

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА И ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Назаралиева Э.Т.¹, Чербилло В.Ю.¹, Хачатрян В.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: neleonora@yandex.ru

Аденомы гипофиза (АГ) являются одним из самых распространенных видов опухолей головного мозга. Они составляют около 14% первичных опухолей внутричерепной области и центральной нервной системы, а их общая распространенность в популяции (по данным нейровизуализации и аутопсий) составляет около 17%. Аденомы гипофиза являются третьими по распространенности новообразованиями центральной нервной системы после менингиом и глиом. Эпидемиологические исследования указывают на то, что значительная часть населения может иметь клинически значимые АГ, не обнаруживаемые до момента появления осложнений. При этом изученные данные о распространенности и смертности пациентов с АГ, безусловно, не отражают всего спектра времени заболевания, так как они не включают данные о латентных опухолях, которые обнаруживаются только при случайной визуализации или патологоанатомическом исследовании. Учитывая вероятно серьезные последствия АГ, следует понимать, что потенциал оптимизации методов скрининга и клинического ведения пациентов данной группы имеет большие перспективы. Изучение эпидемиологии, современных аспектов диагностики и ведения пациентов с аденомами гипофиза является актуальной задачей, способствующей решению актуальных проблем нейрохирургической помощи.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, опухоли центральной нервной системы, эпидемиология, скрининг, клинические регистры, нарушение ликвородинамики.

ACTUAL ASPECTS OF PITUITARY ADENOMAS AND ISSUES OF EPIDEMIOLOGY STUDYING

Nazaralieva E.T.¹, Cherebillo V.Yu.¹, Khachatryan V.A.¹

¹Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: neleonora@yandex.ru

Pituitary adenomas are one of the most common types of brain tumors. There is account for about 14% of primary tumors of the intracranial region and the central nervous system, and their overall prevalence in the population (according neuroimaging and autopsies) is estimated at about 17%. Pituitary adenomas are the third most common neoplasms of the central nervous system after meningiomas and gliomas. Epidemiological studies indicate that a significant proportion of the population may have clinically significant hypertension that is not detectable until complications develop. At the same time, the studied data on the prevalence and mortality of patients with hypertension certainly do not reflect the entire spectrum of the disease burden, since they do not include data on latent tumors, which are detected only by random imaging or postmortem examination. Given the potentially serious consequences of hypertension, it should be understood that the potential for optimizing screening methods and clinical management of this group of patients holds far-reaching prospects. The studying of epidemiology, modern aspects of diagnosis and management of patients with pituitary adenomas is an urgent task that contributes to solving urgent problems of neurosurgical care.

Keywords: pituitary adenomas, tumors of the central nervous system, epidemiology, screening, clinical registers, liquor dynamic disorders

Аденомы гипофиза (АГ) составляют 14% первичных опухолей внутричерепной области и центральной нервной системы (ЦНС). Их общая распространенность в популяции (по данным нейровизуализации и аутопсий) составляет около 17% [1]. Установлено, что АГ являются третьими по распространенности новообразованиями ЦНС после менингиом и глиом [2].

Известно, что часть АГ не секретируют гормоны (*нефункциональные*, 36–54%),

примерно половина из этих опухолей являются гормон-продуцируемыми (*функциональные*, 46–64%) [3]. При этом секретируемые гормоны часто включают пролактин (32–51%), гормон роста (ГР) (9–11%) и адренкортикотропный гормон (АКТГ) (3–6%). АГ, секретирующие тиреотропный гормон (ТТГ) и гонадотропин, встречаются редко (<1% АГ) [4]. Нефункциональные аденомы гипофиза (НФАГ) составляют около одной трети всех АГ и три четверти всех макроаденом гипофиза. НФАГ являются вторым по распространенности типом аденом гипофиза после пролактин-секретирующих опухолей [5]. Оценочная распространенность составляет от 7 до 41,3 случая; стандартизированный уровень заболеваемости – от 0,65 до 2,34 случая на 100 000 населения [6]. НФАГ обычно диагностируются после 40 лет у лиц женского пола, которые обращаются за медицинской помощью в более раннем возрасте по сравнению с мужчинами [7]. Следует отметить, что данные об особенностях гендерного распределения по частоте АГ в разных исследованиях противоречивы [8].

