иммуногистохимическими комбинациями.	Различные комбинации	

По данным литературы, что почти 80% функционирующих опухолей гипофиза и около 40-50% всех АГ составляют - Пролактин (ПРЛ)-секретирующие аденомы, или пролактиномы [45,46]. Около 20% аденом гипофиза клинически и иммуногистохимически представлены соматотропиномами. Эти СТГ-секретирующие АГ характеризуются наличием признаков и симптомов акромегалии или гигантизма, высоким уровнем сывороточного гормона роста (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который вырабатывается гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов. В периферических тканях именно ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты СТГ [47]. Часто пациенты с соматотропиномами долгое время не замечают происходящих изменений в своем облике, укрупнения конечностей, а неврологически протекают бессимптомно, соответственно, большинство пациентов с впервые диагностируемой акромегалией обращаются к нейрохирургу с АГ больших размеров, причём многие из них отличаются супраселлярным и латероселлярным ростом [48]. Так же как и при пролактин-секретирующей АГ, существует ряд препаратов для медикаментозной терапии акромегалии. Применяются синтетические аналоги соматостатина длительного действия, главным образом это Ланреотид (Соматулин). Но медикаментозная терапия не является основным методом лечения, а используется для предоперационной подготовки, а также для длительного послеоперационного ведения таких пациентов, чтобы уменьшить частоту или полностью исключить случаи рецидивов опухоли [47, 49]. У половины пациентов с СТГ продуцирующими АГ кроме признаков акромегалии имеются также симптомы гиперпролактинемии [49].

В таком случае, давайте поговорим о смешанных формах АГ. Существует 3 морфологических

типа смешанных аденом: смешанная СТГ-клеточная/ ПРЛ-клеточная аденома, аденома соматотрофных клеток, и аденома ацидофильных ствольных клеток [50-53]. Kreutzer, J et al. утверждает, что смешанные типы АГ ведут себя более агрессивно, чем другие типы, секретирующие СТГ, и имеют более низкий процент успеха хирургического лечения [48]. Также согласно данным Kreutzer, J et al. изолированные соматотропиномы имеют самый низкий процент рецидивов, среди остальных гистологических типов. Так, частота рецидивов через 10 лет составляет 8%. 72% пациентов с периодом наблюдения более 10 лет, в том числе те, кто получил дополнительную терапию, были живы и здоровы без признаков рецидива заболевания [51]. АКТГ-секретирующие аденомы, вызывающие болезнь Иценко-Кушинга занимают от 10% до 15% от всех АГ. Наиболее часто это микроаденомы, среди которых около 15% обладают инвазивным ростом [54].

Особенности течения АГ

Butz H, et al и Cheunschon P, et al. в результате своих исследований выявили, что в некоторых случаях АГ (от 0,6% до 10,5%) встречается апоплексия гипофиза, представляющая собой быстрое увеличение АГ ввиду опухолевого инфаркта и кровоизлияния в строму опухоли [55, 56]. Часто апоплексия возникает остро и требует экстренной помощи [47, 57]. Однако, апоплексия может протекать в субклинической форме, с последующим образованием геморрагических, некротических или кистозных очагов в опухолевой ткани. Ряд авторов приводят данные о том, что нефункционирующие аденомы больших размеров особенно подвержены инфарктам среди всех иммунотипов АГ [57-59].

Особое внимание следует обратить на инвазивные формы макроаденом, так как, данный тип чаще подвержен рецидивированию и малигнизации.



ции в аденокарциномы. При морфологическом исследовании этих форм АГ было обнаружено, что они были представлены атипичными клетками с повышенной митотической активностью и высоким пролиферативным индексом. Первоначальное течение многих аденокарцином неразлично от доброкачественной АГ. Реже поведение карцином гипофиза предполагает развитие *de novo* [60]. Так как данный агрессивный тип встречается очень редко и составляет всего 0,1% всех опухолей гипофиза, а в 75% случаев диагноз ставится на основании результатов вскрытия, их идентификация остается проблемой как для клиницистов так для и патологоанатомов [15].

История развития хирургии аденом гипофиза

В конце 1800-х и начале 1900-х годов в ходе изучения патологических процессов, происходящих в гипофизе, а также введение немецким физиком W. Röntgen диагностической рентгенографии проложили путь к первым попыткам хирургически резецировать опухоли селлярной области.

В 1886 г. французский невролог P. Marie впервые связал развитие акромегалии с наличием опухоли гипофиза [62].

Считается, что первую транскраниальную операцию на гипофизе выполнил V. Horsley в 1889 году. Однако ввиду значительного недостатка транскраниальных операции - тракции лобных долей во время операции, у хирургов возникла необходимость в поиске других подходов к данному региону [15, 61].

В 1907 году австрийский хирург H. Schloffer прооперировал пациента с опухолью гипофиза латеральным назальным доступом, отодвинув при этом носовую перегородку вправо, удалив носовые раковины, сошник, и, таким образом, открыв основную пазуху и дно турецкого седла. Он опубликовал результаты этой операции в своём отчете в *Wiener Klinische Wochenschrift*, хотя пациент умер через 2 месяца [13, 63, 64].

В 1909 году T. Kocher разработал подслизистую резекцию носовой перегородки. A. Halstead в 1910 году предложил модификацию, где использовался сублабиальный разрез для доступа к перегородке и основной пазухе [65].

В 1910 году на основе предыдущих работ, «отец» американской нейрохирургии H. Cushing, впервые предложил и использовал трансфеноидальный доступ и тем самым достиг рекордной в то время минимальной частоты летальных исходов – 5,6% [66-68].

