

Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения

Акад. РАН И.И. ДЕДОВ¹, акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО¹, проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, д.м.н. Л.К. ДЗЕРАНОВА¹, к.м.н. Е.А. ПИГАРОВА¹, проф. Б.А. КАДАШЕВ², д.м.н. А.Ю. ГРИГОРЬЕВ¹, д.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА², к.м.н. Л.В. ШИШКИНА², д.м.н. А.В. ВОРОНЦОВ¹, А.К. ЛИПАТЕНКОВА¹, С.Ю. ВОРОТНИКОВА¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

Инциденталомы относятся к наиболее часто встречающимся образованиям гипоталамо-гипофизарной области. Диагностика, тактика ведения, показания к хирургическому вмешательству при инциденталомах гипофиза являются актуальной проблемой для широкого круга специалистов. Проблема диагностики инциденталом связана с отсутствием специфической клинической симптоматики и надежных биохимических маркеров заболевания. Современные лабораторные методы не позволяют на диагностическом этапе определить патологическую гормональную секрецию, склонность к инвазивно-инфильтративному росту, признаки «агрессивности», что значительно осложняет выбор оптимальной тактики и оценку отдаленных результатов лечения. Учитывая актуальность проблемы, создана Рабочая группа для разработки Федеральных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. Опыт международных и отечественных экспертов стал основой для создания федеральных клинических рекомендаций по инциденталам гипофиза, в которых собрана имеющаяся информация по данной проблеме.

Ключевые слова: инциденталомы гипофиза, диагностика, дифференциальная диагностика, хирургическое лечение, медикаментозная терапия

Pituitary incidentaloma: clinical features, diagnosis, differential diagnosis and treatment

I.I. DEDOV¹, G.A. MELNICHENKO¹, L.K. DZERANOVA¹, E.A. PIGAROVA¹, L.Ya. ROZHINSKAYA¹, B.A. KADASHEV², A.Yu. GRIGOR'EV¹, L.I. ASTAF'EVA², L.V. SHISHKINA², A.V. VORONTSOV², A.K. LIPATENKOVA¹, S.Yu. VOROTNIKOVA¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

Incidentalomas are the most common neoplasms in the hypothalamic-pituitary region. Diagnostics, treatment strategy, and indications for the surgical intervention on the patients with these tumours pose a serious challenge for a wide circle of specialists. The diagnostic problems arise from the absence of the specific clinical signs and symptoms as well as the reliable biochemical markers of the disease. The modern laboratory methods do not allow to reveal the pathological hormonal secretion during the diagnostic study, predisposition of the neoplasm to the invasive and infiltrative growth, and signs of its «aggressiveness». This considerably complicates the choice of the optimal surgical strategy and the evaluation of the long-term results of the treatment. Bearing in mind the importance of the problem under consideration, the working group was set up for the development of federal recommendations on the treatment of pituitary incidentalomas based on the principles of evidence-based medicine. The experience accumulated by the domestic and international experts was summarized in the federal clinical guidelines on pituitary incidentalomas containing the available information about these neoplasms.

Keywords: pituitary incidentalomas, diagnostics, differential diagnostics, surgical treatment, pharmacotherapy.

doi: 10.14341/probl201561357-68

Список сокращений

АКТГ — адренокортикотропный гормон
ИРФ-1 — инсулиноподобный фактор роста 1
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
Св.Т4 — свободный тироксин
СТГ — соматотропный гормон
ТТГ — тиреотропный гормон
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
МРТ — магнитно-резонансная томография

The Cochrane Library (Кохрановская библиотека) — электронная база данных систематических обзоров, контролируемых испытаний, основанная на принципах доказательной медицины
EMBASE — база данных статей биомедицинской направленности
MEDLINE — база данных статей биомедицинской направленности
E-library (Электронная библиотека) — база данных отечественных научных публикаций

Методология формирования клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с инциденталомы гипотеза и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, E-library. Глубина поиска составляла до 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств изучалась методология исследований. Результат влиял на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияло на силу вытекающих из нее рекомендаций [1, 2].

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

Особое внимание уделялось анализу оригинальных статей, метаанализов, систематических обзоров и обзоров, изданных позднее 2006 г.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

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

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методики валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами.

Экспертов просили прокомментировать, в том числе, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались.

Консультации и экспертная оценка

Проект клинических рекомендаций обсуждался в рамках экспертных советов, состоящих из ведущих специалистов регионов Российской Федерации 26—28.02.14.

