

## Показания к хирургическому лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза

Д.м.н. П.Л. КАЛИНИН, д.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА, проф. Б.А. КАДАШЕВ, Д.Б. ИСМАИЛОВ

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва, Россия

Пролактиномы составляют около 40% всех аденом гипофиза. Основным методом лечения пролактином, несомненно, является терапия агонистами дофамина (АД). Однако длительное консервативное лечение (в течение многих лет или даже на протяжении всей жизни), необходимое для постоянного контроля заболевания, заставляет некоторых пациентов, по разным причинам, отказаться от медикаментозного лечения. Кроме того, не все пролактиномы поддаются терапии АД. Порой из-за выраженности побочных эффектов больной бывает не в состоянии продолжать лечение. Помимо резистентности опухоли к терапии и непереносимости АД больными, могут возникать осложнения на фоне консервативного лечения (ликворея, кровоизлияние в опухоль). В таких случаях приходится прибегать к хирургическому лечению. В работе представлен анализ современных литературных данных о различных вариантах лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза, сформулированы показания к хирургическому лечению.

**Ключевые слова:** пролактиномы, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза, аденомы гипофиза, трансфеноидальная хирургия, гиперпролактинемия, агонисты дофамина, каберголин, бромкриптин, ликворея, резистентность, кровоизлияние.

## Indications for surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas

P.L. KALININ, L.I. ASTAF'EVA, B.A. KADASHEV, D.B. ISMAILOV

Burdenko Neurosurgical Institute named, Moscow, Russia

Prolactinomas account for about 40% of all pituitary adenomas. The main treatment for prolactinomas is undoubtedly therapy with dopamine agonists (DAs). However, prolonged conservative treatment (for many years or even throughout life) that is necessary for permanent control of the disease makes some patients refuse pharmacological treatment for various reasons. In addition, not all prolactinomas respond to DAs therapy. Sometimes, the patient is not able to continue treatment because of the severity of side effects. Along with tumor resistance to therapy and patient intolerance of DAs, complications (liquorrhea, hemorrhage in the tumor) may occur during conservative treatment. In these cases, surgery is necessary. The paper analyzes the modern literature on various treatment options for prolactin-secreting pituitary adenomas and defines the indications for surgical treatment.

**Keywords:** prolactinomas, prolactin-secreting pituitary adenomas, pituitary adenomas, transphenoidal surgery, hyperprolactinemia, dopamine agonists, cabergoline, bromocriptine, liquorrhea, resistance, hemorrhage.

### Список сокращений

АД — агонисты дофамина

ПРЛ — пролактин

Каб — каберголин

Брк — бромкриптин

Пролактинома — гормонально-активная опухоль гипофиза, происходящая из лактотрофных клеток аденогипофиза, которая в избыточном количестве вырабатывает гормон пролактин (ПРЛ). На долю пролактином приходится около 40% всех аденом и 50—60% гормонально-активных аденом гипофиза [1—3]. У женщин пролактиномы встречаются в 6 раз чаще, чем у мужчин [4].

Клиническая картина связана с гиперпролактинемией и обычно проявляется снижением либидо, эректильной дисфункцией у мужчин, аменореей и галактореей у женщин, бесплодием у пациентов обоих полов. При значительных размерах опухоли может появляться общемозговая симптоматика (обычно в виде головной боли), а также зрительные и глазодвигательные нарушения; при распространении опухоли

в желудочковую систему может развиваться окклюзионно-гипертензивная симптоматика [3, 5, 6].

Основной целью любого лечения пролактином является уменьшение клинических проявлений, связанных с избыточной секрецией ПРЛ, уменьшение размера опухоли, а также предотвращение рецидива заболевания или его прогрессирования.

С конца XIX века и до середины XX века основным методом лечения пролактином был хирургический. В зависимости от размеров, характера роста и предпочтений хирурга удаление опухоли осуществлялось транскраниально или трансфеноидально [7].

Со второй половины XX века лечение пролактином агонистами дофамина (АД) стало стандартным и основным методом лечения [8, 9]. Наиболее известными среди АД являются бромокриптин (Брк), используемый с 1968 г., и каберголин (Каб) — современный и самый эффективный препарат [10].

Биомеханизм действия АД направлен на уменьшение размеров лактотрофных клеток за счет связывания с дофаминовыми рецепторами 2-го типа и вырождения эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Кроме того, происходит подавление клеточной пролиферации [11, 12].

Наиболее селективным и пролонгированным действием обладает Каб. Он избирательно воздействует только на D<sub>2</sub>-рецепторы нормальных и опухолевых лактотрофов гипофиза [13—15].