Целью исследования было изучить материалы, посвященные анализу эпидемиологии аденом гипофиза.

Задачи исследования

1. Проанализировать статьи, посвященные изучению эпидемиологии аденом гипофиза в мире.
2. Изучить имеющиеся данные об эпидемиологии аденом гипофиза в Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

Нами был проведен поиск литературных источников в базах индексации научных статей и открытых репозиториях. Большая часть материала набрана из баз поиска PubMed, Google Scholar и e-Library.

Для формирования поисковых запросов применялись следующие ключевые слова: «аденомы гипофиза», «опухоли центральной нервной системы», «эпидемиология аденом гипофиза», «скрининг на аденомы гипофиза», «клинические регистры опухолей нервной системы», «pituitary adenomas», «tumors of the central nervous system», «epidemiology of pituitary adenomas», «screening of pituitary adenomas», «clinical registers of central nervous system tumors».

Результаты исследования и их обсуждение

По данным ретроспективного одноцентрового исследования были проанализированы истории болезней более 2300 пациентов, последовательно прооперированных в период с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2018 г. [9]. У женщин отмечалось наличие практически всех типов опухолей, что подтверждает возможность рассмотрения гендерного признака в качестве фактора риска.

АГ также называют нейроэндокринными опухолями гипофиза (PitNets). Как уже упоминалось ранее, они являются довольно распространенными новообразованиями, составляющими до 20% внутричерепных опухолей. При этом следует сказать, что АГ служат причиной примерно 25% всех хирургических вмешательств среди опухолей ЦНС [10].

Происхождение АГ остается недостаточно изученным. Большинство АГ носят спорадический характер [11], но также могут возникать как часть наследственных эндокринных синдромов. Так, например, среди пациентов со множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (МЭН-1) количество пациентов с АГ составило от 14,7% до 42,3% [12].

В большом ретроспективном многоцентровом исследовании 138 случаев семейных изолированных аденом гипофиза (СИАГ (FIPA, familial isolated pituitary adenoma)) 28 случаев были НФАГ, что составляло почти одну пятую часть пациентов с СИАГ [13]. Клинические характеристики СИАГ значительно отличались от характеристик спорадических аденом гипофиза, поскольку пациенты с СИАГ были представлены лицами более молодого возраста и при постановке диагноза имели значительно более крупные размеры опухоли. Около 15% пациентов с СИАГ имеют мутации в белке, взаимодействующем с арилуглеводородными рецепторами (*AIP* – сокр. от англ. *Aryl hydrocarbon receptor interacting protein*), что указывает на разнообразную генетическую патофизиологию СИАГ [14].

АГ чаще всего обнаруживаются случайно при визуальной диагностике других заболеваний. Учитывая «коварный» характер течения АГ, относительно небольшой размер образований и спорадический характер, сложно точно оценить распространенность АГ в общей популяции. Предполагаемая распространенность АГ преимущественно экстраполирована на основании данных аутопсии и радиологических данных [15].

В исследованиях и источниках информации отмечается широкий диапазон распространенности АГ. В одном из метаанализов с исследованием 32 серий аутопсий частота АГ составила 10,5%. А по данным визуализирующих исследований, таких как МРТ (магнитно-резонансная томография) головного мозга, выявлялось от 10% до 38% случаев. Для описания эпидемиологии АГ проведено несколько популяционных исследований из разных географических регионов, охватывающих несколько лет. Исследование, проведенное в Исландии [3], показало, что распространенность АГ составила 115,57 на 100 000 населения. При этом в другом исследовании было обнаружено, что распространенность АГ варьирует от 1 на 865 человек до 1 на 2688 человек [16].