В этом же году австрийский оториноларинголог O. Hirsch улучшил транссептальный доступ предложив классический эндоназальный разрез, который, как утверждал автор, позволяет избежать значительно менее эстетической ринотомии. Впоследствии O. Hirsch переехал в США в 1938, из-за нацистских гонений и изгнания из Австрии, продолжал работать в Бостоне с американским нейрохирургом H. Hammlin [69, 70].

К сожалению, развитие трансфеноидального доступа в 1920-е годы приостановилось ввиду отсутствия антибиотиков, адекватной гормонзаместительной терапии, большей популярностью транскраниального доступа среди нейрохирургов. Однако оставались преверженцы трансфеноидального доступа, среди которых был ученик H. Cushing – N. Dott разработавший назальные расширители с лампами на конце для лучшего обзора операционного поля. Впоследствии он показал данный доступ своим коллегам в Эдинбурге и Париже [71]. Позднее в 1950 году французский нейрохирург G. Guiot, впечатленный простотой и высоким процентом исходов трансфеноидального доступа, впервые начал использовать интраоперационную флюороскопию для точности идентификации основной пазухи и турецкого седла [72].

С широким распространением антибиотиков и гормональной терапии, J. Hardy, будучи учеником у G. Guiot освоил данную технику и в 1965 году начал использовать микроскоп, тем самым задав «золотой стандарт» в трансфеноидальной хирургии в последующие 30 лет [73].

Следующей инновацией в хирургии АГ стало внедрение эндоскопа, который был заимствован у оториноларингологов, применявших эндоскоп при воспалительных заболеваниях придаточных пазух носа [74-76]. С тех пор в методике эндоскопического доступа использовалось много разных подходов к гипофизу: эндоназальный, трансназальный, через одну или две ноздри, с или без трансфеноидального ретрактора. Но последний стандартизированный метод, завоевавший большую популярность в клинической практике принадлежит американскому нейрохирургу Hae Dong Jho, и его итальянским последователям de Devitiis, Carrabianca, которые применяют эндоскопический эндоназальный односторонний доступ с помощью передней сфеноидотомии, используя жесткий диагностический эндоскоп в качестве единственного визуализирующего инструмента, не пользуясь при этом трансфеноидаль-



ным зеркалом и послеоперационной назальной тампонадой [77-79].

И конечно же, мы не можем не отметить огромный вклад немецкого врача R. Fahlbusch и его американского коллеги E.R. Laws в развитие хирургии селлярной области, на трудах которых на данный момент основываются вся современная эндоскопическая хирургия АГ [78].

Сегодня и транскраниальный и трансфеноидальный доступы модифицированы нейрохирургами, они стали менее травматичными для пациента и более радикальными по степени резекции опухолей. Благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики, применению эндоскопа, методики двухэтапного удаления опухоли, современному анестезиологическому и реанимационному пособию, своевременному и адекватному применению заместительной терапии после операции существенно снизился процент осложнений и послеоперационной летальности пациентов с АГ до 1–2% после трансфеноидальных операций, и до 4–5% после транскраниальных операций [80-88].

Высокую популярность эндоскопического доступа обеспечили такие его преимущества:

- Меньшая инвазивность
- Низкая частота развития послеоперационных головных болей и дискомфорта (66,7% против 13,3%, эндоскопическая и микроскопическая, соответственно) [94,95]
- Сокращение времени операции (1,0–3,0 ч. по сравнению с 1,5–4,0 ч.)
- Сокращение срока пребывания в стационаре (3,2-3,7 суток против 5,3-8,3 суток) при эндоскопических и микроскопических операциях, соответственно [89-93]
- Снижение объема кровопотери
- Меньшее количество осложнений со стороны носа при эндоскопической хирургии

Zhu M et al. провели систематическое исследование и мета анализ литературы, посвященной краткосрочным и долгосрочным осложнениям у пациентов, перенесших микрохирургическую или эндоскопическую трансфеноидальную хирургию. Исследователи обнаружили значительно более короткий период медицинского наблюдения среди пациентов, перенесших эндоскопические операции ($p = 0,02$), более низкий показатель инвалидизации ($p < 0,0001$) меньшее количество осложнений ($p = 0,0008$), меньшую кровопотерю ($p = 0,03$), более высокие показатели полной ре-

зекции опухоли ($p = 0,03$) и более короткий срок госпитализации ($p < 0,00001$) [97].

В послеоперационном периоде у пациентов, перенесших транскраниальную хирургию, по сравнению с пациентами, перенесшими трансфеноидальную хирургию, имелись низкие показатели полного удаления ($p < 0,0003$), более высокие показатели рецидива ($p < 0,0005$) и неврологического дефицита, большая степень инвалидизации и зрительных нарушений (все $p < 0,0001$) [98].

Что касается эндокринологических результатов, то в исследовании D'Haens J et al., при сравнении этих доступов в двух группах пациентов, оперированных одним и тем же хирургом, было обнаружено, что частота ремиссии гиперсекреции АГ или частота полного излечения при эндоназальном методе составила 63% по сравнению с 50%, достигнутым при микрохирургии. Разница уровней излечения была наиболее заметна при удалении неинвазивных макроаденом (78% эндоскопических и 43% микрохирургических) [99-100, 102, 103].

Broersen, L. et al. и ряд других исследователей выяснили, что при макроаденомах процент пациентов с ремиссией был выше после эндоскопического метода (76,3 против 59,9%), а процент рецидивов ниже после эндоскопической операции (1,5 против 17,0%) [105, 106].

