

КУТИН М. А., РОТИН Д. Л., ШИШКИНА Л. В., АСТАФЬЕВА Л. И., КАДАШЕВ Б. А., КАЛИНИН П. Л.,  
ФОМИЧЁВ Д. В., ШАРИПОВ О. И., СИДОРУК Е. В.  
KUTIN M. A., ROTIN D. L., SHISHKINA L. V., ASTAF'eva L. I., KADASHEV B. A., KALININ P. L.,  
FOMICHOV D. V., SHARIPOV O. I., SIDORUK E. V.

## Морфологические аспекты кровоизлияний в опухоли гипофиза

## Morphological feature of haemorrhages into pituitary adenomas

**Цитирование:** KUTIN M. A., ROTIN D. L., SHISHKINA L. V., ASTAF'eva L. I., KADASHEV B. A. et al. Morphological feature of haemorrhages into pituitary adenomas. *Malignant Tumours* 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

### Резюме

Авторами статьи установлены морфологические особенности аденом гипофиза, в строму которых происходят кровоизлияния. Исследованы тинкториальные свойства, макро- и микроскопические характеристики. С помощью иммуногистохимического исследования определён уровень экспрессии VEGF, EGFR, циклина D1, белка p53, что позволило предположить непосредственную причину и патогенез питуитарных кровоизлияний.

### Abstract

Morphological features of pituitary adenomas, into which stroma haemorrhages take place, have been established by authors of the article. Tinctorial, macro- and microscopic characteristics have been researched. By an immunohistochemical research a level of expression of VEGF, EGFR, cyclin D1, protein p53 had been determine, that allowed to suppose an immediate reason and pathogenesis of haemorrhages into pituitary adenomas.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гипофиз, аденома, кровоизлияние, питуитарная апоплексия, морфология

### KEY WORDS

hypothesis, adenoma, haemorrhage, pituitary apoplexy, morphology

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кутин Максим Александрович**, к.м.н.,  
нейрохирург, врач нейроонкологического отделения НИИ  
нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва,  
e-mail: [Kutin@nsi.ru](mailto:Kutin@nsi.ru)

**Ротин Даниил Леонидович**, д.м.н., заведующий  
отделением патологической анатомии МКНЦ ДЗМ, Москва  
e-mail: [d.rotin@mknc.ru](mailto:d.rotin@mknc.ru)

**Шишкина Людмила Валентиновна**, д.м.н., ведущий  
научный сотрудник отделения нейроморфологии НИИ  
нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва,  
e-mail: [LSHISHKINA@nsi.ru](mailto:LSHISHKINA@nsi.ru)

### CONTACT INFORMATION

**Kutin Maxim Aleksandrovich** – MD, PhD, neurosurgeon,  
Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia,  
e-mail: [Kutin@nsi.ru](mailto:Kutin@nsi.ru)

**Rotin Daniil Leonidovich** – MD, PhD, DSc, morphologist,  
Moscow scientific clinical center, Russia, e-mail: [d.rotin@mknc.ru](mailto:d.rotin@mknc.ru)

**Shishkina Lyudmila Valentinovna** – MD, PhD, DSc,  
morphologist, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia,  
e-mail: [LSHISHKINA@nsi.ru](mailto:LSHISHKINA@nsi.ru)

**Астафьева Людмила Игоревна**, д.м.н., эндокринолог, врач нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: last@nsi.ru

**Кадашев Борис Александрович**, д.м.н., профессор, НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: kadashev@nsi.ru

**Калинин Павел Львович**, д.м.н., нейрохирург, заведующий 8-го нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: pkalinin@nsi.ru

**Фомичёв Дмитрий Владиславович**, к.м.н., нейрохирург, врач нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: dfomicev@nsi.ru

**Шарипов Олег Ильдарович**, к.м.н., нейрохирург, врач нейроонкологического отделения НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, e-mail: osharipov@nsi.ru

