

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ИСМАИЛОВ Денилбек Бексултанович

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ  
ГИПОФИЗА

3.1.10. – нейрохирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Калинин Павел Львович

Научный консультант:

доктор медицинских наук Астафьева Людмила Игоревна

Москва – 2021

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Общие сведения.....	10
1.2 Морфология и патогенез пролактин-секретирующих аденом гипофиза.....	11
1.3 Клинические проявления пролактином. Симптомы, ассоциированные с пролактиномами.....	13
1.4 Методы визуализации пролактином.....	15
1.5 Лабораторные исследования и диагностика.....	15
1.6 Медикаментозное лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза...16	
1.7 Резистентность к агонистам дофамина и их непереносимость.....	17
1.8 Хирургическое лечение пролактином.....	19
1.9 Рецидив гиперпролактинемии.....	22
1.10 Лучевая терапия пролактином.....	23
1.11 Пролактиномы и беременность.....	24
1.12 Экономические аспекты лечения пролактином.....	25
1.13 Современные взгляды на хирургическое лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза.....	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	27
2.1 Общие сведения о группах пациентов.....	27
2.2 Методы исследования.....	35
2.3 Медикаментозная терапия.....	39
2.4 Хирургическое лечение.....	40
2.5 Методы оценки результатов лечения.....	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
3.1 Общая характеристика исследованной группы пациентов.....	45
3.2 Результаты хирургического лечения пролактином.....	46

3.3 Клинические наблюдения.....	54
ГЛАВА 4 ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ КАРЦИНОМА ГИПОФИЗА..	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
Список сокращений.....	119
Список литературы.....	120
Приложение А.....	132
Приложение Б.....	137

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза составляют около 40% от всех опухолей гипофиза, что делает их самой большой группой из гормонально – активных опухолей. Для лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза используется медикаментозный, лучевой и хирургический методы лечения.

Основным методом лечения пролактином в настоящее время является терапия агонистами дофамина – бромокриптином, каберголином и рядом других препаратов. Данные международных и отечественных исследований показывают, что агонисты дофамина приводят к нормализации уровня пролактина крови и вызывают уменьшение размеров пролактином у 92% пациентов (в том числе при опухолях большого и гигантского размера) [47, 54, 72].

Хирургическое и лучевое лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза в настоящее время не считаются предпочтительными методами первичного лечения. Однако, несмотря на высокую эффективность агонистов дофамина, не все опухоли могут отвечать на медикаментозное лечение. Одной из возможных причин фармакорезистентности является низкая экспрессия D2 дофаминовых рецепторов. Нередко у пациентов может отмечаться непереносимость препарата, имеющего ряд побочных эффектов [5]. Методом выбора лечения таких пациентов является хирургический, однако в мировой литературе нет однозначных данных о том, какие опухоли можно считать резистентными, и в каких случаях должен решаться вопрос о проведении аденомэктомии.

Помимо резистентности опухоли к терапии и непереносимости агонистов дофамина, могут возникать и осложнения на фоне консервативного лечения (ликворея, кровоизлияние в опухоль), требующие проведения хирургического лечения.

Кроме того, длительное консервативное лечение (в течение многих лет или даже на протяжении всей жизни), требующее постоянного контроля заболевания,



заставляет ряд специалистов переосмыслить подход к лечению.

С момента активного внедрения в хирургическую практику эндоскопического трансфеноидального доступа появилась возможность радикального удаления пролактин-секретирующих аденом гипофиза с минимальными послеоперационными осложнениями, эффективной быстрой нормализацией уровня пролактина крови. Пациенты с эндоселлярными и небольшими эндо-супраселлярными пролактиномами имеют хорошие шансы на излечение при удалении опухоли. Однако, все проведенные к настоящему времени исследования, посвященные удалению микроаденом и неинвазивных макропролактином, сводятся лишь к констатации быстрого и эффективного снижения уровня пролактина в крови после операции [15, 44, 75].

НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко является одним из лидеров современной мировой нейрохирургии, здесь накоплен гигантский материал, посвященный как хирургическому, так и консервативному лечению опухолей гипофиза (в том числе и пролактин-секретирующих аденом гипофиза).

Изучение эффективности и безопасности хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза у различных групп пациентов, а также анализ хирургического лечения осложнений, возникших на фоне консервативного лечения, позволит пересмотреть взгляд на место хирургии в лечении пролактином и персонифицировать выбор оптимального метода воздействия на опухоль.

#### Степень разработанности темы

В изучении проблемы лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза большой вклад внесли отечественные эндокринологи и нейрохирурги, такие как: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Дзеранова Л.К., Кадашев Б.А., Трунин Ю.К. В основном их работы были посвящены изучению медикаментозной терапии, целесообразности хирургического лечения больших и гигантских пролактин-секретирующих аденом гипофиза, общей характеристики осложнений, клинико-морфологических особенностей пролактином. Однако не сформулированы показания к хирургическому лечению пролактин-

секретирующих аденом гипофиза различных размеров и степени чувствительности к терапии агонистами дофамина, а также не проведена оценка эффективности хирургического лечения с учетом современных возможностей эндоскопической трансназальной трансфеноидальной хирургии. В литературе не представлен алгоритм лечения пациентов с осложнениями на фоне лечения агонистами дофамина.

#### Цель исследования

Определить показания к хирургическому лечению пациентов с пролактин-секретирующими аденомами.

#### Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность эндоскопического трансфеноидального удаления пролактином.
2. Изучить результаты хирургического лечения пациентов с пролактиномами различных топографо-анатомических вариантов роста в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.
3. Сравнить результаты хирургического и консервативного лечения пролактином в различных группах пациентов.
4. Определить эффективность хирургического лечения пациентов с пролактиномами, резистентными к терапии агонистами дофамина
5. Определить тактику лечения пациентов с нерадикально удаленными опухолями.
6. Изучить осложнения, развивающиеся на фоне консервативного лечения агонистами дофамина (кровоизлияние в опухоль, назальная ликворея) и выработать оптимальный алгоритм их устранения.

#### Новизна исследования

Впервые на основании достаточного клинического материала после детального клинического и статистического анализа уточнены показания к

эндоскопическому эндоназальному лечению пролактином.

Впервые охарактеризованы и структурированы осложнения на фоне лечения агонистами дофамина.

Впервые разработаны методы профилактики развития осложнений терапии агонистами дофамина и определена тактика их лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Выделены критерии отбора пациентов для первичного хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза, что может улучшить качество оказываемой медицинской помощи этой категории пациентов.

Определена эффективность хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза.

Разработан алгоритм лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза.

Внедрены в практику и активно используются методы профилактики осложнений на фоне лечения агонистами дофамина, а также хирургические методы лечения.

Методология исследования

Основой исследования является анализ результатов лечения пациентов с ПСАГ, оперированных в период с 2005 по 2018гг. на базе 8 нейрохирургического отделения (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Дизайн исследования – ретропроспективное наблюдательное исследование.

Для статического анализа и выявления влияния различных факторов на исходы лечения пациенты были разделены на группы по топографо-анатомическому варианту роста опухоли, размерам опухоли, по чувствительности к агонистам дофамина. При проведении исследования использовались методы статистического и сравнительного анализа, графические и табличные способы визуализации данных (тест Фишера, тест Манна-Уитни, диаграммы).