Осложнения

Наиболее грозным и угрожающим жизни пациента осложнением является повреждение внутренних сонных артерий. Другими интраоперационными осложнениями являются: повреждение зрительных нервов, кавернозных синусов, группы глазодвигательных нервов, ствола головного мозга, адено- и нейрогипофиза и его стебля. Кавернозные синусы могут травмироваться в том случае, когда опухолевый узел плотно спаян со стенкой синуса или инвазивно врастает в него, при атипичном расположении опухоли [96, 97].

При хирургии макроаденом, особенно кортикотропином, возможно повреждение межкавернозного синуса, встречающееся в 15% случаев. При этом обильное кровотечение иногда приводит к невозможности тотального удаления опухоли.

Повреждение аденогипофиза ведет к выпадению его тропных функций, что приводит к возникновению эндокринных расстройств, таких как гипотиреоз, гипогонадизм, гипокортицизм. Если на-



рушены все тропные функции, то такое состояние носит название пангипопитуитаризма. Лечение его заключается в подборе заместительной терапии. При симптомах гипотиреоза - это прием L-тироксина, а явления гипокортицизма купируются терапией кортикостероидными препаратами (преднизолон, кортеф и др.), при гипогонадизме необходимо принимать препараты тестостерона. При повреждении нейрогипофиза или стебля развивается нарушение выделения антидиуретического гормона, что приводит к развитию тяжелого эндокринного синдрома - несахарного диабета [104].

Интраоперационная визуализация

Важным аспектом в хирургии АГ является радикальность удаления опухоли. Несмотря на улучшения технологии оптической визуализации с помощью эндоскопической техники, отличить нормальную ткань гипофиза от аномальной опухолевой ткани остается проблемой для нейрохирурга.

После того как в 2006 году в многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенное доктором W.Stummer, был подтвержден превосходный результат тотальности резекции при удалении глиом, когда хирург использовал 5-ALA, методы флуоресценции стали предметом исследований в отношении других видов опухолей [101].

Тем не менее, роль 5-ALA и других оптических флуоресцентных агентов в хирургии АГ остается до конца не исследованной [107]. Выявление мелкой и остаточной опухолевой ткани во время операции оказывает влияние на результаты лечения пациентов. Методы интраоперационной флуоресценции могут быть особенно полезны у пациентов с гормонально-неактивными АГ. Некоторые авторы сообщают о положительных результатах визуализации остаточных микроаденом с использованием красителя на основе фолата (OTL-38), 5-ALA и индоцианид зеленого красителя (ICG), но это направление требует дальнейшего изучения [108, 109].

Однако есть и противоположные результаты, оспаривающие роль красителей в радикальности резекции опухолей: Stephanie W. Chang et al. и другие исследователи, использующие интраоперационную флуоресцентную визуализацию с использованием 5-ALA, ICG, OTL-38, флуоресцеина во время удаления АГ не выявили каких-либо явных клинических преимуществ в плане радикальности или степени нейроэндокринных нарушений [116-119].

Но всё же, в настоящее время интраоперационная флуоресценция продолжает оставаться многообещающей, вспомогательной техникой во время операции при АГ [109-115].

3D эндоскопия

Хирургическое лечение патологии основания черепа значительно продвинулись благодаря появлению эндоскопа и позже эндоскопа высокой четкости (HD). Однако появление нового трехмерного типа (3D) и стереоскопического обзора операционного поля позволило преодолеть ограничения 2D эндоскопической установки. Так же как при внедрении любых новых технологий, при внедрении в практику трехмерного эндоскопа (3D) необходим период адаптации. Это обеспечит устойчивые результаты удаления АГ и снизит риск развития осложнений во время и после операции [120].

Почему же нам нужен 3D-эндоскоп? На этот вопрос отвечает Kumar Vasudevan из Emory University, Atlanta: 3D-эндоскопы имеют теоретические преимущества перед 2D в стереоскопическом зрении, визуализируя опухоли и окружающие эту опухоль нервно-сосудистые структуры. 3D-эндоскоп эффективен при проведении восстановительных операции дефектов основания черепа и ликворее [121]. Ogino-Nishimura E из Китото, Япония, утверждает, что 3D-эндоскопия превосходит 2D, облегчая понимание анатомии структуры пазух и основания черепа. Обеспечивает хорошую точность хирургических манипуляций [122]. В исследовании Rampinelli V et al., который сравнил скорость операции с использованием 3D эндоскопа в группе опытных эндоскопических нейрохирургов и в группе новичков, обнаружил, что по сравнению с технологией 2D-HD, 3D эндоскопия занимала меньшее количество времени на выполнение задания как у опытных хирургов, так и у начинающих, имела место более прямая и эффективная траектория движения рук и инструментов нейрохирурга. Также, отмечено сокращение сроков обучения у начинающих нейрохирургов [123]. Большим преимуществом 3D эндоскопии является, как отмечают ряд авторов, лучшее восприятие глубины и пространства операционного поля и удобство при использовании [124-126].

Однако существует противоположные мнения, отмечающие определенные недостатки 3D: меньшая разрешающая способность, худшее качество визуализируемой картинки, более узкий угол обзора [127-130]. Широкое распространение



и использование 3D-эндоскопов ограничивается такими факторами, как более высокая стоимость данной системы, необходимость в дополнительных расходных материалах, а также строгие требования к рабочему положению [123].

