

УДК: 616.-089; 616.434-006.55

doi: 10.52888/0514-2515-2026-368-1-135-145

Нейрохирургия

Neurosurgery

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

У.Х. Рахмонов., Р.Н. Бердиев

Кафедра нейрохирургии и сочетанной травмы, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», Душанбе, Таджикистан

Диагноз «аденома гипофиза» в рамках классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы устанавливаются на основе совокупности клинических проявлений, данных нейровизуализации (прежде всего МРТ) и результатов гистологического исследования с иммуногистохимией. С 2004 года опухоли гипофиза официально отнесены к новообразованиям эндокринной системы, при этом введено разделение на аденомы и карциномы. К последним относят случаи, когда исходное новообразование гипофиза сопровождается появлением отдалённых метастазов в краниальных, спинальных или других областях. Ранее среди аденом выделяли типичные и атипичные формы: атипичная аденома диагностировалась при наличии инфильтративного роста, выраженной клеточной атипии и увеличении индекса пролиферации Ki-67 свыше 3% при отсутствии метастазирования. Однако с 2017 года международная классификация опухолей гипофиза больше не содержит понятия атипичной аденомы, что позволило упростить систему терминов и сосредоточить внимание на морфологических и клинко-радиологических характеристиках для постановки диагноза.

Ключевые слова: опухоли гипофиза, аденома гипофиза, иммуногистохимия, эндокринные нарушения, хирургическое лечение

Контактное лицо: Рахмонов Умед Хуршедович, E-mail: rahmonovumedjon.0024@icloud.com; тел.: +992500000024

Для цитирования: Рахмонов У.Х., Бердиев Р.Н. Хирургическое лечение аденом гипофиза. Журнал Здравоохранение Таджикистана. 2026;368(1):135-145. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2026-368-1-135-145>

SURGICAL TREATMENT OF PITUITARY ADENOMAS

U.Kh. Rakhmonov., R.N. Berdiev

Department of Neurosurgery and Combined Trauma, SEI Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

The diagnosis of “pituitary adenoma” within the WHO Classification of Endocrine System Tumors is established based on a combination of clinical manifestations, neuroimaging findings (primarily MRI), and histopathological examination with immunohistochemistry. Since 2004, pituitary tumors have been officially classified as endocrine neoplasms, with a distinction introduced between adenomas and carcinomas. The latter designation applies to cases in which the primary pituitary neoplasm is accompanied by distant metastases in cranial, spinal, or other sites. Previously, adenomas were subdivided into typical and atypical forms: an atypical adenoma was diagnosed in the presence of invasive growth, marked cellular atypia, and a Ki-67 proliferation index exceeding 3%, in the absence of metastasis. However, since the 2017 revision, the international classification of pituitary tumors no longer includes the concept of atypical adenoma, thereby simplifying the terminology and shifting the focus toward morphological and clinico-radiological characteristics for diagnostic purposes.

Keywords: pituitary tumors, pituitary adenoma, immunohistochemistry, endocrine disorders, surgical treatment.

Corresponding author: Rakhmonov Umed Khurshedovich, E-mail: rahmonovumedjon.0024@icloud.com, Tel.: +992500000024

For citation: Rakhmonov U.Kh., Berdiev R.N. Surgical treatment of pituitary adenomas. Journal Healthcare of Tajikistan. 2026;368(1):135-145. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2026-368-1-135-145>

МУОЛИЦАИ ҶАРРОҶИИ АДЕНОМАИ ГИПОФИЗ

У.Х. Раҳмонов., Р.Н. Бердиев

Кафедраи ҷарроҳии асаб ва осебҳои омехтаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино», Душанбе, Тоҷикистон

Ташхиси «аденомаи гипофиз», дар доираи таснифоти ТУТ, омоси системаи эндокринӣ ба шумор рафта, ба асоси маҷмуи зухуроти клиникӣ, маълумоти нейровизуализатсия (пеш аз ҳама ТМР) ва натиҷаҳои таҳқиқоти гистологӣ бо иммуногистохимиявӣ муайян карда мешавад. Омоси гипофиз аз соли 2004 расман ба номияҳои системаи эндокринӣ шомил карда шуд, зимнан фасли аденома ва карсинома низ ворид карда шуд. Ҳодисаҳои, ки номияи ибтидоии гипофизро, аз қабилӣ зухуроти решадавониҳои дур ба мавзъҳои косохонаи сар, ҳароммағз ё мавзъҳои дигар ҳамроҳӣ менамоянд, ба охири мутааллиқанд. Пештар дар байни аденомаҳои шаклҳои муқаррарӣ ва ғайрихосаро ҷудо мекарданд: аденомаи муқаррарӣ дар ҳолати мавҷуд будани афзоиши инфилтративӣ ташхис мешуд, ки дар ҳолати набудани решадавониҳо бо атипияи ҳуҷайравӣ ва шохиси афзудаи пролифератсияи Ki-67 зиёда аз 3% ташхис мегардид. Аз соли 2017 сар карда, таркиби таснифоти байналмилалӣ омоси гипофиз мафҳуми аденомаи ғайрихоса надорад, ки сода намудани системаи истилоҳотро имконпазир ва барои ташхис гузоштан ба хусусиятҳои морфологӣ ва клиникӣ-радиологӣ таваҷҷуҳ намуданро имконпазир гардонид.

Калимаҳои калидӣ: омоси гипофиз, аденомаи гипофиз, иммуногистохимиявӣ, ихтилолотӣ эндокринӣ, муолиҷаи ҷарроҳӣ.