Таким образом, проект клинических рекомендаций выносился на обсуждение среди специали-

Уровни доказательности

Уровень	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования с достаточной статистической мощностью для ис- комого результата. Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований
II (2)	Проспективные рандомизированные исследования с ограниченным количеством данных. Метаанализы исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Проспективные диагностические исследования. Хорошо организованные исследования «случай—контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обосно- ванные

стов профессорско-преподавательского состава, организаторов здравоохранения в области эндокринологии и практических специалистов.

Рабочая группа

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.

Основные рекомендации

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

Краткое изложение рекомендаций

1. Диагностика

1.1. Проведение лабораторного обследования для диагностики синдрома гормональной гиперсекреции рекомендуется всем пациентам с гипофизарной инциденталомой, несмотря на отсутствие клинической симптоматики B1

1.2. Проведение лабораторного обследования для диагностики гипопитуитаризма рекомендуется пациентам с микроинциденталомой гипофиза более 6 мм в диаметре и макроинциденталомами, несмотря на отсутствие клинической симптоматики B1.

1.3. Пациентам с впервые выявленной инциденталомой гипофиза (в случае, если инциденталома диагностирована только на основании КТ) рекомендуется проведение МРТ с целью более тщательной оценки размеров и характера роста инциденталомы A1.

1.4. Исследование полей зрения рекомендуется всем пациентам с инциденталомой гипофиза, рас-

полагающейся, по данным МРТ, вблизи зрительных нервов или хиазмы A1.

2. Динамическое наблюдение пациентов с инциденталомой гипофиза

2.1. В отсутствие показаний для оперативного вмешательства пациентам с инциденталомой гипофиза рекомендуется длительное динамическое наблюдение C2.

2.2. В случае впервые выявленной макроинциденталомы гипофиза повторное проведение МРТ рекомендуется через 6 мес, при микроинциденталоме — через 12 мес C1.

2.3. При отсутствии признаков роста опухоли повторное МРТ исследование рекомендуется 1 раз в год в случае макроинциденталомы и 1 раз в 2—3 года при микроинциденталоме в течение последующих 3 лет, в дальнейшем с постепенным уменьшением кратности исследований C2.

2.4. Через 6 мес после первичного обследования пациентов с макроинциденталомами рекомендуется исключение гипопитуитаризма. Как правило, возникновение гипопитуитаризма обусловлено ростом инциденталомы C1.

2.5. При отсутствии отрицательной динамики по данным МРТ и клинического обследования в течение длительного периода повторная диагностика гипопитуитаризма не рекомендуется C2.

2.6. Исследование полей зрения рекомендуется при инциденталомах, граничащих со зрительными нервами или хиазмой, или компримирующих их по данным МРТ A1.

2.7. При отсутствии данных за компрессию хиазмы проведение офтальмологического исследования не является строго обязательным D2.

2.8. В случае роста инциденталомы по данным МРТ и/или появления клинической симптоматики рекомендуется направить пациентов на обследование в специализированное учреждение C1.

3. Показания к хирургическому вмешательству

Классы рекомендаций

Класс	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии <i>или</i> в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности; имеется как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском	Метод/терапия второй линии <i>или</i> при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности, но имеется как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском, <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске	Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском	Рекомендация основана на мнении экспертов, нуждается в проведении исследований

3.1. Проведение хирургического лечения пациентов с инциденталомами показано при C1:

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

3.2 Хирургическое лечение может быть рекомендовано при C1:

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

Введение

Инциденталомы относятся к наиболее часто встречающимся образованиям гипоталамо-гипофизарной области. Диагностика, тактика ведения, показания к хирургическому вмешательству при инциденталомах гипофиза являются актуальной проблемой для широкого круга специалистов. Манифестация заболевания, как правило, происходит на поздних стадиях, когда на первый план выходят «масс»-эффекты опухолевой ткани — зрительные и неврологические нарушения, гипопитуитаризм, интенсивные головные боли, часто приводящие к социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов. Проблема диагностики инциденталом связана с отсутствием специфической клинической симптоматики и надежных биохимических маркеров заболевания. Современные лабораторные методы не позволяют на диагностическом этапе определить патологическую гормональную секрецию, склонность к инвазивно-инфильтративному росту, признаки «агрессивности», что значительно осложняет выбор оптимальной тактики и оценку отдаленных результатов лечения.