**Сидорук Екатерина Владимировна**, студентка, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, e-mail: ekaterina.sidoruk@gmail.com

**Astafieva Lydmila Igorevna** – MD, PhD, DSc, endocrinologist, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: last@nsi.ru

**Kadashev Boris Aleksandrovich** – MD, PhD, DSc, professor neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: kadashev@nsi.ru

**Kalinin Pavel L'vovich** – MD, PhD, DSc, neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: pkalinin@nsi.ru

**Fomichev Dmitrii Vladislavovich** – MD, PhD, neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: dfomicev@nsi.ru

**Sharipov Oleg Il'darovich** – MD, PhD, neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical institute, Moscow, Russia, e-mail: osharipov@nsi.ru

**Sidoruk Ekaterina Vladimirovna** – medical student, Sechenov First Moscow State Medical University, Russia, e-mail: ekaterina.sidoruk@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Впервые кровоизлияние в опухоль гипофиза описал Baily в 1898 году [1].

По данным аутопсий, частота встречаемости микроаденом гипофиза у людей, не имевших характерного анамнеза, – 3–27%, по данным разных авторов. Макроаденомы встречаются у 0,3–0,5% «здоровых» людей [2–6].

Риск увеличения объема опухоли (не кровоизлияния) достигает 14% для микроаденом и 30% для макроаденом за 1,8–6,7 лет [7–9].

Размер половины макроаденом увеличивается в среднем на 10% за 32 месяца [10].

Риск кровоизлияния в опухоль гипофиза составляет от 0,4 до 7% за период от 2 до 6 лет [7, 11, 12] и может достигать 9,5% за 5 лет [10].

В 80% случаев кровоизлияние в аденому гипофиза – первое проявление заболевания [13, 14].

Риск кровоизлияния в опухоль гипофиза в 5,4 раза выше риска кровоизлияния в другую внутричерепную опухоль [15].

Существуют собственные «внутренние» опухолевые факторы, повышающие риск кровоизлияния. К ним относятся агрессивность роста опухоли и васкулопатия опухолевых сосудов [16–22]. Для опухолевых артерий характерно не-

постоянство развития, неполноценность базальной мембраны, расширенные периваскулярные пространства, инфильтрированные плазматическими белками и эритроцитами [23].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения данного исследования мы проанализировали 97 случаев кровоизлияний в опухоли гипофиза, произошедшие в различные сроки (от первых суток до более 12 мес) до поступления пациента в наш стационар или до его амбулаторной консультации. То есть нам представилась возможность наблюдать результаты перенесенных кровоизлияний в различные сроки, исходя не участвуя в лечении пациента и принятии решений о выборе лечебной тактики. Необходимо принимать во внимание допущение, что нам удалось наблюдать «полный» спектр «острых» ситуаций и что число случаев, когда пациенты не переживают кровоизлияние без оказания помощи и соответственно не попадают в наше поле зрения, незначительно. То есть «истинная» ситуация статистически не отличается от полученных нами результатов.

Пациенты были распределены на несколько групп:

1) Пациенты, подвергшиеся только консервативному лечению (n=37)