Заключение

Для правильной постановки диагноза и проведения адекватной терапии необходимо определить характер гормональной активности, особенности роста и многое другое.

Нейрохирург, занимающийся АГ должен одинаково хорошо владеть методами хирургического лечения sellарной области: транскраниальными, трансфенодальными доступами, а лечением данной патологии должна заниматься мультидисциплинарная команда в составе: нейрохирургов, эндокринологов, радиологов нейроофтальмологов и нейрореаниматологов. Не всегда нужно выбирать хирургический метод лечения, в некоторых случаях более оправданным методом лечения становится лучевая или медикаментозная терапия. Это касается гормонально-активных АГ, когда эффективной является медикаментозная терапия, некоторых многоузловых гигантских АГ, требующих парциального удаления с последующей лучевой терапией, или случаев, когда хирургическое лечение не представляется возможным вследствие

различных факторов (наличие тяжёлой сопутствующей патологии, отказа пациента от операции). Эти пациенты должны пройти лучевую терапию, потому что современные методы высокодозной фокусированной лучевой терапии-протонного облучения, стереотаксически ориентированного облучения с помощью современных ускорителей («Novalis», «Cyber Knife» и «Gamma Knife») дают нам возможность эффективно контролировать рост опухоли.

В последнее время большой популярностью стали пользоваться молекулярные и генетические исследования, которые становятся неотъемлемым компонентом в исследовании и лечении АГ. Это может позволить нам контролировать опухолегенез и рост опухоли.

Диагностика и лечение АГ развивается очень динамично, большую роль в этом играют новые достижения науки и техники, а также исследования ученых специалистов, занимающихся опухолями хиазмально-селлярной области.

Одним из важных условий эффективной работы нейрохирургов во всём мире является сочетание опыта и знаний. Главной задачей в хирургии АГ продолжает оставаться повышение радикальности удаления АГ и обеспечение безопасности хирургического лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asa S.L., Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors // *Annu. Rev. Pathol.* - 2009. - 4. - P. 97–126.
2. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2014. - 117(3). - P. 379–394.
3. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // *Cancer.* - 2004. - 101(3). - P. 613–619.
4. Asa S.L. Practical pituitary pathology: what does the pathologist need to know? // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2008. - 132(8). - P. 1231–1240.
5. Burrow G.N., Wortzman G., Rewcastle N.B. et al. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series // *N. Engl. J. Med.* - 1981. - 304(3). - P. 156–158.
6. Chambers E.F., Turski P.A., Lamasters D., Newton T.H. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. // *Radiology.* - 1982. - 144 (1). - P. 109–113.
7. Chong B.W., Kucharczyk W., Singer W., George S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* - 1994. - 15 (4). - P. 675–679.
8. Hall W.A., Luciano M.G., Doppman J.L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // *Ann. Intern. Med.* - 1994. - 120 (10). - P. 817–820.
9. Muhr C., Bergstrom K., Grimelius L., Larsson S.G. A parallel study of the roentgen anatomy of the sella turcica and the histopathology of the pituitary gland in 205 autopsy specimens // *Neuroradiology.* - 1981. - 21(2). - P. 55–65.
10. Parent A.D., Bebin J., Smith R.R. Incidental pituitary adenomas // *J. Neurosurg.* - 1981. - 54(2). - P. 228–231.
11. Siqueira M.G., Guembarovski A.L. Subclinical pituitary microadenomas // *Surg. Neurol.* - 1984. - 22(2). - P. 134–140.



