

Клинические рекомендации

Инциденталомы гипофиза

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем: D44.3, D35.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:
Российская ассоциация эндокринологов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология.....	10
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	11
1.5 Классификация	11
1.6 Клиническая картина	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..	13
2.1 Жалобы и анамнез.....	13
2.2 Физикальное обследование.....	13
2.3 Лабораторная диагностика.....	13
2.4 Инструментальная диагностика.....	17
2.5 Иная диагностика	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	19
3.1 Консервативное лечение	19
3.2 Хирургическое лечение.....	22
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	25
6. Организация медицинской помощи	29
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	30
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	31
Список использованной литературы	32
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	39

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	40
Приложение Б. Алгоритм действий врача	43
Приложение В. Информация для пациентов	44

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ИГХ – иммуногистохимический анализ

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

КТ – компьютерная томография

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МКБ 10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма

НАГ – гормонально-неактивные аденомы гипофиза

Св.Т4 – свободный тироксин

СТГ – соматотропный гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Термины и определения

Микроаденома гипофиза – доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой не превышает 10 мм.

Макроаденома гипофиза – доброкачественная опухоль из клеток аденогипофиза, диаметр которой превышает 10 мм, с возможным развитием компрессии соседних структур.

МЭН-1 – синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (синдром Вернера), заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное герминальными мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*. Наиболее типичными компонентами МЭН-1 являются первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, реже опухоли надпочечников, заболевания щитовидной железы.

Хиазмальный синдром – поражение хиазмы, проявляющееся первичной атрофией зрительных нервов и битемпоральной гемианопсией.

Гипопитуитаризм – заболевание, обусловленное частичной или полной утратой функции передней доли гипофиза.

НООК-эффект – лабораторный артефакт в методике определения уровня пролактина и ряда пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение

Инциденталомы гипофиза – объемное образование, случайно выявленное при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), не сопровождающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции.

1.2 Этиология и патогенез

Наиболее частыми причинами проведения КТ/МРТ головного мозга при инциденталоме гипофиза являются головная боль, различная неврологическая симптоматика, черепно-мозговые травмы. Исходя из определения, диагностический поиск в большинстве случаев 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 [1-7]. В разных исследованиях имеются противоречия в определении понятия инциденталомы. Одни исследователи включают в него только те образования, которые соответствуют радиологическим критериям аденомы гипофиза, исключая другие образования [2, 3], другие учитывают любые поражения области «турецкого седла», например, краниофарингиомы, кисты кармана Ратке и др. [4, 5, 7].

Инциденталомы могут иметь признаки солидной, кистозной или геморрагической структур, или сочетание указанных характеристик [2, 3, 7]. Результаты исследований пациентов с инциденталомой гипофиза, подвергшихся хирургическому лечению, свидетельствуют о том, что до 90% образований составляют аденомы гипофиза, и лишь 10% приходится на образования экстра-гипофизарного происхождения. Наиболее часто встречаются кисты кармана Ратке, краниофарингиомы и менингиомы. Однако, в рамках дифференциального диагноза может рассматриваться множество других sellarных и parasellarных образований, таких как глиомы, дермоидные и эпидермоидные кисты, эпендимомы и лимфомы, лимфоцитарный гипофизит, аневризмы, метастазы рака легкого и молочной железы.

Краниофарингиома – доброкачественная эпителиальная опухоль головного мозга, развитие которой обусловлено нарушением эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке. Краниофарингиома делится на два гистологических типа: адамантинomatозную (наиболее часто встречается у детей) и папиллярную. У 70%

пациентов с краниофарингиомами адамантинomatозного типа выявляется мутация в гене β -катенина, которая не определяется при папиллярной форме [8].

Киста кармана Ратке – это доброкачественное образование, представляющее собой выстланную эпителием кисту овальной, округлой или гантелевидной формы. Киста кармана Ратке формируется в результате аномальной инволюции кармана Ратке с развитием кист или кистозных остатков между адено- и нейрогипофизом.

Менингиомы относятся к медленно растущим, чаще доброкачественным опухолям, происходящим из клеток паутинной оболочки головного мозга. Менингиомы могут располагаться супратенториально: на конвекситальной (18–31%), базальной поверхности мозга (20%), парасаггитально (21–40%), а также субтенториально (15%). По степени злокачественности менингиомы делят на доброкачественные (типические, Grade I по ВОЗ), атипические (Grade II по ВОЗ) и анапластические (Grade III по ВОЗ). В соответствии со степенью злокачественности в гистологической классификации менингиом выделяют: доброкачественные или типические (1-я степень по ВОЗ), атипические (2-я степень по ВОЗ) и анапластические менингеальные опухоли (3-я степень по ВОЗ). Наиболее часто встречающимися видами являются менинготелиоматозная, фибробластическая и смешанная. По данным литературы, рост менингиомы может быть обусловлен инактивацией одного или нескольких белков из семейства 4.1, включая продукт гена нейрофиброматоза 2-го типа, белок 4.1B (DAL-1) и белок 4.1R. Генетические изменения в атипичных менингиомах включают потери в областях 1p, 6q, 10, 14q и 18q, однако точный патогенетический механизм до сих пор не известен. Для анапластических менингиом описаны мутации в генах онкосупрессоров *CDKN2A*, *p14ARF* и *CDKN2B*, а также амплификация генов в области 17q23.

Аденомы гипофиза – как правило доброкачественные, эпителиальные новообразования. В большинстве случаев опухоли гипофиза носят спорадический характер, однако молекулярные механизмы их развития до сих пор остаются малоизученными, но предполагается роль моноклональных соматических мутаций [9, 10]. Онкогенные события, ответственные за развитие спорадических аденом гипофиза, в частности гормонально-неактивных аденом гипофиза (НАГ), включают множественные одновременные или последовательные нарушения в регуляции клеточного цикла. Активация клеточных протоонкогенов или ингибирование генов-онкосупрессоров приводит к образованию аномальной гипофизарной клетки, дающей моноклональный рост опухоли [10]. В качестве факторов инициации клеточной трансформации предполагается влияние гормонов гипоталамуса и нейротрансмиттеров, факторов роста (фактор роста фибробластов FGF, фактор роста эндотелия сосудов VEGF и др.), протеолитических

ферментов (матриксные металлопротеиназы MMP) [11]. Результаты немногочисленных исследований, в которых использовалась методика полногеномного секвенирования, выявили соматические мутации в генах *PDGF* (тромбоцитарный фактор роста), *ZAK* (киназа домена лейциновой молнии) и *NDRG4* (N-MYC регулирующий ген 4), однако их вклад в патогенез аденом остается неизвестным [12]. Обсуждается роль мутаций в гене трансформирующего опухоль гипофиза (*PTTG1*), регулирующего разделение сестринских хроматид и ДНК-восстановительные актины [13].

Приблизительно в 5% случаев аденомы гипофиза развиваются в рамках наследственных синдромов, таких как синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1), обусловленный инактивирующими мутациями в гене-супрессоре опухолевого роста (*MEN1*), синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН 4) вследствие мутации в гене *CDKN1B*, кодирующем циклин-зависимый ингибитор клеточного цикла p27, Карни комплекс (Carney complex, CNC), развивающийся в результате инактивирующих мутаций в регуляторной субъединице 1-α протеинкиназы-A (*PRKAR1A*), и семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA) вследствие функциональных мутаций в гене *AIP*, кодирующем белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором [14-16]. В отличие от функционально активных образований, НАГ значительно реже наблюдаются при наследственных синдромах. Данные многоцентрового европейского исследования демонстрируют, что среди 324 случаев МЭН-1, у 136 пациентов диагностированы аденомы гипофиза, из которых только 20 (14,7%) были НАГ [17]. Среди семей с FIPA гормонально-неактивные опухоли гипофиза встречаются менее чем в 10% наблюдений [18].

Для НАГ характерно отсутствие секреторного потенциала или его слабая выраженность, недостаточная для определения в крови патологического уровня тропных гормонов аденогипофиза и развития специфической клинической картины [19]. В то же время, они способны продуцировать тропные гормоны гипофиза и другие биологически активные вещества, что подтверждается результатами иммуногистохимических исследований (ИГХ).

Ранее морфологическая классификация НАГ основывалась только на иммунореактивности к гормонам аденогипофиза [20]. В 2017 году ВОЗ проведен пересмотр классификации опухолей эндокринных органов (4-е издание), согласно которой можно выделить 8 подтипов аденом гипофиза (табл. 1). Принципиально новым подходом стало разделение аденом гипофиза на основании не только ИГХ экспрессии тропных гормонов, но и факторов транскрипции аденогипофиза. Иммуноэкспрессия транскрипционных факторов позволяет определить клеточную линию и происхождение опухолевых клеток, и,

следовательно, морфологически более точно дифференцировать аденому. Рекомендуется использование АТ к Pit-1 (участвует в дифференцировке соматотрофных, лактотрофных и тиреотрофных клеток, включая плюригормональные аденомы); SF-1 (участвует в дифференцировке гонадотрофов); T-Pit (участвует в транскрипции проопиомеланокортина – предшественника АКТГ и является маркером дифференцировки кортикотрофа). В отдельных случаях могут потребоваться дополнительные АТ к рецептору эстрогена α (ER α) и GATA-2, участвующих в дифференцировке гонадо-, лакто- и тиреотрофов. Для каждого типа «немых» аденом характерны различные биологическая активность, секреторные характеристики, склонность к инвазивному росту и прогнозы в послеоперационном периоде. К потенциально агрессивным аденомам относят «немую» плюригормональную низкодифференцированную Pit-1 аденому, редко гранулированную соматотропиному, кортикотропиному [19].

Таблица 1. Патоморфологическая классификация аденом гипофиза (ВОЗ, 2017 г.)