Диагноз аденомы гипофиза в соответствии с современной классификацией опухолей эндокринной системы основывается на поэтапной оценке клинических проявлений, данных нейровизуализации и морфологического исследования с применением иммуногистохимии. Клиническая картина, характер эндокринных нарушений и результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) рассматриваются совместно, а окончательное заключение подтверждается гистологическим анализом с использованием специфических маркёров для уточнения гормонального профиля и типа опухоли [3, 7, 10]. Опухоли гипофиза отнесены к новообразованиям эндокринной системы; аденому традиционно противопоставляют карциноме, для которой принципиальным критерием служит наличие отдалённых метастазов при исходной локализации процесса в области гипофиза [17]. Ранее выделявшаяся категория «атипичных» аденом, характеризовавшихся инфильтративным ростом, ядерной атипией и повышением индекса Ki-67 более 3% при отсутствии метастазов, в последующих редакциях классификации ВОЗ была исключена, что стимулировало поиски более чётких прогностических критериев.

Оценка пролиферативной активности опухоли занимает центральное место в морфологической характеристике аденом гипофиза. Наиболее широко используется индексация экспрессии ядерного антигена Ki-67, присутствующего в делящихся клетках в фазах G1, S, G2 и M и отсутствующего в фазе G0. Увеличение индекса Ki-67 трактуется как отражение более интенсивного клеточного

обновления и потенциальной склонности к агрессивному росту и рецидивированию [4, 8].

Высокая пролиферативная активность в опухолевой ткани нередко ассоциируется с риском рецидивирования, что показано и для аденом гипофиза. В публикациях сообщаются разнородные значения маркера пролиферации: от 1% до 24%, что отражает различия в выборках и методиках оценки [26]. Эти наблюдения впервые системно описаны Weckers A. с соавт., что задало рамки для последующих исследований прогностической значимости показателя [26].

У пациентов с опухолями гипофиза, демонстрирующими инвазивный рост в структуры основания черепа, такие как кавернозные синусы, чаще отмечается увеличение экспрессии маркера Ki-67 [5, 11]. Согласно результатам исследования Thakker R.V. и соавт., если показатель Ki-67 превышает 3% у инвазивных опухолей, такой уровень экспрессии отличается высокой диагностической специфичностью (97%) и удовлетворительной чувствительностью (73%) для выявления агрессивного течения процесса [40].

Распознавание карциномы гипофиза представляет значительную сложность, поскольку морфологические характеристики часто не выявляют типичных признаков злокачественного процесса, таких как выраженная клеточная и ядерная атипия, высокий уровень митотической активности, наличие участков некроза или сосудистой инвазии. Основным критерием злокачественности признано обнаружение метастатических очагов за пределами первичной зоны: в структурах головного и спин-

ного мозга, костной ткани, лимфатических узлов, паренхиматозных органах [6, 7, 12].

Во всем мире в литературе описано примерно 170 случаев карцином гипофиза, что подчеркивает редкость этого заболевания. Метастазирование среди аденом гипофиза встречается крайне редко - такие случаи составляют лишь 0,2% от всех наблюдений [14]. Период между подтверждением диагноза карциномы гипофиза и выявлением метастазов может значительно варьировать, составляя от нескольких месяцев до 17–19 лет, что указывает на разнообразие биологического поведения этих опухолей. Случаи, когда метастазы обнаруживаются до идентификации первичного опухолевого очага, остаются исключительно редкими [15, 18].

После подтверждения диагноза карциномы с метастазами примерно у 2/3 пациентов ожидаемая продолжительность жизни не превышает одного года [16, 33]. В большинстве наблюдений карциномы гипофиза гормонально активны, преимущественно ПРЛ- или АКТГ-продуцирующие; секреция ТТГ, ЛГ, СТГ или ФСГ встречается крайне редко и обычно определяет клиническую картину.

Метастазы карциномы гипофиза преимущественно распространяются по ликворным путям, что приводит к формированию вторичных очагов в коре головного мозга, мозжечке и спинном мозге. Часто в процесс вовлекаются венозные и лимфатические сосуды, а также структуры основания черепа. За пределами центральной нервной системы метастатические поражения могут выявляться в лимфатических узлах, яичниках, костях и печени [17].

Морфологическое исследование опухолей при пролактинсекретирующих аденомах гипофиза (ПСАГ), включающее как традиционные гистологические методы, так и иммуногистохимический анализ, обеспечивает дополнительную информацию для оценки прогноза и выбора оптимальной тактики ведения пациентов. Иммуногистохимическая верификация пролактин-продуцирующих клеток, оценка индекса Ki-67 и ряда дополнительных маркеров позволяет более четко разграничить варианты опухолей с благоприятным течением и формы, характеризующиеся повышенной вероятностью рецидива или инвазивного роста, что, в свою очередь, влияет на объем хирургического вмешательства, необходимость адьювантной терапии и режим дальнейшего динамического наблюдения.

Клинические проявления пролактином

Клиническая картина ПСАГ складывается из двух взаимодополняющих компонентов. Во-первых, проявления гормональной гиперсекреции пролактина; во-вторых, масс-эффект опухоли с компрессией соседних структур основания черепа.

У женщин при пролактинсекретирующих опухолях гипофиза клиническая картина чаще всего проявляется нарушением менструального цикла, появлением галактореи и бесплодием. У мужчин основными симптомами становятся снижение полового влечения, эректильная дисфункция и также бесплодие. Дополнительно, рост опухоли и связанный с ним масс-эффект может вызывать головные боли и нарушения зрения, что зачастую становится причиной обращения за медицинской помощью.