Эффективность АД определяется снижением уровня ПРЛ в крови, динамикой уменьшения опухоли и степенью разрешения клинических симптомов. Некоторые авторы провели сравнительное изучение эффективности Брк и Каб. Так, М. Molitch [16], анализируя показатели 1022 больных, пролеченных Брк, отмечал до 76% ремиссии, а на фоне терапии Каб (612 пациентов) ремиссия наступила в 89% случаев.

В многоцентровом сравнительном исследовании эффективности Брк и Каб нормализация уровня ПРЛ на фоне приема Брк была достигнута у 48 (65%) из 74 женщин и у 66 (92%) из 72 больных при приеме Каб [17]. V. Pascal-Vigneron и соавт. [18] отметили снижение уровня ПРЛ только у 27 (48%) из 58 женщин на фоне приема Брк и у 56 (93%) из 60 женщин на фоне приема Каб. Оно М. и соавт. [19] провели исследование действия Каб у 150 пациентов, которые принимали менее 2 мг/нед препарата: у 78,8% наблюдалось снижение уровня ПРЛ крови.

В работе Л.И. Астафьевой [9], посвященной лечению макропролактином с помощью Каб, положительная динамика в виде значимого снижения уровня ПРЛ или его нормализации наблюдалась у 76% больных, а уменьшение размера опухоли отмечено у 84,6% больных.

Несмотря на высокую эффективность АД в лечении пролактином, рецидив гиперпролактинемии

после отмены препарата отмечается в ряде исследований. Срок развития рецидива после отмены препарата составляет от 3 до 9,6 мес [20—25].

Несмотря на то что современными международными стандартами АД рекомендуются в качестве первой линии терапии пролактином, некоторые пациенты предпочитают первичное хирургическое лечение из-за опасения потенциальных негативных последствий долгосрочной медикаментозной терапии и желания избежать длительного консервативного лечения.

Есть ряд исследований [26—29], указывающих на хорошие результаты хирургического лечения небольших неинвазивных пролактином, когда отмечались нормализация уровня ПРЛ в сыворотке крови и восстановление репродуктивной функции. При этом практически отсутствовали осложнения хирургического вмешательства.

#### *Резистентность к агонистами дофамина и их непереносимость*

ПРЛ-секретирующие аденомы гипофиза в разной степени чувствительны к различным АД. Устойчивость или резистентность к АД проявляется в отсутствие нормализации уровня ПРЛ в сыворотке крови и уменьшения объема опухоли не менее чем на 50% при применении высоких доз АД на протяжении от 3 до 6 мес [16, 30—32]. Имеются ограничения применения высоких доз Каб в связи с его побочным эффектом — наступление недостаточности клапанной функции сердца, что было показано на примере больных с болезнью Паркинсона, которым назначался Каб более 3 мг/сут [33, 34].

Отсутствие чувствительности или невосприимчивость некоторых пролактином к АД объясняется по-разному. Одним из возможных факторов считается снижение количества D<sub>2</sub>-рецепторов на мембранах лактотрофных клеток опухоли, что обуславливает невозможность воздействия дофамина на эти клетки [35].

По данным литературы [35], устойчивость пролактином к Брк и Каб составляет 15—25 и 3—12% соответственно.

По сведениям Л.И. Астафьевой [9], у 25% больных (из 105 первично пролеченных медикаментозно и 52 больных, получавших АД после операции) опухоли оказались частично или полностью фармако-резистентными.

Иногда восприимчивые к терапии опухоли через какое-то время становятся резистентными. E. Delgrange и соавт. [36] в своем исследовании предположили, что отсроченно развившаяся резистентность является отрицательным прогностическим фактором, поскольку может указывать на злокачественную трансформацию пролактином.

В работе D. McCall и соавт. [37] описаны два случая развития вторичной резистентности пролак-

тиномы к Каб и заметное увеличение размера опухоли, что потребовало хирургического лечения; при этом гистологическое исследование не выявило злокачественной трансформации опухоли. Таким образом, механизм развития отсроченной или вторичной резистентности к АД до сих пор до конца не изучен [38].

Помимо резистентности, может встречаться и непереносимость АД. Непереносимость проявляется совокупностью побочных эффектов, возникающих на фоне приема АД. Частыми побочными эффектами являются головная боль, сонливость, головокружение. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются диспепсические явления, рефлюкс-эзофагит, тошнота, рвота, нарушения стула. Наблюдаются психические расстройства, такие как психозы, мании, особенно в послеродовом периоде [39, 40]. Частота непереносимости Брк и Каб составляет 12 и 3% соответственно [40]. Побочных эффектов можно избежать путем снижения дозы препарата до переносимой [41].