Морфологический Тип НАГ	Экспрессия фактора транскрипции	Экспрессия тропных гормонов	Экспрессия низкомолекулярного кератина (LMWCK)
Гонадотропинома	SF-1 (GATA-2, ER α)	β ФСГ, β ЛГ, α СЕ	Вариабельная
Кортикотропинома*	T-pit	АКТГ	Диффузная
Редкогранулированная кортикотропинома	T-pit	Слабая, неоднородная экспрессия АКТГ	Диффузная
Плотногогранулированная кортикотропинома	T-pit	Диффузная, высокая экспрессия АКТГ	Диффузная
Скооке-клеточная аденома	T-pit	Экспрессия АКТГ по периферии клетки	Кольцевидная
Соматотропинома	Pit-1	СТГ	
Редкогранулированная соматотропинома*	Pit-1	Диффузная, высокая экспрессия СТГ	Диффузная
Плотногогранулированная соматотропинома	Pit-1	Слабая, неоднородная экспрессия СТГ	Волокнистые структуры
Тиреотропинома	Pit-1 (GATA-2)	ТТГ, α СЕ	Вариабельная
Лактотропинома	Pit-1 (ER α)	ПРЛ	Вариабельная
Редкогранулированная лактотропинома	Pit-1 (ER α)	Экспрессия ПРЛ в перинуклеарном пространстве, аппарате Гольджи	Вариабельная
Плотногогранулированная лактотропинома	Pit-1 (ER α)	Диффузная экспрессия ПРЛ	Вариабельная
Аденома из ацидофильных стволовых клеток	Pit-1 (ER α)	Локальная, вариабельная экспрессия ПРЛ и СТГ	Волокнистые структуры
Плюригормональная низкодифференцированная Pit-1 аденома*	Pit-1	Экспрессия СТГ, ПРЛ, ТТГ, α СЕ	Вариабельная
Ноль-клеточная аденома	-	-	Вариабельная

«Двойная»/ «тройная» аденома гипофиза	Более одного	Вариабельная	Вариабельная
--	--------------	--------------	--------------

1.3 Эпидемиология

Сведения о распространенности инциденталом гипофиза основываются на данных аутопсий, а также КТ/МРТ исследований, проводимых по поводу другого заболевания. По результатам аутопсий распространенность инциденталом гипофиза без клинических признаков эндокринных нарушений варьирует от 1,5 до 31%, составляя в среднем 10,7% [21-23]. Большинство из них представляли собой микроинциденталомы, при этом распространенность макроинциденталом не превышала 1% [21-23]. Количество выявляемых образований одинаково часто встречались как среди мужчин, так и среди женщин, при этом не было выявлено достоверных различий по возрастным группам. Однако в отдельных исследованиях было продемонстрировано незначительное увеличение распространённости инциденталом гипофиза среди пожилых людей [24, 25]. К настоящему времени достоверные данные о распространенности инциденталом среди детей отсутствуют.

Широкое внедрение методов визуализации гипоталамо-гипофизарной области позволило значимо повысить выявляемость инциденталом гипофиза. 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 [26]. Макроинциденталомы встречались в 0,2% [27] и в 0,16% соответственно [28].

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 краниофарингиома [29]. Кистозные поражения, как правило, являются кистами кармана Ратке и диагностируются случайно [30, 31]. В группе из 29 пациентов с инциденталомами, подвергшихся хирургическому лечению, 23 имели аденому гипофиза, 4 – кисту кармана Ратке, 2 – краниофарингиому [4, 6, 7]. При обследовании 20 пациентов с аденомами 50% образований являлись гормонально неактивными, 20% – плюригормональными, 15% представляли гонадотропиному, 10% – соматотропиному [4, 6, 7].

По данным крупного мета-анализа, распространенность аденом гипофиза при проведении вскрытия и рентгенологических исследований достигает 16,7% и 22,5% соответственно [32], при этом в большинстве случаев выявлялись гормонально-неактивные микроаденомы. Скорректированный по возрасту коэффициент заболеваемости аденомами гипофиза составил 3,4 случая на 100000 жителей в год [32].

НАГ составляют около 30% от общего объема гипофизарных образований. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, распространенность НАГ, включая микро- и макроаденомы, составляет 7–41,3 случаев на 100 000 населения [33].

1.4 Кодирование по МКБ-10

Новообразование неопределенного или неизвестного характера эндокринных желез (D44):

D44.3 – Гипофиза.

Доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез (D35):

D35.2 – Гипофиза.

1.5 Классификация

Существует большое количество различных взаимодополняющих классификаций аденом гипофиза по гистологической природе, размерам, локализации, гормональной активности опухолей. Ниже представлены основные клинические классификации аденом гипофиза, наиболее удобные во врачебной практике, являющиеся основой построения клинического диагноза.

Классификация аденом гипофиза по размеру:

- микроаденомы (менее 10 мм);
- макроаденомы (более 10 мм);
- гигантские (более 40 мм).

Топографо-анатомическая классификация аденом гипофиза:

- эндоселлярные аденомы гипофиза – аденомы гипофиза, не выходящие за пределы турецкого седла;
- эндэкстраселлярные аденомы гипофиза – с распространением аденомы гипофиза за пределы турецкого седла.

В зависимости от распространения опухоли выделяют:

- супраселлярный рост – распространение аденомы гипофиза в полость черепа;
- латероселлярный рост – распространение аденомы гипофиза в кавернозный синус и/или под твердую мозговую оболочку, выстилающую дно средней черепной ямки;
- инфраселлярный рост – распространение аденомы гипофиза в основную пазуху и/или в носоглотку;

- антеселлярный рост – распространение аденомы гипофиза в решетчатый лабиринт и/или орбиту;
- ретроселлярный рост – распространение аденомы гипофиза в заднюю черепную ямку и/или под твердую мозговую оболочку ската.

Классификация аденом гипофиза в зависимости от взаимоотношения опухоли и кавернозного сегмента внутренней сонной артерии (Knosp Scale):

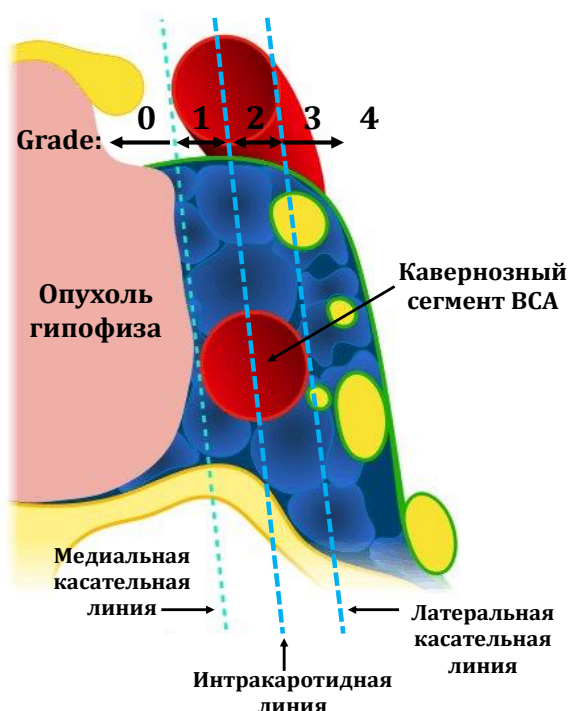
Grade 0 – отсутствие инвазии опухоли в полость кавернозного синуса;

Grade I – распространение опухоли через медиальную линию до интракаротидной линии;

Grade II – распространение опухоли за интракаротидную линию, но до латеральной линии;

Grade III – распространение опухоли за латеральную линию;

Grade IV – полное вовлечение/окружение кавернозного сегмента ВСА опухолью.



1.6 Клиническая картина

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.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

• Проведение обследования для исключения/верификации новообразования гипофиза рекомендуется пациентам при наличии одного или нескольких клинических симптомов:

- снижение остроты зрения и ограничение полей зрений;
- нарушение менструального цикла у женщин, эректильная дисфункция у мужчин;
- выраженные головные боли, не купируемые приемом анальгетических средств [1-7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии:

Исходя из определения инциденталомы гипофиза (образование гипофиза, не сопровождаемое явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции), следует большее внимание уделить активному расспросу пациента с целью выявления возможных скрытых клинических проявлений (симптомы повышения гормональной активности, зрительные и неврологические нарушения). В редких случаях первыми симптомами могут быть жажда и/или ликворея.

2.2 Физикальное обследование

- Пациентам с подозрением на инциденталому гипофиза рекомендуется оценка общего физического состояния, роста и массы тела, признаков гиперсекреции гормонов аденогипофиза, неврологического статуса и исключение нарушений полей зрения [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3 Лабораторная диагностика

- Проведение лабораторного обследования для диагностики синдрома гормональной гиперсекреции рекомендуется всем пациентам с инциденталомой гипофиза, несмотря на отсутствие клинической симптоматики [5, 6, 35-46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

Проведение гормональных анализов у пациентов с инциденталомами гипофиза необходимо для выявления признаков синдромов гормональной гиперсекреции. В течение длительного времени избыточная продукция гормонов аденогипофиза может протекать субклинически и не вызывать специфической симптоматики. Диагностика гиперсекреции гормонов аденогипофиза включает в себя определение следующих параметров: пролактина (при необходимости определение биоактивного пролактина); концентрации ИФР-1 (в случае повышения - оценка подавления СТГ в рамках перорального глюкозотолерантного теста); ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона и определение кортизола в вечерней слюне или экскреции свободного кортизола в суточной моче; ТТГ, св. Т4.