В ходе исследования применялись общенаучные методы статистического и

сравнительного анализ, табличные и графические приемы визуализации данных. Работа выполнена в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение эндоселлярных и эндосупраселлярных пролактином небольших размеров являются эффективным методом лечения с отсутствием послеоперационных осложнений.

2. Хирургическое лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза эффективно при отсутствии распространения опухоли в кавернозный синус.

3. Показанием к хирургическому лечению опухолей, растущих в кавернозный синус, является наличие неврологического дефицита (зрительные нарушения, окклюзионная симптоматика). При отсутствии признаков воздействия на нейроваскулярные структуры, не требующих декомпрессии, целесообразно проведение лучевого метода лечения.

4. Осложнения, возникшие при лечении опухолей на фоне терапии каберголином, а также спонтанно возникшие осложнения (кровоизлияние, назальная ликворея) требуют хирургического лечения и, в зависимости от осложнения, использования соответствующей хирургической тактики (пластика фистулы твердой мозговой оболочки основания черепа, удаление опухоли и/или устранение компрессии нейроваскулярных структур).

5. Резистентные к терапии каберголином пролактин-секретирующие аденомы гипофиза имеют достоверно высокий показатель Ki-67 (более 3%).

Достоверность и обоснованность научных положений

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных, делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными. Авторские данные сравнены с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике.

### Внедрение в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практику 8 нейрохирургического отделения (базальные опухоли) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

### Апробация работы

Результаты работы были представлены и обсуждены на: I Российско-Китайском конгрессе нейрохирургов, (Уфа, 2017); 17-м Европейском конгрессе нейрохирургов (Италия, 2017); 5-м Эндокринологическом конгрессе (ЕНЕА) (Санкт-Петербург, 2017); III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии" (Москва, 2017); расширенном заседании проблемной комиссии Хирургия базальных внемозговых опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» 24.02.2021 г.

### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, которые отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 4 статьи - в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 3- в виде тезисов или материалов съездов и конференций.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Работа содержит 13 таблиц, 72 рисунка. Библиографический указатель содержит 109 источников, из них 12 отечественных и 97 зарубежных.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Общие сведения

Пролактин-секретирующая аденома гипофиза (ПСАГ) – 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 гипофиза и 50-60% гормонально-активных аденом гипофиза [12, 28, 37]. У женщин ПСАГ встречаются в 6 раз чаще, чем у мужчин [43].

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-гипертензионная симптоматика [12, 46, 75].

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

С конца XIX и до середины XX века основным методом лечения ПСАГ, как и всех аденом гипофиза был хирургический. В зависимости от размеров, характера роста, и предпочтений хирурга удаление опухоли осуществлялась транскраниально или трансфеноидально [8].

Со второй половины XX-го века, лечение ПСАГ агонистами дофамина (АгД) стало стандартным и основным методом лечения [1, 68]. Наиболее известными среди агонистов дофамина являются бромокриптин, используемый с 1968 г., а также каберголин – самый современный и эффективный препарат [20]. Бромокриптин был протестирован в рамках проспективных мультицентровых

исследований при лечении микро- и макропролактином. Нормализация уровня ПРЛ наблюдалась у 2/3 среди пациентов с опухолью, и размеры опухолей уменьшились более чем на половину у 46% пациентов, наполовину – у 18% пациентов и на четверть у 36% в период 6 недель [72]. Затем бромкриптин вытеснил каберголин, так как после его применения наблюдалась более низкая частота побочных эффектов. Каберголин обладает селективным действием, воздействуя избирательно на D2 рецепторы нормальных и опухолевых лактотрофных клеток гипофиза, повышенным периодом полураспада, что приводит к его пролонгированному действию и приему не чаще 1-2 раза в неделю [19, 23, 33, 34, 87, 102, 105].

## **1.2 Морфология и патогенез пролактин-секретирующих аденом гипофиза**

С 2004 года в классификации ВОЗ новообразования гипофиза относятся к опухолям эндокринной системы и подразделяются на аденому (типичную и атипичную) и карциному. Если первичная опухоль гипофиза имеет отдаленные метастазы краниального, спинального или другого расположения, то такая опухоль относится к карциноме. К атипичной аденоме относятся опухоли с инфильтративным ростом и клеточной атипией, а также повышенного индекса мечения Ki-67 свыше 3%, но без метастазов [39]. Начиная с 2017 года по Международной классификации новообразований гипофиза была исключена атипичная форма опухоли [63].

Для постановки диагноза «аденома гипофиза» по классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы, необходимо сочетать клиническую картину с данными нейровизуализации, а также с гистологическим исследованием [58].

Как правило, клеточная пролиферация более достоверно определяется при помощи ядерного антигена – маркера ИМ Ki-67, активно экспрессирующего в клетке при различных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, M), а при его активной экспрессии повышается пролиферативная способность опухоли [47].

Высокий уровень пролиферативной активности может указывать на



способности опухоли к возникновению рецидивов. В международной литературе эти показатели при аденомах гипофиза имеют различные величины: от 1% до 24%. Данную тенденцию впервые описал в своей работе Burger P.C. с соавт. [81].

Повышенный уровень индекса Ki-67 достоверно чаще выявляется при опухолях с инвазией в структуры основания черепа, в том числе в кавернозные синусы [50, 105]. Thapar K. с соавт. определил высокую специфичность и чувствительность (97% и 73%) в инвазивно-растущих опухолях повышенной экспрессии Ki-67 более 3% [99].

Также была выявлена корреляция между уровнем Ki-67 и частотой рецидивов опухолей гипофиза. На базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко было проведено исследование по изучению 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов. При  $Ki-67 \geq 3\%$  она составила только 12%, а с показателем  $Ki-67 < 3$  – до 92%, что указывает на высокую вероятность рецидива опухоли с высоким уровнем ИМ Ki-67 [52].

Не менее важным является постановка диагноза карциномы гипофиза. Так как в карциномах могут отсутствовать типичные гистологические признаки злокачественности опухоли (ядерный и клеточный полиморфизм, высокое количество митозов, некрозы и сосудистая инфильтрация), более информативным для подтверждения диагноза являются именно клинические проявления, такие как выявление метастазов опухоли [60].

Опухоли с метастазами среди аденом гипофиза встречаются в 0,2% случаев [39]. В международной литературе описано около 170 случаев карцином гипофиза. Средний период развития заболевания с момента выявления карциномы гипофиза до появления метастазов колеблется от нескольких месяцев до 17-19 лет. Крайне редко бывает, что метастазы выявлялись раньше, чем сама карцинома [60, 90].

Чаще всего карциномы бывают гормонально-активными, в основном ПРЛ-или АКТГ-продуцирующие, и очень редко секретирующие ТТГ, ЛГ, СТГ, ФСГ. Приблизительно у 2/3 пациентов после подтверждения диагноза карциномы с метастазами продолжительность жизни не превышает 1 года [84, 90].

Обычно карциномы метастазируют по ликворным путям, поражая кору



головного мозга, мозжечок, спинной мозг, лимфатические и венозные сосуды, структуры основания черепа, а также лимфатические узлы, яичники, кости, печень [79, 80, 84].

В связи с редкой встречаемостью и ограниченной информацией карциномы требуют дальнейшего детального изучения для облегчения постановки диагноза и специфики лечебных мероприятий.

Морфологическая характеристика опухоли при лечении ПСАГ дает дополнительную информацию для улучшения качества оказываемой медицинской помощи при данном заболевании.

