**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**Державна установа «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА А.П.РОМОДАНОВА»**

**ГУК МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

**УДК:616.432-006.55-036-005.1-07.089**

**АДЕНОМИ ГІПОФІЗА З ІНСУЛЬТОПОДІБНИМ ПЕРЕБІГОМ: ДІАГНОСТИКА ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ**

14.01.05 – нейрохірургія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України»

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор, академік АМН України **Зозуля Юрій Панасович**, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України», директор.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Смоланка Володимир Іванович**, Ужгородський національний університет Міністерства освіти і науки України, завідувач кафедри нервових хвороб та психіатрії із курсом нейрохірургії та фтизіатрії;

доктор медичних наук **Яковенко Леонід Миколайович**, ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України», провідний науковий співробітник.

Захист відбудеться «06» травня 2008 р. о 1200 годині на засіданні cпеціалізованої вченої ради Д 26.557.01 при Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 32, конференц-зал)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 32)

Автореферат розісланий «\_\_\_» 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої

ради, к.мед.н, ст.н.с. С.Г. Дунаєвська

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** У діагностиці та лікуванні аденом гіпофіза останнім часом досягнуто значного поступу. Нажаль, діагностика нетипових випадків перебігу аденом гіпофіза, насамперед, гіпофізарної апоплексії, все ще залишається ускладненою, що призводить до значного запізнення надання хірургічної допомоги. Гіпофізарна апоплексія як гостре порушення кровообігу при аденомі гіпофіза (“внутрішньопухлинна гіпофізарна апоплексія”, “внутрішньоаденоматозна апоплексія”, ”геморагічні аденоми гіпофіза” тощо) за даними різних авторів сягає 20- 25 % (Вайншенкер Ю.К., 2001; Кадашев Б.А., 2007). Зважаючи на те, що самі аденоми гіпофіза складають близько 10 % новоутворень центральної нервової системи, а пухлини ЦНС становить 2-5 % від загальної кількості онкологічних хворих (Зозуля Ю.П., 1999), частку апоплексій навіть в загальній структурі онкопатології слід вважати відчутною. На сучасному етапі розвитку медицини в світі, зокрема нейровізуалізуючих досліджень (КТ, МРТ, МР-АГ), вдається точно визначити розміри пухлини, їх локалізацію, характер росту і співвідношення з оточуючими структурами мозку, провести диференціацію між різними типами пухлин. (Шкарубо А.Н., 2007) Проте, питання діагностики при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом в Україні далеке від свого вирішення. Гострий період проявів аденоми гіпофіза з інсультоподібним перебігом з розвитком окорухових і зорових порушень на тлі значної загальномозкової симптоматики зумовлює високу частоту первинного хибного діагнозу інсульту або ж менінгоенцефаліту. При цьому зовсім не враховують ознак гіпопітуітаризму або вторинної адреналової недостатності, що призводить до значного погіршення якості лікування цих хворих. Враховуючи, що аденоми гіпофіза з інсультоподібним перебігом у більшості випадків потребують термінових патогенетично обґрунтованих лікувальних заходів, включно з хірургічним лікуванням, то саме помилки в діагностиці призводять до втрати або глибокої інвалідизації хворих. Таким чином, питання діагностики та лікування аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом на сьогодні слід вважати недостатньо вивченим, що й зумовило вибір напрямку дисертаційного дослідження, а саме на основі аналізу великого клінічного матеріалу ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМН України» дослідити чинники та механізми розвитку інсультоподібного перебігу при аденомах гіпофіза, особливості клініки та гормональних порушень, визначити загальні підходи до діагностики та лікування таких хворих.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана згідно з науковими темами інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України за № держреєстрації 0104U000412 – «Визначити особливості діагностики і комбінованого лікування хворих на гормонозалежні та гормоноактивні пухлини головного мозку»(2004-2006 рр.).

**Метою роботи** є покращення діагностики та хірургічного лікування аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом.

**Задачі дослідження**:

1) встановити можливі причини, провокуючі чинники та механізми розвитку інсультоподібного перебігу аденом гіпофіза;

2) визначити особливості неврологічної симптоматики при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом;

3) встановити фактори, які впливають на форми клінічного розвитку захворювання при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом;

4) визначити особливості гормональних порушень при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом;

5) встановити діагностичний алгоритм при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом на підставі аналізу можливостей та інформативності сучасних інструментальних методів обстеження хворих;

6) визначити особливості екстраселярного поширення аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом на основі даних інструментальних методів обстеження та інтраопераційних знахідок залежно від форм перебігу захворювання;

7) вивчити особливості диференційної діагностики при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом;

8) встановити особливості хірургічного лікування при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом;

9) визначити чинники, які впливають на результати хірургічного лікування хворих з інсультоподібним перебігом аденом гіпофіза. Встановити оптимальні строки проведення оперативних втручань на підставі аналізу найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування.

**Об’єкт дослідження**: аденоми гіпофіза з інсультоподібним перебігом.

**Предмет дослідження:** діагностика та хірургічне лікування аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом.

**Методи дослідження:**

В роботі використано: клінічні обстеження хворих (включаючи неврологічне, нейроофтальмологічне та отоневрологічне дослідження); комплексні інструментальні обстеження з використанням сучасних діагностичних методів (рентгенографія черепу, КТ, МРТ, МР-АГ, селективна та каротидна АГ); лабораторні методи, включно з радіоімунними дослідженнями гормонів сироватки крові; статистичні методи.

**Наукова новизна** **одержаних результатів.** Визначені дві основні клінічні форми інсультоподібного перебігу аденом гіпофіза (гостра, підгостра) на основі систематизації та детального ретроспективного аналізу клінічного матеріалу аденом гіпофіза за останні 10 років. Автором встановлено залежність форм розвитку інсультоподібного перебігу аденом гіпофіза від ступеня внутрішньопухлинних геморагічних змін, напрямків екстраселярного поширення цих пухлин, їхньої інвазивності на основі співставлення інтраопераційних морфологічних знахідок з клінічною маніфестацією захворювання. В результаті проведених досліджень виявлено особливості поширення аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом у порівнянні з аденомами гіпофіза типового перебігу. На підставі клініко-інструментального співставлення досліджуваної та контрольної груп хворих встановлено вищу частоту гормональної недостатності як важливу особливість інсультоподібного перебігу аденом гіпофіза. Вивчено динаміку розвитку гіпопітуітаризму при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом та особливості його корекції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та обґрунтовано діагностичний алгоритм для аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом, доведено необхідність раннього розпізнавання даної патології. Визначена лікувальна тактика при недостатності гормонів гіпофіза та покази до замісної гормонотерапії при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом. Клінічно обґрунтовані оптимальні строки хірургічних втручань при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом. Доведена необхідність ургентної хірургічної допомоги для деяких варіантів розвитку захворювання при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом. Розроблений діагностичний алгоритм при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом впроваджено в практику у відділенні позамозкових пухлин №1 ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Особисто проведено патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури. Спільно з науковим керівником академіком АМН України Зозулею Ю.П. сформульовано ціль і завдання дослідження, обговорені результати і висновки. Самостійно проведені клінічні дослідження й аналіз результатів проведених хірургічних втручань.