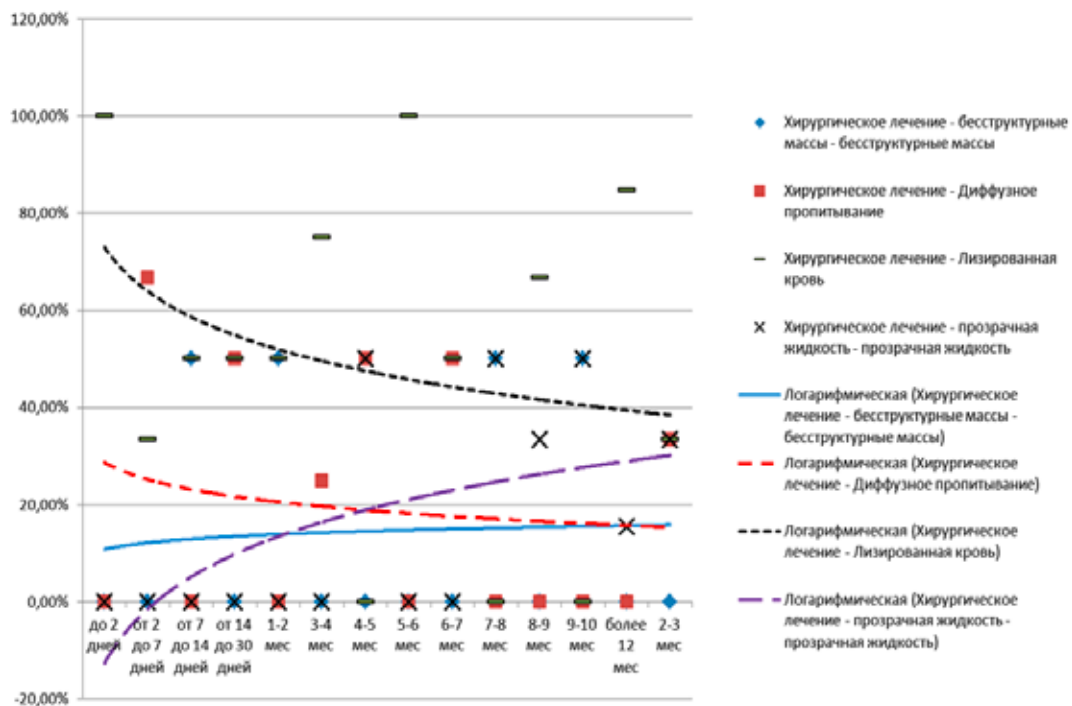


Рис. 1. Изменение зоны кровоизлияния в зависимости от его давности

- 2) Пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению (n=45)
- 3) Пациенты с крупными постгеморрагическими кистами (n=15) составили группу «эксклюзивных» наблюдений, не подпадающих под общую статистику, но интересных в плане демонстрации вариантов кровоизлияний и течения заболевания.

Случаи острых кровоизлияний, когда пациент был доставлен в ИНХ и оперирован по срочным показаниям, оказались единичными. Группа пациентов, получавших консервативное лечение, была составлена из пациентов, перенесших острое кровоизлияние вне ИНХ и не поступивших в ИНХ в течение первого месяца. Лечение почти всех пациентов этой группы согласовывалось с авторами исследования в максимально близкие к моменту кровоизлияния сроки. В процессе проведения лечения оценивалась динамика состояния пациентов, и принималось решение о необходимости проведения хирургического лечения. Фактически эта группа пациентов была сформирована из пациентов, у которых после проведенного курса терапии отпала необходимость в хирургическом лечении. В группе пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, собраны пациенты, оперированные в отделении трансфеноидальным доступом. Пациенты этой группы сопоставимы по основным показателям с пациентами группы «консервативного лечения».

За время сбора материала в отделении было выполнено всего несколько транскраниальных вмешательств по поводу опухолей, в строю которых произошло кровоизлияние. В основном это были гигантские опухоли. Они были включены в третью группу наблюдений.

Основные статистические закономерности кровоизлияний в опухоли гипофиза были установлены в ходе анализа первых двух групп пациентов. Данные о пациентах третьей группы были использованы для описания редко выявляющихся особенностей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Морфологические особенности кровоизлияний

Тинкториальные свойства ткани аденомы гипофиза не зависят от ее гормональной активности. В нашей серии наблюдений 81% образцов опухоли имели эозинофильную окраску.

Макроскопически в первые дни очаг кровоизлияния представлен либо лизированной кровью, либо диффузным пропитыванием ткани опухоли. В дальнейшем содержимое очага кровоизлияния перерождается в бесструктурные массы или в кисту с прозрачной жидкостью. Некрозы в опухоли перестают выявляться после первого месяца от момента кровоизлияния в опухоль (рис. 1).