### **1.3 Клинические проявления пролактином. Симптомы, ассоциированные с пролактиномами**

Симптомы, ассоциированные с ПСАГ, можно разделить на две группы:

1. Эндокринные проявления гиперсекреции ПРЛ.
2. Масс – эффект опухоли с воздействием на окружающие структуры.

Эндокринные нарушения у женщин при гиперсекреции ПРЛ включают в себя: нарушение менструального цикла, лакторея, бесплодие. У мужчин – эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие.

ПСАГ чаще встречаются у женщин. Однако у женщин чаще выявляются микропролактиномы, тогда как у мужчин – макроаденомы [26, 36]. Одним из возможных объяснений этого феномена является поздняя обращаемость мужчин к врачу. Действительно, нарушения менструального цикла и бесплодие являются поводом для обращения женщин к гинекологу, а эректильная дисфункция на фоне снижения либидо часто не является поводом обращения мужчин к врачу. Так, нарушение менструального цикла в исследовании Colaio A. наблюдалось в 100% случаев [31]. Такие проявления как лакторея и бесплодие в 75% и 24% соответственно. В другой работе Ferretti E. с соавт. гипогонадизм проявлялся у 43% пациентов с макроаденомами [50]. В отечественной литературе более подробно описана клиническая картина гиперпролактинемии в работах ряда авторов – Г.А. Мельниченко (1990 г.), Т.И. Романцовой (2001г.), И.И. Дедова

(2004г.), Л.И. Астафьевой (2009 г.) [1, 6, 10, 11].

Гипопитуитаризм может возникнуть при сдавлении самого аденогипофиза, а также при сдавлении стебля гипофиза, или же повреждении гипоталамуса.

По результатам исследования в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко у 10% пациентов с ПСАГ встречается гипопитуитаризм, а именно вторичный гипотиреоз, гипокортицизм [2].

При больших опухолях гипопитуитаризм встречается в 25% случаев вторичный гипотиреоз и в 15% вторичный гипокортицизм. Казуистически редко при ПСАГ встречается несахарный диабет, так как опухоль, как правило, не затрагивает заднюю долю гипофиза и стебель [6, 9–11, 29, 31, 65, 67].

Дефицит эстрогенов и андрогенов вызывает также остеопороз с уменьшением уровня остеокальцина в крови и снижением минеральной плотности костной ткани [30].

В связи медленным ростом бессимптомные микропролактиномы в связи с их медленным ростом могут не требовать какого-либо лечения [102].

Большие и гигантские ПСАГ проявляются симптомами масс – эффекта, которые включают: битемпоральную гемианопсию, обусловленную супраселлярным распространением опухоли, компрессией хиазмы зрительных нервов. Головные боли, характерные для растяжения рядом расположенной ТМО или диафрагмы турецкого седла. Гипопитуитаризм, обусловленный компрессией портальных сосудов, стебля гипофиза, самого гипофиза. Нейропатия черепных нервов, в результате параселлярного распространения опухоли с инвазией в кавернозный синус. Нейропатия черепных нервов проявляется птозом, офтальмоплегией и диплопией на фоне компрессии III, VI и IV черепных нервов [54]. В исследовании Кутина М.А., у 297 пациентов с инвазией в кавернозный синус в 40% случаев встречались ПСАГ [9].

Нередко при ПСАГ у пациентов возникают и эпилептические приступы, что описывается в исследовании, проведенном Деерак Д. Из 29 пациентов с макропролактиномами у 6 (21%) отмечались эпилептические приступы [38]. В работе Л.И. Астафьевой, эпилептический синдром в виде вторичных

генерализованных приступов выявлялся у 9,1% пациентов с макропролактиномой. Частота встречаемости при опухолях больших и гигантских размерах составило 11,3% и 27,6%, соответственно. Поэтому, проведение ЭЭГ исследования пациентам показано, несмотря на то, были ли у больного приступы или нет [4].

#### **1.4 Методы визуализации пролактином**

Проявления ПСАГ идентичны таковым при других аденомах гипофиза, и лучше всего обнаруживаются на магнотно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением. ПСАГ могут быть изоинтенсивными или слабо гипоинтенсивными в сравнении с самой тканью гипофиза на T1 изображении, и они накапливают контрастное вещество после его внутривенного введения. Выпуклый контур вдоль гипофиза или девиация (отклонение) стебля гипофиза от аденомы встречается не всегда [12, 42].

#### **1.5 Лабораторные исследования и диагностика**

При макроаденомах необходимо исследовать все гормоны гипофиза (Пролактин, ТТГ, Св. Т4, СТГ, АКТГ, Кортизол, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, эстрадиол у женщин репродуктивного возраста с аменорей, тестостерон у мужчин), поскольку компрессия гипофиза и/или его стебля может вызвать гипопитуитаризм. Наличие сопутствующей гиперпролактинемии при гормонально-неактивных аденомах гипофиза (ГНА) может приводить к ошибочной диагностике макропролактином посредством эффекта на стебель гипофиза, компрессии портальных сосудов, что может заблокировать доставку дофамина из гипоталамуса к лактотрофным клеткам гипофиза и проявляться умеренной гиперпролактинемией. Обычно уровень ПРЛ при ГНА не более 2000 мЕд/л [101].

Большинство пациентов с уровнем ПРЛ  $> 3000$  мЕд/л имеют ПСАГ, в то время как при макропролактиномах уровень его может быть значительно выше 5000 мЕд/л. При некоторых гигантских ПСАГ уровень ПРЛ может быть чрезвычайно высоким, насыщая иммунорадиометрический анализ и приводящий к ложно-низким уровням. Проявления анализов с разбавлением образцов плазмы

может предотвратить этот, так называемый «hook-эффект» (эффект крючка) [28].

## **1.6 Медикаментозное лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза**

В международной литературе в 70-х годах выдвигались различные теории механизма действия АгД. Начиная от антимитотической активности и заканчивая гипотезой образования инфаркта опухоли. Однако все эти гипотезы не нашли своего подтверждения [17, 41]. Только в 1982 году, был выявлен механизм действия бромокриптина, который направлен на уменьшение размеров лактотрофных клеток, за счет связывания с дофаминовыми рецепторами 2 типа и вырождения эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Помимо этого, так же происходит подавление клеточной пролиферации [62, 101].

Наиболее селективным и пролонгированным действием обладает каберголин. Он избирательно воздействует только на D2 рецепторы нормальных и опухолевых лактотрофов гипофиза [35, 72, 103].

Эффективность приема каберголина определяется по уровню снижения ПРЛ крови, динамике уменьшения размера опухоли и степенью разрешения клинических симптомов. В некоторых исследованиях было проведено сравнительное изучение эффективности бромокриптин и каберголин; так Molitch М.Е. и др., анализируя 1022 пациентов леченных бромокриптином, отмечал ремиссию в 76% случаев, а на фоне терапии каберголином (612 пациентов) ремиссия наступила в 89% случаев [70].

В многоцентровом сравнительном исследовании эффективности бромокриптина и каберголина, нормализация уровня ПРЛ на фоне приема бромокриптина была достигнута у 48 (65%) из 74 женщин и у 66 (92%) из 72 пациентов при приеме каберголина [105]. Pascal-Vigneron V. и др. отмечали снижение уровня ПРЛ только у 27 (48%) из 58 женщин на фоне приема бромокриптина и у 56 (93%) из 60 женщин на фоне приема каберголина [77]. Оно и др. в провели исследование 150 пациентов, которые принимали только каберголин менее 2мг/неделю, у 78,8% из них наблюдалось снижение уровня ПРЛ

крови [76].

