

Общественная организация
«Российская ассоциация эндокринологов»

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ИНЦИДЕНТАЛОМЫ ГИПОФИЗА:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Москва
2014

1. Методология.

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронной базе данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии суровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Уровни доказательности и классы рекомендации.

Уровень	Источник доказательств	
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные мета-анализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов.	
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты не презентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».	
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.	
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.	
Класс	Описание	Расшифровка

А	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией.
В	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений.
С	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.
Д	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой.	Не рекомендовано.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из неё рекомендаций.

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

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценке обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Составители настоящих рекомендаций :

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Григорьев А.Ю., Кадышев Б.А, Астафьева Л.И, Шишкина Л.В., Воронцов А.В., Липатенкова А.К., Воротникова С.Ю.

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (I, II, III, IV) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

Инциденталомы относятся к наиболее часто встречающимся образованиям гипоталамо-гипофизарной области. Диагностика, тактика ведения, показания к хирургическому вмешательству при инциденталоме гипофиза являются актуальной проблемой для широкого круга специалистов. Манифестация заболевания как правило происходит на поздних стадиях, когда на первый план выходят «масс»-эффекты опухолевой ткани – зрительные и неврологические нарушения, гипопитуитаризм, интенсивные головные боли, часто приводящие к социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов. Проблема диагностики инциденталом связана с отсутствием специфической клинической симптоматики и надежных биохимических маркеров заболевания. Современные лабораторные методы не позволяют на диагностическом этапе определить патологическую гормональную секрецию, склонность к инвазивно-инфильтративному росту, признаки «агрессивности», что значительно осложняет выбор оптимальной тактики и оценку отдаленных результатов лечения. Учитывая актуальность проблемы создана Рабочая группа для разработки Федеральных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Рабочая группа придерживалась подхода, рекомендованного международными экспертами по разработке и практической реализации клинических руководств на основе системы классификации рекомендаций, разработок и оценок (GRADE). Опыт международных и отечественных экспертов стал основой для создания федеральных клинических рекомендаций по инциденталоме гипофиза, в которых собрана имеющаяся информация по данной проблеме.

Введение

Инциденталоме гипофиза - объемное образование, случайно выявленное при МРТ или КТ, не сопровождающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции. Наиболее частыми причинами проведения КТ/МРТ головного мозга являются головная боль, различная неврологическая симптоматика, черепно-мозговые травмы. Исходя из определения, диагностический поиск не обусловлен специфическими нарушениями, такими как признаки гормональной гиперсекреции, а также сужением полей зрения и гипопитуитаризмом различной степени выраженности, в основе которых лежит масс-эффект опухолевой ткани (4-9). В разных исследованиях имеются противоречия в определении понятия инциденталомы. Одни исследователи включают в него только те образования, которые соответствуют радиологическим критериям аденомы гипофиза, исключая кисты (4, 5), другие учитывают любые поражения области «турецкого седла». По размеру инциденталомы принято разделять на микроинциденталомы (менее 1 см) в диаметре и макроинциденталомы (более 1 см в диаметре). Инциденталомы могут иметь признаки солидной, кистозной или геморрагической структуры, или сочетание указанных характеристик (4,5,9).

Эпидемиология инциденталом гипофиза

Сведения о частоте инциденталом гипофиза основываются на данных аутопсий, а также КТ/МРТ исследований, проводимых по поводу другого заболевания.

По результатам аутопсий среди лиц без указаний на эндокринную патологию встречаемость аденом гипофиза без клинических признаков эндокринных нарушений варьирует от 1,5 до 31% (3,12- 42,51). Средняя частота выявления аденом составляет 10,7 %. Количество выявляемых аденом распределено поровну между мужчинами и женщинами, нет достоверных различий в разных возрастных группах (диапазон: 16-86 лет). По данным аутопсии практически все аденомы (за исключением 7 случаев) были менее 1 см в диаметре. По результатам иммуногистохимического анализа материала в 39,5% случаев отмечалось положительное окрашивание на пролактин, в 13,8% - на АКТГ, в 7,2% - на гонадотропины и альфа-субъединиц, в 1,8 – на СТГ, в 0,6 % - на ТТГ, в 3,0 % отмечалась плюригормональная иммуноэкспрессия (30).

Среди пациентов старше 18 лет, которым проводилось КТ/МРТ головного мозга по различным причинам, не связанным с патологией гипофиза, микроинциденталомы обнаружены в 4-20% случаев на КТ и в 10-38% - на МРТ (20). Макроинциденталомы встречались в 0,2% (21) и в 0,16% соответственно (22). Согласно сводным результатам других работ, посвященных изучению инциденталом, макроинциденталомы выявлялись до 45% случаев (4-9, 23-26, 51). Подобное несоответствие может быть обусловлено разными выборками групп пациентов, различными показаниями к проведению КТ/МРТ-исследований.