По данным крупнейшего популяционного регистра – Центрального реестра опухолей головного мозга США (CBTRUS), организованного в сотрудничестве с Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Национальным институтом рака (NCI), за период 2012–2016 гг. распространенность доброкачественных опухолей составляет 97,5 случая на 100 000

человек населения. При этом все доброкачественные случаи сопровождаются проявлениями менингиом наряду с другими гистологическими разновидностями, помимо АГ, ввиду чего точно определить степень распространенности собственно АГ становится затруднительным [17].

В исследовании Surawicz и иных [18] были приведены данные наблюдений 20 765 пациентов с новообразованиями ЦНС, включая опухоли гипофиза. Авторы обнаружили, что опухоли гипофиза составляют 9,1% всех опухолей головного мозга и ЦНС, при этом статистика их распространенности показывала 8 человек на 100 000 населения.

Согласно данным отчета «CBTRUS», в котором содержатся статистические показатели распространенности заболеваемости различными видами опухолей головного мозга в соответствии с гистологической картиной, новообразования в гипофизе зафиксированы в 6,6% случаев первичных опухолей головного мозга и ЦНС ($n=37\ 788$) [17].

Если говорить о демографических аспектах данной проблемы, в научной литературе отмечается, что среднегодовой коэффициент заболеваемости всеми типами доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга с корреляцией по возрасту составил 23,41 (среднегодовой коэффициент заболеваемости злокачественными опухолями = 7,08, среднегодовой коэффициент заболеваемости доброкачественными опухолями = 16,33). Данный показатель был значительно выше у женщин по сравнению с мужчинами (25,84 против 20,82), у представителей европейской группы национальностей несколько выше по сравнению с афроамериканской группой (23,50 против 23,34) и аналогично среди неиспаноязычных по сравнению с латиноамериканцами (23,84 против 21,28). Наиболее распространенной доброкачественной опухолью была менингиома (37,6% всех опухолей), которая значительно чаще встречалась у лиц мужского пола. У детей и подростков (пациентов в возрасте от 0 до 19 лет) частота всех первичных новообразований головного мозга и других новообразований ЦНС составляла 6,06% [17].

Необходимо отметить, что имеются убедительные данные об увеличении частоты встречаемости АГ с возрастом. В частности, примерно 3,5–8,5% опухолей гипофиза диагностируются в возрасте до 20 лет, в то время как по оценкам специалистов 30% людей в возрасте от 50 до 60 лет страдают инциденталомами [19].

Относительно эпидемиологических данных в зависимости от классификации АГ по гормональной активности следует уточнить, что наиболее распространенными являются пролактин-секретирующие АГ, или пролактиномы (69–80%). При этом они значительно чаще возникают у женщин по сравнению с мужчинами (отношение 3:1) [3].

В зависимости от пола пролактин-секретирующие АГ чаще всего проявляются аменореей, галактореей, головной болью, бесплодием, масс-эффектом на соседние сосудисто-

нервные структуры, нарушением ликвородинамики, преждевременной эякуляцией, эректильной дисфункцией и гипогонадизмом. Также известно, что многие из этих опухолей могут протекать латентно и поэтому обнаруживаются внезапно. Как правило, данные новообразования чаще встречаются у мужчин на момент постановки диагноза, причем довольно часто (до 41% случаев) они проявляются нарушениями зрения [20]. Таким образом, пролактиномы составляют наиболее часто диагностируемую секретирующую аденому (до 80% случаев) наряду с гонадотропными аденомами (35%), за которыми следуют кортикотропные и соматотропные аденомы (по 10–15% каждая) и тиреотропные аденомы (2%) [21]. Непосредственно опухоли, секретирующие гормон роста, – СТГ-секретирующие АГ – составляют от 8% до 16% опухолей и обычно проявляются увеличением губ, языка, носа, рук и ног и диагностируются на основании повышенного уровня инсулиноподобного фактора роста 1 и уровня ГР.

Относительно эпидемиологических данных распространенности АГ в зависимости от размера опухоли следует отметить, что примерно 50% составляют микроаденомы (<10 мм), а остальные случаи представлены макроаденомами (≥ 10 мм). При этом большинство аденом АКТГ независимо от возраста являются микроаденомами [22].

Симптоматические новообразования гипофиза могут возникать у 1 из 1064 человек с общей распространенностью примерно 80–90 на 100 000 [23].