В работе Астафьевой Л.И., посвященной лечению макропролактином каберголином, положительная динамика в виде значимого снижения уровня ПРЛ или его нормализации наблюдалась у 76% пациентов, а уменьшение размера опухоли отмечено у 84,6% пациентов [1].

Несмотря на высокую эффективность лечения ПСАГ АгД, рецидив гиперпролактинемии после отмены препарата отмечается целым рядом исследователей. Срок развития рецидива после отмены составляет от 3 до 9,6 месяцев [21, 25, 32, 53, 69, 73].

Несмотря на то, что современными международными стандартами лечение АгД рекомендуется в качестве первой линии терапии ПСАГ, некоторые пациенты предпочитают первичный хирургический подход из-за беспокойства по поводу потенциальных негативных последствий долгосрочной медикаментозной терапии и желания избежать длительного консервативного лечения.

Есть ряд исследований, указывающих на хорошие результаты хирургического лечения небольших неинвазивных ПСАГ, после которого отмечалась нормализация уровня ПРЛ сыворотки крови и восстановление репродуктивной функции. При этом практически отсутствовали осложнения хирургического лечения [15, 22, 45, 92].

### **1.7 Резистентность к агонистам дофамина и их непереносимость**

ПСАГ могут быть в различной степени чувствительны к различным АгД. Устойчивость или резистентность к АгД проявляется отсутствием нормализации уровня ПРЛ сыворотки крови и уменьшения объема опухоли не менее, чем 50% на фоне использования высоких доз АгД на протяжении от 3 до 6 месяцев [70, 78, 88, 106]. Имеются ограничения использования высоких доз каберголина в связи с его побочным эффектом на клапаны сердца (недостаточность клапанной функции сердца), что было показано на примере пациентов с болезнью Паркинсона, которым назначается каберголин более 3мг в сутки [89, 108].

Отсутствие чувствительности или невосприимчивость некоторых ПСАГ к

АгД объясняется по-разному. Одним из возможных факторов считается снижение количества D2 рецепторов на мембранах лактотрофных клеток опухоли, что обуславливает отсутствие воздействия дофамина на эти клетки[71].

По данным литературы устойчивость ПСАГ к бромокриптину и каберголину составляет 15-25% и 3-12% соответственно [71].

В работе Астафьевой Л.И. 25% пациентов (из 105 первично леченных медикаментозно и 52 пациентов, получавших терапию после операции) оказались частично или полностью фармакорезистентными [1].

Иногда первоначально восприимчивые к терапии опухоли через какое-то время становятся резистентными. Delgrange E. и др. в своем исследовании предположили, что отсрочено развившаяся резистентность является отрицательным прогностическим фактором, поскольку это может указывать на злокачественную трансформацию пролактином [40].

В работе McCall D. с соавт. описаны два случая развития «вторичной» резистентности к каберголину и заметное увеличение размера аденом, что потребовало хирургического лечения; при этом гистологическое исследование не выявило злокачественной трансформации ткани опухоли [66]. Таким образом, механизм развития отсроченной или «вторичной» резистентности к АгД до сих пор окончательно не изучен [5].

Помимо резистентности, может встречаться и непереносимость АгД. Непереносимость – это совокупность побочных эффектов, которые наблюдаются на фоне приема АгД. Частыми побочными эффектами являются головная боль, сонливость, головокружение. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются диспепсические явления, рефлюкс-эзофагит, тошнота, рвота, нарушение стула. Очень редко отмечаются также и психические расстройства, такие как психозы, мании, особенно в послеродовом периоде [55, 104]. Частота непереносимости препаратов бромокриптина и каберголина составляет 12% и 3%, соответственно [104]. Подобных побочных эффектов можно избежать путем снижения дозы препарата до переносимой [44].

## 1.8 Хирургическое лечение пролактином

Хирургическому лечению подвергаются пациенты, опухоли которых резистентны к АгД, с непереносимостью АгД, с осложнениями, возникающими на фоне лечения АгД, а также пациенты, которые не желают длительно лечиться АгД [94].

Эффективность хирургического лечения ПСАГ оценивается по показателям послеоперационной ремиссии, количеству послеоперационных осложнений и частоте рецидивирования [2].

По мнению многих исследователей, пациенты, которые не подвергались консервативному лечению АгД, имеют больше шансов для нормализации уровня ПРЛ в крови после операции [14, 82, 83, 93]. Так, в работе Gnjidić Z. у первично оперированных пациентов, уровень ПРЛ в крови нормализовался более чем в 90% случаев, тогда как у пациентов, оперированных после лечения АгД, это происходило только в 40% случаев [45].

Размер опухоли также влияет на вероятность достижения ремиссии заболевания [2]. Так, по данным Gnjidić Z. у 98% пациентов с микропролактиномой после операции отмечалось снижение уровня ПРЛ в сыворотке крови [45]. В работе Babeu доложено о достижении долгосрочной ремиссии у 91% (22 из 24) пациентов с микропролактиномой после операции [15]. Kretzer наблюдал ремиссию после резекции микропролактином у 91,3% пациентов [59].

Схожие результаты после трансфеноидальных операций при микропролактиномах опубликованы в целом ряде зарубежных исследований [22, 86, 93, 100].

R. Salvatori изучил работы, которые были опубликованы в 2008-2013 годах, где представлены результаты хирургического лечения 627 микропролактином; в совокупности, нормализация уровня ПРЛ в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 83,2% (522 из 627) пациентов [18, 59, 64, 82, 83, 85, 86, 92, 97].

Результаты хирургического лечения макропролактином несколько хуже. Так, в работе Primeau с соавт. стойкая ремиссия после операции отмечена лишь в 60% случаев – 12 из 20 пациентов [82].



Калинин П.Л. в своем исследовании представил результаты хирургического лечения 34 пациентов с макропролактиномами, где нормализация уровня ПРЛ была достигнута у 22 (67%) пациентов [7, 8].

Работа Астафьевой Л.И. демонстрирует, что результаты хирургического и медикаментозного лечения эндоселлярных макропролактином практически не отличаются – нормализации уровня ПРЛ после операции удалось достичь в 67% (12 из 18) случаев, а на фоне медикаментозной терапии в 71% (21 из 30) наблюдений [5].

Song Y.J. в результате проведенного ретроспективного исследования (184 пациента с ПСАГ) сделал вывод о том, что вероятность тотального удаления опухоли (а, следовательно, и вероятность нормализации уровня ПРЛ), обратно пропорциональна размеру аденомы [95].

Одним из факторов, влияющих на результаты хирургического лечения ПСАГ, может быть и возраст пациентов. По мнению Sinkunas K. у молодых пациентов есть больше шансов на нормализацию уровня ПРЛ, чем у пациентов пожилого возраста [93].

Наличие инвазии опухоли в структуры основания черепа, прорастание аденомы в кавернозный синус снижает вероятность радикального удаления, а следовательно, и возможности нормализации уровня ПРЛ после операции [14, 48, 93].