При выполнении хирургического вмешательства по поводу образований в области турецкого седла, в 91% случаев было выявлено наличие аденомы и в 9% - образование негипофизарного происхождения, чаще краниофарингиомы или кисты кармана Ратке (10). В группе из 29 пациентов с инциденталомами, подвергшихся хирургическому лечению, 23 имели аденому гипофиза, 4 - кисту кармана Ратке, 2 - краниофарингиому (6, 7, 9). При исследовании 20 из этих аденом, 50% являлись гормонально неактивными, 20% - плюригормональными, 15% представляли гонадотропиному, 10% - соматотропиному (6, 7, 9).

К настоящему времени достоверные данные о распространенности инциденталом среди детей отсутствуют.

1.0 Диагностика

1.1. Проведение лабораторного обследования для диагностики синдрома гормональной гиперсекреции рекомендуется всем пациентам с гипофизарной инциденталомой, несмотря на отсутствие клинической симптоматики

(уровень доказательности 1, класс рекомендаций В)

Проведение гормональных анализов у пациентов с инциденталомами гипофиза необходимо для выявления признаков гипопитуитаризма или синдромов гормональной гиперсекреции. В течение длительного времени избыточная продукция гормонов аденогипофиза может протекать субклинически и не вызывать специфической симптоматики. Для диагностики гормональной гиперсекреции рекомендуется определение уровня пролактина, ИРФ-1, ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона/ или кортизол в суточной моче.

Для исключения гиперпролактинемии пациентам с инциденталомами рекомендуется определение уровня общего пролактина. В одном из исследований гиперпролактинемия выявлена при первичном обследовании у 5 из 42 пациентов, по данным других источников среди 22 человек ни у одного не наблюдался повышенный уровень пролактина (8, 9). В других публикациях указывалось на выявление пролактиномы у 7 из 46 пациентов с инциденталомами (в группе присутствовали как микро-, так и макропролактиномы (7). В случае макроинциденталом, пролактин был повышен в 2 из 16 случаев (9). Необходимо различать гиперпролактинемия вследствие продукции пролактина опухолью и

гиперпролактинемию при компрессии ножки гипофиза (вторичная гиперпролактинемия), особенно в случае супраселлярного роста. Для вторичной гиперпролактинемии характерно повышение уровня пролактина не более чем 3000 мЕд/л. Пациентам с макроинциденталомами более 3 см в диаметре желательно повторное измерение пролактина в разведенной сыворотке 1:100 для исключения ложноотрицательных результатов вследствие «hook» эффекта. «Hook»-эффект – это артефакт в методике определения уровня пролактина, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях. [74]

Для оценки соматотропной функции в качестве скрининга рекомендуется определение уровня ИРФ-1, а в случае его повышения показано исследование уровня СТГ в рамках глюкозотолерантного теста. По данным одного из проспективных исследований у 1 из 11 пациентов с макроинциденталомами выявлено асимптоматическое повышение уровня соматотропного гормона и ИФР-1 (8), а у 2 из 13 прооперированных больных инциденталомы имели положительную иммуногистохимическую реакцию на СТГ (7).

Пациентам с инциденталомами не рекомендуется рутинное измерение уровня АКТГ. Наиболее чувствительными тестами являются ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, определение свободного кортизола в суточной моче, кортизол в вечерней слюне (54, 55, 56). Повышение уровня кортизола в вечерней слюне при диагностике синдрома Кушинга обладает специфичностью и чувствительностью более чем 93% (56). Положительная экспрессия АКТГ встречается в 1- 37% случаев макроинциденталом гипофиза. Существуют данные о том, что субклинический синдром Кушинга, обусловленный инциденталомой надпочечника, связан со значительным увеличением распространенности сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний (57). Имеется ли подобная связь и коморбидность при инциденталомах гипофиза остается неясным. Некоторые авторы считают, что «немые» кортикотропиномы обладают более агрессивным ростом и худшим прогнозом в отношении рецидива заболевания после оперативного лечения (60,61). Однако в других исследованиях подобных результатов получено не было (62,63).

У пациентов с подозрением на синдром множественных эндокринных неоплазий I типа и отягощенной наследственностью (наличие у членов семьи первичного гиперпаратиреоза, аденом гипофиза, образований желудочно-кишечного тракта) необходимо проведение дополнительного лабораторно-инструментального обследования.

Рекомендации

1.2 Проведение лабораторного обследования для диагностики гипопитуитаризма рекомендуется пациентам с микроинциденталомой гипофиза более 6 мм в диаметре и макроинциденталомами, несмотря на отсутствие клинической симптоматики (уровень доказательности 1, класс рекомендаций B)

Как правило, микроинциденталомы не сопровождаются снижением функциональной активности гипофиза, и можно сделать заключение о зависимости риска развития гипофизарной недостаточности от размера образования. Этот критерий может быть использован при решении вопроса о необходимости диагностики гипопитуитаризма. Целесообразен поиск дефицита гормонов у пациентов с микроинциденталомами более 6 мм в диаметре и макроинциденталомами, рутинный поиск при микроинциденталомах меньших размеров при отсутствии клинической симптоматики не обязателен, так как риск развития гипопитуитаризма среди таких пациентов остается низким (4, 8, 9).