Инциденталома гипофиза — объемное образование, случайно выявленное при МРТ или КТ, не

сопровожающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции. Наиболее частыми причинами проведения КТ/МРТ головного мозга являются головная боль, различная неврологическая симптоматика, черепно-мозговые травмы. Исходя из определения, диагностический поиск не обусловлен специфическими нарушениями, такими как признаки гормональной гиперсекреции, а также сужением полей зрения и гипопитуитаризмом различной степени выраженности, в основе которых лежит «масс»-эффект опухолевой ткани [3—9]. В различных исследованиях имеются противоречия в определении понятия инциденталомы. Одни исследователи включают в него только те образования, которые соответствуют радиологическим критериям аденомы гипофиза, исключая кисты [4, 5], другие учитывают любые поражения области турецкого седла. По размеру инциденталомы принято разделять на микроинциденталомы (1 см в диаметре и менее) и макроинциденталомы (более 1 см в диаметре). Инциденталомы могут иметь признаки солидной, кистозной или геморрагической структуры, или сочетание указанных характеристик [4, 5, 9].

Эпидемиология инциденталом гипофиза

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

По результатам аутопсий, среди лиц без указаний на эндокринную патологию встречаемость аденом гипофиза варьирует от 1,5 до 31%, со средней частотой 10,7% [3, 10—43]. Количество выявляемых аденом распределено поровну между мужчинами и женщинами; нет достоверных различий по возрастным группам (диапазон 16—86 лет). По данным аутопсий, практически все аденомы (за исключением 7 случаев) были менее 1 см в диаметре. По результатам иммуногистохимического анализа материала, в 39,5% случаев отмечалось положительное окрашивание на пролактин, в 13,8% — на АКТГ, в 7,2% — на гонадотропины и альфа-субъединицу, в 1,8 — на СТГ, в 0,6% — на ТТГ, а в 3,0% отмечалась плюригормональная иммуноэкспрессия [30].

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

выборками групп пациентов и различными показателями к проведению КТ/МРТ-исследований.

При выполнении хирургического вмешательства по поводу образований в области турецкого седла в 91% случаев было выявлено наличие аденомы и в 9% — образования негипофизарного происхождения, чаще краниофарингиомы [10]. Кистозные поражения, как правило, являются кистами кармана Ратке и диагностируются случайно [11, 12]. В группе из 29 пациентов с инциденталомы, подвергшихся хирургическому лечению, 23 имели аденому гипофиза, 4 — кисту кармана Ратке, 2 — краниофарингиому [6, 7, 9]. При исследовании 20 из этих аденом 50% являлись гормонально неактивными, 20% — плюригормональными, 15% — гонадотропиномами и 10% представляли собой соматотропиномы [6, 7, 9].

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

1.0 Диагностика

Рекомендация

1.1. Проведение лабораторного обследования для диагностики синдрома гормональной гиперсекреции рекомендуется всем пациентам с гипофизарной инциденталомой, несмотря на отсутствие клинической симптоматики (уровень доказательности 1, класс рекомендаций В)

Проведение гормональных анализов у пациентов с инциденталомы гипофиза необходимо для выявления признаков гипопитуитаризма или синдромов гормональной гиперсекреции. В течение длительного времени избыточная продукция гормонов аденогипофиза может протекать субклинически и не вызывать специфической симптоматики. Для диагностики гормональной гиперсекреции рекомендуются определение уровня пролактина и ИРФ-1, а также проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона или определение секскреции кортизола с суточной мочой.

Для исключения гиперпролактинемии пациентам с инциденталомы рекомендуется определение уровня общего пролактина. В одном из исследований гиперпролактинемия выявлена при первичном обследовании у 5 из 42 пациентов; по данным других источников, среди 22 пациентов ни у одного не наблюдался повышенный уровень пролактина [8, 9]. В других публикациях [7] указывалось на выявление микро- и макропролактином у 7 из 46 пациентов с инциденталомы. В случае макроинциденталомы пролактин был повышен в 2 из 16 случаев [9]. Необходимо различать гиперпролактинемия вследствие продукции пролактина опухолью и гиперпролактинемия, обусловленную компрессией ножки гипофиза (вторичная гиперпролактинемия), осо-

бенно в случае супраселлярного роста. Для вторичной гиперпролактинемии характерно повышение уровня пролактина не более чем до 3000 мЕд/л. Пациентам с макроинциденталомы более 3 см в диаметре желательно повторное измерение пролактина в разведенной (1:100) сыворотке для исключения ложноотрицательных результатов вследствие «hook»-эффекта. «Hook»-эффект — это артефакт, получаемый при определении уровня пролактина, когда определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях.