В статье Chen M.T. и др. отражена взаимосвязь индекса Ki-67 с частотой рецидивирования заболевания после операции. Автором было доказано, что при показателе индекса Ki-67 >3% вероятность рецидива статистически достоверно больше ( $P < 0,01$ ). Так, из 83 пациентов с Ki-67 <1% только у 3(3,9%) пациентов развился рецидив заболевания; из 54 пациентов с Ki-67=1-3% только у 4. При Ki-67=3-5% (29 пациентов) рецидив выявлен у 9(35,0%) пациентов; а при Ki-67>5% (18 пациентов) – у 10(58,3%) пациентов [27].

Ряд авторов указывают на лучшие результаты хирургического лечения кистозных пролактином по сравнению с солидными опухолями [59, 74].

Частота послеоперационных осложнений зависит от типа медицинского



учреждения, количества трансфеноидальных операций, проводимых в этом учреждении ежегодно и персонального опыта хирурга. В центрах, где проводятся более 25 операций различных опухолей гипофиза в год смертность составляет 0,2% [16]. В большинстве статей была найдена прямая зависимость результатов хирургического лечения от опыта хирурга; лучшие результаты наблюдались в исследованиях, куда были включены пациенты, оперированные одним хирургом [22, 48, 106].

Показатели летальности и количество послеоперационных осложнений напрямую зависят от размеров опухоли. Так, при хирургическом лечении больших и гигантских ПСАГ частота летальных исходов варьирует в диапазоне от 3,3 до 31,2% [44]. При этом, по данным Калинина П.Л. летальность после эндоскопических трансфеноидальных операций при опухолях небольшого размера стремится к 0% [7, 8].

Ikeda H., прооперировав 138 женщин с ПСАГ в высокоспециализированной клинике (21 микро- и 117 макроаденом), сообщил об отсутствии как летальных исходов, так и каких-либо осложнений в послеоперационном периоде. При этом добиться нормализации уровня ПРЛ удалось в 76% случаев (105 пациенток). Автор находит связь между возможностью удаления «псевдокапсулы» аденомы и вероятностью нормализации уровня ПРЛ [48].

Транзиторный несахарный диабет после операции встречается довольно часто вне зависимости от размеров аденомы, а вот развитие необратимого несахарного диабета отмечено лишь у 1% пациентов (обычно при большом и гигантском размере опухоли) [3].

Так называемому «вторичному» хирургическому лечению подвергаются пациенты, у которых развились осложнения на фоне терапии АгД. Это, в первую очередь, кровоизлияние в опухоль и спонтанная назальная ликворея [13, 56, 61].

В работе Астафьевой Л.И. сообщается о 3 случаях (из 176 получавших лечение) кровоизлияния в ПСАГ на фоне терапии АгД, двое из этих пациентов были прооперированы [4].

Такое осложнение как назальная ликворея, является довольно редким, но

потенциально очень опасным в развитии менингита. В статье Lam G. и др. был проведен анализ 29 научных работ, опубликованных 1980-2011 годах, в которых описаны 42 случая назальной ликвореи, появившейся у пациентов с ПСАГ на фоне приема АгД; основным методом лечения была трансфеноидальная пластика фистул ауто- и алломатериалами [61].

### **1.9 Рецидив гиперпролактинемии**

Продолжительность приема АгД по данным Международного консенсуса по лечению гиперпролактинемии от 2011 года определяется следующими критериями:

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

- пациентам в постменопаузном периоде, или тем, которые не планируют беременность, рекомендуют перевод на оральные контрацептивы [68]. В отечественных рекомендациях говорится об полной отмене АгД вне зависимости от возраста с последующим динамическим обследованием каждые 5 лет [1, 6].

После отмены препарата больной нуждается в дальнейшем наблюдении для контроля за рецидивом заболевания. В первый год после отмены имеется высокий риск рецидива, который составляет от 26 до 69% [21, 53]. После отмены терапии пациенты нуждаются в постоянном контроле уровня ПРЛ крови и клинического состояния; проведение контрольных МРТ-исследований показано при повышении ПРЛ крови или возобновлении клинических проявлений заболевания.

Частота рецидивирования гиперпролактинемии после хирургического лечения и после отмены АгД частично сопоставимы. Так, по данным Kreutzer рецидивы после резекции ПСАГ встречаются в 18,7% случаев, а после удаления микропролактином этот показатель составляет 7,1% [59]. По данным Colaо частота рецидивов гиперпролактинемии после отмены АгД составляет 30-36% в зависимости от размера опухоли [32].

### 1.10 Лучевая терапия пролактином

Облучение в форме фракционированной лучевой терапии или стереотаксического облучения, редко используется в терапии, в связи с высокой эффективностью от медикаментозного или хирургического лечения. Более того, учитывая высокую встречаемость значимых побочных эффектов, включая гипопитуитаризм, повышение риска инсульта, образование вторичных опухолей мозга и повреждение зрительных нервов [26], лучевая терапия и радиохирurgia обычно находятся в резерве на случай возникновения рецидивов после хирургии или медикаментозного лечения, а также, если пациент с резистентной опухолью не подходит для хирургического лечения по причине высокого риска (сопутствующих заболеваний). Лучевая терапия или радиохирurgia могут рассматриваться в качестве лечения злокачественных аденокарцином или для резистентных пролактином, которые не «ответили» на лечение высокими дозами АгД и хирургического лечения [26].

Ранее в исследованиях было отмечено, что использование фракционированной стереотаксической радиотерапии (ФСР) или Гамма ножа (СРХ) у пациентов, которые были оперированы или проведена терапия АгД, имеет положительный эффект при контроле рецидива опухоли [96]. Контроль роста опухоли с помощью ФСР может достигать 95%, но при этом от 1% до 3% имеется риск повреждения зрительного нерва и от 50% до 100% - риск гипопитуитаризма [57, 96, 109]. В сравнении, риск гипопитуитаризма встречается реже при СРХ, чем при ФСР, варьируя от 0% до 36%, в то время как риск зрительного дефицита может быть немного выше при СРХ [91].

В одном из исследований при использовании СРХ отмечалась 100% ремиссия заболевания по рентгенологической картине, а при исследовании ПРЛ в сыворотке крови (<13нг/мл у женщин и <27нг/мл у мужчин) ремиссия отмечалась 64% случаев [98]. В других работах ремиссия заболевания по нормализации уровня ПРЛ крови была вариабельна, и составляла от 13% до 83% для пациентов с ПСАГ, у которых были отмечены непереносимость или резистентность к АгД после проведения СРХ [5, 48].

Таким образом, СРХ – может быть использована при лечении аденом гипофиза, когда операция и медикаментозная терапия оказались неэффективны. ФСР – рассматривается для больших опухолей (>3,5 см), или для опухолей расположенных ближе к хиазме (<5мм) [96].

### **1.11 Пролактиномы и беременность**

Международным эндокринологическим обществом были созданы клинические рекомендации по лечению беременных с ПСАГ. Отмена препарата рекомендуется больным с небольшими ПСАГ при наступлении беременности. При макропролактиномах, не подвергавшихся хирургическому и лучевому лечению и имеющих инвазивный рост с воздействием на зрительные пути, рекомендуют не прерывать лечение АгД. При появлении клинических признаков увеличения размеров опухоли (зрительных и глазодвигательных нарушений), или резистентности/непереносимости АгД, несмотря на сроки беременности, необходимо решить вопрос о целесообразности хирургического вмешательства [68].