Необходимость диагностики гипопитуитаризма основывается на результатах небольших исследований, по данным которых гипопитуитаризм был диагностирован у 7% и 19% пациентов с микро- и макроинциденталомами (из 66 и 46 обследованных соответственно). Гипогонадотропный гипогонадизм (не связанный с гиперпролактинемией) был выявлен у 30% больных (4, 7, 8), вторичный гипокортицизм - у 18% (7, 8), вторичный гипотиреоз - у 28% (7, 8) недостаточность гормона роста - у 8% (4).

Существуют различные методики диагностики гипопитуитаризма. В качестве скрининга рекомендуется исследование уровней св.Т4, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ИФР-1 и тестостерона у мужчин. Свидетельствовать о гипопитуитаризме могут низкие уровни гонадотропинов у мужчин, за исключением пациентов с исходным первичным гипогонадизмом, когда отмечается также низкий уровень тестостерона, и у женщин в постменопаузе. Центральная генез гипотиреоза подтверждается нормальным или низким уровнем ТТГ при сниженном свободном Т4. Оценка гонадотропной функции у женщин в пременопаузе возможна с помощью анамнестических данных и гинекологического осмотра. При выявлении гипопитуитаризма при первичном скрининге, необходимо дальнейшее проведение стимуляционных проб.

Рекомендации

1.3 Пациентам с впервые выявленной инциденталомой гипофиза (в случае, если инциденталома диагностирована только на основании КТ) рекомендуется проведение МРТ с целью более тщательной оценки размеров характера роста инциденталомы (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

МРТ является методом выбора для оценки инциденталом, поскольку позволяет получить многоплоскостные высококонтрастные изображения гипофиза и окружающих турецкое седло структур. Обычно инциденталомы гипофиза нечетко визуализируются на КТ и выглядят как гиподенсные образования. Скорость и интенсивность контрастирования может быть различной. КТ больше подходит для оценки состояния костных структур и кальцификации (62).

Рекомендации

1.4 Исследование полей зрения рекомендуется всем пациентам с инциденталомой гипофиза, располагающейся по данным магнитно-резонансной томографии вблизи зрительных нервов или хиазмы (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

Базовое исследование полей зрения рекомендуется для всех пациентов с инциденталомами гипофиза, располагающимися вблизи зрительных нервов и хиазмы или компримирующих их, даже при отсутствии клинической симптоматики. По результатам одного из проспективных исследований из 11 пациентов с макроинциденталомами у 1 отмечались расстройства полей зрения, у 2 – компрессия хиазмы зрительных нервов (8). В другом исследовании у 88 пациентов (94,6%) диагностированы нарушения полей зрения, при этом типичные изменения – битемпоральная гемианопсия выявлялась у 69 (74,2%) больных. Тяжелые дефекты полей зрения с поражением трех и более квадрантов отмечались у 25,8% больных. Выявлена положительная корреляция между тяжестью нарушения полей зрения и размером инциденталом (64).

2.0 Динамическое наблюдение пациентов с инциденталомой гипофиза

2.1 В отсутствие показаний для оперативного вмешательства пациентам с инциденталомой гипофиза рекомендуется длительное динамическое наблюдение (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)

Тактика ведения пациентов с инциденталомами гипофиза может заключаться как в динамическом наблюдении, так и в проведении нейрохирургической операции (59). Динамическое наблюдение возможно в том случае, когда объективно оценена безопасность и приемлемость избранной тактики. К сожалению, данные о преимуществах и недостатках

консервативного ведения пациентов с бессимптомными инциденталомы в литературе малочисленны.

2.1.1 В случае макроинциденталомы гипофиза повторное проведение МРТ рекомендуется через 6 месяцев, при микроинциденталоме - через 12 месяцев
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций С)

При отсутствии признаков роста опухоли повторное МРТ рекомендуется 1 раз в год в случае макроинциденталомы и 1 раз в 2-3 года при микроинциденталоме в течение последующих 3 лет, в дальнейшем с постепенным уменьшением кратности исследований
(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)

Динамическое проведение МРТ показано пациентам с макроинциденталомы, так как возможен быстрый темп роста образования и развитие масс-эффектов опухоли. Согласно результатам исследований, посвященных естественному течению заболевания и динамическому наблюдению пациентов с инциденталомы гипофиза (353 обследованных), увеличение макроинциденталомы отмечалось в 24%, уменьшение размера опухоли – в 12,7%, отсутствие изменений по данным МРТ - 63,2 %, период наблюдения составил от 2 до 8 лет. У 8% выявлено нарушение полей зрения, обусловленное ростом опухоли. Апоплексия гипофиза 2% случаев (4–9, 23–26). У всех пациентов отмечалось прогрессирование гипопитуитаризма, у одного из исследуемых диагностировано необратимое нарушение зрительной функции (5). При результатах мета-анализа выявлено, что среди 472 пациентов рост макроинциденталомы в течение первого года зарегистрирован в 8,2% случаев (3). При большем сроке наблюдения (более 8 лет), увеличение размеров макроинциденталомы может наблюдаться более чем в 50 % случаев (69).