Для оценки соматотропной функции в качестве скрининга рекомендуется определение уровня ИРФ-1, а в случае его повышения — исследование уровня СТГ в рамках глюкозотолерантного теста. По данным одного из проспективных исследований, у 1 из 11 пациентов с макроинциденталомы выявлено асимптоматическое повышение уровня соматотропного гормона и ИРФ-1 [8], а у 2 из 13 прооперированных больных инциденталомы имели положительную иммуногистохимическую реакцию на СТГ [7]. Пациентам с инциденталомы не рекомендуется рутинное измерение уровня АКТГ.

Наиболее чувствительными тестами являются ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, определение свободного кортизола в суточной моче, определение кортизола в вечерней слюне [44—47]. Повышение уровня кортизола в вечерней слюне при диагностике синдрома Кушинга обладает специфичностью и чувствительностью более чем 93% [47]. Положительная экспрессия АКТГ встречается в 1—37% случаев макроинциденталомы гипофиза. Существуют данные о том, что субклинический синдром Кушинга, обусловленный инциденталомой надпочечника, связан со значительным увеличением распространенности сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Имеется ли подобная связь и коморбидность при инциденталомы гипофиза остается неясным. Некоторые авторы считают, что «немые» кортикотропиномы обладают более агрессивным ростом и худшим прогнозом в отношении рецидива заболевания после оперативного лечения [48, 49]. Однако в других исследованиях подобных результатов получено не было [50, 51].

У пациентов с подозрением на синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа и отягощенной наследственностью (наличие у членов семьи первичного гиперпаратиреоза, аденом гипофиза, образований желудочно-кишечного тракта) необходимо проведение дополнительного лабораторно-инструментального обследования.

Рекомендация

1.2 Проведение лабораторного обследования для диагностики гипопитуитаризма рекомендуется

пациентам с микроинциденталомой гипофиза более 6 мм в диаметре и макроинциденталомами, несмотря на отсутствие клинической симптоматики (уровень доказательности 1, класс рекомендаций В)

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

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

Существуют различные методики диагностики гипопитуитаризма. В качестве скрининга рекомендуется исследование уровней ТТГ, св.Т4, ИФР-1, ЛГ, ФСГ и тестостерона у мужчин. Свидетельствовать о гипопитуитаризме могут низкие уровни гонадотропинов у мужчин, за исключением пациентов с исходным первичным гипогонадизмом, когда также отмечается низкий уровень тестостерона и низкий уровень гонадотропина у женщин в постменопаузе. Центральный генез гипотиреоза подтверждается нормальным или низким уровнем ТТГ при сниженном свТ4. Оценка гонадотропной функции у женщин в пременопаузе возможна с помощью анамнестических данных и гинекологического осмотра. При выявлении гипопитуитаризма при первичном скрининге, необходимо дальнейшее проведение стимуляционных проб.

При наличии жалоб на полидипсию и полиурию необходимо обследование с целью исключения центрального несахарного диабета, которое включает определение осмоляльности крови и мочи и при необходимости — проведение уточняющих тестов с сухоедением и пробы с десмопрессином [52].

Рекомендация

1.3 Пациентам с впервые выявленной инциденталомой гипофиза (в случае, если инциденталома диагностирована только на основании КТ) рекомендуется проведение МРТ с целью более тщатель-

ной оценки размеров и характера роста инциденталомы (уровень доказательности 1, класс рекомендаций А)

МРТ является методом выбора для оценки инциденталом, поскольку позволяет получить многоплоскостные высококонтрастные изображения гипофиза и окружающих турецкое седло структур. Обычно инциденталомы гипофиза нечетко визуализируются на КТ и выглядят как гиподенсные образования. Скорость и интенсивность контрастирования может быть различной. КТ больше подходит для оценки состояния костных структур и кальцификации [50]. В отдельных случаях может потребоваться проведение КТ-ангиограмм и артериограмм с целью дифференциальной диагностики с аневризмами хиазмально-селлярной области [52].

Рекомендация

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

Базовое исследование полей зрения рекомендуется для всех пациентов с инциденталомами гипофиза, располагающимися вблизи зрительных нервов и хиазмы или компримирующих их, даже при отсутствии клинической симптоматики. По результатам одного из проспективных исследований, из 11 пациентов с макроинциденталомами у 1 отмечались расстройства полей зрения, у 2 — компрессия хиазмы зрительных нервов [8]. В другом исследовании у 88 (94,6%) пациентов диагностированы нарушения полей зрения, при этом типичные изменения (битемпоральная гемианопсия) выявлялись у 69 (74,2%) больных. Тяжелые дефекты полей зрения с поражением трех и более квадрантов отмечались у 25,8% больных. Выявлена положительная корреляция между тяжестью нарушения полей зрения и размером инциденталом [53].