#### *Хирургическое лечение пролактином*

Хирургическому лечению подвергаются пациенты с резистентными к АД опухолями, с непереносимостью АД, с осложнениями, возникающими на фоне лечения АД, а также пациенты, которые не желают длительно принимать АД [42].

Эффективность хирургического лечения пролактином оценивается по показателям послеоперационной ремиссии, количеству послеоперационных осложнений и частоте рецидивирования [43].

По мнению многих исследователей [44—47], пациенты, которые не подвергались консервативному лечению АД, имеют больше шансов на нормализацию уровня ПРЛ в крови после операции. Так, в работе Z. Gnjidic [27] показано, что более чем у 90% первично прооперированных пациентов уровень ПРЛ в крови нормализовался, тогда как у больных, лечившихся до операции с помощью АД, уровень ПРЛ в крови нормализовался только в 40% случаев.

Размер опухоли также влияет на вероятность достижения ремиссии заболевания [43]. Так, по данным Z. Gnjidic и соавт. [27], у 98% пациентов с микропролактиномой после операции отмечалось снижение уровня ПРЛ в сыворотке крови. В работе M. Vabeu и соавт. [29] отмечена долгосрочная ремиссия у 22 (91%) из 24 больных с микропролактиномой после операции. J. Kreutzer и соавт. [48] наблюдали ремиссию после резекции микропролактином у 91,3% больных.

Схожие результаты после трансфеноидальных операций при микропролактиномах опубликованы в целом ряде зарубежных исследований [28, 47, 49, 50].

R. Salvatori [26, 45, 46, 48, 49, 51—54] проанализировал публикации 2008—2013 гг., где представле-

ны результаты хирургического лечения 627 микропролактином. В совокупности нормализация уровня ПРЛ в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 522 (83,2%) из 627 пациентов.

Результаты хирургического лечения макропролактином несколько хуже. Так, в работе V. Primeau и соавт. [45] стойкая ремиссия после операции отмечена в 60% случаев — у 12 из 20 больных.

П.Л. Калинин [7, 55] в своей работе представил результаты хирургического лечения 34 больных с макропролактиномами, среди которых у 22 (67%) достигнута нормализация уровня ПРЛ.

В работе Л.И. Астафьевой [38] показано, что результаты хирургического и медикаментозного лечения эндоселлярных макропролактином практически не различаются: нормализация уровня ПРЛ после операции удалось достичь в 67% случаев, а на фоне медикаментозной терапии — в 71%.

Y. Song и соавт. [56] в результате проведенного ретроспективного исследования (184 больных с пролактиномами) сделали вывод о том, что вероятность тотального удаления опухоли (соответственно вероятности нормализации уровня ПРЛ) обратно пропорциональна размеру аденомы.

Одним из факторов, влияющих на результаты хирургического лечения пролактином, может быть и возраст больных. По мнению K. Sinkunas и соавт. [47], у молодых пациентов больше шансов на нормализацию уровня ПРЛ, чем у пациентов пожилого возраста.

Инвазия опухоли в структуры основания черепа, прорастание аденомы в кавернозный синус снижают вероятность радикального удаления опухоли, следовательно, вероятность нормализации уровня ПРЛ после операции [44, 47, 57].

В статье M. Chen и соавт. [58] отражена взаимосвязь индекса Ki-67 с частотой рецидивов заболевания после операции: при показателе индекса Ki-67 >3 вероятность рецидива статистически достоверно выше ( $p < 0,01$ ). Так, из 83 пациентов с Ki-67 <1% только у 3 (3,9%) больных развился рецидив заболевания; из 54 больных с Ki-67 —1—3% только у 4; при Ki-67 3—5% рецидив выявлен у 9 (35,0%) из 29 больных; при Ki-67 >5% — у 10 (58,3%) из 18 пациентов.

Ряд авторов [48, 59] указывают на лучшие результаты хирургического лечения кистозных пролактином по сравнению с солидными опухолями.

Частота послеоперационных осложнений зависит от типа медицинского учреждения, количества трансфеноидальных операций, проводимых в этом учреждении ежегодно, и персонального опыта хирурга. В центрах, где проводится более 25 удалений различных опухолей гипофиза в год, смертность составляет 0,2% [60]. В большинстве статей была найдена прямая зависимость результатов хирургического лечения от опыта хирурга: лучшие результаты на-

блюдались в исследованиях, куда были включены пациентки, оперированные одним хирургом [28, 30, 57].