Дисертант особисто виконав аналіз і статистичну обробку результатів дослідження, написав всі розділи дисертації, зробив оформлення ілюстративного матеріалу.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були представлені на ІІІ з‘їзді нейрохірургів України (Алушта, 2003 рік) та на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, 2003 рік).

Апробація дисертації відбулася на засіданні Вченої Ради ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України» спільно з кафедрами нейрохірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, членами Української асоціації нейрохірургів (5.10.2007), протокол засідання № 17.

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи опубліковані у 4 статтях у вітчизняних фахових виданнях, визначених ВАК України та 4 тезах доповідей на з‘їздах та конференціях.

**Об’єм і структура дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, підсумків, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг дисертації становить 140 сторінок, робота ілюстрована 20 таблицями та 19 рисунками, разом із списком джерел та додатками складає 175 сторінок. Список використаних літературних джерел містить 228 найменувань, з них кирилицею 48, латиницею -180.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Дисертаційна робота виконана в ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П.Ромоданова АМН України». Робота базується на вивченні 92 спостережень хворих з аденомами гіпофіза з інсультоподібним перебігом, які були оперовані у 1996 - 2006 рр. Дані спостереження є вибіркою з майже 2 тис. випадків аденом гіпофіза у хворих, які перебували на лікуванні в Інституті в зазначений проміжок часу. Середній вік хворих досліджуваної групи – 43,7 роки. Найстаршою була жінка 64 років, наймолодшим - чоловік 19 років. Різниці між загальною кількістю чоловіків та жінок практично не було. Середній вік в обох статевих групах також не відрізнявся. Контрольну групу склали 30 хворих, оперованих з приводу аденом гіпофіза в 2005-2006 рр. в інституті нейрохірургії. Це хворі з класичним, поступово-прогредієнтним перебігом захворювання, всі випадки верифіковані гістологічно. До групи включені порівну (по 15 хворих ) жінки та чоловіки, віком від 20 до 67 років, середній вік склав 40,6 роки.

Всім хворим проведене повне клініко-інструментальне обстеження, яке включало детальне вивчення анамнезу захворювання, неврологічне, нейроофтальмологічне (в динаміці), отоневрологічне обстеження, застосовувались сучасні інструментальні нейровізуалізуючі методи обстеження, загальноклінічні, біохімічні та серологічні лабораторні дослідження. В 45 % випадків хворі були переведенні з інших лікувальних установ України різного профілю, в тому числі, неврологічних та нейрохірургічних стаціонарів, після проведеного первинного обстеження та консервативного лікування. При вивченні цих випадків враховувались дані представленої медичної документації (деталізація анамнезу), а також дані раніше проведених лабораторних та інструментальних досліджень. Особлива увага приділялась аналізу анамнестичних даних, динаміці зорових розладів, особливостям неврологічних та ендокринних порушень.

Краніографічні обстеження проводили всім пацієнтам. Комп’ютерна та магнітно-резонансна томографії виконані практично всім хворим. Обмеженням могла була лише велика вага хворого (більше 130 кг у 2 випадках). Комп’ютерно-томографічні дослідження проведені на апараті «Соматом» (фірми «Siemens»), який встановлений в Інституті нейрохірургії, а також на спіральних комп’ютерних томографах Somatom фірми Siemens в центрі променевої діагностики АМН України. На вищезгаданих як аксіальних, так і спіральних томографах виконувались також і уточнюючі контрастні дослідження з внутрішньовенним підсиленням препаратами тріомбраст та ультравіст (15 досліджень), контрольні післяопераційні обстеження. При обстеженнях на спіральних томографах при проведенні диференційної діагностики зі злоякісними пухлинами виконано 3D-комп’ютерну реконструкцію кісток основи черепу в 3 випадках. Магнітно-резонансні обстеження виконувались на апараті Образ-1 напруженістю магнітного поля 0,2 Тс, що установлений в Інституті нейрохірургії, а також на апаратах виробництва фірми Siemens з напруженістю поля 1,5 Тс в центрі променевої діагностики АМН України. З 2006 р. деякі обстеження виконані на сучасному магнітно-резонансному томографі (Siemens) відділу нейровізуалізуючих досліджень інституту нейрохірургії. На вказаних МР-томографах виконано ще 9 контрастних досліджень з препаратом “магневіст”(гадолініум), 13 МР-ангіографій, проводились МР-динамічні та контрольні обстеження.

Дані про інструментальні дослідження, що були виконані хворим приведені в табл. 1.

*Таблиця 1.*

**Обсяг застосування основних інструментальних методик дослідження у хворих з інсультоподібним перебігом аденом гіпофіза**

|  |  |
| --- | --- |
| Метод дослідження | Кількість хворих |
|  | Абсолютна кількість | ( %) |
| Рентгенографія турецького сідла | 92 | 100% |
| Комп’ютерна томографія аксіальна (АКТ) | 90 | 98% |
| Спіральна КТ (СКТ) | 8 | 9% |
| АКТ та СКТ з контрастом | 15 | 16% |
| Магнітно-резонансна томографія (МРТ) | 92 | 100% |
| МРТ з контрастом | 9 | 9,8% |
| МР- ангіографія | 13 | 14% |
| Селективна ангіографія | 12 | 13% |

В якості допоміжних застосовувались методи ультразвукової діагностики, а саме доплерогафія судин головного мозку, у 8 хворих. Двом хворим проведено радіоізотопне дослідження з туморотропним Тс-99 (ОФЕКТ) при велетенських пухлинах.

Усім хворим проведено визначення рівнів тропних гіпофізарних гормонів: соматотропіну (СТГ), пролактину (ПРЛ), тиреотропіну(ТТГ), кортикотропіну (АКТГ); а також (за показами у 44 пацієнтів ) гормонів щитоподібної залози та кортизолу в сироватці крові радіоімунним методом. Визначали базальний рівень (БР) цих гормонів (забір крові проводили зранку, натщесерце) переважно на базі радіоізотопної лабораторії інституту. Дослідження АКТГ та контрольні дослідження деяких гормонів на етапі післяопераційного спостереження хворих проводились в інших лабораторіях м.Києва (“Діла”,”МТМ”).