2.0 Динамическое наблюдение пациентов с инциденталомой гипофиза

Рекомендация

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

Тактика ведения пациентов с инциденталомами гипофиза может заключаться как в динамическом наблюдении, так и в проведении нейрохирургической операции [43, 44, 54]. Динамическое наблюдение возможно в том случае, когда объективно оценена безопасность и приемлемость избранной так-

тики. При микроинциденталоме (менее 6 мм) при отсутствии изменения гормонального профиля и увеличения размеров образования можно ограничить период наблюдения 7 лет [3]. К сожалению, данные о преимуществах и недостатках консервативного ведения пациентов с бессимптомными инциденталомами в литературе малочисленны.

Рекомендации

2.2 В случае впервые выявленной макроинциденталомы гипофиза повторное проведение МРТ рекомендуется через 6 мес, при микроинциденталоме — через 12 мес (уровень доказательности 1, класс рекомендаций С)

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

Динамическое проведение МРТ показано пациентам с макроинциденталомами, так как возможен быстрый темп роста образования и развитие «масс»-эффектов опухоли. Согласно результатам исследований, посвященных естественному течению заболевания и динамическому наблюдению пациентов с инциденталомами гипофиза (353 обследованных), увеличение макроинциденталомы отмечалось в 24% случаев, уменьшение размера опухоли — в 12,7%, отсутствие изменений (по данным МРТ) — в 63,2%; период наблюдения составил от 2 до 8 лет. У 8% пациентов выявлено нарушение полей зрения, обусловленное ростом опухоли. Апоплексия гипофиза имела место в 2% случаев [4—9, 23—26, 55]. У всех пациентов отмечалось прогрессирование гипопитуитаризма, у одного диагностировано необратимое нарушение зрительной функции [5]. При метаанализе выявлено, что среди 472 пациентов рост макроинциденталомы в течение 1-го года зарегистрирован в 8,2% случаев [3]. При большем сроке наблюдения (более 8 лет), увеличение размеров макроинциденталомы может наблюдаться более чем в 50% случаев [56].

Среди 160 пациентов с микроинциденталомами, наблюдаемых в течение 12 мес от момента постановки диагноза, увеличение размера опухоли отмечалось в 1,7% случаев; при сроке наблюдения от 2,3 до 7 лет — в 10,6% случаев [5—9, 23—25]. Ни у одного из пациентов с микроинциденталомами не регистрировалось нарушение полей зрения, являющееся показанием к хирургическому вмешательству [4, 8, 9, 22, 23, 26, 56—58].

Таким образом, проведение повторной МРТ в течение года показано всем пациентам с инциденталомами в виду возможного роста опухоли. В случае

макроинциденталомы гипофиза оптимальный срок для проведения повторной МРТ составляет 6 мес, при микроинциденталоме — 12 мес. При дальнейшем наблюдении в течение 3 лет МРТ по поводу макроинциденталомы проводится 1 раз в год, по поводу микроинциденталомы — 1 раз в 2—3 года. В дальнейшем при отсутствии динамики допускается постепенное снижение частоты обследования.

Рекомендации

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

2.5 При отсутствии отрицательной динамики по данным МРТ и клинического обследования в течение длительного периода повторная диагностика гипопитуитаризма не рекомендуется (уровень доказательности 2, класс рекомендаций С)

Динамическое наблюдение пациентов с макроинциденталомами рекомендуется в связи с высоким риском развития гипопитуитаризма. По данным метаанализа ряда исследований, посвященных пациентам с инциденталомами гипофиза, эндокринные нарушения возникают у 2,4% больных в течение 1-го года наблюдения [3]. Достоверно не известно, как часто гипопитуитаризм развивается в условиях отсутствия роста опухоли. Однако очевидно, что быстрый рост может повысить риск гипофизарной недостаточности. В отличие от пациентов с макроинциденталомами пациенты с микроинциденталомами не нуждаются в частой динамической оценке функций гипофиза вследствие низкой частоты развития гипопитуитаризма. В ряде проспективных исследований отмечено, что при длительном наблюдении пациентов с микроинциденталомами ни у одного не наблюдалось развитие гипопитуитаризма [4—9].

