

# ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МАЛОСИМПТОМНИХ НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

М.О. ГУК

ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

**Мета роботи** — оцінити ранні клінічні вияви та можливості ранньої діагностики гормонально неактивної аденоми гіпофіза.

**Матеріали та методи.** Протягом 2012–2014 рр. в Інституті нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України за даними магнітно-резонансної томографії було виявлено 236 пацієнтів з аденомами гіпофіза без специфічних клінічних виявів захворювання (зорових, ендокринних та неврологічних розладів).

**Результати.** 154 (65,2 %) хворих прооперовано по онкологічним показанням (наявність екстраселлярного інвазивного росту пухлини або пухлинна прогресія, підтверджена обстеженнями в динаміці). 63 (26,7 %) хворих нині перебувають під спостереженням і не мають ознак прогресування захворювання чи росту пухлини протягом 6–26 міс.

**Висновки.** Гормонально неактивна аденома гіпофіза може не проходити певні стадії перебігу захворювання, що призводить до пізньої діагностики. Найпізніше діагностують аденоми гіпофіза з ретроселлярним ретрохіазмальним поширенням при передньому положенні перехрестя зорових нервів. Значна частина гормонально неактивних аденом гіпофіза — це інциденталомы, які не виявляють пухлинної прогресії, тому тактика спостереження є виправданою на етапі мікро- та ендоселлярних новоутворень.

**Ключові слова:** аденома гіпофіза, гормонально неактивна аденома гіпофіза, діагностика, гіпопітуїтарні розлади, ендокринні розлади, магнітно-резонансна томографія.

Зростання частоти виявлення аденом гіпофіза в цілому і особливо на доклінічному етапі перебігу захворювання зумовлене поліпшенням інструментальної діагностики уражень ЦНС, а саме застосуванням магнітно-резонансної томографії (МРТ), збільшенням кількості скринінгових обстежень головного мозку на високочутливих томографах. Воно також корелює з великою кількістю (до 14 %, за даними S. Ezzat [8]) аденом гіпофіза, виявлених на ве-

ликих серіях автопсій осіб дорослого віку, померлих від інших причин [6, 8]. Таким чином, уточнено дані щодо фактичного поширення безсимптомних гормонально неактивних аденом гіпофіза (ГНАГ) у популяції [14].

Досі широко застосовують термін «інциденталомы», що фактично відображує інструментальну знахідку у вигляді аденоми гіпофіза незалежно від її розміру за відсутності специфічних симптомів захворювання [13]. Така характеристика значної групи новоутворень гіпофіза є предметом дискусії в світовій літературі. Є прихильники як поміркованої стратегії, яка передбачає лише ретельне ендокринологічне спостереження та проведення періодичних контрольних МРТ [1, 2, 11], так і агресивного хірургічного підходу, обґрунтованого необхідністю оперативного лікування

Гук Микола Олександрович  
кандидат медичних наук  
нейрохірург відділення трансфеноїдальної хірургії  
аденом гіпофіза інституту нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України»  
Адреса: 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди 32  
E-mail: nguk@ukr.net  
Тел. моб.: (067) 503-17-76

Таблиця 1. Частота основних ранніх клінічних виявів малосимптомних неактивних аденом гіпофіза

Симптом	Жінки, n = 139		Чоловіки, n = 97		Вибірка в цілому, n = 236	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головний біль, який виникає періодично і має ознаки «діафрагмального»	18	12,9	15	15,5	33	13,9
Порушення сну, зниження розумової активності	8	5,7	6	6,1	14	5,9
Статева дисфункція (пригнічення лібідо, еректильна дисфункція)	27	19,4	38	39,2	65	27,5
Порушення менструального циклу	25	17,9	–	–	25	17,9
Інші ознаки гормональної недостатності (слабкість, блідість та сухість шкіри, лабільність артеріального тиску, гіпотонія, закрепи тощо)	16	11,5	14	14,4	30	12,7
Зниження гостроти зору в ранковий період («зоровий дискомфорт»)	6	4,3	8	8,2	14	5,9
Гіперпролактинемія до 100 нг/мл	17	12,2	9	9,2	26	11,0

пухлин гіпофіза на ранніх стадіях незалежно від клінічних виявів захворювання [4, 5, 12].