За клінічним перебігом захворювання наші хворі були розділені на дві групи. Групу з гострим перебігом захворювання склали 52 хворих (57 %), групу з підгострим перебігом – 40 хворих (43 %). Головним критерієм розподілу хворих в підгрупах була бурхливість розвитку клінічної симптоматики, причому в групі з гострим перебігом загальномозкова симптоматика домінувала над вогнищевою, а в групі з підгострим перебігом була менш вираженою, порушень свідомості не було. Особливостей вікового складу всієї досліджуваної групи аденом гіпофіза не було, середній вік хворих склав 43,6 років, що відповідає середньому віку хворих у контрольній групі – 40,6 років. Статевий розподіл та середній вік в підгрупах не мав статистично достовірних особливостей.

Всі 92 пацієнта були оперовані. За хірургічним доступом у 91 хворого (99 %) операції виконано транссфеноїдальним доступом, лише у 1 – транскраніальним (одностороннім субфронтальним), 1 %. 84 (91,3 %) хворих раніше не оперувались, аденоми гіпофіза у них виявлені вперше. У 8 (8,7 %) хворих операції на аденомі гіпофіза були повторними (інсультоподібний перебіг при продовженому рості пухлини), при цьому у трьох з них первинні операції були також з приводу аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом, а у 5 - на первинних операціях не було виявлено ознак порушення кровообігу в пухлині.

Операції проводились у різні строки від початку захворювання, що було пов’язано переважно із затримкою надходження хворого до спеціалізованого стаціонару, тривалим лікуванням в нехірургічних стаціонарах з хибними діагнозами, тривалим обстеженням тощо. Таким чином, орієнтуючись на гострий епізод початку захворювання, розподіл 92 операцій за строками їх проведення був такий:

* на першому тижні – 19, (20,7 % спостережень), з них лише 2 протягом перших 24 годин захворювання;
* на першому місяці захворювання – 41 операція (44,6 %);
* після місяця від гострого епізоду – 32 операції (34,7 %).

Найближчі результати хірургічного лікування оцінювались за такими основними критеріями як регрес загальномозкової симптоматики, регрес зорових та окорухових порушень, відновлення нормальної ендокринної функції та необхідність замісної гормональної терапії. Віддалені результати хірургічного лікування були оцінені у всіх хворих. Середній катамнез склав 4,3 роки.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У 56,5 + 5,2 % хворих провокуючим фактором було підвищення артеріального тиску в стресових ситуаціях (нервово-емоційне та фізичне перенапруження), що є статистично достовірним, порівняно із групою контролю – р<0,05. Певна статистична тенденція присутня і щодо таких провокуючих факторів, як оперативні втручання на щитоподібній залозі, внутрішніх органах (3,3+1,9%) та променева терапія (2,2+1,5%), що, безперечно, можна розглядати як стресові фактори. У 4 хворих (4,4+2,1%) порушення кровообігу в аденомі відбулися на фоні терапії великими дозами бромкриптину, що має велике значення для спостереження та консервативного лікування аденом гіпофіза.

Основні клінічні симптоми аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом представлені в табл.2.

*Таблиця 2*

**Частота основних клініко-неврологічних проявів аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом та їхній розподіл по клінічних підгрупах**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптоми | Кількість випадків у підгрупі з гострим перебігом захворювання, n=52 | Кількість випадків y підгрупі з підгострим перебігом захворювання, n=40 | Всьо-го ви-пад-ків | Частота сим-птому у %(M + m) |
| Абс. | % | Абс. | % |
| Порушення свідомості: | 23 | 44,2+6,9 | 0 | 0 | 23 | 25,0+4,5  |
|  -Приглушення | 15 | 28,9+6,3 | 0 | 0 | 15 | 16,3+3,9 |
|  -Сопор  | 6 | 11,5+4,4 | 0 | 0 | 6 | 6,5+2,6 |
|  -Кома | 2 | 3,8+2,7 | 0 | 0 | 2 | 2,1+1,5 |
| Інтенсивний головний біль | 52 | 100 | 38 | 95,0+3,4 | 90 | 97,8+1,5 |
| Нудота, блювання | 50 | 96,2+2,7 | 14 | 35,0+7,5 | 64 | 69,6+4,8 |
| Менінгеальний с-м | 12 | 23,1+5,8 | 1 | 2,5+2,5 | 13 | 14,1+3,6 |
| Окорухові розлади | 15 | 28,8+6,3 | 18 | 45,0+7,9 | 33 | 35,9+5,0 |
| Раптова поява або посилення зорових порушень, що вже існували | 48 | 92,3+3,4 | 19 | 47,5+7,9 | 67 | 72,8+4,6 |
| Порушення полів зору | 43 | 82,7+5,2 | 11 | 27,5+7,1 | 54 | 58,6+5,1 |
| Гіпертермія та інші діенцефальні розлади | 5 | 9,6+4,1 | 1 | 2,5+2,5 | 6 | 6,5+2,6 |
| Судоми | 2 | 3,8+2,7 | 0 | 0 | 2 | 2,2+1,5 |
| Ознаки гормональної недостатності (слабкість, блідість та сухість шкіри, лабільність артеріального тиску зі схильністю до гіпотонії, тощо) | 27 | 51,9+6,9 | 14 | 35,0+7,5 | 41 | 44,6+5,2 |

Порушення полів зору спостерігались не у всіх хворих з порушеною гостротою зору ( 54 спостереження, 58,6+5,2 % ), що має певну відмінність від типового перебігу аденом, де частота порушень гостроти зору та порушень полів практично співпадають. Основною особливістю вогнищевої симптоматики при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом є висока частота окорухових розладів (35,9+5,0%), які виникали стрімко, протягом доби, а, інколи, і одночасно із інсультоподібним дебютом захворювання. Найчастіше зустрічалась одностороння тотальна офтальмоплегія або одностороннє ураження ІІІ пари черепно-мозкових нервів.

В наших спостереженнях кількість клінічно гормонально активних та неактивних аденом була приблизно однаковою (49 та 51% відповідно). Порівняння з контрольною групою, де частка гормонально неактивних пухлин склала 35 % має статистичну тенденцію. Серед гормонально активних пухлин в нашій групі 34 (36,9 %) були пролактинсекретуючими, 5 (5,4 %) – СТГ-продукуючими, ще 5 (5,4 %) мали змішану гормональну активність СТГ та пролактину. Симптоматика хвороби Кушинга у поєднанні з гіперпролактинемією спостерігалась у 1 хворої. Різниця в частоті пролактином в порівнянні із контрольною групою виявилась недостовірною, хоча відсутність випадків класичної хвороби Іценка-Кушинга та дещо менша кількість випадків акромегалії являє собою виразну статистичну тенденцію.