Микроскопическая картина трансформации очага кровоизлияния носит закономерный характер. К концу первого месяца после кровоизлияния некротическая ткань в очаге кровоизлияния начинает замещаться фиброзом, как результат развивающихся процессов регенерации и организации тканей в очаге. Также закономерным является отложение кристаллов холестерина и кальциатов в очаге кровоизлияния, что является проявлением дегенерации тканей. Кристаллы холестерина были выявлены в одном наблюдении при давности кровоизлияния 1–2 мес, кальциаты – в двух наблюдениях при давности кровоизлияния более 12 мес.

Выявляющаяся лимфоидная инфильтрация и периваскулярные структуры, вероятно, носят случайный и вторичный характер, отражая непостоянно возникающую реакцию на кровоизлияние ткани, окружающей очаг. Лимфоидная инфильтрация в ткани опухоли была выявлена в одном наблюдении при давности кровоизлияния 4–5 мес, периваскулярные структуры – при давности кровоизлияния более 8 мес.

Ангиоматоз выявлялся в подавляющем числе наблюдений (73,33%). При этом не наблюдалось никакой разницы в его выявлении в зависимости от «свежести» кровоизлияния по данным морфологического исследования. Выявление признаков ангиоматоза в большинстве наблюдений позволяет предполагать, что его наличие является характерной особенностью (или предрасполагающим фактором) аденом, в строму которых происходят кровоизлияния. Не исключено, что в случаях, когда ангиоматоз не выявляется в ткани опухоли, это является проявлением трансформации сосудов после произошедшего в её строму кровоизлияния.

Малая частота выявления фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) очевидно является подтверждением того, что развитие ангиоматоза в этой группе опухолей не обусловлено экспрессией VEGF в строме опухоли. В большинстве наблюдений – 15 (65,2%) экспрессия VEGF оказалась отрицательной. В 4 случаях (17,4%) она оказалась положительной и в 4 (17,4%) – сомнительной.

Отдельного обсуждения и изучения требует феномен значительной экспрессии VEGF в ткани аденогипофиза, прилегающего к опухоли, в строму которой происходит кровоизлияние. Не исключено, что именно это и есть основной стимул неоангиогенеза в опухоли.

Проведенное иммуногистохимическое исследование позволяет предположить, что предрасполагающим фактором к кровоизлиянию в опухоль гипофиза является умеренная пролиферативная активность (высокий уровень циклина D1 – белка, участвующего в регуляции клеточного цикла, и умеренно выраженная экспрессия EGFR – эпидермального фактора роста) на фоне активного неоангиогенеза. Повышение уровня циклина D1 и умеренно

выраженная экспрессия EGFR, уровень Ki-67 <5%, являются проявлением умеренной пролиферативной активности аденом гипофиза.

В нашей серии ИГХ-наблюдений из 23 случаев экспрессия циклина D1 была выявлена в 21 наблюдении (91,3%). При этом митозы в клетках опухолей выявлялись только в 11 (24,4%) из 45 случаев. Экспрессия EGFR выявлялась в 12 случаях (52,2%) и в 3 случаях (13,0%) она оказалась сомнительной. Ki-67 в большинстве случаев не превышал 5%. Только в одном наблюдении его уровень составил 10%. Еще одним подтверждением склонности исследованных опухолей к пролиферации является отсутствие экспрессии p53 – маркера апоптоза. Среди удалённых опухолей, в строму которых произошло кровоизлияние, экспрессия p53 была выявлена только в 1 случае из 23 (4,3%). Мы столкнулись либо с истинным отсутствием маркера, либо с экспрессией мутированной формы белка, неспособной регулировать апоптоз и не определяющейся нашей тест-системой (рис. 2).