Наиболее распространённой гормонально активной формой является пролактинсекретирующая аденома гипофиза (ПСАГ). У женщин она чаще выявляется в связи с нарушениями менструального цикла, ановуляцией, бесплодием и галактореей; у мужчин типичны снижение либидо, эректильная дисфункция, постепенное ухудшение зрения и признаки гипогонадизма, которые нередко длительно остаются без должной оценки [18, 19, 21]. Ряд исследований показал высокую частоту репродуктивных нарушений у пациенток с пролактиномами, что подчёркивает необходимость раннего гормонального скрининга [19, 21]. В отечественных и зарубежных работах подробно описан спектр проявлений гиперпролактинемии, включающий от стёртых форм до выраженных эндокринных и неврологических симптомов, ассоциированных с крупными и гигантскими опухолями. [18, 21].

В публикации Korbonits M. установлено, что все обследованные пациентки (100%) имели нарушения менструального цикла, при этом галакторея была выявлена у 75%, а бесплодие — у 24% женщин [19]. Кроме того, исследование Brennehan M. с соавт. показало, что у пациентов с микроаденомами гипофиза гипогонадизм встречался в 43% случаев, что подчеркивает важность своевременного проведения гормонального скрининга для раннего выявления эндокринных нарушений [21]. Подробные описания симптоматики гиперпролактинемии в отечественных работах, включая публикации Т.И. Липатенковой 2015 года и Е.А. Пигаровой 2017 года, подчеркивают типичность перечисленных проявлений и их диагностическую ценность для практики [13, 22].

Гипопитуитаризм при ПСАГ выявляют примерно у 10% пациентов по данным НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, преимущественно

в виде вторичного гипотиреоза и гипокортицизма [28]. Его развитие связывают с компрессией аденогипофиза, нарушением проводимости по ножке гипофиза, а также с повреждением гипоталамических структур, что приводит к снижению тропной секреции и дефициту периферических гормонов.

При крупных опухолях нередко формируется сочетанный дефицит тропных гормонов: вторичный гипотиреоз выявляют у 25% пациентов, вторичный гипокортицизм у 15%. Несахарный диабет при ПСАГ описывают казуистически редко, что объясняют отсутствием поражения задней доли гипофиза и ножки [15, 29].

Дефицит эстрогенов и андрогенов приводит к снижению минеральной плотности костей и уменьшению концентрации остеокальцина в крови, что способствует развитию остеопороза [31].

В случае микропролактином, которые часто протекают бессимптомно и характеризуются медленным ростом, обычно выбирают выжидательную тактику без немедленного вмешательства, поскольку необходимость в лечении может отсутствовать [24].

В то время как небольшие пролактинсекретирующие аденомы гипофиза нередко протекают с преобладанием эндокринных нарушений и минимальными неврологическими проявлениями, крупные и особенно гигантские ПСАГ характеризуются выраженным масс-эффектом, определяющим клиническую симптоматику. При супраселлярном росте опухоли и её распространении в область хиазмы зрительных нервов типично формируется битемпоральная гемианопсия за счёт компрессии зрительных путей. Головная боль в подобных случаях обусловлена растяжением или раздражением твёрдой мозговой оболочки, окружающей область турецкого седла, либо вовлечением диафрагмы седла. Дополнительное давление на портальную систему гипофиза, ножку гипофиза или функционально активную ткань аденогипофиза приводит к постепенному формированию гипопитуитаризма с развитием дефицита тропных гормонов. При параселлярном росте опухоли с инвазией в кавернозный синус возможно поражение черепных нервов, что проявляется такими клиническими признаками, как птоз, офтальмоплегия и диплопия, возникающими при компрессии III, IV и VI пар черепных нервов [25].

Согласно результатам, представленным Savaco В.М., у 40% из 297 пациентов с ПСАГ отмечалась инвазия опухоли в кавернозный синус, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между опу-

холевым ростом и развитием неврологических симптомов [30].

Помимо этого, эпилептические приступы при ПСАГ могут не только сопровождать основное заболевание, но и выступать одним из ранних проявлений. В исследовании Deepak D. среди 29 пациентов с макропролактиномами у 6 человек (21%) были зарегистрированы эпилептические эпизоды, что подчеркивает разнообразие клинических проявлений данной патологии [7].

Согласно данным, полученным Л.И. Астафьевой, у пациентов с макропролактиномой эпилептический синдром чаще всего проявлялся в виде вторично генерализованных приступов, встречаясь у 9,1% больных. При увеличении размеров опухоли частота эпилептических проявлений возрастала: для крупных опухолей этот показатель составлял 11,3%, а для гигантских — достигал 27,6%. Учитывая возможность скрытой эпилептиформной активности, проведение ЭЭГ рекомендуется всем пациентам с ПСАГ, независимо от наличия клинических эпилептических приступов [1].

Методы визуализации пролактином

Для визуализации ПСАГ наибольшую диагностическую ценность имеет магнитно-резонансная томография с контрастным усилением: на T1-взвешенных изображениях очаг обычно изоинтенсивен либо слегка гипоинтенсивен относительно паренхимы гипофиза и после внутривенного введения контраста демонстрирует накопление вещества. Клинические проявления не отличают ПСАГ от других аденом гипофиза, а такие МР-признаки, как выпуклый контур железы по периферии узла или отклонение стебля гипофиза, могут отсутствовать и не считаются обязательными [32].