При обследовании пациентов с инциденталомами гипофиза уровень пролактина может иметь решающее значение для определения дальнейшей лечебной тактики. Необходимо различать гиперпролактинемию вследствие продукции пролактина опухолью, для которой консервативное лечение агонистами дофамина представляет собой терапию первой линии, и гиперпролактинемию при компрессии ножки гипофиза (вторичная гиперпролактинемия), особенно в случае супраселлярного роста и наличии показаний к хирургическому лечению. Частота гиперпролактинемии у пациентов с гистологически подтвержденными диагнозом НАГ варьиабельна и может составлять от 25% до 65% [35-39]. По результатам крупных ретроспективных исследований средний уровень пролактина у пациентов с НАГ находился в диапазоне 18–53 нг/мл (382–1127 мкМЕ/мл)[35, 38, 40], тогда как в случае пролактином он как правило превышает 94–100 нг/мл (2000–2130 мкМЕ/мл)[38, 41]. Однако не существует единого консенсуса относительно точки разделения (cut-off point) для вторичной гиперпролактинемии. У пациентов с макроинциденталомами более 30 мм в диаметре при необходимости может проводиться повторное измерение пролактина в разведенной сыворотке 1:100 для исключения ложноотрицательных результатов. Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием селлярной области или несовершенством лабораторной диагностики – hook-эффектом [47]. В настоящее время данный феномен встречается крайне редко в связи с внедрением более совершенных анализаторов.

Для оценки соматотропной функции в качестве скрининга рекомендуется определение уровня ИФР-1, а в случае его повышения показано исследование уровня СТГ в рамках перорального глюкозотолерантного теста. «Немые» соматотропиномы составляют около 10% НАГ [43]. По данным одного из проспективных исследований у 1 из 11 пациентов с макроинциденталомами выявлено асимптоматическое повышение уровня

соматотропного гормона и ИФР-1 [6], у 2 из 13 прооперированных больных инциденталомы имели положительную ИГХ реакцию на СТГ [5]. Ретроспективное наблюдательное исследование 37 пациентов с НАГ продемонстрировало положительную иммуноэкспрессию СТГ в 45,9% случаев, при этом в 8,1% отмечался повышенный уровень ИФР-1 [42]. По результатам ретроспективного клиноморфологического анализа 100 аденом гипофиза соматотропиномы определялись в 24% случаев, среди них классическое течение акромегалии отмечено в 45,8%, субклинический вариант с умеренным повышением СТГ, ИФР-1 и отсутствием классических проявлений заболевания – в 16,7%, «немые» соматотропиномы с изолированным повышением ИФР-1 – в 33,3% и без гормональных нарушений – в 4,2% [43].

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, кортизола в вечерней слюне [48-50]. Повышение уровня кортизола в вечерней слюне при диагностике эндогенного гиперкортицизма обладает специфичностью и чувствительностью более чем 93% [51]. «Немые» кортикотропиномы составляют около 15% НАГ, представляя таким образом вторую по распространенности группу после неактивных гонадотропином. Положительная экспрессия АКТГ встречается в 1–37% случаев макроинциденталом гипофиза [21]. «Немые» кортикотропиномы рассматриваются как агрессивные опухоли, что связано с большей вероятностью инвазивного роста (около 43% по данным МРТ гипофиза), апоплексией (25% против 8%) и рецидивом в более короткие сроки после операции (63% против 38%) по отношению к другим неактивным аденомам [44-46]. В литературе представлены клинические случаи трансформации «немой» кортикотропиномы в гормонально-активную опухоль с развитием болезни Иценко-Кушинга, однако патогенетические механизмы этого феномена остаются неизвестными.

Несмотря на то, что хромогранин А широко не используется, его также оценивают как потенциальный биомаркер для НАГ. В проспективном исследовании «случай-контроль» у 3 из 27 пациентов с НАГ отмечалось повышение уровня хромогранина А в сыворотке крови [52]. Полученные результаты не позволяют широко использовать данный маркер для лабораторной диагностики НАГ, требуются дальнейшие исследования. Необходимо отметить, что для НАГ характерна высокая экспрессия хромогранина А (83%) в ткани опухоли и в зависимости от уровня экспрессии она может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического фактора для инвазивного роста [53].

У пациентов с подозрением на синдром МЭН-1 и отягощенной наследственностью (наличие у членов семьи первичного гиперпаратиреоза, аденом гипофиза, образований

желудочно-кишечного тракта) необходимо проведение дополнительных лабораторно-инструментальных обследований.

- Проведение лабораторного обследования для диагностики гипопитуитаризма рекомендуется пациентам с инциденталомой гипофиза более 6 мм в диаметре, несмотря на отсутствие клинической симптоматики [2, 5-7, 35, 39, 40, 54-61].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

Компрессия или разрушение неизмененных аденогипофизарных клеток, а также ножки гипофиза, сопровождающиеся нарушением доставки гипоталамических релизинг-гормонов, считаются основными патогенетическими факторами развития вторичного гипопитуитаризма. Необходимость диагностики гипопитуитаризма среди пациентов с инциденталомами гипофиза основывается на результатах небольших наблюдательных исследований, по данным которых заболевание различной степени выраженности было диагностировано у 7% и 19% пациентов с микро-и макроинциденталомами соответственно [2, 5, 6]. При этом в исследование включались как НАГ, так и другие образования хиазмально-селлярной области. Наиболее часто определялся гипогонадотропный гипогонадизм (не связанный с гиперпролактинемией) – у 30% больных, вторичный гипокортицизм – у 18% [5, 6], вторичный гипотиреоз – у 28% [5, 6], недостаточность гормона роста – у 8% [2]. При выделении изолированной группы НАГ, как наиболее частых инциденталом гипофиза, общая распространённость гипопитуитаризма может составлять от 37 до 85% [54-59]. Пангипопитуитаризм встречается реже, примерно у 6–29% пациентов [62, 63]. Согласно проводимым исследованиям, наиболее часто нарушается гипоталамо-гипофизарная регуляция секреции СТГ (61–100%) и гонадотропинов (ЛГ и ФСГ, 36%–96%), вторичный гипокортицизм и гипотиреоз развиваются в среднем у четверти пациентов [35, 39, 40, 54-61]. Центральный несахарный диабет у пациентов с НАГ считается редким клиническим проявлением и диагностируется в 7% случаев [61].

Имеются данные о зависимости риска развития гипофизарной недостаточности от размера образования. Этот критерий может быть использован при решении вопроса о необходимости диагностики гипопитуитаризма. Как правило, микроинциденталомы не сопровождаются снижением функциональной активности гипофиза. Однако, диагностический поиск гипопитуитаризма целесообразен у пациентов с микроинциденталомами более 6-9 мм в диаметре и макроинциденталомами, а также в случае отрицательной динамики роста образований [2, 5, 6]. Рутинный поиск при

микроинциденталомах меньших размеров при отсутствии клинической симптоматики не обязателен, так как риск развития гипопитуитаризма среди таких пациентов остается низким [2, 6, 7].

Существуют различные методики диагностики гипопитуитаризма. В качестве скрининга рекомендуется исследование уровней св.Т4, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ИФР-I, а также эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин. Свидетельствовать о гипопитуитаризме могут низкие уровни гонадотропинов у мужчин (за исключением пациентов с исходным первичным гипогонадизмом) и у женщин в постменопаузе. Центральный генез гипотиреоза подтверждается нормальным или низким уровнем ТТГ при сниженном свободном Т4. При выявлении гипопитуитаризма при первичном скрининге, необходимо дальнейшее проведение стимуляционных проб.

При наличии жалоб на полидипсию и полиурию необходимо проведение исследований с целью исключения или верификации центрального несахарного диабета, которые включают в себя определение осмоляльности крови и мочи, при необходимости проведение уточняющих тестов с сухоедением и пробы с десмопрессином.

2.4 Инструментальная диагностика

- Пациентам с впервые выявленной инциденталомой гипофиза (в случае, если инциденталома диагностирована только на основании КТ) рекомендуется проведение МРТ с целью более точной оценки размеров и характера роста образования [64-67].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

МРТ является методом выбора для оценки инциденталом, поскольку позволяет получить многоплоскостные высококонтрастные изображения гипофиза и окружающих турецкое седло структур [64-67]. Для лучшей визуализации хиазмально-селлярной области должны использоваться как коронарные, так и сагиттальные срезы толщиной менее 3 мм. На T1-взвешенных томограммах микроаденомы визуализируются чаще как гипоинтенсивные образования, но могут быть изо- или гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях. Учитывая сложность визуализации микроаденом ввиду их размера и возможной неоднородности аденогипофиза, необходимо проведение МРТ с контрастом. Принимая во внимание потенциальную нефротоксичность контрастного вещества (чаще гадолиний), перед его введением целесообразна оценка почечной функции. Макроаденомы по сравнению с микроаденомами визуализируются лучше, как правило, являются изоинтенсивными на T1- и T2- взвешенных изображениях и медленно накапливают контраст после его введения. Кровоизлияние в опухоль на изображениях без

контраста определяется как гиперинтенсивный очаг. Другие образования sellarной области (например менингиомы) более неоднородны, быстрее и интенсивнее накапливают контрастное вещество по сравнению с аденомами гипофиза [68].

Инциденталомы гипофиза хуже 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 [69]. В отдельных случаях может потребоваться проведение КТ-ангиограмм и артериограмм с целью дифференциальной диагностики с аневризмами в хиазмально-селлярной области [70].

2.5 Иная диагностика

- Проведение компьютерной периметрии с целью оценки границ и дефектов полей зрения рекомендуется всем пациентам с инциденталомой гипофиза, располагающейся по данным магнитно-резонансной томографии вблизи зрительных нервов/хиазмы или компримирующих их [6, 71-76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

Развитие зрительных нарушений, проявляющихся снижением остроты и ограничением полей зрения (чаще по типу битемпоральной гемиянопсии), обусловлено супраселлярным ростом образования и компрессией хиазмы зрительных нервов. Длительное сдавление зрительного перекреста приводит к атрофии диска зрительных нервов, что способствует необратимым нарушениям зрения [6, 71-74].

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 нарушения полей зрения, у 2 – компрессия хиазмы зрительных нервов [6]. Среди 11 пациентов с НАГ и отсутствием жалоб на зрительную функцию, в 3-х случаях компьютерная периметрия подтверждала наличие зрительных нарушений, при этом МР-картина соответствовала компрессии хиазмы 2 и 3 степени [71]. В другом исследовании у 88 пациентов (94,6%) диагностированы нарушения полей зрения, при этом типичные изменения – битемпоральная гемиянопсия – выявлялась у 69 (74,2%) больных. Тяжелые дефекты полей зрения с поражением трех и более квадрантов были диагностированы у 25,8% больных. Выявлена положительная корреляция между тяжестью нарушения полей зрения и размером инциденталом [74].