Среди пациентов с микроинциденталомы, наблюдаемых в течение 12 месяцев от момента постановки диагноза, увеличение размера опухоли отмечалось в 1,7% (3), при сроке наблюдения от 2,3 до 7 лет - в 10,6% (у 17 из 160 обследуемых) (5-9, 23-25). Ни у одного из пациентов с микроинциденталомы не регистрировалось нарушения полей зрения, являющееся показанием к хирургическому вмешательству (4,8,9,22,65-69).

Таким образом, проведение повторной МРТ в течение года показано всем пациентам с инциденталомы в виду возможного роста опухоли. В случае макроинциденталомы гипофиза оптимальный срок для проведения повторной МРТ составляет 6 месяцев, при микроинциденталоме - 12 месяцев. При дальнейшем наблюдении в течение 3 лет МРТ по поводу макроинциденталомы проводится 1 раз в год, по поводу микроинциденталомы – 1 раз в 2-3 года. В дальнейшем при отсутствии динамики допускается постепенное снижение частоты обследования.

2.1.2 Через 6 месяцев после первичного обследования пациентов с макроинциденталомы рекомендуется исключение гипопитуитаризма. Как правило, возникновение гипопитуитаризма обусловлено ростом инциденталомы
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций С)

При отсутствии отрицательной динамики по данным МРТ и клинического обследования в течение длительного периода повторная диагностика гипопитуитаризма не рекомендуется

(уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)

Динамическое наблюдение пациентов с макроинциденталомы рекомендуется в связи с высоким риском развития гипопитуитаризма. По данным мета-анализа ряда исследований, посвященных пациентам с инциденталомы гипофиза, эндокринные нарушения возникают у 2,4% больных в течение первого года наблюдения (3). Достоверно не известно, как часто гипопитуитаризм развивается в условиях отсутствия роста опухоли. Однако очевидно, что быстрый рост может повысить риск гипофизарной недостаточности. В отличие от пациентов с

макроинциденталомы, пациенты с микроинциденталомы не нуждаются в частой динамической оценке функций гипофиза вследствие низкой частоты развития гипопитуитаризма. По результатам нескольких проспективных исследований отмечалось, что при длительном наблюдении пациентов с микроинциденталомы ни у одного не наблюдалось развитие гипопитуитаризма(4-9).

2.1.2 Исследование полей зрения рекомендуется при инциденталомы, граничащих со зрительными нервами или хиазмой, или компримирующих их по данным МРТ
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций A)

При отсутствии данных за компрессию хиазмы проведение офтальмологического исследования не является строго обязательным
(уровень доказательности 2, класс рекомендаций D)

Рекомендации

2.2 В случае роста инциденталомы по данным МРТ и/или появления клинической симптоматики рекомендуется направить пациентов на обследование в специализированный стационар
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций C)

3.0 Показания к хирургическому вмешательству.

Рекомендации

3.1 Проведение хирургического лечения пациентов с инциденталомы показано при
(уровень доказательности 1, класс рекомендаций C):

- нарушении полей зрения, обусловленном компрессией хиазмы и зрительных трактов,
- близком расположении образования к хиазме и зрительным нервам по МРТ,
- расстройствах зрения, таких как офтальмоплегия или неврологических нарушениях вследствие патологической компрессии,
- апоплексии гипофиза с расстройствами зрения,
- нарушении ликворооттока, гидроцефалии и внутричерепной гипертензии, обусловленным внедрением опухоли в III желудочек,
- ликвореи, обусловленной одновременным разрушением образованием диафрагмы и дна турецкого седла,
- наличии патологической гиперсекреции, за исключением пролактином (согласно рекомендациям Общества эндокринологов и Общества по изучению болезней гипоталамо-гипофизарной системы по конкретным нозологиям).

Решение о проведении оперативного вмешательства пациентам с инциденталомой гипофиза должно приниматься индивидуально. Наличие офтальмологических или неврологических нарушений, вызванных компрессией зрительного нерва опухолью или хиазмы является абсолютным показанием для оперативного вмешательства. Несмотря на то, что успех операции на инциденталомы, располагающихся близко к хиазме, но не дающих клинической симптоматики, не гарантирован, в случае роста образования существует высокая вероятность развития зрительных расстройств в дальнейшем, что также является основанием для оперативного лечения (50,59,63). Важным критерием считается возраст пациента. Как правило, пожилые пациенты имеют более длительный анамнез заболевания, и, соответственно, период времени, в течение которого инциденталомы не увеличивается. Кроме того, у пожилых пациентов значительно выше риск, обусловленный самой операцией. Таким

образом, оперативное лечение скорее рекомендовано молодым пациентам, чем пациентам старшей возрастной группы.

