

**ВПЛИВ ГІПОФІЗАРНОЇ АПОПЛЕКСІЇ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ  
ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КУШИНГА<sup>1</sup>**

**Даневич О. О., Гук М. О., Тесленко Д. С.**

*ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ  
info@pituitary.com.ua*

Гіпофізарна апоплексія як явище гострого порушення кровообігу в аденомі гіпофіза при хворобі Кушинга — досить рідкісний феномен. Це можна пояснити тим, що більше 90 % аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон (АКТГ), є мікроаденомами, а гіпофізарна апоплексія є характерною для пухлин більшого розміру [1–3]. Клініко-лабораторна ремісія у пацієнтів з макроаденомами гіпофіза при хворобі Кушинга досягається лише у 65–68 % випадків. Достеменно встановлено частоту гіпофізарної апоплексії як гострого судинного явища для аденом гіпофіза загалом (0,6–9 %). За такої рідкісної патології, як АКТГ-секретуючі аденоми гіпофіза, переконливих даних про частоту виявлення гіпофізарної апоплексії в сучасних джерелах наукової літератури не визначено [1, 2, 4]. Повідомлення про гіпофізарну апоплексію при хворобі Кушинга носять поодинокий характер і сприймаються більшістю нейрохірургів та ендокринологів як казуїстика [5–7]. Ми вирішили проаналізувати власний матеріал аденом гіпофіза, прооперованих за останні 2 роки (2012–2013 роки).

Метою нашої роботи було вивчити поодинокі випадки гіпофізарної апоплексії в АКТГ-секретуючі аденоми гіпофіза та дослідити її вплив на перебіг захворювання.

Серед 420 пацієнтів з аденомою гіпофіза, оперованих в 2012–2013 роках, 18 було з хворобою Кушинга (4,3 %). Частота мікро- і макроаденом гіпофіза склала 78 та 22 %, відповідно, що пов'язано з пізньою діагностикою цієї патології в Україні. Серед них були три випадки (16 %) АКТГ-секретуючих аденом гіпофіза, що перебігали із синдромом гіпофізарної апоплексії; вони склали матеріал нашого дослідження. Це були пацієнтки молодого віку з макроаденомами, які у 2012–2013 роках були оперовані в Інституті нейрохірургії мікροхірургічно трансназальним — трансфеноїдальним доступом. Ознаки, за якими досліджувалися хворі, представлені в табл. 1.

Всім хворим було проведено повне клініко-неврологічне та ендокринологічне обстеження. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) голови проводили на томографі напруженістю поля 1,5 Тл до та після операції (див. рис. 1–3).

<sup>1</sup> Дослідження виконано в межах НДР відділення трансфеноїдальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України» «Розробити методи комплексної діагностики і комбінованого лікування аденом гіпофіза, що секретують адренкортикотропний гормон» (№ державної реєстрації 0107U001198).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів між собою та власної фінансової зацікавленості.

Науково-дослідну роботу, результати якої подано в даній статті, виконано з дотриманням усіх етичних норм та принципів захисту прав пацієнта відповідно до чинного законодавства України.

Основні критерії, за якими аналізувалися результати лікування, представлені в табл. 2.

В цілому, у всіх хворих в нашому спостереженні було досягнуто клініко-лабораторної ремісії. Спостерігався регрес клінічної симптоматики хвороби з відповідним зниженням рівнів АКТГ і кортизолу крові. Найшвидше клініко-лабораторної ремісії було досягнуто у **хворої С.**, 24-х років (клінічний випадок № 1), не дивлячись на те, що у неї була найбільш виразна симптоматика хвороби (типовий вигляд пацієнтки з павукоподібним ожирінням, місяцеподібним обличчям, гіперемією, широкими темно-багряними стріями на тулубі, стегнах і під пахвами, підвищенням артеріального тиску до

170/110 мм рт. ст.) та найбільші розміри пухлини. За даними МРТ ми передбачали інвазію пухлини до правого кавернозного синусу, але під час операції його стінка виявилася інтактною і аденома гіпофіза була видалена тотально разом з капсулою. Пухлина була представлена геморагічно просоченою залозистою тканиною з мікрокистами. Вже з 3-ї доби після операції спостерігалась нормалізація АКТГ та кортизолу крові, а також зменшення клінічних проявів захворювання. Менструації відновилися через 1,5 місяці. На МРТ голови через 6 і 12 місяців даних за аденому гіпофіза не отримано. Через 14 місяців після операції хвора завагітніла та народила здорову дитину. На нашу думку, такий результат лікування пов'язаний з відсутністю інвазії пухлиною оточуючих структур та радикальним видаленням.