По данным ретроспективного исследования зрительные нарушения развиваются у 64% пациентов с аденомой гипофиза в возрасте старше 65 лет, но только 39% из них имеют специфические жалобы [75]. В другой работе было показано, что пожилой возраст (старше 60 лет) ассоциирован с отсрочкой в постановке диагноза инциденталомы гипофиза у пациентов с нарушениями зрения. Прежде всего это обусловлено тем, что зрительные нарушения рассматриваются в контексте других заболеваний, характерных для пожилого возраста. При этом, обратимость зрительных дефектов вследствие компрессии хиазмы напрямую зависит от своевременной ранней диагностики и лечения [76].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Цели лечения:

- уменьшение размеров и/или предотвращение дальнейшего роста опухоли;
- регресс клинической симптоматики, если таковая имеется;
- коррекция гормональных нарушений при их наличии.

3.1 Консервативное лечение

- Пациентам с инциденталомой гипофиза и симптоматической гиперпролактинемией вследствие сдавления ножки гипофиза с целью нормализации уровня пролактина рекомендуется терапия агонистами дофамина [77-79].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

Как правило, вторичная гиперпролактинемия вследствие сдавления ножки гипофиза развивается в случае макроинциденталом, когда имеются показания к хирургическому лечению. Таким образом, нормализация уровня пролактина может быть достигнута после операции. При отсутствии абсолютных показаний к нейрохирургическому лечению у пациентов с макроаденомами может быть рекомендована консервативная терапия агонистами дофамина в антипролиферативных дозах [80-83].

Большинство НАГ имеют дофаминовые рецепторы, особенно 2-го типа (DR2), что подтверждается различными исследованиями с применением радиолигандного анализа

[84], гибридизации *in situ* [85] и полимеразной цепной реакции [82], таким образом имеется теоретическая основа для назначения агонистов дофамина пациентам с данным типом опухоли. Однако, в отличие от пролактином, указанные препараты не предназначены для уменьшения размеров неактивных аденом, которые редко подвергаются обратному развитию, что, вероятно, обусловлено относительно низкой плотностью дофаминовых рецепторов в опухолевой ткани [84]. В ряде работ проводилась оценка эффективности агонистов дофамина в отношении стабилизации размеров образования у пациентов с НАГ. Критерием эффективности медикаментозной терапии считалось уменьшение размеров опухолевой ткани более чем на 25-30% [82]. На фоне приема агонистов дофамина – каберголин или бромокриптин** – уменьшение объемов образования наблюдалось в течение 1 года в 10-21,2% случаев [80-82]. В крупном исследовании от 2016 года продемонстрирована эффективность агонистов дофамина в стабилизации продолженного роста опухоли. В группе превентивной терапии размер опухоли уменьшался в 38% случаев, оставался стабильным в 49% и увеличивался в 13% наблюдений (в контрольной группе 0,53 и 47% соответственно) [83]. 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 НАГ, так как рецепторы соматостатина присутствуют во многих НАГ (преимущественно 2 типа). При назначении препарата в течение 1 года уменьшение размеров опухоли наблюдалось в 5-25%, увеличение – в 12%, стабилизация – в 83% [86-89]. 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 в день в течение 6 месяцев. Отмечалось значимое уменьшение размеров образования (более 30%), сопровождавшееся улучшением зрительной функции [90].

- Пациентам с инциденталомой гипофиза и бессимптомным течением гиперпролактинемии не рекомендуется назначение медикаментозной терапии агонистами дофамина [26, 33, 37, 40, 83, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии:

Повышение уровня пролактина не всегда является патологическим. Учитывая большое количество этиологических факторов, следует исключить возможные причины симптоматической гиперпролактинемии путем тщательного сбора анамнеза, в том числе целенаправленного расспроса пациента о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, проведения дополнительных лабораторных исследований для исключения хронической болезни почек и патологии печени, определения уровня ТТГ для исключения заболеваний щитовидной железы. Функциональная (физиологическая) гиперпролактинемия наблюдается при беременности, кормлении грудью, при раздражении соска молочной железы, стрессе, физической нагрузке, во время полового акта. Кроме того, дифференциальный диагноз должен включать в себя лекарственно-индуцированную (фармакологическую) гиперпролактинемию. Гиперпролактинемия нередко наблюдается при приеме нейролептиков, трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, антиконвульсантов, блокаторов дофаминовых рецепторов, ингибиторов синтеза дофамина, блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов, антагонистов кальция, эстрогенов, комбинированных оральных контрацептивов, опиоидных анальгетиков, агонистов холинергических рецепторов. В случае подозрения на лекарственно-индуцированную гиперпролактинемию рекомендуется временное прекращение приема препарата и повторное определение уровня пролактина. Однако, при принятии подобного решения необходимо оценить со специалистом, назначившим лекарственный препарат, возможную пользу от данного действия и его потенциальные риски, а также обсудить возможность замены альтернативным лекарственным средством, не вызывающим повышение уровня пролактина.

- Пациентам с инциденталомой гипофиза и бессимптомным течением гиперпролактинемии рекомендуется исключение феномена макропролактинемии [26, 37, 40, 70].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

Важным аспектом в диагностике гиперпролактинемии является исключение феномена макропролактинемии – состояния, при котором избыточное количество пролактина секретируется в виде полимеризованных или связанных с иммуноглобулином класса G макромолекул с низкой биологической активностью. Клинически это проявляется отсутствием симптомов гиперпролактинемии у женщин или мужчин со стойким повышением уровня пролактина в сыворотке крови. Оценить присутствие

макропролактина можно, используя осаждение иммунных комплексов с помощью полиэтиленгликоля.

- Пациентам с инциденталомой гипофиза и гипопитуитаризмом рекомендуется медикаментозная коррекция диагностированных гормональных нарушений [91, 92].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии:

Для пациентов с гипопитуитаризмом характерно повышение общей смертности, что подтверждается результатами крупных мета-анализов [91, 92]. К группам риска относятся пациенты женского пола и лица, у которых гипопитуитаризм был диагностирован в молодом возрасте. Стандартизованный коэффициент смертности при наличии гипопитуитаризма составляет 1,8–1,9, что сравнимо с аналогичным показателем у пациентов с ожирением - 1,6 и подтверждает негативное влияние гормонального дефицита на ожидаемую продолжительность жизни [92].

Гипопитуитаризм следует рассматривать в качестве дополнительного критерия при принятии положительного решения о хирургическом лечении, так как в ряде случаев отмечается регресс гипопитуитаризма в послеоперационном периоде. С другой стороны, сохраняется риск усугубления уже имеющихся гормональных нарушений или присоединения новых видов недостаточности аденогипофиза после удаления опухоли [40, 93].

3.2 Хирургическое лечение

- Проведение хирургического лечения пациентам с инциденталомой гипофиза рекомендуется при:
 - нарушении полей зрения, обусловленном компрессией хиазмы и зрительных трактов [3, 57, 63, 94-97];
 - расстройствах зрения, таких как офтальмоплегия или неврологических нарушениях вследствие патологической компрессии глазодвигательных нервов [98-100];
 - апоплексии гипофиза с расстройствами зрения [98, 100-102];
 - нарушении ликворооттока, гидроцефалии и внутричерепной гипертензии, обусловленным внедрением опухоли в III желудочек; ликвореи, обусловленной одновременным разрушением диафрагмы и дна турецкого седла [103];
 - наличии патологической гиперсекреции, за исключением пролактином (согласно рекомендациям Европейского Общества эндокринологов и Общества по изучению

болезней гипоталамо-гипофизарной системы по конкретным нозологиям) [77, 104, 105].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

Решение о проведении оперативного вмешательства пациентам с инциденталомой гипофиза должно приниматься индивидуально. Наличие офтальмологических или неврологических нарушений, вызванных компрессией зрительного нерва или хиазмы опухолью, является абсолютным показанием для оперативного вмешательства [3, 57, 63, 94-100]. Несмотря на то, что успех операции при инциденталомах, 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. Важным критерием считается возраст пациента. Как правило, пожилые пациенты имеют более длительный анамнез заболевания, и, соответственно, период времени, в течение которого инциденталома не увеличивалась. Кроме того, у пожилых пациентов значительно выше риск, обусловленный самой операцией [106]. Сложные случаи по возможности должны разбираться на консилиумах специалистов разных направлений.

Пациентам с апоплексией и зрительными нарушениями также рекомендуется хирургическое лечение [98, 100-102]. По данным ретроспективного исследования 30 пациентов с апоплексией существенных различий в развитии гипопитуитаризма в группе оперированных и неоперированных больных не наблюдалось [102]. 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.

- Хирургическое лечение пациентам с инциденталомой гипофиза может быть рекомендовано при:
 - клинически значимом росте инциденталомы [2, 3, 6, 107];
 - нарушении функции гипофиза [35, 56, 62];
 - наличии инциденталомы, граничащей со зрительным перекрестом при планировании беременности [108];
 - интенсивных головных болях [109, 110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии:

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. Как правило, если выявленная отрицательная динамика размеров инциденталомы сохраняется при динамическом наблюдении, наиболее эффективной тактикой остается нейрохирургическая операция [3, 107]. 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 [35, 56, 62], развитие гипопитуитаризма не может рассматриваться в качестве абсолютного показания к оперативному вмешательству. Проведение адекватной заместительной терапии не зависит от выбранной тактики ведения [91, 92].

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 риск зрительных нарушений вплоть до потери зрения. Оперативное лечение на этапе планирования позволяет снизить риски зрительных нарушений во время беременности [108].

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 [109, 110].