Учитывая функциональные изменения гипофиза во время беременности, хирургическое лечение показано пациенткам с макроинциденталомами, планирующим беременность (73).

Сложные случаи по возможности должны разбираться на консилиумах специалистов разных направлений.

Пациентам с апоплексией и зрительными нарушениями также рекомендуется хирургическое лечение. По данным ретроспективного исследования 30 пациентов с апоплексией существенной разницы в развитии гипопитуитаризма в группе оперированных и неоперированных больных не было (37). Таким образом, пациенты с апоплексией гипофиза без нарушения зрительных функций могут оставаться под наблюдением, однако необходим динамический контроль с проведением МРТ/КТ и гормональных тестов.

Необходимо отметить, что успех операций по поводу инциденталом гипофиза, во многом зависит от профессионализма, опыта хирурга и операционной бригады (38, 39).

Рекомендации

3.2 Хирургическое лечение может быть рекомендовано при (уровень доказательности 1, класс рекомендаций C):

- клинически значимом росте инциденталомы,
- нарушении функции гипофиза
- наличии инциденталомы, граничащей со зрительным перекрестом при планировании беременности.
- интенсивных головных болях.

В литературе не представлено достоверных данных, свидетельствующих в пользу или против проведения хирургического лечения при росте инциденталомы. Оперативное вмешательство показано при инциденталомах, рост которых определяется по данным МРТ и сопровождается развитием клинической симптоматики: зрительные и неврологические нарушения, гипопитуитаризм (63). Как правило, выявленная отрицательная динамика размеров инциденталомы сохраняется при динамическом наблюдении, таким образом наиболее эффективной тактикой остается нейрохирургическая операция (50). Для определения показаний к оперативному лечению при увеличении размеров образования прежде всего должно учитываться направление роста. Увеличение на 5 мм интраселлярной инциденталомы размером 10 мм по клинической значимости не будет соответствовать такому же росту инциденталомы, располагающейся на расстоянии 3 мм от зрительного перекреста.

Пациентам с прогностически неблагоприятным ростом инциденталомы (супраселлярное распространение опухоли в течение 1-2 лет) рекомендуется оперативное лечение с целью предупреждения зрительных нарушений вследствие компрессии хиазмы. При принятии решения в пользу хирургической тактики учитываются индивидуальные особенности пациента, возраст, операционный риск.

Вопрос о проведении хирургического лечения в случае развития гипопитуитаризма остается спорным. Несмотря на результаты исследований, демонстрирующих улучшение функции гипофиза после оперативного лечения (40, 41), развитие гипопитуитаризма не может рассматриваться в качестве абсолютного показания к оперативному вмешательству. Проведение адекватной заместительной терапии не зависит от выбранной тактики ведения.

Хирургическое лечение целесообразно при планировании беременности в случае инциденталом, граничащих со зрительным перекрестом или хиазмой. Размер гипофиза во время беременности увеличивается в среднем на 120% за счет гипертрофии лактотрофов, что значительно увеличивает рисков зрительных нарушений вплоть до потери зрения.

Оперативное лечение на этапе планирования позволяет снизить риски зрительных нарушений во время беременности (70).

В некоторых случаях оперативное лечение приводит к уменьшению головных болей, поэтому постоянные головные боли, трудно купируемые приемом анальгетиков, также можно рассматривать как относительное показание к операции, хотя достаточной доказательной базы по этому вопросу не представлено.

4.0 Медикаментозная терапия инциденталом гипофиза

Анализ литературы показал, что несмотря на наличие теоретической основы для использования медикаментозной терапии инциденталом – присутствие активных рецепторов в опухолевой ткани, лекарственные препараты не нашли широкого применения. У пациентов с инциденталомом и сопутствующим умеренным повышением уровня пролактина, гиперпролактинемия может быть скорректирована назначением агонистов дофамина (58). В отличие от пролактинома, указанные препараты не предназначены для уменьшения размеров инциденталомы, которые редко подвергаются обратному развитию. Критерием эффективности медикаментозной терапии считается уменьшение размеров опухолевой ткани более чем на 25-30% (63). В ряде работ рассматривалась возможность назначения агонистов дофамина пациентам с инциденталомом гипофиза с целью уменьшения размера образования. На фоне приема агонистов дофамина – каберголина или бромокриптин, уменьшение объемов образования наблюдалось в течение 1 года наблюдалось в 10-21,2 % случаев (42-44). Противоречивые результаты могут быть обусловлены применением различных препаратов и доз агонистов дофамина, а также наличием или отсутствием дофаминовых рецепторов в ткани опухоли.