Рекомендации

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

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

2.8 В случае роста инциденталомы по данным МРТ и/или появления клинической симптоматики рекомендуется направить пациентов на обследование в специализированное учреждение (уровень доказательности 1, класс рекомендаций С)

3.0 Показания к хирургическому вмешательству

Рекомендация

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

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

Решение о проведении оперативного вмешательства пациентам с инциденталомой гипофиза должно приниматься индивидуально. Наличие офтальмологических или неврологических нарушений, вызванных компрессией зрительного нерва опухолью или хиазмы, является абсолютным показанием для оперативного вмешательства. Несмотря на то что успех операции 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 [51, 54, 59]. Важным критерием считается возраст пациента. Как правило, пожилые пациенты имеют более длительный анамнез заболевания и соответственно период времени, в течение которого инциденталома не увеличивается. Кроме того, у пожилых пациентов значительно выше риск, обусловленный самой операцией. Таким образом, оперативное лечение скорее рекомендовано молодым пациентам, чем пациентам старшей возрастной группы.

Учитывая функциональные изменения гипофиза во время беременности, хирургическое лечение показано пациенткам с макроинциденталомами, планирующим беременность [60].

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

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

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

Рекомендация

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

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

В литературе не представлено достоверных данных, свидетельствующих за или против проведения хирургического лечения при росте инциденталомы. Оперативное вмешательство показано при инциденталомах, рост которых определяется по данным МРТ и сопровождается развитием клинической симптоматики: зрительными и неврологическими нарушениями, гипопитуитаризмом [51]. Как правило, выявленная отрицательная динамика размеров инциденталомы сохраняется при динамическом наблюдении, таким образом наиболее эффективной тактикой остается нейрохирургическая операция [59]. 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, демон-

стрирующих улучшение функции гипофиза после оперативного лечения [40, 41], развитие гипопитуитаризма не может рассматриваться в качестве абсолютного показания к оперативному вмешательству. Проведение адекватной заместительной терапии не зависит от выбранной тактики ведения.

Хирургическое лечение целесообразно при планировании беременности в случае инциденталом, граничащих со зрительным перекрестом или хиазмой. Размер гипофиза во время беременности увеличивается в среднем на 120% за счет гипертрофии лактотрофов, что значительно повышает риск зрительных нарушений (вплоть до потери зрения). Оперативное лечение на этапе планирования позволяет снизить риск зрительных нарушений во время беременности [61].

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 существует.

4.0 Динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими оперативное лечение по поводу инциденталом гипофиза

После проведения оперативного лечения пациенты находятся под наблюдением в стационарных условиях, как правило, в течение 6—7 дней; далее пациенты наблюдаются амбулаторно. В течение первых 3—4 дней после оперативного вмешательства проводится гормональный анализ крови с определением уровней кортизола, АКТГ, ТТГ, св.Т4 для выявления ранних признаков надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза, а также биохимические анализы крови и мочи для выявления центрального несахарного диабета и синдрома неадекватной секреции АДГ [43, 59].

Мы рекомендуем проведение контрольного МРТ-исследования спустя 6 мес после операции; в последующем при отсутствии отрицательной динамики исследование повторяется 1 раз в 12 мес в течение 4—5 лет. Интервал между МРТ-исследованиями может быть увеличен, однако пациенты с инциденталомами гипофиза должны находиться под наблюдением эндокринологов в течение длительного времени, так как рецидив возможен спустя 10 лет после первичного оперативного вмешательства [10, 37, 42].

5.0 Медикаментозная терапия инциденталом гипофиза

Анализ литературы [62] показывает, что несмотря на наличие теоретической основы для использо-

вания медикаментозной терапии инциденталом (присутствие активных рецепторов в опухолевой ткани) лекарственные препараты не нашли широкого применения. У пациентов с инциденталомами и сопутствующим умеренным повышением уровня пролактина гиперпролактинемия может быть скорректирована назначением агонистов дофамина. В отличие от пролактином, указанные препараты не предназначены для уменьшения размеров инциденталом, которые редко подвергаются обратному развитию. Критерием эффективности медикаментозной терапии считается уменьшение размеров опухолевой ткани более чем на 25—30% [51]. В ряде работ рассматривалась возможность назначения агонистов дофамина пациентам с инциденталомами гипофиза с целью уменьшения размера образования. На фоне приема агонистов дофамина (каберголина или бромокриптина) уменьшение объемов образования наблюдалось в течение 1 года в 10—21,2 % случаев [42, 55, 63]. Противоречивые результаты могут быть обусловлены применением различных препаратов и доз агонистов дофамина, а также наличием или отсутствием дофаминовых рецепторов в ткани опухоли.