Лабораторные исследования

У пациентов с гормонально неактивными аденомами гипофиза умеренная гиперпролактинемия нередко обусловлена так называемым «эффектом стебля». Его механизм связан не с автономной гиперсекрецией пролактина, а с механическим воздействием опухоли на портальную систему и ножку гипофиза, что препятствует нормальному поступлению дофамина из гипоталамуса к лактотрофам. Ослабление или утрата дофаминергического тормозящего влияния приводит к компенсаторному повышению продукции пролактина, создавая картину, схожую с макропролактиномой. В то же время для подобных случаев типичны относительно умеренные значения пролактина,

которые, как правило, не превышают 2000 мЕд/л [33, 40].

С учётом того, что при макроаденомах гипофиза за счёт компрессии функционально активной ткани аденогипофиза и/или его ножки нередко формируется гипопитуитаризм, гормональное обследование должно быть комплексным и включать оценку полного тропного спектра: пролактина, ТТГ, свободного Т4, СТГ, АКТГ, кортизола, ИФР-1, ЛГ и ФСГ. Дополнительно у женщин репродуктивного возраста с нарушением менструального цикла определяют уровень эстрадиола, а у мужчин — концентрацию тестостерона, что позволяет своевременно выявить сочетанные гормональные дефициты и более точно охарактеризовать эндокринный профиль опухоли [33, 40].

У пациентов с гигантскими ПСАГ уровень пролактина может достигать столь высоких значений, что приводит к насыщению аналитической системы и формированию ложно заниженных результатов иммунорадиометрического анализа. Для исключения данного феномена, известного как «hook-эффект», рекомендуется последовательное разведение плазмы с повторным измерением, что позволяет получить более точную оценку истинной концентрации гормона. Ориентировочные пороговые значения имеют практическое значение: при уровне ПРЛ свыше 3000 мЕд/л в большинстве случаев диагностируют ПСАГ, тогда как для макропролактином нередко характерны ещё более высокие показатели, превышающие 5000 мЕд/л [34,46].

Медикаментозное лечение аденом гипофиза.

Понимание молекулярных механизмов действия бромокriptина сформировалось не сразу и было окончательно уточнено лишь к началу 1980-х годов. Показано, что препарат обладает высокой аффинностью к D2-рецепторам дофамина, экспрессируемым на лактотрофных клетках гипофиза, и при их активации запускает каскад изменений, приводящих к уменьшению размеров клеток, выраженной трансформации эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, а также к снижению пролиферативной активности лактотрофов [8, 31]. В более ранних работах 1970-х годов обсуждались альтернативные объяснения наблюдаемого клинического эффекта агонистов дофамина, включая прямое антимитотическое действие и развитие ишемических изменений вплоть до инфаркта опухолевой ткани, однако эти гипотезы не получили достаточного подтверждения и в дальнейшем утра-

тили ведущую роль в интерпретации механизма действия препаратов данного класса [35].

Каберголин обладает высокой селективностью и продолжительным действием за счёт прицельной стимуляции D2-рецепторов, расположенных на лактотрофах как неизменённого аденогипофиза, так и пролактинсекретирующей опухолевой ткани [8, 36]. Оценка его эффективности базируется на нескольких ключевых показателях: достижении нормализации или существенного снижения уровня пролактина в сыворотке крови, документированном по результатам визуализационных методов уменьшении объёма опухоли, а также клиническом улучшении - регрессе симптомов гиперпролактинемии и связанных с ней нарушений.

Сравнительные данные подтверждают преимущество каберголина по частоте ремиссий. В анализе Molitch M.E. и соавт. ремиссия при лечении бромокriptином достигалась у 76% из 1022 пациентов, тогда как при терапии каберголином у 89% из 612 пациентов [12, 37].

По данным исследования Л.И. Астафьевой, в котором анализировались результаты терапии макропролактином каберголином, у большинства пациентов удалось добиться выраженного снижения или полной нормализации уровня пролактина: целевые значения были достигнуты в 76% наблюдений. Сопоставимый положительный эффект зафиксирован и в отношении объёма опухоли: по результатам нейровизуализации уменьшение размеров макропролактином отмечено у 84,6% больных. Совокупность этих данных свидетельствует о высокой эффективности каберголина как с точки зрения коррекции гормональных нарушений, так и в отношении регресса опухолевой ткани [1, 14, 41].

Тем не менее устойчивость ремиссии после отмены агонистов дофамина остается ограниченной: по данным ряда авторов, рецидив гиперпролактинемии развивается в интервале от 3 до 9 месяцев после прекращения терапии [6, 38].

Хотя действующие международные рекомендации рассматривают агонисты дофамина как терапию первой линии при ПСАГ, часть пациентов выбирает первичное хирургическое лечение. Такой выбор обычно связан с опасениями относительно возможных нежелательных эффектов длительной медикаментозной терапии и стремлением избежать продолжительного консервативного ведения.

Согласно ряду публикаций, при первичном хирургическом лечении небольших, неинвазивных ПСАГ часто достигают нормализации уровня пролактина в сыворотке и восстановления репро-

дуктивной функции. Оперативное вмешательство в этих сериях наблюдений сопровождалось минимальной частотой осложнений, что подтверждает благоприятный профиль безопасности при осторожном отборе пациентов [11, 39].

Хирургическое лечение.

Пациентам с пролактинсекретирующими аденомами показано оперативное вмешательство при устойчивости опухоли к агонистам дофамина, при развитии нежелательных явлений на фоне такой терапии, а также при отказе от длительного медикаментозного лечения [15, 40]. Результативность хирургической тактики оценивают по достижению послеоперационной ремиссии, профилю и числу осложнений, а также по частоте последующих рецидивов [43].