12. Teramoto A., Hirakawa K., Sanno N., Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens // *Radiology*. - 1944. - 193 (1). - P. 161-164.
13. Tomita T., Gates E. Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence, cell type, and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy // *Am. J. Clin. Pathol.* - 1999. - 111(6). - P. 817-825.
14. Kane L.A., Leinung M.C., Scheithauer B.W. et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1994. - 79(4). - P. 1135-1140.
15. Laws E.R., Lanzino G. Classification, Pathobiology, Molecular Markers, and Intraoperative Pathology // *Transsphenoidal Surgery*. Elsevier Inc. - 2010. - P. 70-91.
16. Hernandez-Ramirez L.C., Korbonits M. Familial pituitary adenomas // *Pituitary Disorders: Diagnosis and Management*. 1st ed. Eds. E.R. Laws, S. Ezzat S.L. Asa M.L. Rio. L. Michel, R. Knutzen. John Wiley & Sons. - 2013. - P. 87-110.
17. Levy A. Molecular and trophic mechanisms of pituitary tumorigenesis // *Horm Res Paediatr.* - 2011. - 76 (Suppl 1). - P. 2-6.
18. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A.H. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin Endocrinol.* - 2010. - 72: 3. - P. 377-382.
19. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // *Проблемы эндокринологии*. - 2014. -4. - С. 51.
20. Rostad S. Pituitary adenoma pathogenesis: an update // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* - 2012. - 19(4). - P. 322.
21. Dworakowska D., Grossman A.B. The molecular pathogenesis of corticotroph tumours // *Eur J Clin Invest.* - 2012. - 42 (6). - P.665-76.
22. Tateno T., Asa S.L., Zheng L. et al. The FGFR4-G388R polymorphism promotes mitochondrial STAT3 serine phosphorylation to facilitate pituitary growth hormone cell tumorigenesis // *PLoS Genet.* - 2011. - 7(15).
23. Roussel-Gervais A., Bilodeau S., Vallette S. Cooperation between cyclin E and p27(Kip1) in pituitary tumorigenesis // *Mol Endocrinol.* - 2010. - 24. - P. 1835-1845.
24. Xekouki P., Azevedo M., Stratakis C.A. Anterior pituitary adenomas: inherited syndromes, novel genes and molecular pathways // *Expert Rev Endocrinol Metab.* - 2010. - 5. - P. 697-709.
25. Quereda V., Malumbres M. Cell cycle control of pituitary development and disease // *J Mol Endocrinol.* - 2009. - 42. - P. 75-86.
26. Yu R., Melmed S. Pituitary tumor transforming gene: an update // *Front Horm Res.* - 2004. - 32. - P. 175-185.
27. Grossman A.B. The molecular biology of pituitary tumors: a personal perspective // *Pituitary.* - 2009. - 12. - P. 265-270.
28. Garcia-Fernandez R.A., Garcia-Palencia P., Sanchez M.A. Combined loss of p21(waf1/cip1) and p27(kip1) enhances tumorigenesis in mice // *Lab Invest.* -2011. - 91. - P. 1634-1642.
29. Spada A., Arosio M., Bochicchio D. et al. Clinical, biochemical, and morphological correlates in patients bearing growth hormone-secreting pituitary tumors with or without constitutively active adenyl cyclase // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1990. - 71 (6). - P. 1421-1426.
30. Bottoni A., Piccin D., Tagliati F., Luchin A., Zatlili M.C. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas // *J Cell Physiol.* - 2005. - 204. -P. 280.
31. Zheng Z., Zhang Y., Zhang Z., Yang Y. Effect of miR-106b on Invasiveness of Pituitary Adenoma via PTEN-PI3K/AKT // *Medical Science Monitor.* - 2017. -23. - P. 1277-1285.
32. Bottoni A., Zatlili M.C., Ferracin M. et al. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas // *J Cell Physiol.* - 2007. - 210. - P. 370.
33. Mao Z.G., He D.S., Zhou J. et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas // *Diagn Pathol.* - 2010. - 5. - P.79.
34. Amaral F.C., Torres N., Saggioro F. et al. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors // *J Clin Endocrinol. Metab.* - 2009. - 94. - P. 320.
35. Butz H., Liko I., Czirjak S. et al. MicroRNA profile indicates downregulation of the TGFbeta pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas // *Pituitary.* - 2011. - 14. - P. 112.
36. Cheunsuchon P., Zhou Y., Zhang X. et al. Silencing of the imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas // *Am J Pathol.* - 2011. - 179. - P.30.
37. Wang C., Su Z., Sanai N. MicroRNA expression profile and differentially- expressed genes in prolactinomas following bromocriptine treatment // *Oncol Rep.* - 2012. - 27. - P.20.

38. Gadelha M.R., Kasuki L., Dénes J., et al. MicroRNAs: Suggested role in pituitary adenoma pathogenesis // *J. Endocrinol. Invest.* - 2019. - 36. - P. 889-895.
39. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Б.А. и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза // *Вопросы нейрохирургии.* - 2017. - 1. - С. 95-107.
40. Акшулаков С.К. Клинико-топографоанатомические особенности экстраселлярных аденом гипофиза // *Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.* М. -1986. -3.
41. Акшулаков С.К., Лебедев А.Н. Рентгенологические и патоморфологические данные в диагностике направлений роста гигантских аденом гипофиза. // *Клиницист.* -1995. - 3. - С. 66-68.
42. Saeger W., Honegger J. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas // *Endocr Pathol.* -2016.
43. Inoshita N., Nishioka H. The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments // *Brain Tumor Pathology.* - 2018.
44. Beatriz M., Lopes S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary // *Acta Neuropathol.* - 2017. - 134(4). -P. 521-535.
45. Thorner M.O. Hyperprolactinemia // *Comprehensive Clinical Endocrinology.* - 2002. - P. 73-84.
46. Serri O., Chik C.L., Ur E. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia // *CMAJ.* - 2003. - P. 575-581.
47. Thorner M.O., Vance M.L., Laws Jr. E.R. et al. The anterior pituitary // *Textbook of Endocrinology.* - 1998. - P. 249-340.
48. Kreutzer J., Vance M.L., Lopes M.B. et al. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - 86. - P. 4072-4077.
49. Vance M.L., Harris A.G. Long term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the international multicenter acromegaly study group // *Arch. Intern. Med.* - 1991. - 151. - P. 1573-1578.
50. Corenblum B., Sirek A.M., Horvath E. et al. Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1976. - 42. -P. 857-863.
51. Kreutzer J., Vance M. L., Lopes M. B. S., Laws E. R. Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* -2001. - 86 (9). - P. 4072-4077.
52. Lloyd R.V., Gikas R.V., Chandler W.F. Prolactin and growth hormone- producing pituitary adenomas: an immunohistochemical and ultrastructural study // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1983. - 7. - P. 251-260.
53. Horvath E., Kovacs K., Killinger D.W. et al. Mammotroph cell adenoma of the human pituitary: a morphologic entity // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* - 1983. - 398. - P. 277-289.
54. Scheithauer B.W., Kovacs K., Laws Jr. E.R. et al. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification // *J. Neurosurg.* - 1986. - 65. - P. 733-744.
55. Turgut M., Ozsunar Y., Başak S. et al. Pituitary apoplexy: an overview of 186 cases published during the last century // *Acta Neurochir (Wien).* - 2010. -152. - P. 749-761.
56. Nawar R.N., Abdel Mannan D., Selman W.R., Arafah B.M. Pituitary tumor apoplexy: a review // *J Intensive Care Med.* - 2008. - 23. - P.75-90.
57. Randeve H.S., Schoebel J., Byrne J. et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome // *Clin. Endocrinol.* - 1999. - 51. -P. 181-188.
58. Semple P.L., de Villiers J.C., Bowen R.M., Lopes M.B.S., Laws Jr. E.R. et al. Pituitary apoplexy: does histology influences the clinical presentation and outcome // *J. Neurosurg.* - 2006. - 104. - P. 931-937.
59. Semple P.L., Jane Jr. J.A., Lopes M.B.S., Laws Jr. E.R. et al. Pituitary apoplexy: correlation between magnetic resonance imaging and histopathological results // *J. Neurosurg.* - 2008. - 108. - P. 909-915.
60. Pernicone P.J., Scheithauer B.W., Sebo T.J. et al. Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases // *Cancer* 79. - 1997. - P. 804-812.
61. Greenblatt S.H., Dagi T.F., Epstein M.H. A history of neurosurgery: in its scientific and professional contexts // *Thieme.* - 1997.
62. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie. Hypertrophie singuliere non congenitale des extremités supereures, inferieures et cephaliques // *Rev Med.* -1985. - 6. - P. 297-333.
63. Schloffer H. Erfolgreiche operation eines hypophysentumors auf nasalem wege // *Wien Klin Wochenschr.* - 1907. - 20(6). - P. 621-624.