Изучалась возможность применения аналогов соматостатина в лечении инциденталом гипофиза, учитывая что рецепторы соматостатина присутствуют во многих инциденталомгах гипофиза (преимущественно 2 типа). При назначении препарата в течение 1 года уменьшение размеров наблюдалось в 5-25%, увеличение в 12%, стабилизация в 83% (45-48). Предпринимались попытки назначения комбинированной терапии агонистами дофамина и аналогами соматостатина. При применении сочетанной терапии октреотидом и каберголином у 60% пациентов наблюдалось уменьшение размеров опухоли на 10%. В другом исследовании, в которое было включено 10 пациентов, перенесших нейрохирургическое лечение без положительного эффекта, использовались пролонгированные формы октреотида и каберголин по 0,5 мг через день в течение 6 месяцев. Отмечалось значимое уменьшение размеров образования (более 30%), сопровождавшееся улучшением зрительной функции (72).

Эксперты рабочей группы убеждены, что оказание медицинской помощи согласно Федеральным клиническим рекомендациям может существенно повысить ее эффективность. Однако данные рекомендации требуют персонализированного подхода - тщательной оценки индивидуальных особенностей пациента, результатов лабораторно-инструментального обследования, на основании чего лечащий врач самостоятельно должен выработать оптимальную тактику ведения пациента.

Список использованной литературы:

1. AtkinsD, BestD, BrissPA, EcclesM, Falck-YtterY, FlottorpS, GuyattGH, HarbourRT, HaughMC, HenryD, HillsS, JaeschkeR, LengG, LiberatiA, MagriniN, MasonJ, MiddletonP, MrukowiczJ, O'ConnellD, OxmanAD, PhillipsB, SchünemannHJ, EdejerTT, VaronenH, VistGE, WilliamsJrJW, ZazaS 2004 Gradingqualityofevidenceandstrengthofrecommendations. *BMJ* 328:1490
2. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM 2008 a case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin endocrinol Metab* 93:666–673
3. Fernandez-BalsellsMMM, BarwiseA, Gallegos-OrozcoJ, PaulA, LaneM, CarpioI, Perestelo-PerezLI, PoncedeLeonLovatonP, Erwin, P, CareyJ, MontoriVM 2010 Thenaturalhistoryofpituitaryincidentalomas: asystematicreviewandmeta-analysis. *J Clin endocrinol Metab* (in press)
4. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA 1999 incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone- secreting adenomas—results of a prospective study. *Clin endocrinol (Oxf)* 51:109–113
5. AritaK, TominagaA, SugiyamaK, EguchiK, IidaK, SumidaM, MigitaK, KurisuK 2006 naturalcourseofincidentallyfoundnonfunctioningpituitaryadenoma, withspecialreferencetopituitaryapoplexyduringfollow-upexamination. *J neurosurg* 104:884–891
6. SannoN, OyamaK, TaharaS, TeramotoA, KatoY 2003 asurveyofpituitaryincidentalomainJapan. *eurJendocrinol* 149:123–127
7. FainsteinDayP, GuitelmanM, ArteseR, FiszledjerL, ChervinA, VitaleNM, StalldeckerG, DeMiguelV, Cornaló D, AlfieriA, SusanaM, GilM 2004 Retrospectivemulticentricstudyofpituitaryincidentalomas. *Pituitary* 7:145–148
8. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W 1990 The ‘incidentaloma’ of the pituitary gland. is neuro- surgery required? *JaMa* 263:2772–2776
9. Donovan LE, Corenblum B 1995 The natural history of the pituitary incidentaloma. *arch intern Med* 155:181–183
10. Freda PU, Post KD 1999 differential diagnosis of sellar masses. *endocrinol Metab Clin north am* 28:81–117, vi
11. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopatho- logical relationships. *neurosurg Focus* 28:e4
12. Kanter AS, Sansur CA, Jane Jr JA, Laws Jr ER 2006 Rathke’s cleft cysts. *Front Horm Res* 34:127–157
13. BlackPM, HsuDW, KlibanskiA, KlimanB, JamesonJL, RidgwayEC, Hedley-WhyteET, ZervasNT 1987 Hormoneproductioninclinicallynonfunctioningpituitaryadenomas. *J neurosurg* 66:244–250
14. EsiriMM, AdamsCB, BurkeC, UnderdownR 1983 Pituitaryadenomas: immunohistologyandultrastructuralanalysisof 118 tumors. *actaneuropathol* 62:1–14
15. Al-Shraim M, Asa SL 2006 The 2004 World Health Organi- zation classification of pituitary tumors: what is new? *acta neuropathol* 111:1–7
16. Molitch ME 2008 nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *endocrinol Metab Clin north am* 37:151–171, xi
17. Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB 1984 size, shape, and appearance of the normal female pituitary gland. *aJR am J Roentgenol* 143:377–381
18. Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH 1982 Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. *Radiology* 144:109–113
19. PeysterRG, AdlerLP, ViscarelloRR, HooverED, SkarzynskiJ 1986 CToftenormalpituitarygland. *neuro- radiology* 28:161–165

20. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH 1994 Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *ann intern Med* 120:817–820
21. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC 1997 incidental pituitary macroadenoma: a population- based study. *amJ Med sci* 314:287–291
22. Yue NC, Longstreth Jr WT, Elster AD, Jungreis CA, O’Leary DH, Poirier VC 1997 Clinically serious abnormali- ties found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health study. *Radiology* 202:41–46
23. Igarashi T, Saeki N, Yamaura A 1999 long-term magnetic resonance imaging follow-up of asymptomatic sellar tumors— their natural history and surgical indications. *neuro Med Chir (Tokyo)* 39:592–598; discussion 598–599
24. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, Wass JA 2007 What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin endocrinol (Oxf)* 67:938–943
25. DekkersOM, HammerS, deKeizerRJ, RoelfsemaF, SchuttePJ, SmitJW, RomijnJA, PereiraAM 2007 Thenaturalcourseofnonfunctioningpituitarymacroadenomas. *eurJendocrinol* 156:217–224
26. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Uemura K 1998 Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors (“pituitary incidentalomas”). *neurosurgery* 43:1344–1348; discussion 1348–1350, an endocrine Society clinical Practice Guideline
27. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A 2006 High prevalence of pituitary adenomas: a crosssectional study in the province of liege, Belgium. *J Clin endocrinol Metab* 91:4769–4775
28. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, uK). *Clin endocrinol (Oxf)* 72:377–382
29. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T 2010 incidence of pituitary adenomas in northern Finland in 1992–2007. *J Clin endocrinol Metab* 95:4268–4275
30. Buurman H, Saeger W 2006 subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clin- ical data. *eur J endocrinol* 154:753–758
31. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahl- busch R, Fideleff H, Hadani M, Kelly P, Kleinberg D, Laws E, Marek J, Scanlon M, Sobrinho LG, Wass JA, Giustina A 2006 Guidelines of the Pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin endocrinol (Oxf)* 65:265–273
32. Angeli A, Terzolo M 2002 adrenal incidentaloma—a modern disease with old complications. *J Clin endocrinol Metab* 87:4869–4871
33. NiemanLK, BillerBM, FindlingJW, Newell-PriceJ, SavageMO, StewartPM, MontoriVM 2008 ThediagnosisofCushing’s syndrome: anendocrinesocietyClinicalPracticeGuideline. *J Clin endocrinol Metab* 93:1526–1540
34. KaravitakiN, AnsorgeO, WassJA 2007 silentcortico- trophadenomas. *arqBrasendocrinolMetabol* 51:1314–1318
35. YuenKC, CookDM, SahasranamP, PatelP, GhodsDE, ShahinianHK, FriedmanTC 2008 PrevalenceofGHandotheranteriorpituitaryhormonedeficienciesinadultswithnonsecretingpituitarymicroadenomasandnormalserumiGF-1 levels. *Clin endocrinol (Oxf)* 69:292–298
36. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Stephens PA 2006 evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society Clinical Practice Guideline. *J Clin endocrinol Metab* 91:1621–1634
37. Gruber A, Clayton J, Kumar S, Robertson I, Howlett TA, Mansell P 2006 Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients—is surgical intervention always necessary? *Br J neurosurg* 20:379–385
38. Barker 2nd FG, Klibanski A, Swearingen B 2003 Transs- phenoidal surgery for pituitary tumors in the united states, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and