Ми провели ретельний аналіз власного матеріалу безсимптомних та малосимптомних пухлин, діагностованих випадково [5, 9, 14].

*Мета роботи* — оцінити ранні клінічні вияви та можливості ранньої діагностики гормонально-неактивної аденоми гіпофіза.

### Матеріали та методи

Протягом 2012–2014 рр. на етапі поліклінічного прийому в Інституті нейрохірургії

імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України за даними інструментальних методів дослідження виявлено 236 пацієнтів з аденомами гіпофіза без специфічних клінічних виявів захворювання (зорових, ендокринних та неврологічних розладів), яким проводили МРТ головного мозку з інших причин (черепно-мозкова травма, гостре порушення мозкового кровообігу, головний біль, скринінгове обстеження тощо). Жінок було 139 (58,9 %), чоловіків — 97 (41,1 %). Середній вік хворих — 43,2 року.

На етапі первинного звернення в усіх хворих проведено детальне вивчення анамнезу та

**Таблиця 2.** Розподіл спостережень за розміром та поширенням аденоми гіпофіза та віковими групами

Група		Вікова група		
		20–45 років	46–65 років	Понад 65 років
I (n = 168)	Мікроаденоми	68	28	2
	Ендоселярні аденоми	31	24	15
II (n = 68)	Ендопараселярні (зокрема, IV ст. за Кносп)	7 (3)	4 (2)	2 (1)
	Ендоінфрапараселярні	6	6	2
	Ендосупраселярні	19	12	2
	Ендосупра-антеселярні	1	1	–
	Ендосупраретроселярні (зокрема, велетенські)	2 (1)	3 (–)	1 (1)

медичної документації, клініко-неврологічне, офтальмологічне та отоневрологічне обстеження, лабораторні дослідження рівня тропних гормонів гіпофіза, кортизолу та гормонів щитоподібної залози. Застосовували також додаткові інструментальні методи дослідження (МРТ з контрастом у разі недостатності даних первинних обстежень, мультиспіральна комп'ютерна томографія, рентгенографія черепа). У всіх оперованих хворих пухлини були гістологічно верифіковані як аденоми гіпофіза. У частини хворих з гіперпролактинемією проведено визначення фракції макропролактину та імуногістохімічне дослідження тканини пухлини [10]. Неоперованих пацієнтів, в яких діагноз аденоми гіпофіза викликав сумніви та потребував диференціації з іншими процесами у селярній ділянці [3], у дослідження не залучали.

### Результати

Ми починали детальне вивчення скарг, анамнезу, результатів лабораторних досліджень за наявності підтвердженого інструментально діагнозу «аденома гіпофіза». Дані щодо частоти клініко-неврологічних та ендокринних виявів захворювання наведено в табл. 1.

Ми умовно розподілили наші спостереження на дві групи. До першої віднесли мікро- та ендоселярні аденоми гіпофіза, до другої — випадки екстраселярного поширення пухлини різного ступеня. Ми також розподілили випадки за віковими групами (табл. 2).

154 (65,2 %) хворих прооперовано за загальноонкологічними показаннями (наявність екстраселярного інвазивного росту пухлини або пухлинна прогресія, підтверджена обстеженнями в динаміці). Випадки ГНАГ у віковій групі понад 65 років розглядалися нами як хірургічні лише у разі великого розміру пухлини із загрозою оклюзії (2 спостереження).

63 (26,7 %) хворих нині перебувають під спостереженням і не мають ознак прогресування захворювання чи росту пухлини протягом 6–26 міс. 3 (1,3 %) хворих відмовилися від операції або тактики спостереження і пройшли радіохірургічне лікування з власної ініціативи. Катамнез 26 (11,0 %) хворих невідомий.