- При наличии показаний к хирургическому лечению пациентам с инциденталомой гипофиза рекомендуется проведение эндоскопической трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии [103, 111-113].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии:

За последние десятилетия показания к эндоназальному удалению инциденталом гипофиза претерпели множество изменений. Использование эндоскопической техники позволило проводить трансфеноидальную резекцию опухолей гипофиза при крупных образованиях, при наличии вторичных безкапсульных узлов, при значимом отклонении супраселлярного компонента образования от входа в турецкое седло, при инвазии в кавернозные синусы и др., то есть в тех случаях, когда еще совсем недавно использовался только транскраниальный подход [103, 111-113].

Необходимо отметить, что успех операций по поводу инциденталом гипофиза, во многом зависит от профессионализма, опыта хирурга и операционной бригады. Эндоскопические эндоназальные операции должны проводиться в специализированных клиниках, имеющих эндоскопическую операционную, укомплектованную эндоскопическим эндоназальным оборудованием, и выполняться опытными нейрохирургами [114]. По данным ретроспективного анализа 446 процедур трансназальной аденомэктомии серьезные послеоперационные осложнения встречаются редко, общая частота составляет около 7%. К основным послеоперационным осложнениям относят ликворею (4,7%), ухудшение зрительной функции и нарушение полей зрения (2%), менингит (2%). Транзиторный несахарный диабет встречается не более чем у 15% пациентов, стойкие нарушения отмечаются значительно реже и не превышают 5% случаев [115].

Транскраниальные операции сохраняют свою актуальность в случае, когда технически невозможно выполнить трансфеноидальный доступ, опухоль имеет гигантские размеры и распространяется далеко за пределы турецкого седла. Показатели смертности при операциях по поводу гигантских аденом гипофиза могут достигать 10% по сравнению с 0,6% при макроаденомах (<4 см в диаметре)[114].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с инциденталомой гипофиза не разработано.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- В отсутствие показаний к хирургическому лечению пациентам с инциденталомой гипофиза рекомендуется длительное динамическое наблюдение с целью оценки

динамики роста образования и своевременной диагностики симптомов, обусловленных масс-эффектом опухоли [2-7, 27, 38, 107, 116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии:

Динамическое наблюдение возможно в том случае, когда отсутствуют показания к хирургическому лечению, объективно оценена безопасность избранной тактики. К сожалению, данные о преимуществах и недостатках консервативного ведения пациентов с бессимптомными инциденталомами ограничены. Однако, при образованиях более 1,5 см в диаметре ожидается не только отрицательная динамика размеров, но и больший риск развития клинических симптомов: гипопитуитаризма различной степени выраженности, нарушения зрения и/или дефектов полей зрения, неврологической симптоматики, апоплексии [3].

По результатам мета-анализа для микроаденом не характерен дальнейший рост, и риск отрицательной динамики размеров составляет в среднем 3,3 случая на 100 человеко-лет, при этом вероятность появления зрительных нарушений крайне мала [1]. Среди пациентов с микроинциденталомами, наблюдаемых в течение 12 месяцев от момента постановки диагноза, увеличение размера опухоли отмечалось в 1,7% [1], при сроке наблюдения от 2,3 до 7 лет - примерно в 10,6% [3, 4, 27].

В литературе представлены наблюдательные исследования с небольшими выборками пациентов с бессимптомными макроинциденталомами, посвященные изучению их естественного течения [2-7, 27, 38, 107, 116]. Период наблюдения в этих 10 исследованиях (n=304) составлял от 20 до 85 месяцев, а доля пациентов с отрицательной динамикой роста макроинциденталомы варьировала в широком диапазоне (7–51% случаев). Вероятность увеличения объема опухоли повышается при более длительном периоде наблюдения. В трех работах с относительно короткой продолжительностью наблюдения (около 2-х лет) рост макроинциденталом отмечался в 14–25% случаев [2, 5, 6], в то время как при более длительном динамическом контроле (около 5 лет) он достигал 50% [3, 7, 38, 107]. Необходимо отметить, что среди обследованных пациентов у 34 (11%) наблюдался спонтанный регресс объема опухоли, что вероятно можно объяснить локальным нарушением кровоснабжения образования. За 5-летний период наблюдения симптоматическая апоплексия гипофиза развилась примерно в 10% случаев [3].

- С целью оценки динамики роста образования пациентам с макроинциденталомой гипофиза повторное проведение МРТ рекомендуется через 6 месяцев, с микроинциденталомой – через 12 месяцев [1-7, 27, 38, 107, 116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- При отсутствии признаков роста опухоли повторное проведение МРТ рекомендуется 1 раз в год в случае макроинциденталомы и 1 раз в 2–3 года при микроинциденталоме в течение последующих 5 лет, в дальнейшем с постепенным уменьшением кратности исследований [1-7, 27, 38, 107, 116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с макроинциденталомой гипофиза проведение гормональных анализов крови с целью исключения гипопитуитаризма рекомендуется через 6 месяцев после первичного обследования; в последующем при отсутствии отрицательной динамики по данным МРТ и клинических симптомов повторная диагностика гипопитуитаризма не рекомендуется [2-7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии:

По данным мета-анализа эндокринные нарушения возникают у 2,4% пациентов с инциденталомой гипофиза в течение первого года наблюдения [1]. Достоверно не известно, как часто развивается гипопитуитаризм в условиях отсутствия роста опухоли, однако в литературе имеются описания подобных случаев. Очевидно, что быстрый рост инциденталомы может повысить риск развития гипофизарной недостаточности.

В отличие от пациентов с макроинциденталомой, пациенты с микроинциденталомой 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 микроинциденталомой ни у одного из них не наблюдалось развитие гипопитуитаризма [2-7].

- Проведение компьютерной периметрии с целью оценки полей зрения рекомендуется всем пациентам с инциденталомой гипофиза, граничащей со зрительными нервами или хиазмой, или компримирующих их по данным МРТ [6, 71-76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам с инциденталомой гипофиза при отсутствии данных за компрессию хиазмы не рекомендуется проведение компьютерной периметрии с целью оценки полей зрения [6, 71-76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- Пациентам с отрицательной динамикой роста инциденталомы гипофиза по данным МРТ и/или появлением клинической симптоматики рекомендуется дополнительное специализированное обследование [34, 114, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими оперативное лечение по поводу инциденталомы гипофиза.

- Пациентам с инциденталомой гипофиза, перенесшим хирургическое лечение, рекомендуется лабораторное обследование для исключения гипопитуитаризма [35, 40, 56, 58, 60, 62, 63, 93, 118, 119].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: В раннем (3-7-е сут после операции) и позднем (1, 3, 12 мес после хирургического лечения) послеоперационном периоде рекомендуется проведение гормонального анализа крови с определением уровней кортизола и АКТГ в утренние часы для выявления признаков надпочечниковой недостаточности; ТТГ, св.Т4 в крови – с целью диагностики вторичного гипотиреоза; биохимических анализов крови и мочи для выявления центрального несахарного диабета и синдрома неадекватной секреции АДГ.

После хирургического лечения макроинциденталом гипофиза гипопитуитаризм различной степени выраженности может определяться у значимой части пациентов: дефицит гормона роста - у 83%; дефицит ЛГ/ФСГ - у 60%; дефицит ТТГ и АКТГ - у 30% [40, 56, 58, 62, 93]. В отличие от зрительных нарушений, гипопитуитаризм реже подвергается регрессу в послеоперационном периоде. Данные литературы остаются противоречивыми. В то время как одни исследователи сообщали об улучшении функции аденогипофиза после операции [35, 56, 58, 60, 62], другие авторы достоверных изменений не наблюдали [40, 93, 119]. Более того в ряде работ отмечено значимое ухудшение гипофизарной функции в послеоперационном периоде [63, 118, 119]. Время проведения гормональных исследований варьировало от 1 недели [35] до 1 года после операции [56].

- Пациентам с инциденталомой гипофиза, перенесшим хирургическое лечение, проведение контрольной МРТ рекомендуется спустя 6 месяцев после операции, в последующем при отсутствии отрицательной динамики повторное выполнение исследования рекомендуется 1 раз в год в течение 5 лет с дальнейшим уменьшением кратности исследования [120, 121].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии:

Основной задачей послеоперационной МРТ является оценка эффективности операции. Радикальность проведенного хирургического вмешательства рекомендуется оценивать не ранее чем через 4 месяца. В более короткие сроки визуализация полости турецкого седла затруднена вследствие послеоперационных изменений. При этом оптимальным сроком для проведения контрольного МР-исследования считается 6 месяцев

[120, 121]. В последующем целесообразно проводить МРТ головного мозга 1 раз в 12 месяцев, однако кратность исследования может меняться в зависимости от индивидуальных характеристик, таких как объем остаточной опухоли и расстояние между остаточной тканью и хиазмой зрительных нервов. Поскольку в ряде работ было продемонстрировано более агрессивное течение «немых» кортикотропином, иммуноэкспрессия АКТГ может рассматриваться в качестве дополнительного фактора, определяющего частоту МРТ [122, 123].

Риск рецидива НАГ после первичного хирургического лечения, по данным различных авторов, варьирует от 6 до 46%. Согласно ретроспективным исследованиям, продолженный рост опухоли за период наблюдения 5-10 лет может составлять до 50%. Риск рецидива зависит от характера распространения опухолевой ткани и является наиболее высоким в случае параселлярного роста и инвазии в кавернозные синусы [40, 63, 80, 121, 122, 124].

6. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- появление симптомов, обусловленных ростом инциденталомы («масс-эффект» опухоли), проведение лабораторного обследования для оценки функции аденогипофиза, выполнение динамической МРТ головного мозга с оценкой динамики роста и компрессии хиазмы зрительных нервов, оценка зрительных нарушений с обязательным выполнением компьютерной периметрии

Показания для экстренной госпитализации:

- острая потеря зрения;
- апоплексия гипофиза с расстройствами зрения;
- нарушение ликворооттока, гидроцефалия и внутричерепная гипертензия, обусловленные внедрением опухоли в III желудочек, ликворея, обусловленная одновременным разрушением диафрагмы и дна турецкого седла.