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

Экстренная операция при увеличении объема опухоли во время беременности в 1,5 раза повышает риск угрозы прерывания беременности в первом триместре и в 5 раз во втором и третьем триместре [24, 49].

Н.Кеда, суммируя материал нескольких исследований, приводит 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); автор делает вывод, что беременность у пациенток с макропролактиномами целесообразно планировать лишь после трансфеноидального удаления опухоли [48].

Довольно интересное ретроспективное исследование эффективности хирургического лечения ПСАГ у женщин репродуктивного возраста было

проведено Yan Z и др. Авторами анализируется 99 наблюдений (68 микро- и 31 макроаденома). В 88 случаях было 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 наблюдалась в 67,3% случаев, у 23,5% пациентов отмечено частичное восстановление менструального цикла (нерегулярный менструальный цикл или необходимость приема АгД), у 10% сохранялась аменорея. Из 17 пациенток, которые планировали беременность, 14 забеременели, закончившиеся родами во всех случаях [107].

### **1.12 Экономические аспекты лечения пролактином**

Обсуждая вопрос преимущества или недостатка того или иного метода лечения, доступности в разных социальных слоях, необходимо рассмотреть и его финансовые затраты на лечение.

На основании проведенного исследования Jethwa P.R. и др. 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 АгД более 10 лет. При этом, эндоскопическая трансфеноидальная операция является более выгодной, нежели микроскопическая [51].

В работе Астафьевой Л.И. при исследовании стоимости консервативного и хирургического лечения получены схожие результаты [1].

### **1.13 Современные взгляды на хирургическое лечение пролактин-секретирующих аденом гипофиза**

Несомненно, что за последние 30 лет терапия агонистами дофамина стало основным методом лечения ПСАГ. 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 устойчивой ремиссией при долгосрочном послеоперационном наблюдении.

Кроме того, хирургическому лечению подвергаются пациенты с непереносимостью или невосприимчивостью к терапии АгД, а также пациенты с осложнениями на фоне терапии АгД (назальной ликвореей 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 при минимальном количестве осложнений.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общие сведения о группах пациентов

В нашем исследовании проведен проспективный и ретроспективный анализ данных 132 пациентов с ПСАГ, оперированных на базе 8 нейрохирургического отделения (базальных опухолей) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» в период от 2005 по 2018г.

В проспективный анализ были включены 37 пациентов, оперированных с 2015 по 2018гг. Ретроспективно были анализированы данные 95 пациентов, оперированных с 2005 по 2014гг.

Из 132 пациентов 101 (77%) до операции получал терапию каберголином, и 31(23%) терапию каберголином не получали.

Показанием для хирургического лечения у 72 (71%) из 101 пациента, получавших терапию каберголином, было развитие частичной или полной резистентности к препарату.

Один из 29 пациентов, чувствительных к терапии, несмотря на положительный эффект от терапии каберголином, предпочел хирургическое лечение после терапии каберголином.

Двадцать восемь (29%) пациентов из 101 получавших терапию каберголином до операции, были оперированы по причине развития различных осложнений: у 17 развилась назальная ликворея на фоне уменьшения объема опухоли, у 11 возникло кровоизлияние в опухоль.

Из 31 пациента, не получавших терапию каберголином до операции, 4 были оперированы по причине развития назальной ликвореи, 5 пациентов по причине кровоизлияния в опухоль. Оставшиеся 22 пациента изначально предпочли хирургический метод лечения (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема распределения пациентов

Сто двадцать семь (96%) из 132 пациентов были оперированы с использованием стандартного эндоскопического эндоназального трансфеноидального доступа. В трех случаях операции были проведены с использованием транскраниального субфронтального доступа. Двух пациентов оперировали, и эндоскопическим эндоназальным способом, и микрохирургически, через транскраниальный доступ.



Десять пациентов были оперированы 2 раза и двое пациентов 3 раза стандартным эндоскопическим эндоназальным трансфеноидальным доступом.

Двадцать три пациента после операции были направлены на проведение стереотаксической лучевой терапии. Из них облучение на базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко прошли 20 пациентов; у 3 из них отсутствовал катамнез после лучевой терапии, у 12 - продолжена терапия каберголином после облучения, 5 больным была отменена терапия каберголином.

Двум пациентам из 20 облученных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко пациентов проводилась также и химиотерапия (Темозоламид по 150мг) в связи с верификацией карциномы.

У 79 пациентов была продолжена терапия каберголином после операции. Тридцати больным из 132 была отменена терапия каберголином после операции. Катамнез после операции отсутствовал у 23 пациентов.

### **Критерии отбора пациентов**

В исследование были включены все оперированные в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» с 2005-2018г. пациенты с ПСАГ.

### **Распределение пациентов по полу и возрасту**

В исследование включены 59 мужчин и 73 женщины в возрасте от 16 до 68 лет (средний возраст – 38 лет). Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рисунке 2.

Наибольшее количество (77%) пациентов были молодого, трудоспособного возраста (от 16 лет до 50лет).

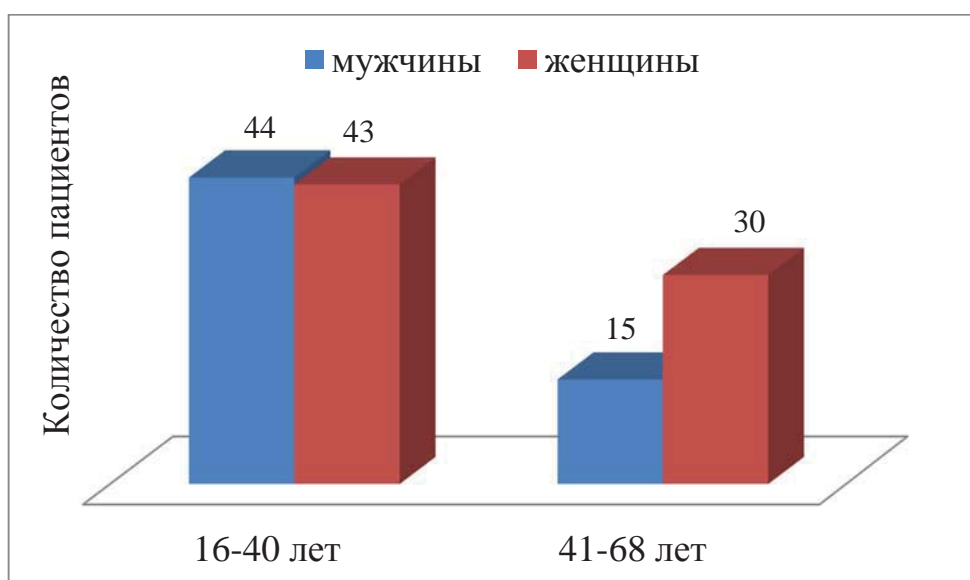


Рисунок 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту (количество пациентов)

В группе пациентов от 16-40 лет мужчин и женщин было одинаковое количество (44:43), а в группе пациентов от 41-68 лет чаще встречаются женщины (15:30).

По возрасту пациенты распределялись следующим образом: от 16 до 30 лет – 55 (42%) пациентов, от 31 до 40 лет – 32 (24%) пациента, от 41 года до 50 лет – 16 пациентов (12%) и 51 год и старше – 29 (22%) пациентов (Рисунок 3).