### Обговорення

При аналізі матеріалу до гіпопітуїтарних порушень ми відносили клінічні ознаки пригнічення секреції гормонів передньої частки гіпофіза, а саме адренкортикотропного гормону, соматотропного гормону, тиреотропіну, статевих гормонів, пролактину. У всіх хворих наявність гіпопітуїтаризму підтверджували лабораторно, визначаючи за допомогою радіоімунного аналізу базальні рівні зазначених гормонів у сироватці крові, причому у частини хворих лабораторно підтверджено наростання гіпопітуїтаризму в динаміці на доопераційному етапі. Вважається, що недостатність передньої частки гіпофіза виявляється у разі, якщо залишається менше ніж 20–25 % її

функціонуючих елементів. Клінічна картина повного гіпопітуїтаризму виявляється за наявності лише 5 % та менше функціональних клітин гіпофіза. Недостатність гормонів задньої частки гіпофіза ми аналізували окремо. Для лабораторного підтвердження використовували непрямі показники: рівень основних іонів у сироватці крові та питому щільність сечі.

Згадані симптоми, скарги та зміни лабораторних показників не є специфічними, але патогенетично можуть бути пов'язані з пухлинною гіпофіза. З огляду на високі адаптаційні можливості гіпофіза, про появу ознак пригнічення гіпофізарної функції можна говорити лише при перевищенні фізіологічної норми гіпофіза та на підставі даних МРТ про вихід гіпофіза за межі турецького сідла.

### Висновки

Гормонально неактивні аденоми гіпофіза на доневрологічному і доофтальмологічному

етапі не відповідають класичному уявленню про діагностику аденом гіпофіза, оскільки не супроводжуються зоровими та ендокринними порушеннями, зумовленими гіперсекрецією гормонів. Вони можуть не проходити певні стадії захворювання, що призводить до пізньої діагностики. Найпізніше діагностують аденоми гіпофіза з ретроселярним ретрохіазмальним поширенням при передньому положенні перехрестя зорових нервів. Значна частина гормонально неактивних аденом гіпофіза є інциденталоматами і не виявляють пухлинної прогресії, тому тактика спостереження є виправданою на етапі мікро- та ендоселярних новоутворень.

Ранніми клінічними виявами гормонально неактивних аденом гіпофіза можуть бути порушення у статевій сфері та субкомпенсовані ознаки гіпопітуїтаризму. Помірну гіперпролактинемію (менше ніж 100 нг/мл) можна виявити при гормонально неактивних аденомах гіпофіза, особливо в разі значного супра- і ретроселярного поширення пухлини.

### Список літератури

1. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л. и др. Клиническая картина, диагностика и результаты первичной медикаментозной терапии больших и гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза // *Вопр. нейрохирургии.* — 2008. — № 4. — С. 36–39.
2. Вакс В.В., Дедов И.И. Возможности медикаментозной терапии опухолей гипофиза // *Вопр. нейрохирургии.* — 2005. — № 2. — С. 30–37.
3. Шанько Ю.Г., Журавлев В.А., Смянович В.А. Дифференциальная диагностика аденом гипофиза и артериальных аневризм хиазмально-селлярной локализации // *Ars Medica.* — 2009. — № 3 (13). — С. 81–87.
4. Cappabianca P., Cavallo L.M., de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 55. — P. 933–941.
5. Chen Y., Wang C.D., Su Z.P. et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis // *Neuroendocrinol.* — 2012. — Vol. 96 (4). — P. 333–342.
6. Diagnosis and management of pituitary tumors / Ed. by K. Thapar, K. Kovacs, B.W. Scheithauer, R.V. Lloyd. — Totowa, New Jersey: Humana press, 2001. — 336 p.
7. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96. — P. 273–288.
8. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T. et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // *Cancer.* — 2004. — Vol. 101 (3), N 1. — P. 613–619.
9. Ghostine S., Ghostine M.S., Johnson W.D. Radiation therapy in the treatment of pituitary tumors. *Neurosurg Focus* 24 (5). — 2008. — 24 (5). — E8. doi 10.3171/FOC/2008/24/5/E8.
10. Greenman Y., Tordjman K., Osher E. et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2005. — Vol. 63. — P. 39–44.
11. Kurosaki M., Ludecke D.K., Flitsch J., Saeger W. Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients // *Neurosurgery.* — 2000. — Vol. 47. — P. 843–849.
12. Losa M., Donofrio C.A., Barzaghi R., Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 169 (6). — P. 735–742.
13. Miles J., Levy M.J., Jager H.R. et al. Pituitary volume and headache. Size Is Not Everything // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 721–725.
14. Naoko Sanno, Akira Teramoto, Yoshiyuki Osamura et al. Pathology of pituitary tumors // *Neurosurg. Clin. North Am.* — 2003. — Vol. 14. — P. 25–39.

# ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МАЛОСИМПТОМНЫХ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Н.А. ГУК

ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

**Цель работы** — оценить ранние клинические проявления и возможности ранней диагностики гормонально неактивных аденом гипофиза.

**Материалы и методы.** В 2012–2014 гг. в Институте нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины по данным магнитно-резонансной томографии выявлены 236 пациентов с аденомами гипофиза без специфических клинических проявлений заболевания (зрительных, эндокринных и неврологических расстройств).

**Результаты.** 154 (65,2 %) больных прооперированы по общеневрологическим показаниям (наличие экстракеллярного инвазивного роста опухоли или опухольная прогрессия, подтвержденная обследованиями в динамике). 63 (26,7 %) пациента находятся под наблюдением и не имеют признаков прогрессирования заболевания либо роста опухоли в течение 6–26 мес.

**Выводы.** Гормонально неактивная аденома гипофиза может не проходить определенные стадии заболевания, что ведет к поздней диагностике. Наиболее поздно диагностируют аденомы с ретроселлярным ретрохиазмальным распространением при переднем положении перекреста зрительных нервов. Значительная часть гормонально неактивных аденом гипофиза — это инциденталомы, которые не проявляют опухолевой прогрессии, поэтому тактика наблюдения оправдана на этапе микро- и эндоселлярных новообразований.

**Ключевые слова:** аденома гипофиза, гормонально неактивная аденома гипофиза, диагностика, гипопитуитарные расстройства, эндокринные нарушения, магнитно-резонансная томография.

## FEATURES OF EARLY DIAGNOSIS OF HYPOSYMPTOMATIC NON-ACTIVE PITUITARY ADENOMAS

M.O. GUK

State Institution «Institute of Neurosurgery named after A.P. Romodanov, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Objective** — to evaluate early clinical manifestations and the possibility of early diagnosis of hormonally non-active pituitary adenomas.

**Materials and methods.** In 2012–2014 years 236 patients with pituitary adenomas were found in Institute of Neurosurgery named after A.P. Romodanov based on Magnetic Resonance Imaging data, who had no specific clinical manifestations of the disease (visual, endocrine and neurological disorders).

**Results.** 154 (65.2 %) patients were operated with general oncologic indications because of the presence of extrasellar invasive tumor growth or tumor progression, surveys of confirmed dynamics. 63 (26.7 %) patients are under supervision and have no evidence of disease progression or tumor growth for 6–26 months.

**Conclusions.** Hormonally non-active pituitary adenomas may not have the usual stages of the disease, leading to late diagnosis. The adenomas with retrosellar retrochiasmal growth within the anterior optic chiasm position are diagnosed lately. A significant part of hormonally non-active pituitary adenomas are true incidentalomas that do not find out significant tumor progression. «Wait-and-see» strategy is justified for micro- and endosellar tumors.

**Key words:** pituitary adenoma, non active pituitary adenoma, diagnosis, hypopituitary disorders, endocrine disorders, magnetic-resonance tomography.