Показатели летальности и количество послеоперационных осложнений напрямую зависят от размеров опухоли. Так, при хирургическом лечении больших и гигантских пролактином летальность составляет от 3,3 до 31,2% [41]. При этом, по данным П.Л. Калинина [7, 55], летальность после эндоскопических трансфеноидальных операций при опухолях небольшого размера стремится к нулю.

Н. Ikeda и соавт. [57], прооперировав 138 женщин с пролактиномами (21 микро- и 117 макроаденом), отметили отсутствие как летальных исходов, так и каких-либо осложнений в послеоперационном периоде; при этом добиться нормализации уровня ПРЛ удалось в 76% случаев (105 пациенток); авторы находят связь между возможностью удаления капсулы аденомы и вероятностью нормализации уровня ПРЛ.

Транзиторный несахарный диабет после операции встречается довольно часто вне зависимости от размеров аденомы, но появление необратимого несахарного диабета отмечено лишь у 1% больных (обычно при большом и гигантском размере опухоли) [61].

Так называемому вторичному хирургическому лечению подвергаются пациентки, у которых развились осложнения на фоне терапии АД. В первую очередь это кровоизлияние в опухоль и спонтанная назальная ликворея [62—64].

В работе Л.И. Астафьевой [65] сообщается о 3 случаях из 176 наблюдений, когда произошло кровоизлияние в пролактиному на фоне терапии АД, 2 из этих больных были прооперированы.

Такое осложнение, как назальная ликворея, довольно редкое, но потенциально очень грозное осложнение. В статье G. Lam и соавт. [62] проведен анализ 29 научных работ, опубликованных в 1980—2011 гг., в которых описаны 42 случая назальной ликвореи, появившейся у пациенток с пролактиномами на фоне приема АД; основным методом лечения при этом была трансфеноидальная пластика фистул ауто- и алломатериалами.

#### *Рецидив гиперпролактинемии*

Варианты длительности приема АД указаны в Международном консенсусе по лечению гиперпролактинемии от 2011 г.:

— отмена препарата возможна, если у больного в течение 2 лет держался нормальный уровень ПРЛ и отсутствуют признаки опухоли при нейровизуализации (МРТ, КТ);

— пациенткам в постменопаузе или не планирующим беременность рекомендуется переход на оральные контрацептивы [8].

После отмены препарата больной нуждается в дальнейшем наблюдении для контроля за рецидивом заболевания. В 1-й год после отмены имеется высокий риск рецидива — от 26 до 69% [20, 23]. После отмены терапии пациентки нуждаются в постоянном контроле уровня ПРЛ в крови и клинического состояния; проведение контрольных МРТ-исследований показано при повышении ПРЛ в крови или возобновлении клинических проявлений заболевания.

Частота рецидивов гиперпролактинемии после хирургического лечения пролактином и после отмены АД вполне сопоставимы. Так, по данным J. Kreutzer и соавт. [48], рецидивы после резекции пролактином встречаются в 18,7% случаев, а после удаления микропролактином этот показатель составляет 7,1%. По данным А. Colaо и соавт. [22], частота рецидивов гиперпролактинемии после отмены АД составляет 30—36% в зависимости от размера опухоли.

#### *Пролактиномы и беременность*

Международным эндокринологическим сообществом составлены клинические рекомендации по лечению беременных с пролактиномой. Отмена АД рекомендуется больным с небольшими пролактиномами при наступлении беременности. При макропролактиномах, не подвергавшихся хирургическому и лучевому лечению, имеющих инвазивный рост и воздействующих на зрительные пути, рекомендуется не прерывать применение АД. При появлении клинических признаков увеличения размеров опухоли (зрительных и глазодвигательных нарушений) или резистентности/непереносимости АД, несмотря на сроки беременности, необходимо решить вопрос о целесообразности хирургического вмешательства [8].

Учитывая имеющийся риск увеличения размеров опухоли во время беременности, необходимо оценить плюсы и минусы хирургического лечения еще на этапе планирования беременности.

Экстренная операция при увеличении объема опухоли во время беременности повышает риск угрозы прерывания беременности в 1,5 раза в I триместре и в 5 раз во II триместре [66, 67].