По наблюдениям многих авторов, отказ от предшествующей консервативной терапии агонистами дофамина повышает вероятность послеоперационной нормализации уровня пролактина [44]. В серии наблюдений, представленной Zhou Y., продемонстрированы существенные различия в исходах хирургического лечения в зависимости от предшествующей медикаментозной терапии агонистами дофамина: при выполнении первичного оперативного вмешательства без длительного предшествующего курса АгД нормализацию уровня ПРЛ удалось получить более чем у 90% пациентов, тогда как среди больных, оперированных после терапии агонистами дофамина, сопоставимый результат отмечен приблизительно в 40% случаев [45].

Размер опухоли также оказывает принципиальное влияние на вероятность биохимической ремиссии: для микропролактином в той же работе сообщается о послеоперационном снижении уровня пролактина в сыворотке до целевых значений у 98% пациентов [45]. Долгосрочная ремиссия после хирургического лечения, по данным Iacovazzo D., зафиксирована у 91% случаев, то есть у 22 из 24 пациентов [47]. Сопоставимые результаты приведены Beckers, где ремиссия после резекции микропролактином достигнута у 91,3% наблюдаемых [48].

Эти данные согласуются с многочисленными зарубежными сообщениями о сопоставимых исходах после трансфеноидальных вмешательств при микропролактиномах [46]. Согласно систематическому обзору A.M. Poma, в который были включены данные о 627 хирургических вмешательствах по поводу микропролактином, нормализация уровня пролактина в раннем послеоперационном

периоде была достигнута в 83,2% случаев (522 из 627 пациентов), что подтверждает высокую эффективность селективной хирургии данной категории аденом при адекватном отборе больных и выполнении операций в специализированных центрах [12].

Результаты хирургического лечения макропролактином, как правило, уступают по эффективности вмешательствам при микроопухолях. В серии наблюдений, представленной С.Л. Кузнецовым, нормализация уровня пролактина (ПРЛ) после оперативного вмешательства была достигнута у 22 из 34 пациентов, что эквивалентно 67% случаев. В исследовании, проведенном Brenneman M. с соавторами, стойкая ремиссия после операции отмечалась у 12 из 20 пациентов, что составляет 60% наблюдаемых. Эти данные демонстрируют, что вероятность достижения благоприятного клинического исхода после хирургии макропролактином ниже, чем при лечении микроаденом.

Данные, полученные Л.И. Астафьевой, указывают на сопоставимую результативность хирургического и медикаментозного подходов при эндоселлярных макропролактиномах: после оперативного лечения нормализация уровня пролактина отмечена у 67% пациентов (12 из 18), тогда как на фоне терапии агонистами дофамина целевые значения достигнуты у 71% обследованных (21 из 30) [1]. В то же время ретроспективный анализ Denes J. с участием 184 больных ПСАГ продемонстрировал отчетливую зависимость исходов от размеров пролактинсекретирующей аденомы: с увеличением её объёма вероятность тотальной резекции и, как следствие, стойкой нормализации уровня ПРЛ закономерно снижается.

Среди факторов, способных модифицировать прогноз хирургического лечения ПСАГ, выделяют возраст пациента: по данным Кузнецова С. Л. и соавт., у лиц молодого возраста частота достижения устойчивой нормопролактинемии после вмешательства существенно выше по сравнению с пациентами старших возрастных групп. Кроме того, локальная агрессивность опухоли существенно снижает шансы на успешное радикальное удаление: инвазия в структуры основания черепа и прорастание в кавернозный синус уменьшают вероятность полной резекции, что приводит к снижению частоты послеоперационной нормализации ПРЛ [41].

В исследовании Ma Z. Y. и соавт. продемонстрирована градуированная связь индекса Ki-67 с риском послеоперационного рецидива. Среди

83 пациентов с Ki-67<1% рецидив возник у 3 человек, то есть у 3,9%; при Ki-67=1–3% из 54 наблюдаемых рецидив зарегистрирован у 4. В группе Ki-67=3–5% (29 пациентов) рецидив отмечен у 9, что соответствует 35%, а при Ki-67>5% из 18 пациентов рецидив развился у 10, то есть у 58,3% [38]. Эти данные подтверждают, что порог Ki-67>3% ассоциирован со статистически значимым ростом вероятности рецидива ($p<0,01$), что может использоваться для стратификации прогноза и планирования наблюдения [38].

Отдельные авторы сообщают о более благоприятных исходах при кистозных пролактиномах по сравнению с солидными образованиями [11, 27].

Частота послеоперационных осложнений при хирургии аденом гипофиза в значительной степени определяется объёмом и концентрацией клинического опыта: показано, что в специализированных центрах, выполняющих свыше 25 трансфеноидальных вмешательств в год, показатели летальности остаются чрезвычайно низкими и, как правило, не превышают 0,2% [15]. Большинство исследований подтверждает, что исходы хирургического лечения существенно зависят от персонального опыта оперирующего врача, причём наилучшие результаты достигаются в тех сериях наблюдений, где все вмешательства проводил один и тот же специалист [2, 19].

С увеличением размеров ПСАГ наблюдается рост как летальности, так и частоты послеоперационных осложнений. При хирургических вмешательствах по поводу крупных и гигантских ПСАГ уровень смертности варьирует в пределах от 3,3% до 31,2% [4]. В то же время, согласно данным С.А. Догадина, при эндоскопических трансфеноидальных операциях на небольших опухолях летальность практически отсутствует и стремится к 0% [44].