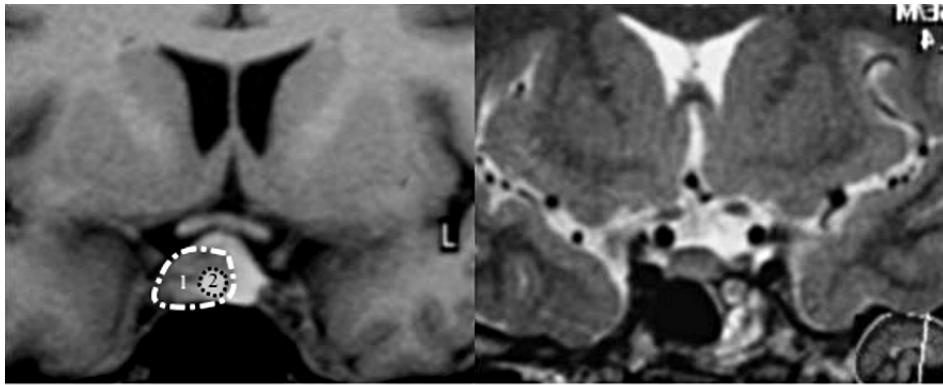
У **хворої Д.**, 33 років (клінічний випадок № 3), клінічна симптоматика була виражена дещо менше (набряклість обличчя без

Т а б л и ц я 1

## Ознаки, за якими досліджувалися хворі

Ознака	Клінічний випадок		
	№ 1	№ 2	№ 3
Вік, роки	24	20	33
Порушення менструального циклу	1	1	1
Артеріальна гіпертензія	1	1	0
Алопеція	1	1	1
Ожиріння	1	1	1
Павукоподібна будова тіла	1	0	1
Гіперемія обличчя	1	1	0
Набряки обличчя	1	1	1
Гіперпигментація шкіри	1	0	1
Гірсутизм	1	1	1
Стрії	1	1	1
Шкірний висип	0	1	1
Ураження нігтів	1	0	1
Болі в кістках та суглобах	1	1	1
Погане загоєння ран	1	1	1
Рівень кортизолу до операції, нмоль/л	1710	1280	332
Рівень АКТГ до операції, пг/мл	54,3	35,5	70
Розміри аденоми за даними МРТ, мм	19 × 12 × 13	11 × 12 × 8	12 × 15 × 12
Пухлинна інвазія	0	0	1

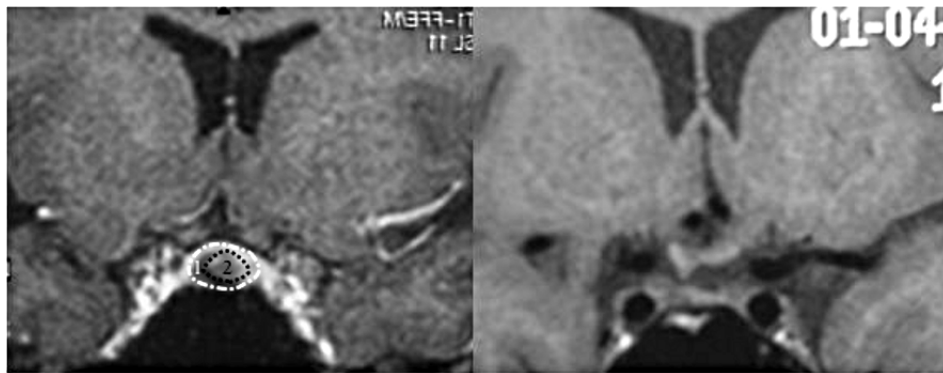
Примітка. 1 — наявність ознаки; 0 — відсутність ознаки; АКТГ — аденокортикотропний гормон; МРТ — магнітно-резонансна томографія.



МРТ ГМ до операції:  
1 - аденома гіпофіза (кортикотропінома)  
2 - крововилив (апоплексія)

МРТ ГМ після операції

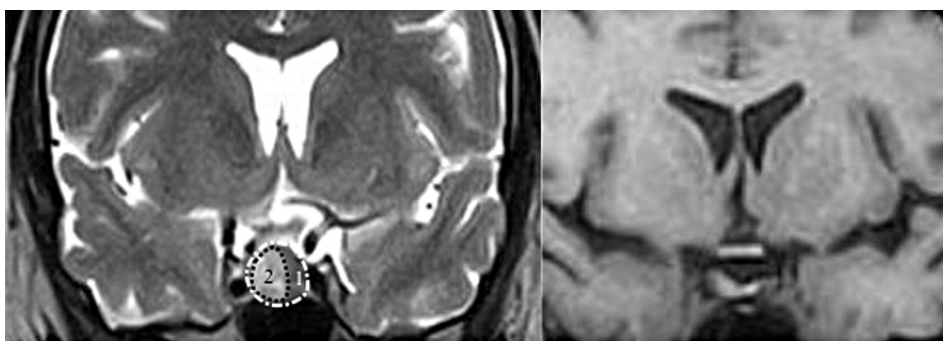
Рис. 1. Клінічний випадок №1 — МРТ голови пацієнтки С., 24 роки (до та після операції): ендосупраселлярна аденома гіпофіза.