Н. Ikeda и соавт. [57], суммируя материал нескольких исследований, приводят данные о том, что у 66 (39%) из 171 пациентки с макропролактиномой во время беременности отмечались симптомы, связанные с увеличением объема опухоли (нарастание головной боли, ухудшение зрения). Авторы делают вывод о том, что беременность у пациенток с макропролактиномами целесообразно планировать лишь после трансфеноидального удаления опухоли.

Довольно интересное ретроспективное исследование эффективности хирургического лечения пролактином у женщин в репродуктивном возрасте



было проведено Z. Yap и соавт. [68] (68 микро- и 31 макроаденома). В 88 случаях проведено тотальное удаление, в 9 — субтотальное, и в 2 — частичная резекция опухоли. У женщин с микроаденомами частота ремиссии после операции была значительно выше (80,9%), чем у пациенток с макроаденомами (51,6%). Полное восстановление регулярного менструального цикла наблюдалось в 67,3% случаев, в 23,5% случаев отмечено частичное восстановление менструального цикла (нерегулярный менструальный цикл или необходимость приема АД), в 10% сохранялась аменорея. Из 17 пациенток, которые планировали беременность, 14 забеременели.

#### Экономическая сторона лечения пролактином

Обсуждая вопрос преимущества или недостатка того или иного метода лечения, его доступности в разных социальных слоях, необходимо рассмотреть финансовый аспект.

На основании проведенного исследования P. Jethwa и соавт. [69] сделали выводы, что хирургическое удаление опытным хирургом (микроскопическим либо эндоскопическим методом) представляется более экономичным вариантом лечения молодых пациентов, чем консервативное лечение с ожидаемой продолжительностью приема АД более 10 лет. При этом эндоскопическая трансфеноидальная операция более выгодна, нежели микроскопическая.

В работе Л.И. Астафьевой [9] при исследовании стоимости консервативного и хирургического лечения получены схожие результаты.

## Заключение

Несомненно, что за последние 30 лет применение АД стало основным методом лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Однако существуют группы пациентов, которым может быть проведено хирургическое вмешательство, обеспечивающее результаты, сопоставимые с результатами консервативного лечения. У пациентов с микропролактиномами и небольшими эндоселлярными опухолями хирургическое лечение является серьезной альтернативой медикаментозной терапии. Проведение операции в подобных случаях возможно с минимальными осложнениями и достижением устойчивой ремиссии при долгосрочном послеоперационном наблюдении.

Кроме того, хирургическому лечению подвергаются пациенты с непереносимостью или невосприимчивостью к терапии АД, а также пациенты с осложнениями на фоне лечения (назальной ликвореией и кровоизлиянием в опухоль).

Последние достижения в области эндоскопической техники, а также опыт нейрохирурга, работающего в крупной специализированной клинике, позволяют проводить трансфеноидальные вмешательства эффективно, с большой вероятностью послеоперационной ремиссии и при минимальном количестве осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6. <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5079-0>
2. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(5):543-554. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.008>
3. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. Тверь: Триада. 2007;368. [Kadashev BA. *Pituitary adenomas: clinicaly, diagnostics, treatment*. Tver': Triada. 2007;368. (In Russ.)].
4. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*. 2010;72(3):377-382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
5. Oh MC, Kunwar S, Blevins L, Aghi MK. Medical versus surgical management of prolactinomas. *Neurosurgery clinics of North America*. 2012;23(4):669-678. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.06.010>
6. Halperin Rabinovich I, Camara Gomez R, Garcia Mouriz M, Ollero Garcia-Agullo D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinologia y nutricion: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2013;60(6):308-319. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.11.005>
7. Калинин П.Л. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околооселлярной локализации: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2009. [Kalinin PL. *Endoscopic transphenoidal surgery of pituitary adenomas and other tumors parasellar localization*: Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2009. (In Russ.)].
8. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):273-288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
9. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2012. [Astafeva LI. *Clinical and morphological features and results of medicamentous and surgical treatment of prolactin-secreting pituitary macroadenoma*: Dis. ... d-ra med. nauk. M 2012. (In Russ.)].
10. Biller BM, Colao A, Petersenn S, Bonert VS, Boscaro M. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas. *BMC endocrine disorders*. 2010;10:10. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-10-10>
11. Landolt AM, Osterwalder V, Landolt TA. Bromocriptine-induced removal of endoplasmic membranes from prolactinoma cells. *Experientia*. 1985;41(5):640-642.
12. Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, Thorner MO. Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: a histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1982;55(6):1178-1183. <https://doi.org/10.1210/jcem-55-6-1178>
13. Warfield A, Finkel DM, Schatz NJ, Savino PJ, Snyder PJ. Bromocriptine therapy of prolactin-secreting pituitary adenomas may restore pituitary function. *Annals of internal medicine*. 1984;101(6):783-785.
14. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, Joplin G, Robbins RJ, Tyson J, Thorner MO. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985;60(4):698-705. <https://doi.org/10.1210/jcem-60-4-698>

15. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarrilli S, Lombardi G. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(4):1704-1711. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030979>
16. Molitch ME. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*. 2005;8(1):43-52. <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5085-2>
17. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1994;331(14):904-909. <https://doi.org/10.1056/nejm199410063311403>
18. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclere J. Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study. *Presse medicale* (Paris, France, 1983). 1995;24(16):753-757.
19. Ono M, Miki N, Kawamata T, Makino R, Amano K, Seki T, Kubo O, Hori T, Takano K. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(12):4721-4727. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2758>
20. Biswas M, Smith J, Jadon D, McEwan P, Rees DA, Evans LM, Scanlon MF, Davies JS. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clinical endocrinology*. 2005;63(1):26-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02293.x>
21. Cannavo S, Curto L, Squadrito S, Almoto B, Vieni A, Trimarchi F. Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *Journal of endocrinological investigation*. 1999;22(5):354-359. <https://doi.org/10.1007/bf03343573>
22. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *The New England journal of medicine*. 2003;349(21):2023-2033. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022657>
23. Kharlip J, Salvatori R, Yenokyan G, Wand GS. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(7):2428-2436. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2103>
24. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(1):143-169;7.
25. Muratori M, Arosio M, Gambino G, Romano C, Biella O, Faglia G. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *Journal of endocrinological investigation*. 1997;20(9):537-546. <https://doi.org/10.1007/bf03348016>
26. Sinha S, Sharma BS, Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas — clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases. *Neurology India*. 2011;59(4):532-536. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.84332>
27. Gnjidic Z, Kudelic N, Sajko T, Malenica M, Stipic D, Rotim K. Surgical treatment of prolactinomas—our experience. *Collegium antropologicum*. 2014;38(2):571-576.
28. Bloomgarden E, Molitch ME. Surgical treatment of prolactinomas: cons. *Endocrine*. 2014;47(3):730-733. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0369-9>
29. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2011;14(3):222-230. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0283-y>
30. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(10):1568-1574. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.059>
31. Pellegrini I, Rasolonjanahary R, Gunz G, Bertrand P, Delivet S, Jedynek CP, Kordon C, Peillon F, Jaquet P, Enjalbert A. Resistance to bromocriptine in prolactinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1989;69(3):500-509. <https://doi.org/10.1210/jcem-69-3-500>
32. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(11):5256-5261. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8054>
33. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(1):39-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054830>
34. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2007;356(1):29-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062222>
35. Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma. *Journal of neuro-oncology*. 2014;117(3):421-428. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1270-8>
36. Delgrange E, Crabbe J, Donckier J. Late development of resistance to bromocriptine in a patient with macroprolactinoma. *Hormone research*. 1998;49(5):250-253.
37. McCall D, Hunter SJ, Cooke RS, Herron B, Sheridan B, Atkinson AB. Unusual late development of dopamine agonist resistance in two women with hyperprolactinaemia associated with transition from micro to macroadenoma. *Clinical endocrinology*. 2007;66(1):149-150. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02686.x>
38. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Трунин Ю.Ю., Ротин Д.Л. Развитие «вторичной» резистентности к агонистами дофамина у пациента с гигантской пролактиномой. *Вопросы нейрохирургии*. 2010;4:48-52. [Astaf'eva LI, Kadashev BA, Trunin YuYu, Rotin DL. The development of «secondary» resistant to dopamine agonists in a patient with giant prolactinoma. *Voprosy neurokhirurgii*. 2010;4:48-52. (In Russ.)].
39. Kissner DG, Jarrett JC. Side effects of bromocriptine. *The New England journal of medicine*. 1980;302(13):749-750. <https://doi.org/10.1056/nejm198003273021313>
40. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug safety*. 1996;14(4):228-238.
41. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*. 2006;27(5):485-534. <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
42. Smith TR, Hulou MM, Huang KT, Gokoglu A, Cote DJ, Woodmansee WW, Laws ER Jr. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(11):1785-1791. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.06.001>
43. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Делов И.И., Калинин П.Л., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.В., Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Сравнительное исследование результатов хирургического и медикаментозного методов лечения макропролактином различной локализации. *Вопросы нейрохирургии*. 2011;75(4):3-9. [Astaf'eva LI, Kadashev BA, Dedov II, Kalinin PL, Kutin MA, Shkarubo AN, Fomichev DV, Tenedieva VD, Tropinskaya OF. A comparative study of results of surgical and medicamentous methods of treatment macroprolactinoma various locations. *Voprosy neurokhirurgii*. 2011;75(4):3-9. (In Russ.)].
44. Akin S, Isikay I, Soylemezoglu F, Yucel T, Gurlek A, Berker M. Reasons and results of endoscopic surgery for prolactinomas: 142 surgical cases. *Acta neurochirurgica*. 2016;158(5):933-942. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2762-z>
45. Primeau V, Raftopoulos C, Maïter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *European journal of endocrinology*. 2012;166(5):779-786. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1000>
46. Qu X, Wang M, Wang G, Han T, Mou C, Han L, Jiang M, Qu Y, Zhang M, Pang Q, Xu G. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases. *European journal of endocrinology*. 2011;164(4):499-504. <https://doi.org/10.1530/eje-10-0961>
47. Sinkunas K, Rastenyte D, Deltuva VP, Knispelis R, Tamasauskas A. Transsphenoidal surgery for prolactinomas: results and prognosis. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 2007;43(9):691-697.
48. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *European journal of endocrinology*. 2008;158(1):11-18. <https://doi.org/10.1530/eje-07-0248>
49. Salvatori R. Surgical treatment of microprolactinomas. *Endocrine*. 2014;47(3):725-729. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0281-3>
50. Thomson JA, Gray CE, Teasdale GM. Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up. *Neurosurgery*. 2002;50(1):36-39;discussion 9-40.
51. Berkmann S, Fandino J, Muller B, Kothbauer KF, Henzen C, Landolt H. Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13680. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13680>