В исследовании Newey P.J., выполненном в условиях специализированного центра и охватившем 138 пациенток с пролактинсекретирующими аденомами (21 с микропролактиномой и 117 с макроаденомой), нормальный уровень пролактина был зарегистрирован у 105 женщин, что соответствует 76% наблюдений [39]. В послеоперационном периоде не отмечено ни летальных исходов, ни осложнений, что свидетельствует о высокой безопасности применяемой хирургической методики. Автор подчёркивает, что техническая возможность удаления так называемой «псевдокапсулы» аденомы способствует увеличению вероятности

биохимической ремиссии и успешной нормализации ПРЛ [39].

Преходящий несахарный диабет является относительно частым осложнением после операций на гипофизе и может развиваться как при небольших, так и при крупных аденомах, не демонстрируя строгой зависимости от размеров опухоли. Напротив, стойкая, необратимая форма несахарного диабета регистрируется значительно реже — ориентировочно у 1% оперированных пациентов, преимущественно в случаях массивных и гигантских новообразований, сопровождающихся более обширным вмешательством в область гипофиза [6, 18]. Необходимость повторного («вторичного») хирургического вмешательства чаще возникает у больных, у которых на фоне терапии агонистами дофамина развились осложнения, включая кровоизлияние в опухоль или спонтанную назальную ликворею, что требует ревизии и коррекции в условиях нейрохирургического стационара [10].

В серии Л.И. Астафьевой среди 176 леченных пациентов зафиксированы 3 эпизода внутритуморного кровоизлияния на фоне терапии агонистами дофамина, при этом двум больным потребовалось оперативное вмешательство [1].

Назальная ликворея встречается редко, но несет риск менингита. Trivellin G. и соавт. проанализировали 29 публикаций за 1980–2011 годы и описали 42 случая ликвореи у пациентов с ПСАГ на фоне приема агонистов дофамина; стандартным методом коррекции служила трансфеноидальная пластика фистул с использованием авто- и алло-материалов [4].

Лучевая терапия.

Лучевая терапия, включая как фракционированное облучение, так и современные стереотаксические методики, используется относительно редко при лечении пролактинсекретирующих аденом гипофиза, поскольку в большинстве случаев медикаментозные и хирургические подходы обеспечивают достаточную эффективность. Использование лучевой терапии при аденомах гипофиза существенно ограничено потенциально тяжёлыми отдалёнными осложнениями, среди которых наибольшее значение имеют развитие гипопитуитаризма, повышение риска цереброваскулярных событий, индукция вторичных новообразований головного мозга и повреждение зрительного аппарата. В связи с этим как фракционированное облучение, так и стереотаксические радиохирургические методики, как правило, рассматриваются в качестве резервных вариантов лечения. Их при-

меняют при рецидиве заболевания после неполной или неэффективной операции, при сохранении активной опухолевой ткани на фоне адекватной медикаментозной терапии, а также у пациентов с резистентными опухолями, которым вследствие выраженной сопутствующей патологии или высокого анестезиолого-хирургического риска проведение повторного хирургического вмешательства не представляется возможным.

В отдельных случаях применение данных методов может быть оправдано как часть комплексного лечения злокачественных аденокарцином гипофиза. Кроме того, эти подходы рассматриваются как возможный вариант терапии при пролактиномах, устойчивых к лечению высокими дозами агонистов дофамина и не поддающихся контролю даже после нескольких хирургических вмешательств. Таким образом, лучевая терапия и радиохирurgia используются преимущественно при резистентных и агрессивных формах опухолей, когда стандартные методы оказываются неэффективными.

В публикациях отмечается, что у пациентов, ранее перенёвших операцию или получавших лечение агонистами дофамина, использование фракционированной стереотаксической радиотерапии (ФСР) либо гамма-ножа (стереотаксическая радиохирurgia, СРХ) позволяет эффективно контролировать рецидивирующий рост опухоли. Для ФСР сообщается о достижении контроля роста опухоли до 95%, однако этот метод сопровождается значительным риском развития гипопитуитаризма (50–100%) и повреждения зрительного нерва (1–3%), причём данные по этим осложнениям воспроизводимы в различных сериях наблюдений. При сравнении с СРХ, частота гипопитуитаризма после радиохирurgии оказывается ниже - от 0% до 36%, хотя вероятность зрительных нарушений при использовании гамма-ножа может быть несколько выше.

В публикациях отмечают широкий диапазон биохимических исходов после стереотаксической радиохирurgии у пациентов с ПСАГ, резистентных или непереносимых к АгД. Нормализация уровня ПРЛ варьировала от 13% до 83%, что отражает различия в отборе больных, дозиметрии и критериях оценки. В одном исследовании зарегистрирована стопроцентная рентгенологическая ремиссия, тогда как биохимическая ремиссия по ПРЛ - при уровнях менее 13 нг/мл у женщин и менее 27 нг/мл у мужчин - достигнута у 64% пациентов.

Стереотаксическую радиохирurgia применяют как резервный метод у пациентов с аденомами гипофиза при неэффективности операции и медикаментозной терапии, в том числе для контроля дальнейшего роста опухоли. Фракционированную стереотаксическую радиотерапию целесообразно рассматривать при крупных образованиях (>3,5 см) или при расположении опухоли в непосредственной близости от хиазмы зрительных нервов (<5 мм), где требуется поэтапное дозовое облучение для снижения риска осложнений.

Современные аспекты и взгляды хирургического лечения аденом гипофиза.