- surgeon volume. *J Clin endocrinol Metab* 88:4709–4719
39. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM 1999 Outcome of surgery for acromegaly—the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM* 92:741–745 \
 40. Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR 1994 immediate recovery of pituitary function after trans-phenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin endocrinol Metab* 79:348–354
 41. Arafah BM 1986 Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin endocrinol Metab* 62: 1173–1179
 42. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, Veshchev I, Shen-kerman G, Reider-Groswasser II, Segev Y, Ouaknine G, Stern N 2005 Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin endocrinol (Oxf)* 63:39–44
 43. Lohmann T, Trantakis C, Biesold M, Prothmann S, Guenzel S, Schober R, Paschke R 2001 Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary* 4:173–178
 44. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, DiSomma C, Cappabianca P, Colao A, Annunziato L, Lombardi G 2004 Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin endocrinol Metab* 89:1674–1683
 45. Shomali ME, Katznelson L 2002 Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary* 5:89–98
 46. Merola B, Colao A, Ferone D, Selleri A, DiSarno A, Marzullo P, Biondi B, Spaziante R, Rossi E, Lombardi G 1993 Effects of a chronic treatment with octreotide in patients with functionless pituitary adenomas. *Horm Res* 40:149–155
 47. de Bruin TW, Kwekkeboom DJ, Van't Verlaat JW, Reubi JC, Krenning EP, Lamberts SW, Croughs RJ 1992 Clinically nonfunctioning pituitary adenoma and octreotide response to long-term high-dose treatment, and studies in vitro. *J Clin endocrinol Metab* 75:1310–1317
 48. Colao A, DiSomma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S 2008 Medical therapy for clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *endocr Relat Cancer* 15:905–915
 49. Molitch ME 1995 Clinical review 65. evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin endocrinol Metab* 80:3–6
 50. Вакс В. В., Кадашев С. Ю., Касумова С. Ю. Отдаленные результаты послеоперационного лечения при «неактивных» аденомах гипофиза // Проблемы эндокринологии. 2001, № 1, с. 16–19.
 51. Вакс В.В. Клинически «неактивные» опухоли гипофиза: клинико-морфологические особенности, диагностики, лечения // Мат. Рос. науч.-практ. конф. «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы» / Под ред. акад. И.И. Дедова.— М., 2001. — С. 37–45.
 52. Krikorian A & Aron D. Evaluation and management of pituitary incidentalomas – revisiting an acquaintance. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 2006; 2: 138–145.
 53. Chanson P & Young J. Pituitary incidentalomas. *The Endocrinologist* 2003; 13: 124–135.
 54. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 5593–5602.
 55. Findling JW & Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 3746–3753.
 56. Carroll T, Raff H & Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism* 2008; 4: 344–350.

57. Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma— a modern disease with old complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4869–71.
58. Вакс В.В., Дедов И.И. Возможности медикаментозной терапии опухолей гипофиза. // Вопросы нейрохирургии. – 2005 № 2 С. 30-37.
59. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. – Тверь, 2007. : ООО «Триада Х», 2007. — 368
60. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, et al. Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery* 2000;47:723–9.
61. Bradley KJ, Wass JA, Turner HE. Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol* 2003;58:59–64.
62. Doerfler A & Richter G. Lesions within and around the pituitary. Much more than adenomas. *Clinical Neuroradiology* 2008; 18(1): 5–18.
63. Дедов И.И. Вакс В.В., Клиническая нейроэндокринология, Москва 2011, с 170-204
64. RaviThomas, KashinathaShenoy, MandalamSSeshadri, JayaprakashMuliyil, AmithaRao, PadmaPaulDepartmentofOphthalmology, LVPrasadEyeInstitute, LVPrasadMarg, BanjaraHills, Hyderabad-500 034, India. *Indian Journal of Ophthalmology (Impact Factor: 1.02). 07/2002; 50(2):127-30.*
65. Vernooij MW, Ikram A, Tanghe HL et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 1821–1828.
66. Chacko AG & Chandy MJ. Incidental pituitary macroadenomas. *British Journal of Neurosurgery* 1992; 6: 233–236.
67. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T et al. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ('pituitary incidentalomas'). *Neurosurgery* 1998; 43: 1344–1348.
68. Igarashi T, Saeki N & Yamaura A. Long-term magnetic resonance imaging follow-up of asymptomatic sellar tumors. Their natural history and surgical indications. *Neurologia Medico-Chirurgica* 1999; 39: 592–599.
69. Dekkers OM, Pereira AM & Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 3717–3726.
70. Esen F, Demirci A, Sari A, Resit Gumele H. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998;39:64–69.
71. Вакс В.В., Дедов И.И. Возможности медикаментозной терапии опухолей гипофиза. // Вопросы нейрохирургии. – 2005 № 2 С. 30-37.
72. Colao A, Filippella M, Di Somma C, Manzi S, Rota F, Pivonello R, Gaccione M, De Rosa M & Lombardi G 2003 Somatostatin analogs in treatment of non-growth hormone- secreting pituitary adenomas. *Endocrine* 20 279–283.
73. Bronstein MD1, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy, *Nat. Rev Endocrinol.* 2011 May;7(5):301-10.
74. Fleseriu M, Gassner M, Yedinak C et al. Normal hypothalamic-pituitary-adrenal axis by highdose cosyntropin testing in patients with abnormal response to low-dose cosyntropin stimulation: a retrospective review. *Endocrine Practice* 2010 Jan–Feb; 16(1): 64–70.
75. Van den Bergh AC, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: Beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:863-9. †
76. Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2004;55:100-6; discussion 106-7. †
77. Lange M., Oeckler R., Muller O. Treatment of non-functioning adenoma remnants – radiotherapy or observation? *J.Endocrinol.Invest.*-1991.-Vol.14, Suppl.1.-P.46

78. Sheehan JP1, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, Lee JY, Kano H, Park KJ, Niranjana A, Kondziolka D, Barnett GH, Rush S, Golfinos JG, Lunsford LD. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2013 Aug;119(2):446-56.
79. Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;45:157-63.