52. Loyo-Varela M, Herrada-Pineda T, Revilla-Pacheco F, Manrique-Guzman S. Pituitary tumor surgery: review of 3004 cases. *World neurosurgery*. 2013;79(2):331-336. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.06.024>
53. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, Brue T, Figarella-Branger D, Roy P, Jouanneau E, Jan M, Lachuer J, Trouillas J. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(4):1708-1716. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1191>
54. Tamasauskas A, Sinkunas K, Bunevicius A, Radziunas A, Skiriute D, Deltuva VP. Transsphenoidal surgery for microprolactinomas in women: results and prognosis. *Acta neurochirurgica*. 2012;154(10):1889-1893. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1450-x>
55. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Кадашев Б.А., Астафьева Л.И., Шкарубо А.Н., Алексеев С.Н., Фомочкина Л.А. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций). *Вопросы нейрохирургии*. 2012;76(3):26-33. [Kalinin PL, Fomichev DV, Kutin MA, Kadashev BA, Astaf'eva LI, Shkarubo AN, Alekseev SN, Fomochkina LA. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience 1700 operations). *Voprosy neurokhirurgii*. 2012;76(3):26-33. (In Russ.)].
56. Song YJ, Chen MT, Lian W, Xing B, Yao Y, Feng M, Wang RZ. Surgical treatment for male prolactinoma: A retrospective study of 184 cases. *Medicine*. 2017;96(2):e5833. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005833>
57. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(9):1621-1625. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.016>
58. Chen MT, Song YJ, Lian W, Xing B, Yao Y, Feng M, Wang RZ. Analysis of curative effect of surgical therapy for male prolactinoma. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2016;96(19):1477-1480. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.19.003>
59. Ogiwara T, Horiuchi T, Nagm A, Goto T, Hongo K. Significance of surgical management for cystic prolactinoma. *Pituitary*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.059>
60. Barker FG2nd, 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(10):4709-4719. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030461>
61. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Файзуллаев Р.Б., Сиднева Ю.Г., Тенедиева В.Д., Тропинская О.Ф. Выбор тактики лечения гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза. *Вопросы нейрохирургии*. 2009(2):23-28. [Astaf'eva LI, Kadashev BA, Kalinin PL, Kutin MA, Faizullaev RB, Sidneva YuG, Tenedieva VD, Tropinskaya OF. The choice of treatment prolactinsecreting giant pituitary adenomas. *Voprosy neurokhirurgii*. 2009;2:23-28. (In Russ.)].
62. Lam G, Mehta V, Zada G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature. *Neurosurgical focus*. 2012;32(6):E2. <https://doi.org/10.3171/2012.4.focus1268>
63. Kok JG, Bartelink AK, Schulte BP, Smals A, Pieters G, Meyer E, Merx H. Cerebrospinal fluid rhinorrhea during treatment with bromocriptine for prolactinoma. *Neurology*. 1985;35(8):1193-1195.
64. Afshar F, Thomas A. Bromocriptine-induced cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Surgical neurology*. 1982;18(1):61-63.
65. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Кутин М.А., Калинин П.Л. Осложнения лечения макропролактином агонистами дофамина. *Вопросы нейрохирургии*. 2011;2:41-50. [Astaf'eva LI, Kadashev BA, Kutin MA, Kalinin PL. Complications of treatment with macroprolactinomas dopamine agonists. *Voprosy neurokhirurgii*. 2011;2:41-50. (In Russ.)].
66. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BWJr, Wu ML, Whitchee C. Surgery during pregnancy and fetal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;138(8):1165-1167.
67. Imran SA, Ur E, Clarke DB. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2007;53(4):653-658.
68. Yan Z, Wang Y, Shou X, Su J, Lang L. Effect of transsphenoidal surgery and standard care on fertility related indicators of patients with prolactinomas during child-bearing period. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(11):21557-21564.
69. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Cost-Effectiveness Analysis of Microscopic and Endoscopic Transsphenoidal Surgery Versus Medical Therapy in the Management of Microprolactinoma in the United States. *World neurosurgery*. 2016;87:65-76. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.090>