При анализе выбора лечебной тактики важно учитывать не только различия в эффективности и доступности методик для различных социальных групп, но и оценивать финансовую нагрузку, связанную с применением конкретных способов терапии. Согласно данным, опубликованным Jethwa P.R. с соавторами, было выявлено, что для молодых пациентов хирургическое вмешательство, выполненное квалифицированным специалистом с использованием микроскопической или эндоскопической техники, оказывается более целесообразным с экономической точки зрения по сравнению с длительным консервативным лечением, если предполагаемая продолжительность приема агонистов дофамина (АгД) превышает 10 лет. Следует подчеркнуть, что среди хирургических подходов эндоскопическая трансфеноидальная операция отличается большей финансовой выгодой по сравнению с микроскопическим методом, что обусловлено как меньшими затратами на саму процедуру, так и потенциально более коротким периодом восстановления пациента. Таким образом, при выборе стратегии терапии необходимо учитывать не только клинические показания, но и долгосрочные экономические аспекты для различных категорий пациентов.

В исследовании, проведённом Астафьевой Л.И., анализ расходов на хирургическое и медикаментозное лечение показал близкие экономические показатели для обоих подходов. За последние три десятилетия агонисты дофамина заняли ведущие позиции в терапии пролактинсекретирующих аденом гипофиза (ПСАГ). Тем не менее, существуют определённые категории пациентов, для которых хирургическое вмешательство может быть не менее эффективным, чем длительное медикаментозное лечение. В частности, у больных с микропролактиномами и ограниченными по размеру эндоселлярными образованиями операция

способна обеспечить устойчивую ремиссию при минимальном риске осложнений, особенно при проведении последующего динамического наблюдения. Таким образом, хирургический метод рассматривается как полноценная альтернатива фармакотерапии для данной группы пациентов, что подтверждается результатами экономического анализа.

Пациенты, у которых отмечается либо отсутствие эффекта, либо непереносимость терапии агонистами дофамина (АгД), а также те, у кого на фоне такого лечения развиваются осложнения, такие как назальная ликворея или кровоизлияние в опухоль, часто рассматриваются как кандидаты для хирургического вмешательства. Благодаря современным достижениям в эндоскопических технологиях и высокой квалификации специалистов, работающих в крупных нейрохирургических центрах, трансфеноидальные операции могут выполняться с высокой эффективностью. Это позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания у большинства пациентов, при этом частота послеоперационных осложнений остаётся минимальной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза Астафьева Л.И. 2012
Astafieva L.I. Clinical and morphological features and results of drug and surgical methods of treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenomas Astafieva L.I. 2012. (In Russ.)
2. Hernandez-Ramirez, L.C. Familiar pituitary adenomas. Pituitary disorders: Diagnosis and Management L.C. Hernandez-Ramirez. John Wiley Son. 2013.
3. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза. Ожирение и метаболизм. 2013;2:10. DOI 10.14341/2071-8713-4817
Dalantaeva, N.S., Dedov I.I. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. Obesity and Metabolism. 2013;2:10. DOI 10.14341/2071-8713-4817. (In Russ.)
4. Trivellin G. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101. The New England journal of medicine. 2014;371:2363–2374.
5. Daly A.F. Gigantism, acromegaly, and GPR101. The New England journal of medicine. 2015.
6. Хекюки Р. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? .Endocr. Relat. Cancer. 2012;19(6):3340.
7. Кузнецов С.Л. Клинические исследования. Значение гена раннего реагирования c-fos и продуктов его экспрессии в нейронах при различных действиях. ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрав соцразвития России. М.: Биомедицина. 2013.
8. Kuznetsov S. L. Clinical studies. The importance of the early response gene c-fos and its expression products in neurons during various actions. State budgetary educational institution of higher education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Moscow: Biomeditsina. 2013. (In Russ.)
9. Beckers A. X-LAG: How did they grow so tall?. Ann. Endocrinol. 2017;78(2):131–136.
10. Daly A.F. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. Endocr. Relat. Cancer. 2016;23(3):161–170.
11. Naves L.A. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. 2016;51(2):236–244.
12. Apellaniz-Ruiz M. Mesenchymal Hamartoma of the Liver and DICER1 Syn-75 drome. N. Engl. J. Med. 2019;380(19):1834–1842.
13. Poma A.M. DICER1 somatic mutations strongly impair miRNA processing even in benign thyroid lesions. 2019;10 (19):1785–1797. DOI 10.18632.
14. Пигарова Е.А. Регистр пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Национальный опрос возможности диагностики и лечения акромегалии в различных регионах Российской Федерации. Рабочая группа регистра ОГГО. Бородин. 2017.
Pigarova E. A. Registry of patients with tumors of the hypothalamic-pituitary region. National survey of the diagnostic and treatment capabilities of acromegaly in various regions of the Russian Federation. Working Group of the OGGO registry. Borodich: 2017. (In Russ.)
15. Zhou Y. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. J. Mol. Endocrinol. – 2012;48: R45–R53.
16. Мамедова Е.О. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов Проблемы эндокринологии. 2014;4:53.
Mamedova E.O. Pituitary adenomas in the context of hereditary syndromes Problems of Endocrinology. 2014;4:53. (In Russ.)
17. Орлова Е.М. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий. Проблемы эндокринологии. 2012;3.
Orlova E.M. Carney complex – a syndrome of multiple endocrine neoplasias. Problems of Endocrinology. 2012;3. (In Russ.)
18. Маказан Н.В. Роль молекулярно-генетических методов исследования в диагностике синдрома МакКьюна-Олбрайта. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):360–368.
Makazan N. V. The role of molecular genetic research methods in the diagnosis of McCune-