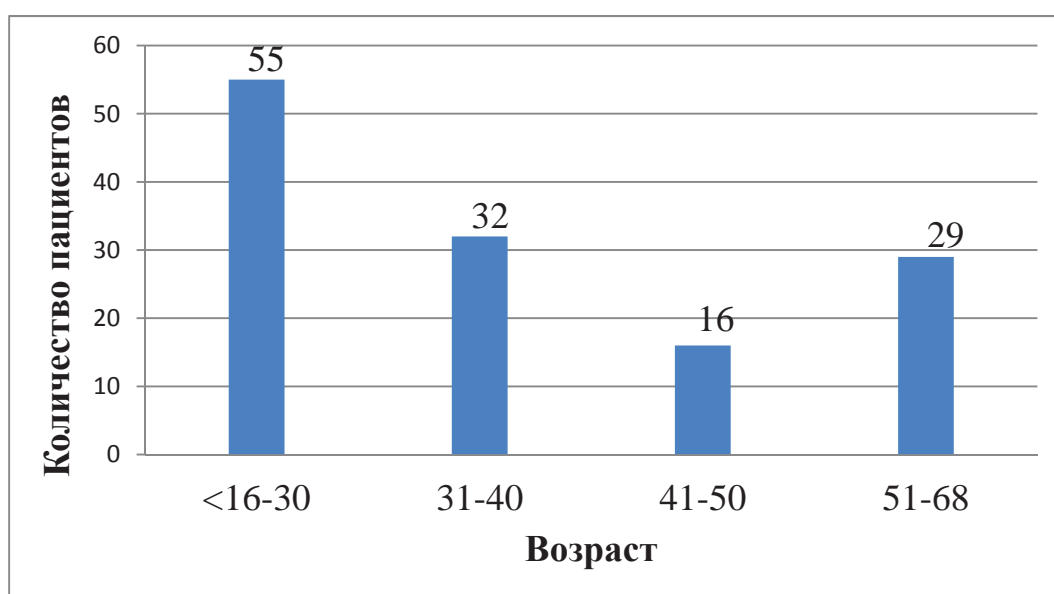


Рисунок 3 – Распределение пациентов по возрасту

### Распределение по размерам опухоли

Размер опухоли определяли на основании дооперационных данных нейровизуализации. Распределение опухолей по размеру проведено согласно классификации, предложенной проф. Б.А. Кадашевым, принятой в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

К микроаденомам относили опухоли размером не более 15мм, небольшие – от 16 до 25мм, средние – от 26 до 35мм, большие – от 36 до 59мм и гигантские – от 60мм и более.

Распределение пациентов в зависимости от размера аденом гипофиза и возраста представлено на рисунке 4.

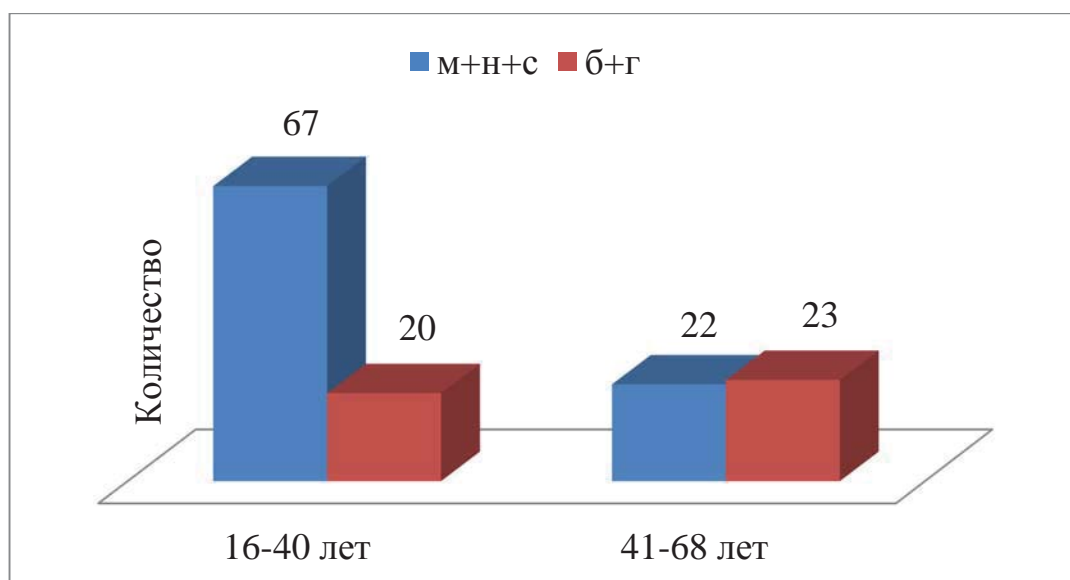


Рисунок 4 – Встречаемость пролактином разного размера у пациентов от 16-40 лет и от 41-68 лет. Соотношение размеров опухоли с возрастом (микро-, небольшие и средние, большие и гигантские)

В группе пациентов от 16-40 лет небольшие опухоли встречаются статистически достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе пациентов от 41-68 лет.

В исследуемой группе опухоли по размеру распределили следующим образом. Микроаденомы – 24 (18%) случая; небольшие аденомы – 25 (19%) случаев; средние аденомы – 41 (31%) случай; большие аденомы – 36 (27%) случаев; гигантские аденомы – 6 (5%) случаев (Рисунок 5).

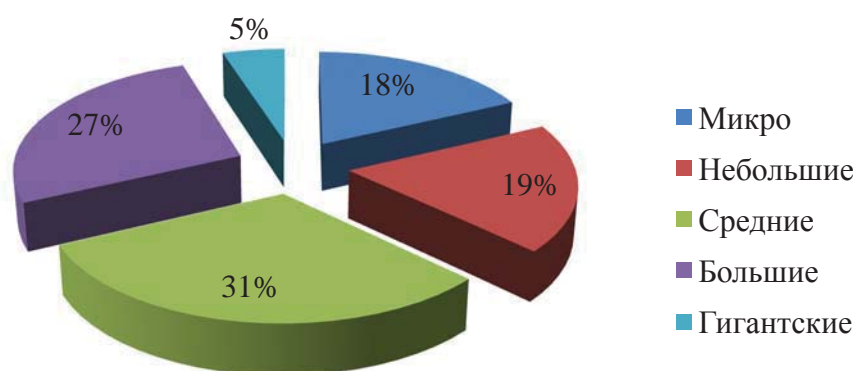


Рисунок 5 – Распределение опухолей по размеру

У женщин чаще встречались микро-, небольшие и средние опухоли – в 46 (63%) из 73 случаев, у мужчин несколько чаще встречались аденомы больших и гигантских размеров – в 32 (54%) из 59 (Рисунок 6).