64. Schloffer H. Zurfrage der Operationen eines Hypophyse // Beitr Klin Chir. -1906. - 50. – P. 767-817.
65. Kocher T. Ein Fall von Hypophysis Tumor mit operativer Heilung // Dtsch Z Chir. - 1909. - 13. – P. 37.
66. Cushing H. Pituitary Body, Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System // Springfield. Charles C Thomas. - 1932.
67. Halstead A. Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis // Trans Am Surg Assoc. - 1910. - 28. – P. 73-93.
68. Liu J.K., Das K., Weiss M.H. et al. The history and evolution of transsphenoidal surgery // J Neurosurg. - 2001. - 95(6). –P. 1083-1096.
69. Hirsch O. Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With report of two successful cases // JAMA. - 1910. - 55. – P. 772-774.
70. Hamlin H. Oskar Hirsch // Surg Neurol. - 1981. - 16. – P. 391-393.
71. Dott N.M., Bailey P. A consideration of the hypophyseal adenomata // Br J Surg. - 1925. - 13. – P. 314-366.
72. Guiot G. Transsphenoidal approach in surgical treatment of pituitary adenomas: general principles and indications in non-functioning adenomas // Diagnosis and treatment of pituitary tumors. American Elsevier, New York. -1973. – P. 159-178.
73. Hardy J. Trans-sphenoidal microsurgery of the normal and pathologic pituitary // Clin Neurosurg. - 1969. - 16. – P. 185.
74. Kennedy D.W. Functional endoscopic sinus surgery technique. Arch // Otolaryngol. - 1985. - 111. – P. 643-649.
75. Messerklinger W. Background and evolution of endoscopic sinus surgery // Ear Nose Throat J. - 1994. - 73. – P. 449-450.
76. Senior B.A., Kennedy D.W., Tanabodee J., Kroger H. et al. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery // Laryngoscope. - 1998. - 108. –P. 151-157.
77. Jho H.D. The expanding role of endoscopy in skull-base surgery. Indications and instruments // Clin Neurosurg. - 2001. - 48. – P. 287-305.
78. Enrico de D., Cappabianca P. Endoscopic. Evolution of Transsphenoidal Surgery. // Endonasal Transsphenoidal Surgery. Springer WienNewYork. - 2003. – P. 1-7.
79. Jho H.D., Carrau R.L., Ko Y. Endoscopic pituitary surgery // Neurosurgical operative atlas. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, III. Wilkins RH, Rengachary SS (eds). - 1996. - 5. – P. 1-12.
80. Ludecke D., Kautzky R., Saeger W., Schrader D. Selective removal of hyper-secreting pituitary adenomas-analysis of endocrine function, operative and microscopical findings in 101 cases // Acta Neurochir. (Wien.). - 1976. - 35(1-3). – P. 27-42.
81. Калинин П.Л. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околооселлярной локализации // Дис. докт. мед. наук. – М. - 2009.
82. Cappabianca P., Cavallo L.M., Colao A. et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: Outcome analysis of 100 consecutive procedures // MIN - Minimally Invasive Neurosurgery. - 2002. - 45(4). – P. 193-200.
83. Jho H.D., Carrau R.L. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients // J Neurosurg. - 1997. - 87(1). – P. 44-51.
84. Ciric I., Ragin A., Baumgartner C., Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience // Neurosurgery. - 1997. - 40(2). – P. 225-237.
85. Kreutzer J., Vance M.L., Lopes M.B., Laws E.R. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria // J Clin Endocrinol Metab. - 2001. - 86(9). – P. 4072-4077.
86. Semple P.L., Laws E.R.J. Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease // J Neurosurg. -1999. - 91(2). – P. 175-179.
87. Giovanelli M., Losa M., Mortini P. Surgical therapy of pituitary adenomas // Metabolism. - 1996. - 45. – P. 115-116.
88. Ludecke D., Kautzky R., Saeger W., Schrader D. Selective removal of hyper-secreting pituitary adenomas-analysis of endocrine function, operative and microscopical findings in 101 cases // Acta Neurochir. (Wien.). - 1976. - 35(1-3). – P. 27-42.
89. Higgins T.S., Courtemanche C., Karakla D. et al. Analysis of transnasal endoscopic versus transseptal microscopic approach for excision of pituitary tumors // Am. J. Rhinol. - 2008. - 22(6). – P. 649-652.
90. Cho D.Y., Liao W.R. Comparison of endonasal endoscopic surgery and sublabial microsurgery for