Ознаки гіпопітуітаризму, або ж недостатності тропних гормонів гіпофіза, спостерігались у 41 хворого ( 44,6+5,2% ). Вони спостерігались в групі з гострим перебігом у 27 хворих та з підгострим перебігом у 14 хворих. Висока частота гіпопітуітарних порушень у порівнянні з контрольною групою є статистично достовірною ( р<0,05 ) і є характерною ознакою клінічного перебігу аденом в досліджуваній групі. Клінічні прояви гіпопітуітаризму у вигляді артеріальної гіпотонії, брадикардії, блідості та сухості шкіри, ламкості волосся та нігтів, порушення моторики кишечника, астеноневротичних порушень потребують правильної та своєчасної оцінки та призначення адекватної замісної гормональної терапії з перших днів захворювання. В наших спостереженнях клінічні прояви гіпопітуітаризму, які більше зумовлені недостатністю АКТГ, а отже і стероїдів, з‘являлися швидше, вже на першому тижні захворювання, а потім мали тенденцію до компенсації. Зміни, пов‘язані із недостатністю гормонів щитоподібної залози, статевих гормонів, гормону росту розвивалися більш повільно, та проявляли себе починаючи з 2 – 3 тижня захворювання. Тотальні крововиливи та некрози в аденомі гіпофіза призводили до стрімкого, протягом декількох днів, падіння рівня гормону, який був до того підвищений завдяки пухлинній гіперсекреції. Більш вираженим такий ефект був у пролактин-секретуючих пухлин, меншим – у чистих СТГ-ом. Незважаючи на значні розміри пухлин, та, особливо, прояви стрімкої компресії пухлиною оточуючих мозкових структур, стійкі явища нецукрового діабету спостерігались лише у 3 хворих (3,3 %).

Оцінка гормональної недостатності має обов‘язково проводитись із визначенням тропних гормонів гіпофіза в сироватці крові. При цьому доцільним є визначення АКТГ, кортизолу, ТТГ, тироксину в сироватці крові. Замісну терапію слід спрямовувати на заміщення стероїдів та гормонів щитоподібної залози, орієнтуючись при цьому на базальний рівень кортизолу та вільного Т4 сироватки крові. Досить важливим виявився контроль рівня цукру та основних іонів сироватки крові. У 13 хворих з гіпопітуітаризмом була відмічена гіпоглікемія, у 6 - гіпонатріємія, у цих хворих клінічний стан був значно обтяжений метаболічними порушеннями та створював складну для діагностики та лікування клінічну картину.

Інструментальна діагностика аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом, враховуючи нетиповість клінічної симптоматики, має зразу ж включати диференціацію з іншими захворюваннями ЦНС, що протікають гостро, насамперед, із судинними та запальними захворюваннями. У всіх наших хворих були присутні зміни турецького сідла за первинним типом, що може вказувати на діагноз аденоми гіпофіза вже на догоспітальному етапі. У 23 хворих (25 %) виявлені ознаки локальної інвазії пухлини у вигляді деструкції турецького сідла в різних напрямках.

Комплекс обстеження хворого з інсультоподібним перебігом аденоми гіпофіза має включати себе, крім обов‘язкової рентгенографії черепа, ще й комп‘ютерну та магнітно-резонансну томографії. Поєднання даних рентгенографії, комп‘ютерної томографії та МРТ було достатньо для встановлення діагнозу в більшості випадків ( у 81 хворого, 88,4 % ). Досить частою була необхідність у проведенні диференційної діагностики з ендоселярними аневризмами. Вона проводилась у 11 (11,9 %) хворих. Головним методом для цього була селективна ангіографія, допоміжним – МР-ангіографія. Найбільш інформативною в наших дослідженнях виявилась магнітно-резонансна томографія завдяки можливості уточнення взаємин пухлини із оточуючими мозковими структурами, хіазмою та кавернозними синусами, а також можливості визначення відстані між інтракавернозними ділянками ВСА на коронарних зрізах, що мало особливе значення для планування транссфеноїдальних втручань.

На основі комплексної оцінки даних інструментальної діагностики було уточнено розподіл пухлин в нашій групі за розмірами та поширенням, встановлено їхні важливі відмінності. Насамперед, виявлена велика частка пухлин з вертикальним розміром > 2,5см - 69,6+4,8 % (проти 46,7+9,1 % в контрольній групі), при чому в підгрупі з гострим перебігом захворювання частка таких пухлин сягала 92,3 %. Відмічена висока кількість пухлин з параселярним інвазивним ростом, 37,0+2,2 % спостережень (проти 16,6+ 6,8 % в контрольній групі, р<0,05), що підкреслює більшу активність та агресивність пухлин, що перебігають інсультоподібно. Також привернула до себе увагу відсутність мікроаденом та незначна (2,2 %) кількість ендоселярних пухлин.

Строки оперативних втручань були різними. На них впливали проблеми із первинною діагностикою аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом, велика частка хибних діагнозів та тривале неадекватне консервативне лікування в стаціонарах різного профілю. Таким чином, на першому тижні захворювання було прооперовано лише 18 хворих (19,6 %), на 2 - 4-му – 41 ( 44,6 % ), а 33 (35,4 %) хворих було прооперовано взагалі у строки більше 1 місяця після інсультоподібного дебюту захворювання.

Всі хворі були оперовані з приводу аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом в різні строки від початку захворювання. Операції проводились практично у всіх хворих трасфеноїдальним доступом, крім 1 випадку з протипоказами до трансфеноїдальної хірургії у вигляді непневматизованої клиновидної пазухи та відстанню між інтракавернозними ділянками ВСА менше 10 мм. Цей хворий був оперований одностороннім субфронтальним доступом. Проаналізовані нами хірургічні втручання при аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом цілком відображають світову тенденцію до малотравматичної мікрохірургії з абсолютним переважанням трансфеноїдальної хірургії в лікуванні пухлин гіпофіза. Крім цього, можемо відмітити, що наявність гострого перебігу захворювання та обтяженого цим стану хворого, переводить, в деяких випадках, хірургічне втручання на аденомі гіпофіза до розряду ургентного, чим ще більше розширює сферу застосування трансфеноїдального підходу, як малотравматичного та такого, що скорочує тривалість оперативного втручання. Наявність сформованої внутрішньопухлинної (ендокапсулярної) гематоми передбачає у більшості випадків хірургічну спрямованість саме на видалення гематоми з декомпресією оточуючих мозкових структур. Слід зауважити, що дисгемічні зміни практично в усіх наших спостереженнях призводили до руйнування структури пухлини, а в випадках із сформованими гематомами – до розрідження внутрішньокапсулярного вмісту. Це, в свою чергу, технічно полегшує процес видалення пухлини та скорочує цей етап операції.