Большое значение в росте эпидемиологических показателей распространенности АГ имеет развитие диагностических возможностей. Так, в Шведском онкорегистре в период с 1958 по 1991 гг. Nilsson и иные [24] оценили записи 2279 из 3321 пациента с АГ. Было обнаружено, что за 33-летний период исследования ежегодная заболеваемость АГ увеличилась примерно с 6 млн до 11 млн. При этом многие авторы связывают значительный рост общей смертности у пациентов с АГ со значительным ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. В данном исследовании также было выдвинуто предположение, что неправильная тактика лечения или дефицит гормона роста могли служить причиной увеличения показателей смертности, связанных с ССЗ.

Некоторые исследования сообщают о более высокой заболеваемости несколькими видами рака среди пациентов с АГ, включая данные о повышенном риске развития рака толстой кишки, по сравнению со здоровой популяцией [25]. Есть некоторые свидетельства того, что риск смерти может быть разным для мужчин и женщин. Olsson и иные обнаружили более высокий уровень смертности у мужчин, чем у женщин [26]. В других исследованиях сообщают о повышенном риске смерти в группе пациентов с АГ мужского пола от сердечно-сосудистых, респираторных, цереброваскулярных и злокачественных заболеваний [27].

У больных с гипофизарной недостаточностью, по данным литературы, значительно

повышается летальность [28]. Были сделаны предположения о влиянии на развитие повышенного риска АГ таких факторов, как: неадекватная гормональная терапия, замена на радиотерапию, транскраниальные хирургические вмешательства и диагностика гипопитуитаризма в более молодом возрасте [29].

Некоторые авторы отмечают, что смертность с учетом сопутствующих заболеваний при АГ достаточно низкая при более длительном наблюдении, тем не менее – более частое явление, если сравнивать ее со смертностью при других типах опухолей головного мозга. Таким образом, неярко выраженные клинические проявления многих видов нейроэндокринных опухолей, а также недостаток исследований, где бы проводилась корреляция между заболеваемостью и смертностью, затрудняют получение достоверной информации о развитии нейроэндокринных опухолей и общих эпидемиологических данных [30]. Выявленные факторы чрезвычайно важны для исследования АГ.

Согласно статистике предыдущего десятилетия, за период с 2012 по 2016 гг. причиной смерти 79 718 человек стали новообразования головного мозга злокачественного характера (сюда относятся и другие новообразования ЦНС). По данным клинических наблюдений, при доброкачественных новообразованиях головного мозга и других новообразованиях ЦНС выживаемость в течение 5 лет составляет 91,5% после постановки диагноза [17].

Данные эпидемиологические исследования указывают на то, что значительная часть населения может иметь клинически значимые АГ, не обнаруживаемые до момента появления осложнений. При этом изученные данные о распространенности и смертности пациентов с АГ, безусловно, не отражают всего спектра времени заболевания, так как они не включают данные о латентных опухолях, которые обнаруживаются только при случайной визуализации или патологоанатомическом исследовании [31]. Многие из этих случайных опухолей вырабатывают по крайней мере один гормон, и их долгосрочные последствия для эндокринной системы не ясны. Учитывая риск и серьезные последствия АГ, следует понимать, что потенциал оптимизации методов скрининга и клинического ведения пациентов данной группы имеет большие перспективы.

Однозначным фактом является необходимость формирования централизованного регистра, учитывающего особенности классификации АГ по МКБ-10 и клинико-демографическим характеристикам, что позволило бы получить представления о реальной распространенности проблемы и группах риска среди пациентов.

После изучения эпидемиологических особенностей АГ в мире нами были исследованы материалы отечественных ученых по эпидемиологии АГ в Российской Федерации (РФ). Согласно имеющимся данным, среди всех интракраниальных опухолей АГ занимают 3-е место после глиом и менингиом по частоте заболеваемости [32]. Причем гормонально

функциональные АГ встречаются в 20 случаях на 1 млн человек, а нефункциональные – порядка 70–90 на 1 млн человек. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ за 2006 г., количество больных, страдающих гиперпролактинемией, среди взрослого населения сильно колеблется – от 214 тыс. до 2 млн человек [33].