Изучалась возможность применения аналогов соматостатина в лечении инциденталом гипофиза, учитывая, что рецепторы соматостатина присутствуют во многих инциденталомах гипофиза (преимущественно 2-го типа). При назначении препарата в течение 1 года уменьшение размеров наблюдалось в 5—25%, увеличение — в 12%, стабилизация — в 83% случаев [64—67]. 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 были включены 10 пациентов, перенесших нейрохирургическое лечение без положительного эффекта, использовались пролонгированные формы октреотида и каберголин по 0,5 мг через день в течение 6 мес. Отмечалось значимое уменьшение размеров образования (более 30%), сопровождавшееся улучшением зрительной функции [68].

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

ЛИТЕРАТУРА

- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):666-673. doi: 10.1210/jc.2007-1907.
- Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):905-912. doi: 10.1210/jc.2010-1054.
- Feldkamp J, Santen R, Harms E, et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas — results of a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(1):109-113.
- Kazunori A, Tominaga A, Sugiyama K, et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J Neurosurg*. 2006;104(6):884-891. doi: 10.3171/jns.2006.104.6.884.
- Sanno N, Oyama K, Tahara S, et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(2):123-127. doi: 10.1530/eje.0.1490123.
- Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R, et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2004;7(3):145-148. doi: 10.1007/s11102-005-1757-1.
- Reinke M, Allolio B, Saeger W, et al. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA*. 1990;263(20):2772-2776.
- Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Intern Med*. 1995;155(2):181-183.
- Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;6:28(1):81-117.
- Zada G, Lin N, Ojerholm E, et al. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus*. 2010;28(4):E4. doi: 10.3171/2010.2.FOCUS09318.
- Kanter AS, Sansur CA, Jane JAJr, Laws ERJr. Rathke's cleft cysts. *Front Horm Res*. 2006;34:127-157. doi: 10.1159/000091579.
- Black PM, Hsu DW, Klibanski A, et al. Hormone production in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1987;66(2):244-250. doi: 10.3171/jns.1987.66.2.0244.
- Esiri MM, Adams CB, Burke C, Underdown R. Pituitary adenomas: immunohistology and ultrastructural analysis of 118 tumors. *Acta Neuropathol*. 1983;62(1-2):1-14.
- Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol*. 2006;111(1):1-7. doi: 10.1007/s00401-005-1093-6.
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):151-171, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.011.
- Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape, and appearance of the normal female pituitary gland. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;143(2):377-381. doi: 10.2214/ajr.143.2.377.
- Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes. *Radiology*. 1982;144(1):109-113. doi: 10.1148/radiology.144.1.7089241.
- Peyster RG, Adler LP, Viscarello RR, et al. CT of the normal pituitary gland. *Neuroradiology*. 1986;28(2):161-165.
- Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*. 1994;120(10):817-820.
- Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, et al. Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study. *Am J Med Sci*. 1997;314(5):287-291.
- Yue NC, Longstreth WTJr, Elster AD, et al. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1997;202(1):41-46. doi: 10.1148/radiology.202.1.8988190.
- Igarashi T, Saeki N, Yamaura A. Long-term Magnetic Resonance Imaging Follow-up of Asymptomatic Sellar Tumors — Their Natural History and Surgical Indications —. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1999;39(8):592-599. doi: 10.2176/nmc.39.592.
- Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):938-943. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02990.x.
- Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJW, et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):217-224. doi: 10.1530/eje.1.02334.
- Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Uemura K. Therapeutic Strategy for Incidentally Found Pituitary Tumors («Pituitary Incidentalomas»). *Neurosurgery*. 1998;43(6):1344-1348.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-4775. doi: 10.1210/jc.2006-1668.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):377-382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4268-4275. doi: 10.1210/jc.2010-0537.
- Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):753-758. doi: 10.1530/eje.1.02107.
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-273. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.
- Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma—a modern disease with old complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):4869-4871. doi: 10.1210/jc.2002-021436.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.