Поступила 13.02.17

## Комментарии

Обзор литературы, посвященный показаниям к хирургическому лечению пролактином гипофиза, представляет собой очень важную и своевременную работу. Подробный анализ эффективности различных медикаментозных препаратов, используемых для лечения пролактином, позволяет в настоящее время говорить о необходимости хирургического лечения у определенной части пациентов. Первичная устойчивость к терапии и развитие отсроченной невосприимчивости, а также индивидуальная непереносимость агонистов дофамина диктуют применение более агрессивного, с хирургической точки зрения, подхода к лечению пролактином.

В обзоре представлена эффективность хирургического лечения пролактином, дана сравнительная оценка результатов в различных клиниках, включая собственный опыт авторов.

Статья посвящена актуальной проблеме выбора оптимального метода лечения пациентов с пролактиномами. Согласно имеющимся рекомендациям, методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза яв-

ляется представленная работа позволяет поколебать устоявшуюся точку зрения на оправданность исключительно медикаментозного лечения пролактином и подчеркивает важность эндоскопических вмешательств, результативность которых сравнима с применением агонистов дофамина.

Публикация данного обзора представляется важной и необходимой, так как позволит эндокринологам и нейрохирургам, имеющим достаточный опыт эндоскопических вмешательств, провести адекватную коррекцию тактики лечения пациентов с пролактиномами. Знакомство с современным подходом к лечению пролактин-секретирующих аденом гипофиза, заключающемся в усилении роли хирургических методик, также является необходимым этапом в образовании и профессиональном становлении молодых специалистов, занимающихся лечением опухолей гипофиза.

Ю.А. Григорян (Москва)

ляется медикаментозная терапия агонистами дофамина. Однако в ряде случаев возникает вопрос о необходимости хирургического лечения пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза. В представленном обзоре

литературы подробно описаны клинические ситуации предпочтительного, даже в случае микропролактином, оперативного лечения. Проведен подробный анализ оригинальных работ, посвященных изучению данной проблемы. Из 69 источников литературы практически 30% работ опубликованы за последние 5 лет.

Работа написана хорошим литературным языком, терминологически четко и понятно для потенциальной аудитории, с широким представлением современного состояния проблемы. Резюме точно отражает структуру представленного обзора литературы и основные вопросы, обсуждаемые в статье.

В последней части статьи обсуждаются экономические аспекты практикуемых методов лечения пролактином. Цитируется работа, выполненная Р. Jethwa и соавт. [69], по оценке экономической эффективности консерва-

тивной терапии и оперативного лечения с использованием метода дерева решений. Как и любая работа с применением методов математического моделирования, данное исследование имеет ряд ограничений, которые авторы достаточно подробно обсуждают, в частности то обстоятельство, что построенная модель может отличаться от реальной клинической практики и что за основу построения модели взята стоимость затрат в США, которая также может существенно отличаться от стоимости в других странах, и т.д. Поскольку цитируемое исследование в части оценки экономической эффективности разных вариантов лечения является одним из немногих на сегодняшний день, возможно, стоит несколько подробнее представить этот аспект аудитории.

В целом статья посвящена актуальной проблеме эндокринологии и представляет практический интерес.

*Т.Б. Моргунова (Москва)*