По данным эпидемиологического исследования Н.П. Шахворост и иных, частота впервые выявленных АГ увеличилась в 2007 г. по сравнению с 1999 г. в 1,6 раза, а по сравнению с 1995 г. – в 28 раз. Следует особо подчеркнуть, что показатели частоты впервые выявленных опухолей мозга и АГ были статистически достоверными (кроме 1995 и 1996 гг.). Увеличение частоты АГ в последнее десятилетие обусловлено, прежде всего, широким распространением высокотехнологичных методов обследования больных – МРТ и компьютерной томографии (КТ) [33].

В исследовании Т.В. Жукова и М.К. Недзьведь в период с 1991 по 1995 гг. общая доля АГ среди всех интракраниальных новообразований составила 6%, как показал анализ собранного материала биопсии. В дальнейшем совокупное количество случаев АГ уменьшилось до 4,37% за период 2003–2005 гг. Авторы констатировали, что АГ выявлялись чаще всего у женщин, причем в возрасте 20–30 лет и 50–60 лет [34].

Согласно статистике 2005 г. по городу Санкт-Петербургу, первичные проявления АГ диагностируются у 0,78% населения на 100 тыс. человек. При этом в общем количестве случаев первичных новообразований ЦНС (915) было зафиксировано 114 (12,2%) гипофизарных новообразований, в частности у женщин – 74 (65%), у мужчин — 40 (35%) [34].

Относительно эпидемиологии АГ в РФ с учетом типа гормональной активности следует отметить, что гипофизарные опухоли, такие как СТГ-секретирующие, АКТГ-секретирующие и ТТГ-секретирующие, встречаются значительно реже; напротив, среди АГ максимальная доля принадлежит гормонально неактивным опухолям гипофиза и пролактиномам [35]. Общая статистика АГ показывает наибольшую частотность ПРЛ-секретирующих АГ, которые проявляют себя через синдром гиперпролактинемии, и гормонально-неактивные опухоли гипофиза (примерно 35%). Также нередко встречаются СТГ-секретирующие АГ (около 13–15%), определяющей клинической картиной которых считается акромегалия. Более редкими формами АГ представляются АКТГ-секретирующие (8–10%), ЛГ и ФСГ-секретирующие (7–9%), ТТГ-секретирующие (1%) и смешанные виды патологии [36].

Также можно выделить особенности эпидемиологических показателей внутрибольничной смертности и рецидива процесса в зависимости от применяемого типа хирургического доступа. Так, трансфеноидальное удаление АГ показано в случаях раннего развития опухоли. Вместе с тем процент летальных исходов на ранних стадиях развития заболевания в этой категории намного ниже – 0,8% [37]. Следует отметить, что после

хирургического вмешательства в ходе лечения экстраселлярных опухолей транскраниальным способом летальность достигает 4,2% [38]. На сегодняшний день согласно ряду проведенных исследований число рецидивов опухолевого роста и интраоперационных осложнений вскоре после удаления аденом гипофиза остается высоким [39]. В работах Б.А. Кадашева и иных [38] показано, что при АГ небольшого размера количество летальных исходов значительно отличалось по сравнению с большими и гигантскими АГ.

В более ранних исследованиях содержались сведения о том, что при проведении разных видов операций (как транскраниальных, так и трансназальных микроскопических) процент летального исхода доходил до 18%. Причем главной причиной смерти называлось кровоизлияние в оставшуюся часть крупной опухоли. С активным ростом эндоскопических операций частота летальности существенно снизилась. Наряду с этим в условиях непрерывного совершенствования методики трансназального удаления АГ всегда есть опасность развития осложнений, вплоть до летального исхода. Очевидно, что задачи по обеспечению профилактики осложнений после эндоскопического эндоназального удаления АГ по-прежнему имеют чрезвычайную важность и требуют разработки эффективных методов их решения, а значит, существует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Заключение

На сегодняшний день проблема аденом гипофиза все еще требует изучения, несмотря на большой прогресс как в изучении эпидемиологии, так и в клиническом аспекте.