Показания к выписке пациента из стационара:

1) Стойкое улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или в домашних условиях.

2) При необходимости перевода больного в другую организацию здравоохранения.

3) Грубое нарушение больничного режима.

4) По письменному требованию больного либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни больного и не представляет опасности для окружающих. В этом

случае выписки может быть проведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

- Пациентам с инциденталомой гипофиза, перенесшим хирургическое лечение и относящимся к группе высокого риска продолженного роста образования в связи с большим объемом остаточной ткани, рекомендуется лучевая терапия в послеоперационном периоде [125-130].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии:

Вопрос о целесообразности лучевой терапии в послеоперационном периоде с целью снижения риска рецидива остается открытым. Ввиду отсроченного действия, лучевая терапия не рекомендуется в качестве первого этапа лечения. Радиотерапия проводится с различным распределением дозы облучения во времени. Типы облучений, используемые для лечения аденом гипофиза: традиционная лучевая терапия; стереотаксическая радиохирургия; радиотерапия протонного пучка.

Большинство исследований свидетельствуют об эффективности послеоперационной радиотерапии. Применение радиохирургии в случае остаточной ткани или рецидива заболевания после хирургического лечения приводит к контролю опухоли более чем в 90% случаев [125-129]. Улучшение общей выживаемости без прогрессирования при сроке наблюдения 15 лет отмечалось у 93% облученных пациентов и у 33% без радиотерапии [131]. В мультицентровом исследовании, посвященном оценке эффективности радиохирургии на установке «Гамма-нож» у пациентов с НАГ, перенесших нейрохирургическое вмешательство (в группу включено 512 человек), отсутствие рецидива при сроке наблюдения в течение 3 лет наблюдалось в 98%, в течение 10 лет - в 85% наблюдений [130].

Преимущества лучевой терапии очевидны в случае большого объема остаточной ткани и, следовательно, высокого риска рецидива. Несмотря на эффективность радиотерапии в предотвращении продолженного роста заболевания, сохраняется высокий риск отсроченных осложнений, что лимитирует ее назначение всем пациентам с НАГ. К краткосрочным побочным эффектам радиотерапии относят усталость, тошноту и головные боли, которые могут возникнуть в течение нескольких месяцев после ее проведения. Долгосрочные осложнения лучевой терапии включают гипопитуитаризм (в

70% случаев через 10 лет после лечения), оптическую нейропатию (в 0,8% случаев через 10 лет после лечения), развитие других опухолей (2% случаев через 20 лет после лечения), повышенный риск инсульта у мужчин и женщин [129]. Таким образом, необходима стратификация риска для выявления пациентов с высокой вероятностью развития рецидива (большой объем остаточной ткани, инвазия в кавернозные синусы) и решения вопроса об активной тактике ведения, в то время как пациентам из группы низкого риска может быть показан динамический контроль.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование уровня пролактина крови	2	В
2	Выполнено исследование уровня соматомедина С (ИФР-1) крови	2	В
3	Выполнено исключение эндогенного гиперкортицизма (исследование уровня общего кортизола крови на фоне пробы с 1 мг дексаметазона ИЛИ исследование уровня свободного кортизола в слюне вечером ИЛИ исследование уровня свободного кортизола в суточной моче)	2	В
4	Выполнено исследование уровня тиреотропина (ТТГ) сыворотки крови, исследование уровня свободного тироксина (св.Т4) сыворотки крови	2	В
5	Выполнено исследование уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) сыворотки крови, исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) сыворотки крови, исследование уровня общего эстрадиола в крови у женщин и исследование уровня общего тестостерона в крови у мужчин при наличии признаков гипогонадизма	1	В
6	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга	2	А
7	Выполнена периметрия с последующим приемом (осмотр, консультация) врача-	2	А

офтальмолога при близком расположении инциденталомы гипофиза к хиазме зрительных нервов по данным МРТ (прилежание, деформация)		
--	--	--

Список использованной литературы

1. Fernández-Balsells, M.M., et al., *Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(4): p. 905-912.
2. Feldkamp, J., et al., *Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas-results of a prospective study*. Clinical endocrinology, 1999. **51**(1): p. 109-113.
3. Arita, K., et al., *Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination*. Journal of neurosurgery, 2006. **104**(6): p. 884-891.
4. Sanno, N., et al., *A survey of pituitary incidentaloma in Japan*. European Journal of Endocrinology, 2003. **149**(2): p. 123-127.
5. Day, P.F., et al., *Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas*. Pituitary, 2004. **7**(3): p. 145-148.
6. Reincke, M., et al., *The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required?* The Journal of the American Medical Association, 1990(20): p. 2772-2776.
7. Donovan, L.E. and B. Corenblum, *The natural history of the pituitary incidentaloma*. Archives of internal medicine, 1995. **155**(2): p. 181-183.
8. Asa, S.L., et al., *Genomics and Epigenomics of Pituitary Tumors: What Do Pathologists Need to Know?* Endocrine Pathology, 2021.**32**(1): p3-16.
9. Taniguchi-Ponciano, K., et al., *Molecular alterations in non-functioning pituitary adenomas*. Cancer Biomarker, 2020. **28**(2): 193-199.
10. Elsarrag, M., et al., *Genomic and molecular characterization of pituitary adenoma pathogenesis: review and translational opportunities*. Neurosurgical Focus, 2020. **48**(6): p11.
11. Aflorei, E.D., et al., *Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas*. Journal of neuro-oncology, 2014. **117**(3): p.379-394..
12. Newey, P.J., et al., *Whole-exome sequencing studies of nonfunctioning pituitary adenomas*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(4): p. E796-E800.
13. Xiao, J.Q., et al., *Correlations of pituitary tumor transforming gene expression with human pituitary adenomas: a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(3):e90396.
14. Thakker, R.V., *Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4)*. Molecular and cellular endocrinology, 2014. **386**(1-2): p. 2-15.
15. Vasilev, V., et al., *Clinical and Molecular Update on Genetic Causes of Pituitary Adenomas*. Hormone and Metabolic Research, 2020. **52**(8): p.553-561.
16. Hernández-Ramírez, L.C., et al., *Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in AIP mutation carriers*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(9): p. E1242-E1254.
17. Vergès, B., et al., *Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(2): p. 457-465.

18. Beckers, A., et al., *Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene*. Endocrine reviews, 2013. **34**(2): p. 239-277.
19. Osamura, R.Y., *Pathology of pituitary tumors update: with World Health Organization new classification 2017*. AJSP: Reviews & Reports, 2017. **22**(4): p. 189-195.
20. Mayson, S.E. and P.J. Snyder, *Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas*. Journal of neuro-oncology, 2014. **117**(3): p. 429-436.
21. Buurman, H. and W. Saeger, *Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data*. European Journal of Endocrinology, 2006. **154**(5): p. 753-758.
22. Kim, J.-H., et al., *The characteristics of incidental pituitary microadenomas in 120 Korean forensic autopsy cases*. Journal of Korean medical science, 2007. **22**(Suppl): p. S61-S65.
23. Auer, R.N., P. Alakija, and G.R. Sutherland, *Asymptomatic large pituitary adenomas discovered at autopsy*. Surgical neurology, 1996. **46**(1): p. 28-31.
24. Kastelan, D. and M. Korsic, *High prevalence rate of pituitary incidentaloma: Is it associated with the age-related decline of the sex hormones levels?* Medical hypotheses, 2007. **69**(2): p. 307-309.
25. Al-Dahmani, K, et al., *Sellar masses: an epidemiological study*. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2016. **43**(2): p. 291-297.
26. Vasilev, V., et al., *Management of endocrine disease: pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis*. European journal of endocrinology, 2016. **175**(4): p. R171-R184.
27. IGARASHI, T., N. SAEKI, and A. YAMAURA, *Long-term Magnetic Resonance Imaging Follow-up of Asymptomatic Sellar Tumors—Their Natural History and Surgical Indications—*. Neurologia medico-chirurgica, 1999. **39**(8): p. 592-599.
28. Vernooij, M.W, et al., *Incidental findings on brain MRI in the general population*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**: p.1821-1828.
29. Oyama, K, et al., *Management of pituitary incidentalomas: according to a survey of pituitary incidentalomas in Japan*. Seminars Ultrasound CT MRI, 2005. **26**(1): p.47-50.
30. Zada, G., et al., *Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships*. Neurosurgical Focus, 2010. **28**(4): p. E4.
31. Esteves, C, et al., *Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort*. Pituitary, 2015. **18**(6): p.777-781.
32. Ezzat, S., et al., *The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2004. **101**(3): p. 613-619.
33. Ntali, G. and J.A. Wass, *Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas*. Pituitary, 2018. **21**(2): p. 111-118.
34. Freda, P.U., et al., *Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(4): p. 894-904.
35. Bischofberger-Baumann, B, et al., *Interdisziplinäres Management von Hypophysentumoren [Interdisciplinary Management of Sellar Masses]*. Praxis (Bern 1994), 2019. **108**(9): p.599-608.
36. Behan, L., et al., *Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas*. Journal of endocrinological investigation, 2013. **36**(7): p. 508-514.