Плотность ткани опухоли при её диффузном пропитывании кровью после произошедшего в неё кровоизлияния часто повышается. В первые дни после кровоизлияния плотность ряда опухолей оказывалась настолько высокой, что полное их удаление без риска повреждения капсулы и медиальных стенок кавернозных синусов представлялось невозможным. Доля плотных опухолей прогрессивно уменьшается по мере увеличения сроков давности кровоизлияния. Этот факт может быть использован для обоснования проведения отсроченной операции в случаях, когда зрительные и глазодвигательные функции нарушены незначительно.

## ВЫВОДЫ

Установлены морфологические особенности опухолей, в строму которых происходят кровоизлияния. Эти особенности подтверждают одну из гипотез апоплексии аденом гипофиза, а также выявляют феномен повышенной секреции факторов неоангиогенеза в ткани аденогипофиза, прилегающей к аденоме. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) не в строме опухоли, а в окружающей её ткани аденогипофиза, требует дополнительного изучения. Возможно это один из предрасполагающих к кровоизлиянию факторов.

Крайне высокая плотность ткани имбирированной опухоли в первые дни после кровоизлияния делает её радикальное удаление без риска повреждения капсулы и медиальных стенок кавернозных синусов рискованным или невозможным, что является обоснованием отсроченной операции.