Наявність супутньої артеріальної гіпертензії у багатьох хворих спрямовує нашу увагу до більш ретельного гемостазу для попередження повторних крововиливів в ложе видаленої пухлини. Ми рекомендуємо застосовувати багатоетапний гемостаз з перекисом водню, а в випадках із наявними залишками пухлини (в основному - в кавернозному синусі) використовувати сучасні гемостатичні матеріали (Surgicell, тахокомб). При появі ліквору в рані, що свідчить про дефекти капсули та діафрагми турецького сідла, ми вважаємо доцільним проведення пластики входу до турецького сідла гемостатичними губками на медичному клеї.

Серед особливостей анестезіологічного забезпечення оперативних втручань з приводу аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом слід відмітити необхідність ретельного контролю та корекції артеріального тиску, адекватної корекції гормональної недостатності, використання гемостатиків, а також інгібіторів протеаз (контрикал, гордокс) як протягом операції, так і в ранньому післяопераційному періоді. Крім цього, завжди слід пам‘ятати про необхідність достатньої глибини наркозу на ЛОР-етапах операції.

Особливу увагу було приділено інтраопераційним відмінностям аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом. Головною з них є наявність ендоселярної (а більш точно - інтракапсулярної) гіпертензії, яка була виявлена у 88 наших хворих (97 %). Характер інтраопераційних змін представлено в табл.3.

*Таблиця 3*

**Розподіл спостережень аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом за характером інтраопераційно виявлених змін в пухлині по підгрупах клінічного перебігу захворювання**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Характер змін в тканині пухлини | В підгрупі з гострим початком захворювання | В підгрупі з підгострим початком захворюван-ня | Всього випадків |
| Абс. | %(M+m) |
| Геморагічні зміни: | 49 | 35 | 84 | 91,3+2,9 |
| 1. Геморагічне просочування | 12 | 21 | 33 | 35,0+4,9 |
| 2. Кров, згортки (гостра внутрішньопухлинна гематома )  | 13 | 2 | 15 | 16,4+ 3,9 |
| 3.Гемолізована рідка кров (підгостра або хронічна внутрішньопухлинна гематома) | 22 | 8 | 30 | 33+4,9 |
| 4.Геморагічна кіста (хронічна внутрішньо пухлинна гематома) | 2 | 4 | 6 | 6,6+2,5  |
| Безкрівна некротизована тканина пухлини | 3 | 5 | 8 | 9,0+ 2,9 |

Геморагічні зміни переважали (91+2,9% випадків) та мали різну виразність: від часткового геморагічного просочування пухлини до формування тотальної гематоми, яка займає практично весь ендокапсулярний простір, повністю руйнуючи саму аденому. Відмічено чітку тенденцію: більша виразність геморагічних змін асоціювалась в наших спостереженнях з більш гострим перебігом захворювання. Тобто, формування гематоми, коли в рану виділялись кров та її згортки ( гостра гематома ) або гемолізат (хронічна гематома ) спостерігались загалом у 35 хворих з гострим перебігом проти 10 хворих з підгострим перебігом захворювання, при чому в цих 10 хворих гематоми не займали всього ендокапсулярного простору, розташовуючись переважно в нижніх відділах пухлини. З іншого боку, у групі з гострим перебігом захворювання було лише 11 випадків геморагічного просочування пухлини (менша вираженість геморагічних змін), а в групі з підгострим – 21 (р<0,1). Безкровна некротизована тканина пухлини без видимих, у тому числі й під мікроскопом, ознак крововиливу спостерігалась у 8 хворих (9 % спостережень). При цьому, 5 з них представляли групу з підгострим перебігом захворювання.

Діагноз аденоми гіпофіза був верифікований за даними гістологічних досліджень тканини видаленої пухлини у всіх хворих. Аденом перехідного (змішаного) типу було 40, хромофобних - 34, еозинофільних було 3, в 15 випадках були виявлені некротизовані клітини аденоми, про приналежність яких до певного гістологічного типу говорити було складно. При аналізі гістоструктури аденом гіпофіза в наших спостереженнях звертає на себе увагу, насамперед, відсутність базофільних аденом (що можна пояснити відсутністю класичних випадків хвороби Іценко-Кушинга в наших спостереженнях); досить невелика кількість еозинофільних пухлин. Розподіл аденом гіпофіза за гістологічною приналежністю в підгрупах не мав особливостей. Слід відмітити досить високу частоту випадків де спостерігалось формування так званого фетального типу (тип Крауза) – у 4 аденом перехідного типу та в 1 хромофобної. Оскільки фетальний тип гістоструктури аденоми гіпофіза по деяким літературним даним пов‘язують з більшим ступенем інвазивності, то ми можемо припустити зв‘язок цих випадків та підвищеної кількості інвазивних аденом по даним інструментальних методів в наших спостереженнях.

Результати хірургічного лікування аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом оцінювались нами за декількома критеріями. Летальних випадків не було. Регрес загальномозкової симптоматики спостерігався у всіх хворих вже в ранньому післяопераційному періоді. У 3 хворих (3,3%) з тяжким вихідним станом відновлення свідомості та регрес загальномозкової симптоматики тривав більше 1 тижня. У більшості хворих із порушеннями зорової функції було досягнуто або повного відновлення, або значного її покращення. Лише у 5 хворих змін зорової функції не відбулося, ще у 5 пацієнтів із залишковими показниками зору спостерігалось навіть погіршення зорової функції. Ці випадки становили загалом 10,9 % і були детально проаналізовані щодо причин таких незадовільних результатів. Всі хворі представляли собою групу з гострим перебігом захворювання, але були оперовані із значним запізненням на фоні сформованого симптомокомплексу гіпопітуітаризму та декомпенсованої ендокринно-зумовленої поліорганної патології. Всі пухлини мали значне супраселярне поширення, у всіх хворих були виражені геморагічні внутрішньопухлинні зміни. Крім цього, тривалість зорових порушень, які зразу були тяжкими від інсультоподібного початку захворювання, була значною в усіх спостереженнях, перевищуючи 2 тижня, а у 4 хворих (4,3 %) навіть 1 місяць. На очному дні – сформована первинна атрофія зорових нервів. Вік трьох з цих хворих перевищував 60 років. Таким чином, нами була виявлена залежність між результатами відновлення зорової функції в післяопераційному періоді з тяжкістю зорових порушень та, головне, їхньою тривалістю. Це можна пояснити тим, що тривала компресія опто-хіазмального комплексу пухлиною, яка стрімко та значно збільшилась у розмірах, призводить до ішемічних та трофічних змін в зорових нервах, відновлення яких після певного часу вже неможливе, особливо на фоні поліорганної патології. Випадки погіршення, а саме зникнення залишків зору, можна пояснити стрімкою декомпресією при видаленні великих пухлин з внутрішньокапсулярними гематомами. При цьому можливе поглиблення ішемічних змін в зорових нервах, а також опущення хіазми в порожнину турецького сідла.