Согласно мировым данным, аденомы гипофиза – довольно распространенные новообразования, составляющие до 20% внутричерепных опухолей.

В России, согласно имеющимся данным, среди всех интракраниальных опухолей аденомы гипофиза занимают 3-е место после глиом и менингиом по частоте заболеваемости. Причем гормонально функциональные АГ встречаются в 20 случаях на 1 млн человек, а нефункциональные – порядка 70–90 на 1 млн человек.

Эпидемиологические характеристики АГ в России свидетельствуют о необходимости создания консолидированных регистров для получения общей картины о распространенности, гистологической структуре, включая морфологическую и генетическую информацию АГ, прогнозе и смертности по причине АГ. Очевидно, что электронный регистр позволит получить понимание о региональных особенностях, специфических факторах риска, а также о значительном прогрессе в изучении возможностей хирургического ведения пациентов с АГ.

Список литературы

1. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. Journal

of Neuro-Oncology. 2014. Vol. 117. № 3. P. 379-394.

2. Shibui S. The present status and trend of brain tumors based on the data of the Brain Tumor Registry of Japan. *Brain and Nerve*. 2012. Vol. 64. № 3. P. 286-290.

3. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G., Olafsdottir E., Steinthorsdottir V., Sigurdsson G., Thorsson A.V., Carroll P.V., Korbonits M., Benediktsson R. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: A nationwide population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 173. № 5. P. 655-664.

4. Clayton R.N., Raskauskiene D., Reulen R.C., Jones P.W. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 Years in Stoke-on-Trent, UK: Audit and meta-analysis of literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 3. P. 632-642.

5. Molitch M.E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017. Vol. 317. № 5. P.516-524.

6. Fainstein Day P., Loto M.G., Glerean M., Picasso M.F., Lovazzano S., Giunta D.H. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: Retrospective cohort study in a health management organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 60. № 6. P. 554-561.

7. Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M., Holmberg E., Ragnarsson O., Rosén T., Filipsson Nyström H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 171. № 4. P.519-526.

8. Iglesias P., Arcano K., Triviño V., García-Sancho P., Díez J.J., Villabona C., Cordido F. Prevalence, Clinical Features, and Natural History of Incidental Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Horm. Metab. Res.* 2017. Vol. 49. № 9. P. 654-659.

9. Rak B., Maksymowicz M., Grzywa T.M., Sajjad E., Pękul M., Włodarski P., Zieliński G. Pituitary tumours - A large retrospective single-centre study of over 2300 cases. Experience of a tertiary reference centre. *Endokrynol. Pol.* 2020. Vol. 71. № 2. P.116-125.

10. Daly A.F., Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020. Vol. 49. № 3. P.347-355.

11. Tatsi C., Stratakis C.A. The Genetics of Pituitary Adenomas. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 30.

12. Vergès B., Boureille F., Goudet P., Murat A., Beckers A., Sassolas G., Cougard P., Chambe B., Montvernay C., Calender A. Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 2. P. 457-465.

13. Daly A.F., Jaffrain-Rea M.L., Ciccarelli A., Valdes-Socin H., Rohmer V., Tamburrano G., Borson-Chazot C., Estour B., Ciccarelli E., Brue T., Ferolla P., Emy P., Colao A., De Menis E., Lecomte P., Penfornis F., Delemer B., Bertherat J., Wémeau J.L., De Herder W., Archambeaud F.,

Stevenaert A., Calender A., Murat A., Cavagnini F., Beckers A. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 9. P. 3316-3323.

14. Daly A.F., Tichomirowa M.A., Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009. Vol. 23. № 5. P. 543-554.

15. Syro L.V., Builes C.E., Di Ieva A., Sav A., Rotondo F., Kovacs K. Improving differential diagnosis of pituitary adenomas. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism.* 2014. Vol. 9. № 4. P. 377-386.

16. Freda P.U., Beckers A.M., Katznelson L., Molitch M.E., Montori V.M., Post K.D., Vance M.L. Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 4. P. 894-904.

17. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-Oncology.* 2019. Vol. 21. № 5. P. v1-v100.

18. Surawicz T.S., McCarthy B.J., Kupelian V., Jukich P.J., Bruner J.M., Davis F.G. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. *Neuro. Oncol.* 2004. Vol. 1. № 1. P. 14-25.

19. Jackman S., Diamond F. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. // *Pediatric endocrinology reviews : PER.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 450-459.

20. Carter J.N., Tyson J.E., Tolis G., Van Vliet S., Faiman C., Friesen H.G. Prolactin-Secreting Tumors and Hypogonadism in 22 Men. *N. Engl. J. Med.* 1978. Vol. 299. № 16. P. 847-852.

21. Asa S.L., Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nature Reviews Cancer.* 2002. Vol. 2. № 11. P. 836-849.

22. Clayton R.N. Sporadic pituitary tumours: From epidemiology to use of databases. *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 13. № 3. P. 451-460.

23. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A.H. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010. Vol. 72. № 3. P. 377-382.

24. Ezzat S., Asa S.L., Couldwell W.T., Barr C.E., Dodge W.E., Vance M.L., McCutcheon I.E. T. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer.* 2004. Vol. 101. № 3. P. 613–619.

25. Dworakowska D., Grossman A.B. Colonic cancer and acromegaly. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. Vol. 10. № 6. P. 390.

26. Olsson D.S., Bryngelsson I.L., Ragnarsson O. Higher incidence of morbidity in women than men with non-functioning pituitary adenoma: A Swedish nationwide study. *Eur. J. Endocrinol. Eur J*

Endocrinol, 2016. Vol. 175. № 1. P. 55–61.

27. Tampourlou M., Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. Springer, 2018. Vol. 21. № 2. P. 203–207.

28. Pappachan J.M., Pappachan J.M., Raskauskiene D., Kutty V.R., Clayton R.N. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: A meta-analysis of observational studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 4. P. 1405-1411.

29. Olsson D.S., Nilsson A.G., Bryngelsson I.L., Trimpou P., Johannsson G., Andersson E. Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: A Swedish nationwide study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. № 7. P. 2651-2658.

30. Raphael M.J., Chan D.L., Law C., Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Canadian Medical Association J.* 2017. Vol. 18. № 10. E398-E404.

31. Drummond J., Roncaroli F., Grossman A.B., Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2019. Vol. 104. № 7. P. 2473-2489.

32. Журавлев В.А., Шанько Ю.Г. Современные подходы к диагностике и лечению аденом гипофиза и других образований хиазмально-селлярной области. *ARS medica // Искусство медицины.* 2009. № 3. С. 81–87.

33. Шахворост Н.П., Жестикова М.Г., Мичкаева В.И., Данцигер Д.Г., Айкина Т.П., Брызгалина С.М. Эпидемиология больных с аденомами гипофиза по данным лечебных учреждений промышленного города // *Бюллетень сибирской медицины.* 2009. Т. 8. № 1 (2). С. 95-99.

34. Жукова Т.В., Недзьведь М.К. Частота и локализация интракраниальных опухолей в биопсийном материале у взрослых // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии.* 2008. Т. 11. С. 47-51.

35. Сытый Ю.В. Пролактиномы: анатомо-физиологические аспекты, клиника, диагностика // *Рецепт.* 2010. Т. № 2. С. 94–100.

36. Жестикова М.Г., Кан Я.А., Шоломов И.И. Современные методы лечения аденом гипофиза // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011. Т. 7. № 1. С. 112-114.

37. Аденомы гипофиза (клиника, диагностика, лечение) под редакцией профессора Б.А.Кадашева. М.: ООО «Издательство «Триада», 2007. 368 с.

38. Yang C., Fan Y., Shen Z., Wang R., Bao X. Transsphenoidal versus Transcranial Approach for Treatment of Tuberculum Sellae Meningiomas: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* 2019. Vol. 9. № 1. P. 1–10.

39. Черebilло В.Ю. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза: дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. 462 с.