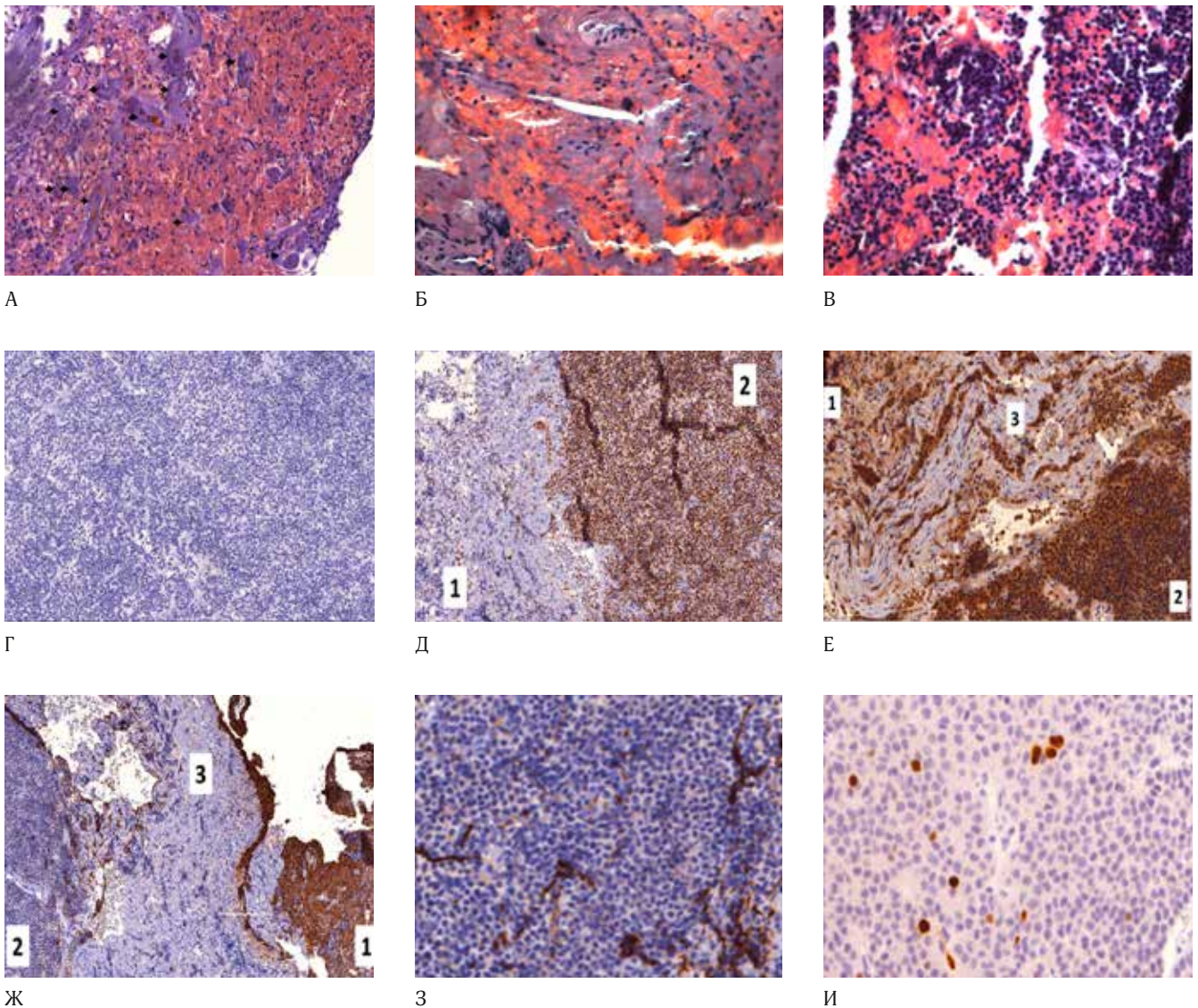


Рис. 2. Микроскопические особенности зоны кровоизлияния

А – Ангиоматоз в строме опухоли гипофиза. В строме опухоли наряду с множественными очагами кровоизлияния (красного цвета) стрелками указаны многочисленные разнокалиберные сосуды.

Б – Фиброз стромы опухоли.

В – Периваскулярные структуры в строме опухоли.

Г – Отсутствие экспрессии p53 в опухоли гипофиза. В микропрепарате не выявлено ни одной метки p53.

Д – Выраженная экспрессия циклина D1 в ткани опухоли. В строме опухоли (2) выявлено значительное накопление циклина D1, в отличие от ткани аденогипофиза (1), где выявлены единичные метки.

Е – Экспрессия EGFR в строме опухоли гипофиза. В строме опухоли (2) выявлена значительная экспрессия EGFR. В ткани аденогипофиза (1) экспрессия EGFR также выявлена, но менее выраженная. 3 – капсулы опухоли.

Ж, З – Экспрессия VEGF в аденогипофизе и строме опухоли гипофиза.

В ткани аденогипофиза (1) выявлена выраженная экспрессия VEGF. Его экспрессия выявлена в меньшем объеме в строме опухоли (2), в основном в проекции вновь образованных сосудов (3). 3 – капсула опухоли.