МРТ ГМ до операції:  
1 - аденома гіпофіза (кортикотропінома)  
2 - крововилив (апоплексія)

МРТ ГМ після операції:

Рис. 2. Клінічний випадок №2 — МРТ голови пацієнтки Х., 22 роки (до та після операції): переважно ендоселлярна аденома гіпофіза.



МРТ ГМ до операції:  
1 - аденома гіпофіза (кортикотропінома)  
2 - крововилив (апоплексія)

МРТ ГМ після операції.

Рис. 3. Клінічний випадок №3 — МРТ голови пацієнтки Д., 33 роки (до та після операції): ендосупраселлярна аденома гіпофіза.

вираженої гіперемії, темно-рожеві стрії, підвищення артеріального тиску до 150/100 мм

рт. ст.). Рівень АКТГ був найвищим в нашому спостереженні. За даними МРТ голо-

ви пухлина мала екстраселярне поширення, проте інвазії ми не передбачали. Пухлина, як і у випадку №1, мала залозисту структуру, але більшу щільність, з крововиливами різної давнини. Після видалення солідної частини пухлини, видалення її капсули у верхньо-латеральних відділах та зняття трабекулярних тяжів з правого кавернозного синусу було виявлено проростання пухлиною нижніх відділів твердої мозкової оболонки, де капсулу аденоми неможливо було диференціювати від нормальної оболонки. Весь фрагмент пророщеної твердої мозкової оболонки було видалено і відправлено на гістологічне дослідження. Було підтверджено інвазію пухлиною частини нормальної оболонки. Зменшення клінічних проявів хвороби та нормалізація АКТГ відмічалися з 7-ої доби після операції. Менструації відновилися через 5 місяців. На МРТ голови через 6 місяців даних за аденому гіпофіза не отримано. Через 8 місяців після операції хвора завагітніла, проте вагітність зберігати не захотіла. На МРТ голови через 14 мі-

сяців після операції даних за продовження зростання аденоми гіпофіза не отримано.

Довше регрес клінічних симптомів відбувався у **хворої Х.**, 22 років (клінічний випадок №2), незважаючи на найменші розміри пухлини і найнижчі рівні АКТГ крові. На фоні відсутності типового ожиріння і темно-червоних стрій у пацієнтки основними клінічними проявами хвороби були набряклість обличчя, підвищення артеріального тиску, поширені гнійничкові висипання на шкірі та надзвичайно виражений гірсутизм. На МРТ голови було виявлено ендоселярну, неінвазивну пухлину. Під час операції основна частина аденоми гіпофіза була представлена кістою з невеликою частиною залозистої тканини. Капсула пухлини була тонкою, видалена тотально. Під час гістологічного дослідження було виявлено, що аденома гіпофіза містить багато ділянок фетального (ембріонального) типу. Зменшення рівня кортизолу і АКТГ крові до нормальних відбулося лише з 7-ої доби після операції. Після виписки, враховуючи дані гістології, хворій

Т а б л и ц я 2

## Ознаки, за якими оцінювались результати лікування

Ознака	Клінічний випадок		
	№ 1	№ 2	№ 3
Об'єм видалення аденоми	Тотально	Тотально	Тотально
Дані гістології	Хромобластна аденома гіпофіза	Хромобластна аденома гіпофіза з ділянками фетального типу	Аденома гіпофіза змішаного типу з інвазією в ТМО
Опромінення в післяопераційному періоді	0	1	0
Відновлення менструального циклу протягом 1 року після операції	1	0	1
Нормалізація артеріального тиску	1	1	1
Регрес алопеції	1	1	1
Нормалізація маси тіла	1	1	1
Регрес гірсутизму протягом 1 року після операції	1	0	1
Посвітління стрій	1	1	1
Регрес трофічний розладів шкіри та придатків	1	1	1
Регрес болей в кістках та суглобах	1	1	1
Рівень кортизолу після операції, нмоль/л	98	85	102
Рівень АКТГ після операції, пг/мл	17	11	5
Клініко-лабораторна ремісія	1	1	1

П р и м і т к а. 1 — наявність ознаки; 0 — відсутність ознаки; ТМО — тверда мозкова оболонка; АКТГ — адренотропний гормон.