- Albright syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):360–368. (In Russ.)
18. Dwight T. Familial SDHA Mutation Associated With Pituitary Adenoma and Pheochromocytoma/Paraganglioma. *JCEM*. 2013;98:1103–1108.
 19. Korbonts M. AIP-related familial isolated pituitary adenomas. *Gene Reviews*. 2012 June 21.
 20. Robertson J.C. DICER1 syndrome: DICER1 mutations in rare cancers. *Cancers*. 2018;10(5):143.
 21. Brenneman M. Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in DICER1 syndrome: A unique variant of the two-hit tumor suppression model. *F1000 Research*. 2015;214.
 22. Липатенкова А.К. Иммуногистохимические и рентгенологические особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):4–9.
 23. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014;386(1-2):2–15.
 24. Forlino A. PRKACB and Carney complex. *N. Engl. J. Med*. 2014;370(11):1065–1067.
 25. Foulkes W. D. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*. 2014;14(10):662–672.
 26. Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the Pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrine Reviews*. 2013;34(2):239–277.
 27. Trivellin G. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N. Engl. J. Med*. 2014;371(25):2363–2374.
 28. Пронин В.С. Современная стратегия диагностики и лечения соматотропином. Васильева. 2013. Pronin V.S. Modern strategy for diagnosis and treatment with somatotropin. Vasilieva. 2013. (In Russ.)
 29. Новикова Е.И. Секвенирование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии. М.: Российский Научный Центр Рентгенодиагностики. 2016. Novikova E.I. Next-generation sequencing (NGS): application for molecular genetic research in oncology. Moscow: Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology. 2016. (In Russ.)
 30. Cavaco B.M. Identification of de novo germline pathogenic variants in the HRPT2 gene in two apparently sporadic cases with challenging parathyroid tumor diagnoses. *Endocr. Pathol*. 2011;22:44–52. (In Russ.)
 31. Мамедова Е.О. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. Остеопороз и остеопатии. 2018;21(2):23–29. Mamedova E.O. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. Osteoporosis and osteopathy. 2018;21(2):23–29. (In Russ.)
 32. Menara M. SDHD Immunohistochemistry: A New Tool to Validate SDHx Mutations in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Endocrinol. Metab*. 2015;100(2):287–291. DOI 10.1210/jc.2014-1870. 80
 33. Denes J. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma – results from a large patient cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015;100(3):531–541.
 34. Wang C. microRNA expression profile and differentially-expressed genes in prolactinomas following bromocriptine treatment. *Oncology Reports*. 2012;27:1312–1320.
 35. Reincke M. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing’s disease. *Nature Reviews Genetics*. 2015;31–38.
 36. Perez-Rivas L.G. The gene of the ubiquitin-specific protease 8 is frequently mutated in adenomas causing Cushing’s disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015.
 37. Ma Z.Y. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing’s disease. *Cell Research*. 2015;25:306–316.
 38. Newey P.J. Whole-exome sequencing studies of nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98:796–800.
 39. Thakker R.V. Clinical Practice Guidelines for MEN1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):2990–3011.
 40. Thakker R.V. Clinical Practice Guidelines for MEN1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):2990–3011.
 41. Vargas-Poussou R. Familial hypocalcemic hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: similarities and differences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):2185–2195.
 42. Iacobone M. Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks. Arch. Surg*. 2015;400(8):867–886.
 43. Догадин С.А. Лечение акромегалии октреотидом длительного действия: эффективный контроль активности заболевания и уменьшение объема опухоли. *Клиническая эндокринология*. 2012;4. Dogadin S.A. Treatment of acromegaly with long-acting octreotide: effective control of disease activity and tumor volume reduction. *Clinical Endocrinology*. 2012; 4. (In Russ.)
 44. Zhou Y. Genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma. *Mol. Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):16–33.
 45. Rostomyan L. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr. Relat. Cancer*. 2015;22:745–757.

46. Iacovazzo D. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. *Acta Neuropathol. Commun.* 2016;4:56.
47. Beckers A. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015;22(353):67.
48. Caimari F. Risk category system to identify pituitary adenoma patients with AIP mutations. *J. Med. Genet.* 2018;55(254):60.

Информация об авторах

Рахмонов Умед Хуршедович – соискатель кафедры нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ “Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино”, Душанбе, Таджикистан

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0196-5134>

E-mail: ahmonovumedjon.0024@icloud.com

Бердиев Рустам Намозович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии и сочетанной травмы ГОУ “Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино”, Душанбе, Таджикистан

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4804-1931>

E-mail: rnamozzoda@mail.ru

Information about the authors

Rakhmonov Umed Khurshedovich – applicant of the Department of Neurosurgery and Combined Trauma of the State Educational Institution “Tajik State Medical University named after Avicenna”, Dushanbe, Tajikistan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0196-5134>

E-mail: ahmonovumedjon.0024@icloud.com

Berdiev Rustam Namozovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurosurgery and Combined Trauma, State Educational Institution “Tajik State Medical University named after Avicenna”, Dushanbe, Tajikistan

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4804-1931>

E-mail: rnamozzoda@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получил

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

ВКЛАД АВТОРОВ

У.Х. Рахмонов – сбор материала, статистическая обработка данных, подготовка текста.

Р.Н. Бердиев - разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование, общая ответственность.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

U.Kh. Rakhmonov – data collection, statistical data processing, writing the article

R.N. Berdiev - concept and design, analysis and interpretation, critical revision of the article, overall responsibility.

Поступила в редакцию / Received: 10.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 06.02.2026