37. Cury, M.L.C.d.A., et al., *Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2009. **53**(1): p. 31-39.
38. Karavitaki, N., et al., *Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re - definition? A study of 226 patients with histologically verified non - functioning pituitary macroadenoma*. Clinical endocrinology, 2006. **65**(4): p. 524-529.
39. Tjeerdsma, G., et al., *Hyperprolactinaemia is associated with a higher prevalence of pituitary–adrenal dysfunction in non-functioning pituitary macroadenoma*. European journal of endocrinology, 1996. **135**(3): p. 299-308.
40. Huang, W., et al., *Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation*. Pituitary, 2018. **21**(2): p.162-167.
41. Hong, J.W., et al., *Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma*. Endocrine, 2010. **37**(1): p. 140-147.
42. Pawlikowski, M., et al., *‘ Silent ’ somatotropinoma*. Endokrynologia Polska, 2012. **63**(2): p. 88-91.
43. Wade, A.N., et al., *Clinically silent somatotroph adenomas are common*. European journal of endocrinology, 2011. **165**(1): p. 39-44.
44. Cooper, O., et al., *Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes*. Hormones and Cancer, 2010. **1**(2): p. 80-92.
45. Langlois, F., et al., *Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review*. Pituitary, 2018. **21**(1): p. 32-40.
46. Jahangiri, A., et al., *A comprehensive long-term retrospective analysis of silent corticotrophic adenomas vs hormone-negative adenomas*. Neurosurgery, 2013. **73**(1): p. 8-18.
47. Petersenn S., *Biochemical diagnosis in prolactinomas: some caveats*. Pituitary, 2020. **23**(1): p.9-15.
48. Nieman, L.K., *Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2018. **47**(2): p.259-273.
49. Petersenn S., *Biochemical diagnosis of Cushing's disease: Screening and confirmatory testing*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021.
50. Guignat, L, et al., *The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective*. European Journal of Endocrinology, 2010. **163**(1):9-13.
51. Carroll, T., H. Raff, and J.W. Findling, *Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome*. Nature Reviews Endocrinology, 2008. **4**(6): p. 344.
52. Gussi, I.L., et al., *Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas*. Clinical endocrinology, 2003. **59**(5): p. 644-648.
53. Липатенкова, А.К., et al., *Иммуногистохимические и рентгенологические особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза*. Проблемы эндокринологии, 2015. **61**(6).
54. Freda, P.U, et al., *Presenting Features in 269 Patients With Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas Enrolled in a Prospective Study*. Journal of the Endocrine Society, 2020. **4**(4): p.21.
55. Fatemi, N., et al., *Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal*. Neurosurgery, 2008. **63**(4): p. 709-719.
56. Nomikos, P., et al., *Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas—a study on 721 patients*. Acta Neurochirurgica, 2004. **146**(1): p. 27-35.

57. Berkmann, S., et al., *Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland*. Swiss medical weekly, 2012. **142**(3940).
58. Iglesias, P., et al., *Prevalence, Clinical Features, and Natural History of Incidental Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas*. Hormone and Metabolic Research, 2017. **49**(9): p.654-659.
59. Del Monte, P., et al., *Clinically non-functioning pituitary macroadenomas in the elderly*. Aging clinical and experimental research, 2007. **19**(1): p. 34-40.
60. Monteiro, D.M., et al., *Hypogonadotropic Hypogonadism in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Impact of Intervention*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2017. **125**(6): p.368-376.
61. Mukai, K., et al., *Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients*. Endocrine Journal, 2016. **63**(11): p.965-976.
62. Stalldecker, G., et al., *Adenomas hipofisarios en pacientes añosos [Pituitary adenomas in elderly patients]*. Medicina (B Aires), 2019. **79**(3): p.191-196.
63. Dekkers, O., et al., *Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(5): p. 1796-1801.
64. Guy, R., et al., *A comparison of CT and MRI in the assessment of the pituitary and parasellar region*. Clinical radiology, 1991. **43**(3): p. 156-161.
65. Mazumdar A., *Imaging of the pituitary and sella turcica*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2006. **6**(9): p.15-22.
66. Hess, C.P. and Dillon, W.P., *Imaging the pituitary and parasellar region*. Neurosurgery Clinics of North America, 2012. **23**(4): p.529-542.
67. Gupta, K., et al., *Evaluation of Clinical and Magnetic Resonance Imaging Profile of Pituitary Macroadenoma: A Prospective Study*. Journal of Natural Science, Biology and Medicine, 2018. **9**(1): p.34-38.
68. Rees J., *Advances in magnetic resonance imaging of brain tumours*. Current Opinion in Neurology, 2003. **16**(6): p.643-650.
69. Doerfler, A. and G. Richter, *Lesions within and around the Pituitary*. Clinical Neuroradiology, 2008. **18**(1): p. 5-18.
70. Boguszewski, C.L., et al., *Management of pituitary incidentaloma*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. **33**(2): p.1-10.
71. Fujimoto, N., et al., *Criteria for early detection of temporal hemianopia in asymptomatic pituitary tumor*. Eye, 2002. **16**(6): p. 731.
72. Schmalisch, K., et al., *Predictors for visual dysfunction in nonfunctioning pituitary adenomas—implications for neurosurgical management*. Clinical endocrinology, 2012. **77**(5): p. 728-734.
73. Jacob, M., et al., *Predicting visual outcome after treatment of pituitary adenomas with optical coherence tomography*. American journal of ophthalmology, 2009. **147**(1): p. 64-70. e2.
74. Thomas, R., et al., *Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas*. Indian Journal of Ophthalmology, 2002. **50**(2): p. 127.
75. Turner, H.E., C. Adams, and J. Wass, *Pituitary tumours in the elderly: a 20 year experience*. European Journal of Endocrinology, 1999. **140**(5): p. 383-389.
76. Abouaf, L., et al., *Neuro-ophthalmologic exploration in non-functioning pituitary adenoma*. Ann Endocrinol (Paris), 2015. **76**(3): p.210-219.
77. Wang, A.T., et al., *Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis*. Systematic reviews, 2012. **1**(1): p. 33.

78. Arduc, A., et al., *Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptine effects in hyperprolactinemia: a single center experience*. Journal of Endocrinological Investigation, 2015. **38**(4): p.447-453.
79. De Rosa, M., et al., *Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine*. European journal of endocrinology, 1998. **138**(3): p. 286-293.
80. Greenman, Y., et al., *Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth*. Clinical endocrinology, 2005. **63**(1): p. 39-44.
81. Lohmann, T., et al., *Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline*. Pituitary, 2001. **4**(3): p. 173-178.
82. Pivonello, R., et al., *Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(4): p. 1674-1683.
83. Greenman, Y., et al., *Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists*. European journal of endocrinology, 2016. **175**(1): p. 63-72.
84. Flores-Martinez, Á., et al., *Quantitative Analysis of Somatostatin and Dopamine Receptors Gene Expression Levels in Non-functioning Pituitary Tumors and Association with Clinical and Molecular Aggressiveness Features*. Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(9): p. 3052.
85. Renner, U., et al., *Heterogenous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(4): p. 1368-1375.
86. Shomali, M.E. and L. Katznelson, *Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas*. Pituitary, 2002. **5**(2): p. 89-98.
87. Fusco, A., et al., *Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study*. Pituitary, 2012. **5**(4): p.571-578.
88. De Bruin, T., et al., *Clinically nonfunctioning pituitary adenoma and octreotide response to long term high dose treatment, and studies in vitro*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **75**(5): p. 1310-1317.
89. Colao, A., et al., *Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas*. Endocrine-related cancer, 2008. **15**(4): p. 905-915.
90. Colao, A., et al., *Somatostatin analogs in treatment of non-growth hormone-secreting pituitary adenomas*. Endocrine, 2003. **20**(3): p. 279-283.
91. Pappachan, J.M., et al., *Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(4): p. 1405-1411.
92. Jasim, S., et al., *Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis*. 2017, Springer.
93. Wichers-Rother, M., et al., *Non-functioning pituitary adenomas: endocrinological and clinical outcome after transsphenoidal and transcranial surgery*. Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 2004. **112**(06): p. 323-327.
94. Jakobsson, K.E., B. Petruson, and B. Lindblom, *Dynamics of visual improvement following chiasmal decompression. Quantitative pre - and postoperative observations*. Acta Ophthalmologica Scandinavica, 2002. **80**(5): p. 512-516.
95. Kerrison, J.B., et al., *Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection*. American journal of ophthalmology, 2000. **130**(6): p. 813-820.

96. Gnanalingham, K., et al., *The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2005. **76**(3): p. 415-419.
97. Mortini, P., et al., *Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma.* Neurosurgery, 2005. **56**(6): p. 1222-1233.
98. Ayuk, J., et al., *Acute management of pituitary apoplexy—surgery or conservative management?* Clinical endocrinology, 2004. **61**(6): p. 747-752.
99. Müslüman, A.M., et al., *Surgical results of large and giant pituitary adenomas with special consideration of ophthalmologic outcomes.* World neurosurgery, 2011. **76**(1-2): p. 141-148.
100. Lubina, A., et al., *Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients.* Acta neurochirurgica, 2005. **147**(2): p. 151-157.
101. Capatina, C., et al., *Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy.* European journal of endocrinology, 2015. **172**(5): p. R179-R190.
102. Gruber, A., et al., *Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients—is surgical intervention always necessary?* British journal of neurosurgery, 2006. **20**(6): p. 379-385.
103. Tabaei, A., et al., *Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis.* Journal of neurosurgery, 2009. **111**(3): p. 545-554.
104. Clayton, R., et al., *Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(3): p. 632-642.
105. Starnoni, D., et al., *Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis.* Acta neurochirurgica, 2016. **158**(11): p. 2109-2121.
106. Kurosaki, M., et al., *Surgical treatment of clinically nonsecreting pituitary adenomas in elderly patients.* Neurosurgery, 2000. **47**(4): p. 843-849.
107. Dekkers, O., et al., *The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas.* European Journal of Endocrinology, 2007. **156**(2): p. 217-224.
108. Dinč, H., et al., *Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum: MR assessment.* Acta Radiologica, 1998. **39**(1): p. 64-69.
109. Edvardsson, B., *Cluster headache associated with a clinically non-functioning pituitary adenoma: a case report.* Journal of medical case reports, 2014. **8**(1): p. 451.
110. Bauman, C.A., et al., *Nonfunctioning pituitary macroadenoma: a case report from the patient perspective.* Chiropractic & manual therapies, 2016. **24**(1): p. 12.
111. Zhou, T., et al., *Pure endoscopic endonasal transsphenoidal approach for 375 pituitary adenomas.* Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery], 2010. **48**(19): p. 1443-1446.
112. Kassam, A.B., et al., *Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients: a review.* Journal of neurosurgery, 2011. **114**(6): p. 1544-1568.
113. Rotenberg, B., et al., *Microscopic versus endoscopic pituitary surgery: a systematic review.* The Laryngoscope, 2010. **120**(7): p. 1292-1297.
114. Barker, F.G., A. Klibanski, and B. Swearingen, *Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(10): p. 4709-4719.
115. Halvorsen, H., et al., *Surgical complications after transsphenoidal microscopic and endoscopic surgery for pituitary adenoma: a consecutive series of 506 procedures.* Acta neurochirurgica, 2014. **156**(3): p. 441-449.