Аналіз відновлення функції окорухових нервів показав, що у більшості хворих (66 %) з окоруховими розладами було досягнуто або повне відновлення функції окорухових нервів, або значне покращення після курсів відновлювальної та стимулюючої терапії в ранньому післяопераційному періоді. У 12 (34 %) хворих окорухові розлади залишались стійкими та реагували на консервативне лікування і стимуляцію незначним чином. Для відновлення функції окорухових нервів чіткої, статистично достовірної залежності від тривалості захворювання та строків проведення оперативного втручання встановлено не було, одначе була виявлена пряма залежність виразності окорухових розладів від ступеня параселярного поширення, а для випадків з найбільш стійкими розладами - від наявності інвазивного росту в кавернозні синуси. Важливим було оцінити ступінь відновлення гормональної функції передньої долі гіпофіза та необхідності проведення замісної гормональної терапії. Із 41 хворого (44,6 % спостережень), які мали гіпопітуітарні порушення перед операцією, у 18 базальні рівні кортизолу та тироксину нормалізувались вже протягом першого тижня після операції. У 23 хворих була призначена замісна терапія невеликими дозами стероїдів та тироксину на нетривалий період з подальшим лабораторним контролем через 2 місяці. Тільки 13 з них (31,7 %) потребували подальшої замісної терапії. Явища нецукрового діабету у 2 хворих регресували, у 1 значно зменшились. Швидкість та повноцінність відновлення нормальної ендокринної функції гіпофіза мали певну статистичну тенденцію до залежності від строків оперативного втручання (р<0,1). Серед хворих, в яких після операції не відбулося нормалізації або ж значного покращення гормональної функції гіпофіза, більшість була оперована в строки після 1 місяця від початку захворювання, а симптомокомплекс гіпопітуітаризму був повністю сформований. При цьому у таких хворих було відмічено зниження практично всіх тропних гормонів нижче нормальних базальних рівнів, а також спостерігались метаболічні порушення у вигляді гіпоглікемії та гіпонатріємії, які тяжко піддаються лікуванню. Вивчення наших спостережень в гострому періоді захворювання показало, що клінічне наростання проявів недостатності гормонів гіпофіза відбувається неодночасно із інсультоподібним початком захворювання. Поява та наростання симптомів гіпопітуітаризму починається з 3 – 7 доби захворювання поступово, що було підтверджено лабораторно при вивченні рівня гормонів гіпофіза на першому та другому тижнях захворювання. Симптоматика недостатності гормонів гіпофіза обтяжує діагностику основного захворювання (аденоми гіпофіза), поглиблює тяжкість стану хворих, ускладнює підбір адекватної терапії, а також підвищує анестезіологічні ризики при нейрохірургічному втручанні, незважаючи на часткову клінічну компенсацію, яка може наступати на 2 – 3 тижні захворювання. Зважаючи на ендокринні прояви, динаміку та повноту їх відновлення у віддалені строки, можна стверджувати, що найкращі результати були досягнуті у хворих, оперованих на 1 тижні захворювання (р<0,1).

Віддалені результати хірургічного лікування були оцінені у всіх хворих. Середній катамнез склав 4,3 роки. До активної роботи (або домашньої роботи та самообслуговування у пенсіонерів) повернулося 79 хворих (85,9 %). 13 хворих (14,1 %) потребували постійної замісної гормональної терапії, при чому у всіх досягнуто задовільної компенсації. Глибока інвалідизація 11 хворих (10,9% ) була пов‘язана з поганою функцією зору, із них у 2 (2,2 %) – ще й з наслідками перенесених порушень кровообігу в півкулях головного мозку.

Таким чином, особливості клініки аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом являє собою, на даний момент, найбільшу складність в діагностиці та наданні своєчасної допомоги цим хворим. Відмічається значне запізнення в постановці діагнозу, більшість хворих з інсультоподібним перебігом аденом гіпофіза оперується нами із запізненням. Ми вважаємо доцільним відноситись до аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом, як до окремої клінічної групи нейроонкологічних хворих, що потребують особливої уваги, проведення диференційної діагностики, своєчасної оцінки ендокринологічного статусу, призначення адекватної замісної гормонотерапії. Також важливо звернути увагу і на те, що у певній кількості випадків, наявність гострих геморагічних змін в аденомі гіпофіза формує тяжкий стан хворих та переводить надання допомоги при традиційно “плановій” аденомі гіпофіза до розряду ургентних. Аденоми гіпофіза з інсультоподібним перебігом потребують подальшого вивчення, удосконалення хірургічної допомоги, спрямованої на проведення оперативних втручань в оптимальні строки. Зазначення інсультоподібного епізоду в перебігу захворювання, в сукупності з визначенням внутрішньопухлинних порушень кровообігу, на нашу думку, може стати однією із складових в сучасній клінічній класифікації аденом гіпофіза.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі підвищення ефективності діагностики та хірургічного лікування аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом. За результатами дослідження 92 випадків аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом (1996-2006 рр.) було введено термін «аденома гіпофіза з інсультоподібним перебігом», обґрунтовано критерії виділення такої окремої клінічної групи випадків аденоми гіпофіза. Виявлено, що, насамперед, проблеми неадекватної діагностики даної патології в Україні призводять до несвоєчасного хірургічного лікування та значного погіршення його результатів. Результати проведеного дослідження окреслюють шляхи покращення діагностики та хірургічного лікування аденом гіпофіза.

1. Причиною виникнення інсультоподібного перебігу при аденомі гіпофіза є порушення кровообігу в пухлині. Провідним патофізіологічним механізмом в 91 % випадків є геморагічний, в 9 % випадків порушення кровообігу в аденомах відбуваються за ішемічним типом. Найбільш частим провокуючим фактором є артеріальна гіпертензія ( у 56,5+5,2 % випадків).

2. Симптомокомплекс захворювання є варіабельним та відрізняється від типового при аденомах гіпофіза наступним: гострим початком та появою загально-мозкової симптоматики у всіх хворих, швидким (протягом доби) розвитком зорових (72,8+4,6 %) та окорухових (35,9+ 5,0 %) порушень порушеннями свідомості (25+ 4,5 %), менінгеальних симптомів (14,1 + 3,6 %).

3. Форми клінічного перебігу безпосередньо залежать від ступеня екстраселярного поширення аденоми гіпофіза та виразності внутрішньопухлинних геморагічних змін. Значне супраселярне поширення при вираженій геморагії в пухлині асоціюється із гострим перебігом захворювання.