И – Индекс пролиферативной активности Ki-67. Уровень Ki-67–5% – подтверждение невысокой пролиферативной активности опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. de Heide L.J., van Tol K.M., Doorenbos B. Pituitary apoplexy presenting during pregnancy. *Neth J Med.* Nov 2004;62(10):393–396.
2. Ito Y., Takano S, Muroi A., Matsumura A. [Massive subarachnoid hemorrhage and intraventricular hemorrhage after transsphenoidal surgery of pituitary adenoma: a case report]. *No shinkei geka. Neurological surgery.* Sep 2009;37(9): 887–892.
3. Serhal D., Weil R.J., Hamrahan A.H. Evaluation and management of pituitary incidentalomas. *Cleveland Clinic journal of medicine.* Nov 2008;75(11):793–801.
4. Salehi F., Kovacs K., Cusimano M.D., et al. Immunohistochemical expression of nestin in adenohypophysial vessels during development of pituitary infarction. *Journal of neurosurgery.* Jan 2008;108(1):118–123, doi: 10.3171/jns/2008/108/01/0118.
5. Kim S.H., Lee K.C. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* Dec 2007;14(12):1158–1162, doi: 10.1016/j.jocn.2006.07.016.
6. Huang D.Q., Li W.R., Ou X.Y. [Transsphenoidal endoscopic management of pituitary apoplexy sphenoid mucocele]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery.* Apr 2006;41(4):306–307.
7. Carsote M., Chirita C., Dumitrascu A., Hortopan D., Fica S., Poiana C. Pituitary incidentalomas – how often is too often? *J Med Life.* Jan-Mar 2009;2(1):92–97.
8. Xing B., Deng K., Ren Z.Y., et al. Magnetic resonance imaging characteristics and surgical results of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences.* Mar 2008;23(1):44–48.
9. Hiroi N., Ichijo T., Shimojo M., Ueshiba H., Tsuboi K., Miyachi Y. Pituitary apoplexy caused by luteinizing hormone-releasing hormone in prolactin-producing adenoma. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* Aug 2001;40(8):747–750.
10. Haboubi H., Azam I., Edavalath M., Redfern R.M., Price D.E., Stephens J.W. Apoplexy in a corticotrophin-secreting pituitary macroadenoma: a case report and review of the literature. *QJM.* Aug 2010;103(8):607–609, doi: 10.1093/qjmed/hcp197.
11. Shou X.F., Wang Y.F., Li S.Q., et al. Microsurgical treatment for typical pituitary apoplexy with 44 patients, according to two pathological stages. *Minim Invasive Neurosurg.* Oct 2009;52(5–6):207–211, doi: 10.1055/s-0029–1241848.
12. Baglin G., Betermiez P., Bertout A., Toussaint P., Bremond-Gignac D., Milazzo S. [Pituitary apoplexy and severe bilateral visual loss: a case report]. *J Fr Ophtalmol.* Oct 2009;32(8):572–576, doi: 10.1016/j.jfo.2009.04.019.
13. Sibal L., Ball S.G., Connolly V., et al. Pituitary apoplexy: a review of clinical presentation, management and outcome in 45 cases. *Pituitary.* 2004;7(3):157–163, doi: 10.1007/s11102–005–1050–3.
14. Semple P.L., Jane J.A., Jr., Laws E.R., Jr. Clinical relevance of precipitating factors in pituitary apoplexy. *Neurosurgery.* Nov 2007;61(5):956–961; discussion 961–952. 10.1227/01.neu.0000303191.57178.2a.
15. Eaton H.J., Phillips P.J., Hanieh A., Cooper J., Bolt J., Torpy D.J. Rapid onset of pituitary apoplexy after goserelin implant for prostate cancer: need for heightened awareness. *Internal medicine journal.* Jul 2001;31(5):313–314.
16. Semple P.L., De Villiers J.C., Bowen R.M., Lopes M.B., Laws E.R., Jr. Pituitary apoplexy: do histological features influence the clinical presentation and outcome? *J Neurosurg.* Jun 2006;104(6):931–937, doi: 10.3171/jns.2006.104.6.931.
17. McFadzean R.M., Doyle D., Rampling R., Teasdale E., Teasdale G. Pituitary apoplexy and its effect on vision. *Neurosurgery.* Nov 1991;29(5):669–675.
18. Fraioli B., Esposito V., Palma L., Cantore G. Hemorrhagic pituitary adenomas: clinicopathological features and surgical treatment. *Neurosurgery.* Nov 1990;27(5):741–747; discussion 747–748.
19. Cardoso E.R., Peterson E.W.. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery.* Mar 1984;14(3):363–373.
20. Muller W. PH. Zur Klinik und Autologie der Massenblutungen in Hypophysenadenome.– *Dtsch A Nervenkl.*– 1953.– 170.– p. 326–336. 1953.
21. Grant F.C. The surgical treatment of pituitary adenomas. *JAMA.*– 1939.– 113.– p. 1279–1282. 1939.
22. Poussant T.Y. BP, Anthony D.C. Et al. Hemorrhagic pituitary adenomas of adolescence.– *Am J Neuroradiol.*– 1996.– Nov.– 17.– p. 1907–1912. 1996.
23. Chang C.V., Felicio A.C., Toscanini A.C., Teixeira M.J., Cunha-Neto M.B. Pituitary tumor apoplexy. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* Jun 2009;67(2a):328–333.