було проведено фракційну гама-терапію дозою 52 Гр. На МРТ через 1 місяць після завершення курсу опромінення та через 8 місяців після операції даних за аденому гіпофіза отримано не було. Гірсутизм регресував найдовше, менструальний цикл у хворої почав відновлюватися лише через 13 місяців після операції. Зважаючи на те, що всі інші симптоми хвороби Кушинга регресували, а АКТГ і кортизол зберігаються в межах норми, в цьому випадку ми також вважаємо за можливе говорити про настання клініко-лабораторної ремісії.

Таким чином, на підставі аналізу нашої вибірки можна стверджувати, що гіпофізарна апоплексія в кортикотропній аденомі гі-

пофіза є одним з можливих варіантів перебігу захворювання лише на стадії макроаде- ном. У всіх хворих в нашому дослідженні розмір пухлин перевищував 10 мм. Після перенесеної гіпофізарної апоплексії довкола пухлини формується виразна капсула з на- шаруваннями фібрину. Це дає змогу утвори- ти порожнину дисекції між капсулою аде- номи та оточуючими структурами та підвищує радикальність видалення пухлини. В ціло- му, гіпофізарна апоплексія мала позитив- ний вплив на найближчі (зниження рівнів АКТГ та кортизолу) та віддалені (досягнен- ня стійкої клініко-лабораторної ремісії при спостереженні більше 12 місяців) результати лікування.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:117-123.
2. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4963-4969.
3. Mercado-Aris LB, Oldfield EH, Cutler GB. *Ann Intern Med* 1995; 122:189-190.
4. Lagares A, Gonzalez P, Miranda P, et al. *Neurocirugia* 2004; 15:159-164.
5. Sasaki M, Funayama H, Asano T, et al. *Endocr J* 2003; 50: 501-506.
6. Rotman-Pikielny P, Patronas N, Papanicolaou DA. *Clin Endocrinol* 2003; 58:545-549.
7. Mehta GU, Lonser RR, Oldfield EH. *J Neurosurg* 2012; 116:261-268.

## ВПЛИВ ГІПОФІЗАРНОЇ АПОПЛЕКСІЇ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КУШИНГА

Даневич О. О., Гук М. О., Тесленко Д. С.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ  
[info@pituitary.com.ua](mailto:info@pituitary.com.ua)

У статті наведено узагальнений клінічний досвід трьох рідкісних випадків інсультподібного перебігу хвороби Кушинга, що стало можливим при обробці великої хірургічної серії хворих з даною патологією. Встановлено, що варіант перебігу захворювання з крововиливом в пухлину можливий лише на стадії макроаденоми. Гіпофізарна апоплексія мала позитивний вплив на найближчі (зниження рівнів адренкортикотропного гормону та кортизолу) та віддалені (досягнення стійкої клініко-лабораторної ремісії при спостереженні більше 12 місяців) результати лікування.

К л ю ч о в і с л о в а: аденома гіпофіза, хвороба Кушинга, гіпофізарна апоплексія, мікро-хірургічне видалення, клініко-лабораторна ремісія.

## ВЛИЯНИЕ ГИПОФИЗАРНОЙ АПОПЛЕКСИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КУШИНГА

Даневич Е. А., Гук Н. А., Тесленко Д. С.

ГУ «Институт нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев  
*info@pituitary.com.ua*

В статье приведен обобщенный клинический опыт трех редких случаев инсультоподобного течения болезни Кушинга, ставший возможным при обработке большой хирургической серии больных с данной патологией. Показано, что вариант течения заболевания с кровоизлиянием в опухоль возможен лишь на стадии макроаденомы. Гипофизарная апоплексия имела положительное влияние на ближайшие (снижение уровней аденокортикотропного гормона и кортизола) и отдаленные (достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии при наблюдении более 12 месяцев) результаты лечения.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** аденома гипофиза, болезнь Кушинга, гипофизарная апоплексия, микрохирургическое удаление, клинико-лабораторная ремиссия.

## INFLUENCE OF PITUITARY APOPLEXY ON THE CLINICAL COURSE AND RESULTS OF TREATMENT OF CUSHING'S DISEASE

O. O. Danevych, N. A. Guk, D. S. Teslenko

«A. Romodanov Institute for Neurosurgery of the NAMS of Ukraine», Kyiv  
*info@pituitary.com.ua*

It was present a synthesis of clinical experience of three rare cases of stroke-flow of Cushing's disease, which has become possible with the surgical treatment of a large series of patients with this pathology. It was shown that a variant of the disease with hemorrhage into the tumor is possible only at the stage of the macroadenoma. Pituitary apoplexy had a positive influence on the nearest (lower levels of adrenocorticotrophic hormone and cortisol) and long-term (persistent achievement of clinical and laboratory remission under the observation of more than 12 months) outcomes.

**К e y w o r d s:** pituitary adenoma, Cushing's disease, pituitary apoplexy, microsurgical resection, clinical and laboratory remission.