4. Для аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом характерною є висока частота гіпофізарної недостатності (гіпопітуітаризму), що спостерігається в 44,6+5,2% випадків.

5. Алгоритм обстеження хворих з підозрою на інсультоподібний перебіг аденоми гіпофіза має включати рентгенографію турецького сідла, МРТ, КТ. Комплексна оцінка даних цих методів дозволяє правильно встановити діагноз у 88,4 % без необхідності проведення додаткових досліджень.

6. Особливостями поширення аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом в порівнянні з контрольною групою аденом гіпофіза типового перебігу слід вважати:

а) достовірно більшу частку пухлин з вертикальним розміром > 2,5см - 69,6+4,8 % (проти 46,7+9,1 % в контрольній групі), причому в підгрупі з гострим перебігом захворювання частка таких пухлин сягає 92,3 %;

б) відносно високу кількість пухлин з параселярним інвазивним ростом, 36,9+2,2 % спостережень (проти 16,6+6,8 % в контрольній групі, р<0,05);

в) відсутність мікроаденом гіпофіза та незначну (2,2 %) кількість ендоселярних пухлин.

1. Найбільше значення має проведення диференційної діагностики інсультоподібного перебігу аденоми гіпофіза з мішковидною аневризмою ендо-параселярної локалізації (інфра- та супракліноїдні, каротидно-офтальмічні аневризми), що є необхідним в 11,6 % випадків.
2. При аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом операції мають проводитись малотравматичним транссфеноїдальним доступом з використанням мікрохірургічної техніки. Проведення адекватної замісної гормонотерапії необхідне на всіх етапах лікування під контролем рівня кортизолу та тироксину сироватки крові.
3. Найкращі результати хірургічного лікування отримані у хворих, оперованих протягом першого тижня захворювання. Незадовільні результати хірургічного лікування (10,9 %) спостерігаються при проведенні оперативних втручань у віддалені строки, при наявності тривалих зорових та гіпопітуітарних порушень, а також гормонально-зумовленої декомпенсованої поліорганної патології.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При підозрі на аденому гіпофіза з інсультоподібним перебігом необхідно провести комплексне обстеження хворого, яке обов‘язково повинно включати рентгенографію черепа, КТ та МРТ.

2. При неможливості провести диференційну діагностику крововиливу в аденому гіпофіза з аневризмою на основі даних рентгенографії, КТ та МРТ необхідно проводити селективну ангіографію судин головного мозку.

3.При підозрі на аденому гіпофіза з інсультоподібним перебігом необхідно терміново направляти хворого до спеціалізованого нейрохірургічного стаціонару, де є можливості як до проведення селективної ангіографії (з метою диференційної діагностики), так і оперативних втручань транссфеноїдальним доступом.

4) При встановленні діагнозу аденоми гіпофіза з інсультоподібним перебігом необхідно проводити оцінку ступеня гормональних порушень в динаміці по рівню гормонів гіпофіза, щитоподібної залози та кортизолу в сироватці крові.

5) При виявленні недостатності гормонів гіпофіза (гіпопітуітаризму) потрібно терміново забезпечити хворому адекватну замісну гормонотерапію стероїдами та тироксином. Ефективність замісної терапії, що проводиться, має бути оцінена як клінічно, так і спираючись на контроль базальних рівнів тироксину та кортизолу в сироватці крові. При виражених гіпопітуітарних порушеннях необхідно слідкувати за рівнем цукру та електролітів сироватки крові хворих та проводити їх своєчасну корекцію.

6) При аденомах гіпофіза з інсультоподібним перебігом оптимальним є проведення хірургічних втручань протягом першого тижня захворювання малотравматичним транссфеноїдальним доступом із застосуванням мікрохірургічної техніки. У випадках із глибоким або прогресуючим пригніченням свідомості виникає необхідність ургентної хірургічної допомоги хворим з інсультоподібним перебігом аденом гіпофіза.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гук М.О. Невідкладне хірургічне лікування аденом гіпофіза з внутрішньопухлинним крововиливом // Укр. нейрохірург. журн. –2005. – №3. – С.94-96.
2. Гук М.О. Діагностика аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом // Укр. нейрохірург. журн. – 2006. – № 3. – С.12-17.
3. Гук М.О. Гіпопітуітарні порушення у хворих з інсультоподібним перебігом аденом гіпофіза // Проблеми військової охорони здоров‘я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. –2007. – №19. – С.62-68.
4. Сальнікова О.С., Робак К.О., Гук М.О. Магнітно-резонансна томографія в діагностиці аденом гіпофіза ( огляд літератури ) // Променева діагностика, променева терапія. – 2005. – №2. – С.34-37.
5. Гук А.Н., Возняк А.М., Гук Н.А. Двухэтапная транссфеноидальная хирургия аденом гипофиза // Современные минимально-инвазивные технологии: VI Междунар. Симпозиум. Санкт-Петербург, 19-21 мая 2001 г. – СПб., 2001. – С.243.
6. Гук М.О., Пазюк В.О. Діагностика гіпофізарної апоплексії та своєчасність її хірургічного лікування // ІІІ з’їзд нейрохірургів України. Алушта, Крим, 23-25 вересня 2003р. – К., 2003. – С.130-131.
7. Гук М.О. Хірургічне лікування гіпофізарної апоплексії // Актуальні проблеми сучасної медицини: 58 науково-практична конференція студентів та молодих вчених НМУ імені О.О.Богомольця з міжнародною участю. Київ, 28-31 жовтня 2003р. – К., 2003. – С.70.
8. Гук А.Н., Закордонец В.О., Гук Н.А. Особенности развития гипопитуитарных расстройств у больных с инсультообразным течением аденом гипофиза // IV съезд нейрохирургов России. Москва, 18–22 июня 2006 г. – М., 2006. – С.162.

**АНОТАЦІЯ**

Гук М.О. Аденоми гіпофіза з інсультоподібним перебігом: діагностика та хірургічне лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.05 – нейрохірургія. – ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України», Київ, 2008.

Дисертація присвячена проблемі удосконалення діагностики та хірургічного лікування аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом. В її основу покладено результати хірургічного лікування 92 хворих з інсультоподібним перебігом аденоми гіпофіза, які знаходились на лікуванні в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України» з 1996 по 2006 рік включно і були оперовані. Всього проаналізовано 99 історій хвороб. Жінок – 45, чоловіків – 47. Середній вік хворих склав 43,7 років. Запропоновано термін «аденома гіпофіза з інсультоподібним перебігом», обґрунтовано критерії виділення такої окремої клінічної групи випадків аденом гіпофіза. Виявлено, що, насамперед, проблеми неадекватної діагностики даної патології в Україні призводять до несвоєчасного хірургічного лікування та незадовільності його результатів.