- prolactinomas // *Surg. Neurol.* - 2002. - 58(6). - P. 371–376.
91. Neal J.G., Patel S.J., Kulbersh J.S., Osguthorpe J.D., Schlosser R.J. Comparison of techniques for transsphenoidal pituitary surgery // *Am. J. Rhinol.* - 2007. - 21(2). - P. 203–206.
92. White D.R., Sonnenburg R.E., Ewend M.G., Senior B.A. Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach // *Laryngoscope.* - 2004. - 114(11). - P. 1945–1948.
93. Dusick J.R., Esposito F., Mattozo C.A. et al. Endonasal transsphenoidal surgery: the patient's perspective-survey results from 259 patients // *Surg. Neurol.* - 2006. - 65(4). - P. 332–341.
94. Casler J.D., Doolittle A.M., Mair E.A. Endoscopic surgery of the anterior skull base // *Laryngoscope.* - 2005. - 115(1). - P. 16–24.
95. Rotenberg B., Tam S., Ryu W.H., Duggal N. Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review // *Laryngoscope.* - 2010. - 120(7). - P. 1292–1297.
96. Акшулаков С.К., Тельтаев Д.К., Рыскельдиев Н.А., Мустафин Х.А. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия опухолей хиазмально-селлярной области и основания черепа // Монография. - 2015. - P. 80.
97. Tao Y.X. Endoscopic transsphenoidal approach to pituitary adenomas invading the cavernous sinus // *Chin Med J (Engl).* - 2010. - 123 (24). - P. 3519–3523.
98. Elliott R.E., Jane J.A.Jr, Wisoff J.H. Surgical management of craniopharyngiomas in children: meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches // *Neurosurgery.* - 2011. - 69(3). - P. 630–643.
99. D'Haens J., Van Rompaey K., Stadnik T. et al. Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution // *Surg. Neurol.* - 2009. - 72(4). - P. 336–340.
100. Kahilogullari G., Beton S., Al-Beyati E.S. et al. Olfactory functions after transsphenoidal pituitary surgery: endoscopic versus microscopic approach // *Laryngoscope.* - 2013. - 123(9). - P. 2112–2119.
101. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* - 2006. - 7. - P. 392–401.
102. Goudakos J.K., Markou K.D., Georgalas C. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Otolaryngol.* - 2011. - 36(3). - P. 212–220.
103. Deklotz T.R., Chia S.H., Lu W. et al. Meta-analysis of endoscopic versus sublabial pituitary surgery // *Laryngoscope.* - 2012. - 122(3). - P. 511–518.
104. Ammirati M., Wei L., Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol. Neurosurg.* - 2013. - 84(8). - P. 843–849.
105. Broersen L.H.A., Biermasz N.R., van Furth, et al. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis // *Pituitary.* - 2018. - 5.
106. Phan K., Xu J., Reddy J. et al. Endoscopic endonasal versus microsurgical transphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas – systematic review and meta-analysis // *World Neurosurgery.* - 2016.
107. Chang S.W., Daniel A., Zada G. Use of optical fluorescence agents during surgery for pituitary adenomas: current state of the field // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2018. - 6.
108. Grady M.S., Lee J.Y. Folate receptor near-infrared optical imaging provides sensitive and specific intraoperative visualization of nonfunctional pituitary adenomas // *Oper Neurosurg.* - 2018. - 03.
109. Cho S.S., Zeh R., Pierce J.T. et al. Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases // *Neurosurg Focus.* - 2014. <https://doi.org/10.3171/2013.12.FOCUS.13464>
110. Hide T., Yano S., Shinojima N., Kuratsu J. Usefulness of the indocyanine green fluorescence endoscope in endonasal transsphenoidal surgery // *J Neurosurg.* - 2015. - 122. - P. 1185–1192. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS14.599>
111. Versteegen M.J.T., Tummers Q.R., Schutte et al. Intraoperative identification of a normal pituitary gland and an adenoma using near-infrared fluorescence imaging and low-dose indocyanine green // *Oper Neurosurg.* - 2016. - 12. - P. 260–268. <https://doi.org/10.1227/NEU.00000.00000.00132.8>
112. Lee J., Cho S.S., Zeh R., Pierce J.T. et al. Folate receptor overexpression can be visualized in real time during pituitary adenoma endoscopic transsphenoidal surgery with near-infrared im-