34. Karavitaki N, Ansorge O, Wass JA. Silent corticotroph adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1314-1318.
35. Yuen KC, Cook DM, Sahasranam P, et al. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with non-secreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(2):292-298. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03201.x.
36. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1621-1634. doi: 10.1210/jc.2005-2227.
37. Gruber A, Clayton J, Kumar S, et al. Pituitary apoplexy: retrospective review of 30 patients—is surgical intervention always necessary? *Br J Neurosurg.* 2006;20(6):379-385. doi: 10.1080/02688690601046678.
38. Barker FG, 2nd, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4709-4719. doi: 10.1210/jc.2003-030461.
39. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly—the experience of a dedicated pituitary surgeon. *QJM.* 1999;92(12):741-745.
40. Arafah BM, Kailani SH, Neke KE, et al. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):348-354. doi: 10.1210/jcem.79.2.8045946.
41. Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(6):1173-1179. doi: 10.1210/jcem-62-6-1173.
42. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(1):39-44. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02295.x.
43. Вакс ВВ. Клинически «неактивные» опухоли гипофиза: клинико-морфологические особенности, диагностики, лечения. *Материалы Российской научно-практической конференции «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы».* Под ред. акад. И.И. Дедова. М. 2001;37-45. [Vaks VV. Klinicheski «neaktivnye» opukholi gipofiza: kliniko-morfologicheskie osobennosti, diagnostiki, lecheniya. *Proceedings of Russian scientific congress “Diseases of the hypothalamus and pituitary system”.* Ed by I.I. Dedov. Moscow; 2001;37-45. (In Russ.)].
44. Molitch ME. Clinical review 65. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):3-6. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829630.
45. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593-5602. doi:10.1210/jc.2003-030871.
46. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3746-3753. doi: 10.1210/jc.2006-0997.
47. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(6):344-350. doi: 10.1038/ncpendmet0837.
48. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, et al. Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery.* 2000;47(3):723-729; discussion 729-730.
49. Bradley KJ, Wass JAH, Turner HE. Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):59-64. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01674.x.
50. Doerfler A, Richter G. Lesions within and around the Pituitary. *Clin Neuroradiol.* 2008;18(1):5-18. doi: 10.1007/s00062-008-8001-0.
51. Дедов ИИ, Вакс ВВ. *Клиническая нейроэндокринология.* М. 2011;170-204. [Dedov II, Vaks VV. *Clinical neuroendocrinology.* Moscow. 2011;170-204. (In Russ.)].
52. Chanson P, Young J. Pituitary Incidentalomas. *The Endocrinologist.* 2003;13(2):124-135.
53. Thomas R, Shenoy K, Seshadri MS, et al. Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas. *Indian J Ophthalmol.* 2002;50(2):127-130.
54. Кадашев БА. *Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение.* Тверь: ООО «Триада Х». 2007;368. [Kadashev BA. *Pituitary adenomas: clinical presentation, diagnosis, treatment.* Tver': Triada X. 2007;368 (In Russ.)].
55. Lohmann T, Trantakis C, Biesold M, et al. Minor tumour shrinkage in nonfunctioning pituitary adenomas by long-term treatment with the dopamine agonist cabergoline. *Pituitary.* 2001;4(3): 173-178.
56. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3717-3726. doi: 10.1210/jc.2008-0643.
57. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1821-1828. doi: 10.1056/NEJMoa070972.
58. Chacko AG, Chandy MJ. Incidental pituitary macroadenomas. *Br J Neurosurg.* 1992;6(3):233-236.
59. Вакс ВВ, Кадашев СЮ, Касумова СЮ. Отдаленные результаты послеоперационного лечения при «неактивных» аденомах гипофиза. *Проблемы эндокринологии.* 2001;47(1):16-19. [Vaks VV, Kadashev SYu, Kasumova SYu. Otdalennyye rezul'taty posleoperatsionnogo lecheniya pri «neaktivnykh» adenomakh gipofiza. *Problemy endokrinologii.* 2001;47(1):16-19. (In Russ.)].
60. Bronstein MD, Paraiba DB, Jallad RS. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):301-310. doi: 10.1038/nrendo.2011.38.
61. Dinc H, Esen F, Demirci A, et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol.* 1998;39(1):64-69.
62. Вакс ВВ, Дедов ИИ. Возможности медикаментозной терапии опухолей гипофиза. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2005;69(2):30-37. [Vaks VV, Dedov II. Vozmozhnosti medikamentoznoy terapii opukholey gipofiza. *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2005;69(2):30-37. (In Russ.)].
63. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, et al. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1674-1683. doi: 10.1210/jc.2003-030859.
64. Shomali ME, Katznelson L. Medical therapy of gonadotropin-producing and nonfunctioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2002;5(2):89-98.
65. Merola B, Colao A, Ferone D, et al. Effects of a Chronic Treatment with Octreotide in Patients with Functionless Pituitary Adenomas. *Horm Res.* 1993;40(4):149-155. doi: 10.1159/000183785.

66. Bruin TWd, Kwekkeboom DJ, Verlaet JWV, et al. Clinically non-functioning pituitary adenoma and octreotide response to long term high dose treatment, and studies in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1310-1317.
doi: doi:10.1210/jcem.75.5.1430093.
67. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, et al. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):905-915.
doi: 10.1677/ERC-08-0181.
68. Colao A, Filippella M, Di Somma C, et al. Somatostatin analogs in treatment of non-growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Endocrine.* 2003;20(3):279-283.
doi: 10.1385/ENDO:20:3:279.