В роботі розглянуто відмінності перебігу захворювання, неврологічної симптоматики, ендокринних проявів, інструментальної, лабораторної та диференційної діагностики аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом. Вивчено особливості оперативних втручань, інтраоперційних змін, гістоструктури аденом гіпофіза з інсультоподібним перебігом. Показана важливість оцінки та корекції гіпопітуітаризму, обґрунтована необхідність оперативних втручань у ранні строки від початку захворювання транссфеноїдальним доступом.

Результати проведеного дослідження окреслюють шляхи покращення діагностики та хірургічного лікування аденом гіпофіза в Україні.

Основні результати роботи впроваджено в нейрохірургічну практику.

***Ключові слова:*** аденома гіпофіза, інсультоподібний перебіг, гіпопітуітаризм, транссфеноїдальна нейрохірургія.

**АННОТАЦИЯ**

Гук Н.А. Аденомы гипофиза с инсультообразным течением: диагностика, хирургическое лечение. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – нейрохирургия. – ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины», Киев, 2008.

Диссертация посвящена проблеме усовершенствования диагностики и хирургического лечения аденом гипофиза с инсультообразным течением.

Работа основана на анализе результатов хирургического лечения 92 больных с инсультообразным течением аденом гипофиза, которые лечились в Институте нейрохирургии имени акад. А.П.Ромоданова АМН Украины в 1996-2006 гг. и были оперированы. Всего проанализировано 99 историй болезни. Женщин – 45, мужчин – 47. Средний возраст больных составил 43,7 лет. Предложен термин «аденома гипофиза с инсультообразным течением». Критериями выделения такой клинической группы больных были наличие острого дебюта и течения заболевания, нетипичного для аденом гипофиза в целом в сочетании с интраоперационно верифицированным нарушением кровообращения в аденоме гипофиза в виде геморрагии либо некроза. Случаи кровоизлияний в неизмененный аденогипофиз, а также субклинических нарушений кровообращения в аденоме гипофиза (выявленные случайно) для анализа не использовались. В работе рассмотрены вопросы патогенеза, клиники, инструментальной, лабораторной и дифференциальной диагностики, особенностей гормональных нарушений при аденомах гипофиза с инсультообразным течением.

На основании анализа клинико-анамнестических данных выделены две группы больных с инсультообразным течением аденом гипофиза:

1. С острым течением 52 наблюдения (57 %) – группа больных, у которых дебют заболевания сопровождался нарушением сознания, а в течении заболевания наблюдалось преобладание общемозговой симптоматики на очаговой.

2. С подострым течением – 40 пациентов(43 %) – группа больных с менее бурным дебютом заболевания (без потери сознания). На первый план сразу же выходила очаговая симптоматика в виде зрительных и глазодвигательных расстройств.

Для обеих групп доказано влияние артериальной гипертензии как основного провоцирующего фактора, отмечено крайне позднее выявление аденом гипофиза с инсультообразным течением, проанализированы причины ошибочных первичных диагнозов и задержек в оказании специализированной помощи таким пациентам. Ведущим патофизиологическим механизмом (у 91 % больных) оказался геморрагический, только в 9 % выявлены бескровные некрозы аденомы гипофиза. На основе клинико-инструментального сопоставления показана зависимость остроты клинического течения заболевания от выраженности геморрагических изменений в опухоли (от частичного геморрагического пропитывания до формирования тотальной внутриопухолевой гематомы), а также от степени и направлений экстраселлярного распространения аденомы гипофиза. Предложен диагностический алгоритм при подозрении на аденому гипофиза с инсультообразным течением, который должен включать рентгенографию черепа, КТ и МРТ. Такого объема исследования в целом достаточно для правильной постановки диагноза и исключения сосудистой патологии в 88,4 % без проведения дополнительных исследований. Для дифференциации с аневризмами эндо-параселлярной локализация показана ведущая роль селективной ангиографии.

Доказана высокая частота гипопитуитаризма (44,6 % наблюдений) как характерная особенность аденом гипофиза с инсультообразным течением, а также необходимость проведения адекватной заместительной гормональной терапии в пред- и послеоперационном периодах. Даны конкретные рекомендации по оценке уровня гипофизарной недостаточности в динамике, описаны схемы заместительной терапии и контроля ее эффективности.

На основе анализа ранних и отдаленных результатов хирургического лечения аденом гипофиза с инсультообразным течением установлены оптимальные сроки проведения оперативных вмешательств – первая неделя от острого начала заболевания. В случаях с выраженными либо прогрессирующими нарушениями сознания операцию следует проводить в ургентном порядке. В работе доказаны преимущества малотравматичной транссфеноидальной хирургии и микрохирургической техники для лечения аденом гипофиза с инсультообразным течением. Улучшение результатов хирургического лечения больных с данной патологией может быть достигнуто путем ускорения и оптимизации, прежде всего диагностики аденом гипофиза с инсультообразным течением, что позволит оказывать специализированную нейрохирургическую помощь таким больным в оптимальные сроки.

Основные результаты работы нашли применение в нейрохирургической практике.

***Ключевые слова:*** аденома гипофиза, инсультообразное течение, гипопитуитаризм, транссфеноидальная нейрохирургия.

**SUMMARY**

Guk M.O. Pituitary adenomas with apoplectic course: diagnosis and surgical treatment. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.05 – neurosurgery.State institution “Institute of Neurosurgery named after academician A.P. Romodanov of the Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2008.

Dissertation deals with the problem of improvement of diagnosis and surgical treatment for pituitary adenomas with apoplectic course (also called “pituitary apoplexy”, PA) We investigated cases of 92 patients with PA operated in 1996 – 2006 in Institute of Neurosurgery, Kyiv, Ukraine. Among them women – 45, men – 47, average age was 43.7 years . We considered PA only in patients with acute onset of disease and intratumoral changes of haemorrhagic or necrotic kind, founded out on surgery.

It was found that generally diagnostic problems of PA lead to late and inadequate treatment of those patients in Ukraine.

A lot differences in clinical course, visual and oculomotor disturbances, endocrine manifestations, diagnostic methods between classic pituitary adenoma and one with apoplectic course were found. It was also shown necessarily to assess in time and adequately correct the pituitary insufficiency in patients with PA. Transsphenoidal decompression was found the most safe and effective treatment against the PA (except little number of patients with contraindications for transsphenoidal surgery). Best results were obtained with one week from the onset of the disease.

The results of this research work have found application in neurosurgical practice.

**Keywords:** pituitary adenoma, pituitary apoplexy, hypopituitarism, transsphenoidal surgery.