116. Nishizawa, S., et al., *Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas")*. Neurosurgery, 1998. **43**(6): p. 1344-1350.
117. Вакс, В. Клинически «неактивные» опухоли гипофиза: клинико-морфологические особенности, диагностики, лечения. in *Материалы Российской научно-практической конференции «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы*. 2001.
118. Alameda, C., et al., *Experience in management of 51 non-functioning pituitary adenomas: indications for post-operative radiotherapy*. Journal of endocrinological investigation, 2005. **28**(3): p. 18-22.
119. van den Bergh, A., van den BG, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, Szabo BG, Langendijk JA, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. *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**(3): p. 863-869.
120. Ntali, G. and Wass, J.A., *Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas*. Pituitary, 2018. **21**(2): p.111-118.
121. Soto-Ares, G., et al., *MRI protocol technique in the optimal therapeutic strategy of non-functioning pituitary adenomas*. European Journal of Endocrinology, 2002. **146**(2): p. 179-186.
122. Zhang, K, et al., *Clinical Parameters of Silent Corticotroph Adenomas With Positive and Negative Adrenocorticotrophic Hormone Immunostaining: A Large Retrospective Single-Center Study of 105 Cases*. Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 2021. **11**: p.608-691.
123. Bradley, K., J. Wass, and H. Turner, *Non - functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more frequently*. Clinical Endocrinology, 2003. **58**(1): p. 59-64.
124. Lampropoulos, K.I., et al., *Factors influencing the outcome of microsurgical transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: a study on 184 patients*. Hormones (Athens), 2013. **12**(2): p.254-264.
125. Yavropoulou, M.P., et al., *The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs)*. Endocrine Related Cancer, 2020. **27**(10): p.R375-R390.
126. Kasper, G., et al, *Practice patterns in the management of recurrent and residual non-functioning pituitary adenomas: Results from a Canada-wide survey*. eNeurologicalSci, 2021. **22**: p.100317.
127. Sheehan, J.P., et al., *Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium*. Journal of neurosurgery, 2005. **102**(4): p. 678-691.
128. Pollock, B.E., et al., *Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 15-year experience*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2008. **70**(5): p. 1325-1329.
129. Minniti, G., et al., *Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques*. Neurosurgical review, 2007. **30**(3): p. 167-176.
130. Sheehan, J.P., et al., *Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study*. Journal of neurosurgery, 2013. **119**(2): p. 446-456.
131. Gittoes, N., et al., *Radiotherapy for non-function pituitary tumours*. Clinical Endocrinology, 1998. **48**(3): p. 331-337.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководители:

Дедов И.И.¹ Президент Центра, Член Президиума РАН, академик, доктор медицинских наук, профессор, Президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эксперт эндокринолог Министерства здравоохранения России.

Мельниченко Г.А.¹ академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора Центра по научной работе.

Рабочая группа:

Абросимов А.Ю.¹ д.м.н., профессор, заведующий отделом фундаментальной патоморфологии

Астафьева Л.И.² д.м.н., ведущий научный сотрудник, 8 нейрохирургическое отделение (базальные опухоли)

Белая Ж.Е.¹ д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, главный научный сотрудник

Воронцов А.В.¹ д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой диагностики

Воротникова С.Ю.¹ сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

Голоунина О.О.³ студентка 5 курса Международной школы «Медицина будущего»

Григорьев А.Ю.¹ д.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением

Дзеранова Л.К.¹ д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

Кадашев Б.А.² д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, 8 нейрохирургическое отделение (базальные опухоли)

Еремкина А.К.¹ - к.м.н., исполняющая обязанности заведующей отделением патологии околощитовидных желез

Пигарова Е.А.¹ д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

Рожинская Л.Я.¹ д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий

Шишкина Л.В.² д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения нейроморфологии

1 – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

2 – ФГАУ «НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

3 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

У авторов и экспертов не было конфликта интересов при создании клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врач-эндокринолог;
- Врач-невролог;
- Врач-офтальмолог;
- Врач-нейрохирург;
- Врач общей практики (семейный врач)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

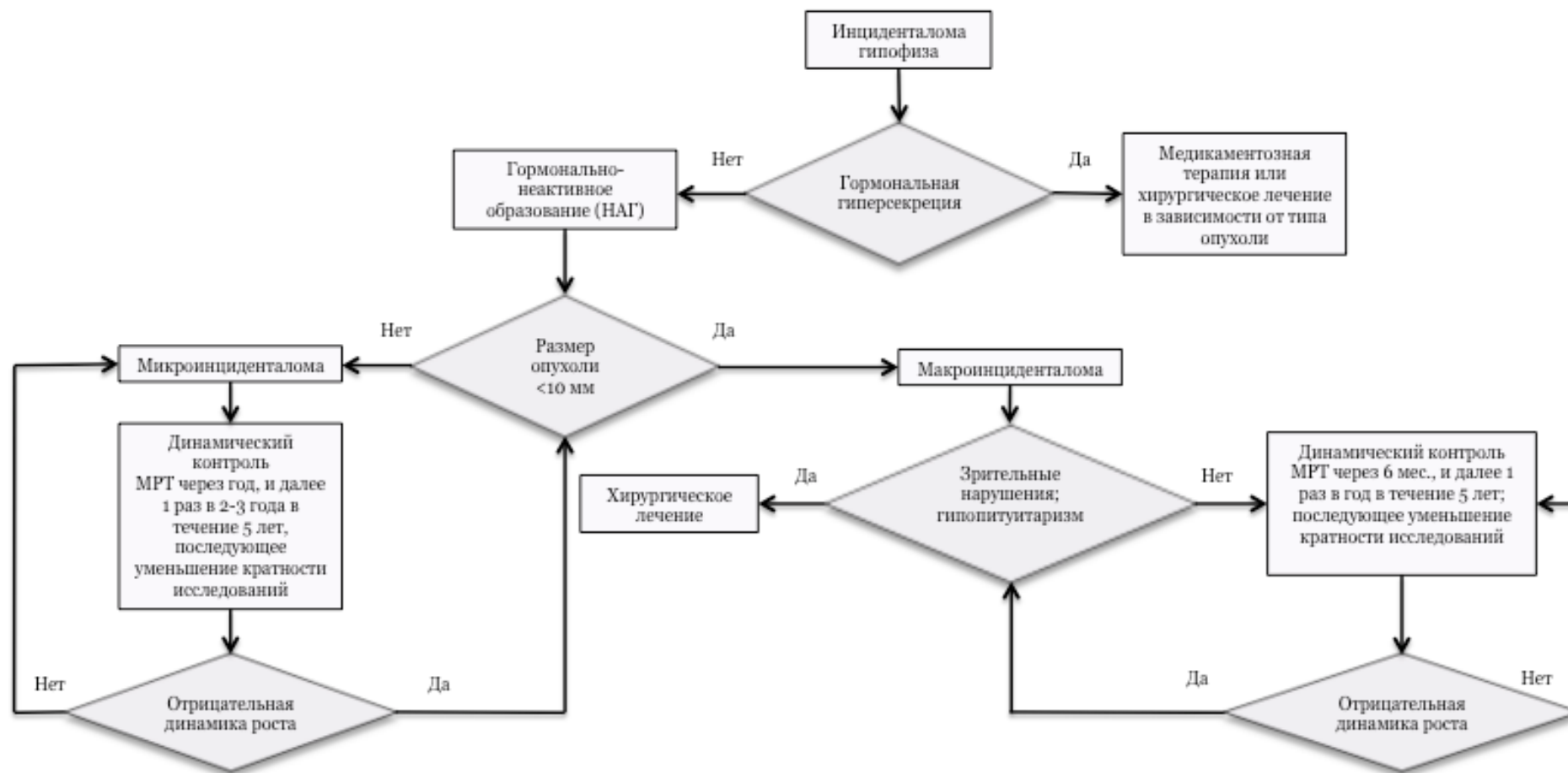
УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии

обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение Б. Алгоритм действий врача



Приложение В. Информация для пациентов

Опухоли гипофиза – новообразования гипофиза (небольшой железы размерами до 1 см³, расположенной в основании головного мозга).

В том случае, если опухоль не продуцирует избытка каких-либо гормонов гипофиза, ее называют гормонально-неактивной. При определенных размерах такие опухоли могут вызывать головные боли и быть причиной нарушения зрения, кроме того, опухоль может сдавить нормальную ткань гипофиза и вызвать уменьшение/прекращение продукции достаточного количества гипофизарных гормонов.

Опухоли, размер которых не превышает размеров самого гипофиза, обычно подлежат наблюдению при помощи МРТ. Если размер опухоли больше допустимого и есть гормональные/зрительные нарушения, опухоль подлежит лечению. В первую очередь рассматривают вопрос о возможности проведения оперативного нейрохирургического удаления опухоли. Помимо хирургического, возможно проведение медикаментозного или лучевого лечения. В каждом конкретном случае тактику лечения определяет врач.

**Приложение С. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к
проекту клинических рекомендаций**

Рецензия на проект клинических рекомендаций «Инциденталомы гипофиза»

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР «Инциденталомы гипофиза» Вам понятен? ДА/НЕТ
2. Ваше отношение к значимости КР «Инциденталомы гипофиза» для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР «Инциденталомы гипофиза» будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР «Инциденталомы гипофиза» соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР «Инциденталомы гипофиза» соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР «Инциденталомы гипофиза» предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес dzeranovalk@yandex.ru в срок до «24» июня 2021 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.