- aging // *J Neurosurg.* - 2018. - 129. – P. 390–403. <https://doi.org/10.3171/2017.2.JNS163191>
113. Sandow N., Klene W., Elbelt U. et al. Intraoperative indocyanine green videoangiography for identification of pituitary adenomas using a microscopic transsphenoidal approach // *Pituitary.* - 2015. - 18. – P. 613–620. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0620-7>
114. Nemes A., Fortmann T., Poeschke S. et al. 5-ALA fluorescence in native pituitary adenoma cell lines: resection control and basis for photodynamic therapy (PDT)? // *PLoS ONE.* - 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161364>
115. Neumann L.M., Beseoglu K., Slotty P.J. Efficacy of 5-aminolevulinic acid based photodynamic therapy in pituitary adenomas-experimental study on rat and human cell cultures // *Photodiagn Photodyn Ther.* - 2016. - 14. – P. 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.02.006>
116. Stephanie W. Chang et al. Use of optical fluorescence agents during surgery for pituitary adenomas: current state of the field // *Journal of Neuro-Oncology* November. - 2018.
117. Eljamel M.S., Leese G., Moseley H. Intraoperative optical identification of pituitary adenomas // *J Neurooncol.* - 2009. - 92. – P. 417–421. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9820-9>
118. Litvack Z.N., Zada G., Laws E.R. Indocyanine green fluorescence endoscopy for visual differentiation of pituitary tumor from surrounding structures // *J Neurosurg.* - 2012. - 116. – P. 935–941. <https://doi.org/10.3171/2012.1.JNS11601>
119. Da Silva C.E., da Silva J.L., da Silva V.D. Use of sodium fluorescein in skull base tumors // *Surg Neurol Int.* - 2010. - 1. – P. 70.
120. G. Felisati. Transnasal 3D endoscopic skull base surgery: questionnaire-based analysis of the learning curve in 52 procedures // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* - 2013. - 270. – P. 2249–2253.
121. Kumar Vasudevan. The Role of Three-Dimensional Endoscopy in Pituitary Adenoma Surgery // *Neurosurg Clin N Am.* - 2019. - 30. – P. 421–432.
122. Eriko Ogino-Nishimura. Efficacy of three-dimensional endoscopy in endonasal surgery // *Auris Nasus Larynx.* - 2015. - 42. – P. 203–207.
123. Rampinelli V., Doglietto F., Mattavelli D. 2D-HD versus 3D endoscopy in endonasal skull base surgery: a comparative pre-clinical study // *World Neurosurgery.* - 2017. doi: 10.1016/j.wneu.2017.05.130
124. Brown S.M., Tabae A., Singh A. et al. Three-dimensional endoscopic sinus surgery: feasibility and technical aspects // *Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2008. -138(3). – P. 400.
125. Tabae A., Anand V.K., Fraser J.F. et al. Three-dimensional endoscopic pituitary surgery // *Neurosurgery.* - 2009. - 64. – P. 288–294.
126. Kari E., Oyesiku N.M., Dadashev V., Wise SK. Comparison of traditional 2-dimensional endoscopic pituitary surgery with new 3-dimensional endoscopic technology: intraoperative and early postoperative factors // *Int Forum Allergy Rhinol.* - 2012. - 2. – P. 2–8.
127. Nassimizadeh A., Muzaffar S.J., Nassimizadeh M. et al. Three-dimensional hand-to-gland combat: the future of endoscopic surgery? // *J Neurol Surg.* - 2015. - 76(2). – P. 200.
128. Kari E., Oyesiku N.M., Dadashev V. et al. Comparison of traditional 2-dimensional endoscopic pituitary surgery with new 3-dimensional endoscopic technology: intraoperative and early postoperative factors // *Int Forum Allergy Rhinol.* - 2012. - 2(1). – P. 2–8.
129. Hajdari S., Kellner G., Meyer A. et al. Endoscopic endonasal surgery for removal of pituitary adenomas: a surgical case series of treatment results using different 2- and 3-dimensional visualization systems // *World Neurosurg.* - 2018. - 119. – P. 80.
130. Barkhoudarian G., Del Carmen Becerra Romero A., Laws E.R. Evaluation of the 3-dimensional endoscope in transsphenoidal surgery // *Neurosurgery.* -2013. - 73. – P. 74-78.

Х.А. Мустафин (Ph D), Н.А. Рыскельдиев (м.ф.к.), Д.К. Тельтаев (м.ф.к.), Н.А. Нұрақай, Д.С. Баймуханов,
Ж.Н. Әмірбек

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

ГИПОФИЗ АДЕНОМАСЫНЫҢ ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ЕМДЕУ ЖАҢА ЖЕТІСТІКТЕРІ МЕН БОЛАШАҒЫ ЖӘНЕ СЕЛЛЯРДІ АЙМАҒЫНЫҢ ХИРУРГИЯСЫНЫҢ ДАМУ ТАРИХЫ

Хиазмальды-селляр аймағының патологиясы ми нейрохирургиясының ең күрделі салаларының бірі болып табылады. Бірақ бүгінгі күні, жаңа технологиялар енгізудің арқасында, гипофиз аденомасы (ГА) диагностика мен емдеу тәсілдері жаңа деңгейге шықты, осы әдеби шолуда ГА диагностика және емдеу жаңа жетістіктері мен болашағы және селлярді аймағының хирургиясының даму тарихы қарастырылады.

Негізгі сөздер: гипофиз аденомасы (ГА), эндоскопиялық трансфеноидальдық тәсіл, микрохирургиялық транскраниальды тәсіл.

H.A. Mustafin (Ph D), N.A. Ryskeldiyev (Ph.D.), D.K. Teltayev (Ph.D.), N.A. Nurakay, D.S. Baimukhanov,
J.N. Amirbek

JSC "National Center for Neurosurgery", Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

NEW ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PITUITARY ADENOMAS AND HISTORY OF SELLAR REGION SURGERY

The pathology of the chiasmal-sellar region is one of the most complex spheres in brain neurosurgery. However, nowadays, due to the new technology development, the diagnosis and treatment of pituitary adenoma (PA) has reached a new level, but this has not always been the case, the literature review presents data on its latest achievements, development trends in the diagnosis and treatment of PA, with an overview of its history of development in the world.

Keywords: pituitary adenoma (PA), endoscopic transnasal transphenoidal approach, microsurgical transcranial approach.