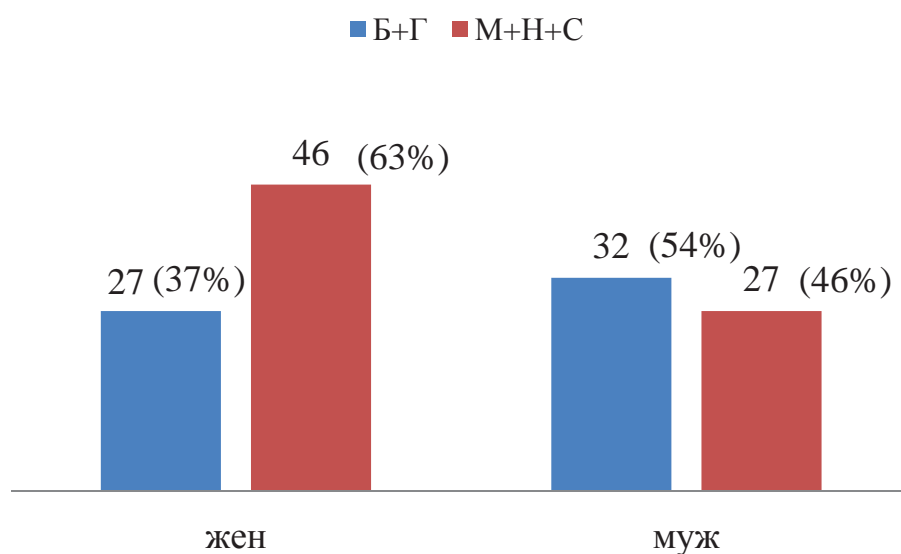


Рисунок 6 – Распределение опухолей по размеру и полу пациентов

Это можно объяснить рядом причин: во-первых – игнорирование мужчинами имеющихся симптомов гипогонадизма (сексуальная дисфункция); во-вторых, у мужчин больше устойчивости к воздействию ПРЛ на репродуктивную функцию и эндокринные симптомы проявляются на более поздней стадии, чем у женщин

[100]; и третий возможный фактор – это более агрессивный характер роста опухоли у мужчин.

По топографо-анатомическому варианту роста аденомы гипофиза распределились следующим образом. Эндоселлярные (ЭН) – 27 (20%) случаев, эндо-инфраселлярные (ЭИ) – 7 (5%) случаев, эндо-супраселлярные (ЭС) – 35 (27%), эндо-инфра-латероселлярные (ЭИЛ) – 9 (7%), эндо-супра-латероселлярные (ЭСЛ) – 51 (39%), и 3 (2%) - с эндо-латероселлярным (ЭЛ) ростом (Рисунок 7).

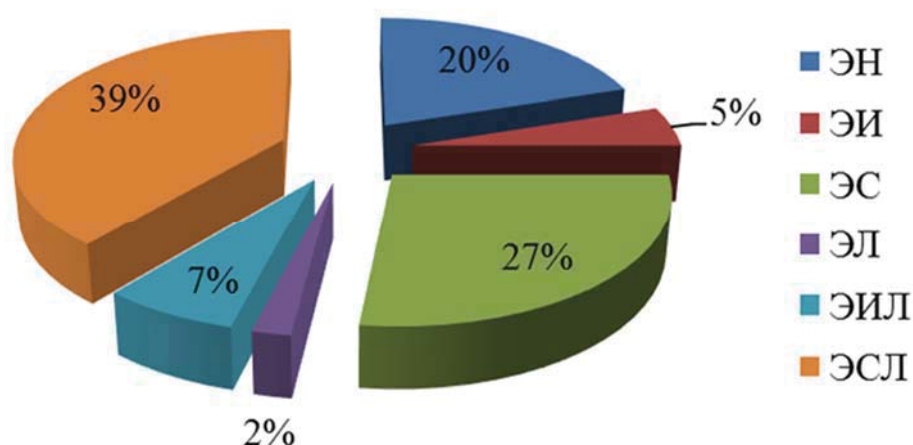


Рисунок 7 – Распределение опухолей по топографо-анатомическому варианту роста

В нашей серии 66% (86) пациентов имели опухоль с супраселлярным расположением (ЭС, ЭСЛ) (Рисунок 8).

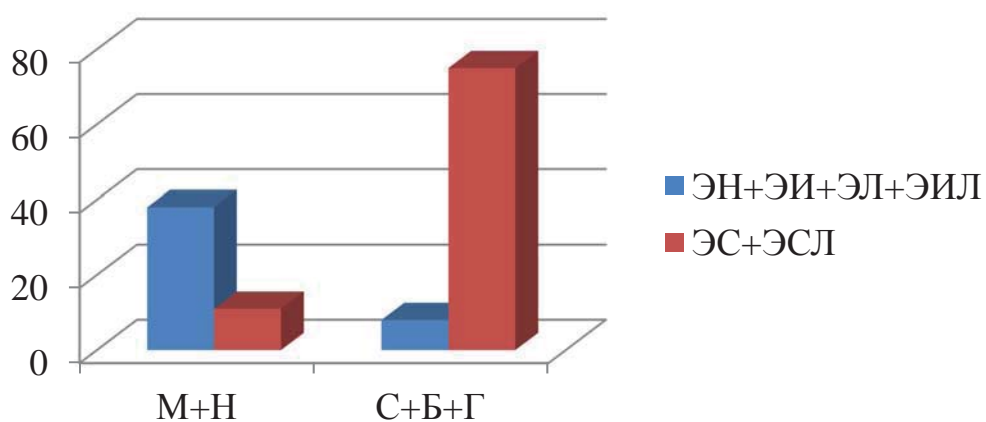


Рисунок 8 – Распределение опухолей по размеру и топографо-анатомическому варианту

Опухоли среднего, большого и гигантского размера заметно чаще имели супраселлярный рост, чем опухоли меньшего размера.

Большие и гигантские аденомы чаще врастают в кавернозный синус (КС), чем опухоли меньшего размера (Рисунок 9). В группе опухолей больших и гигантских размеров врастание в кавернозный синус было отмечено в 28 (67%) из 42 случаях, в то время как у группы пациентов с опухолями меньшего размера врастание встречалось только в 35 (39%) из 90.

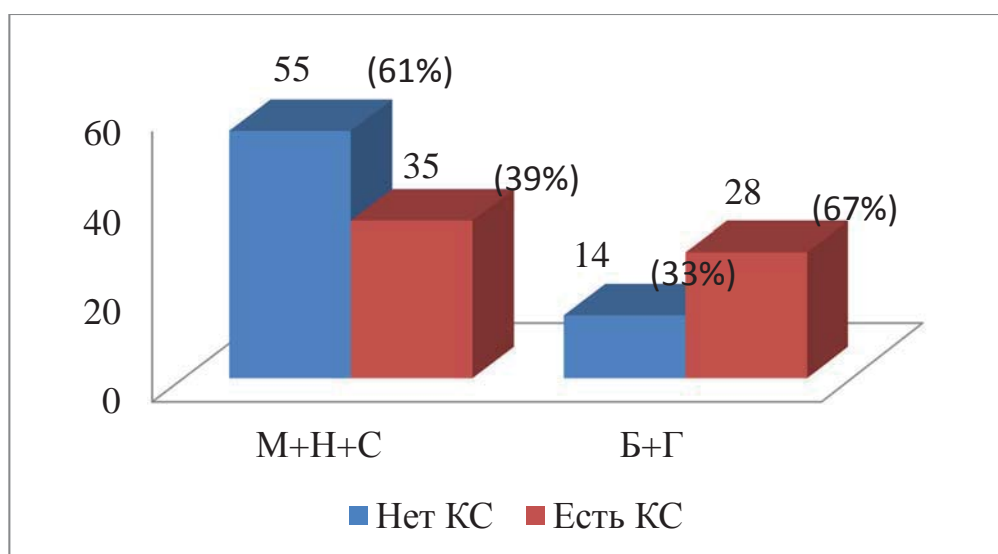


Рисунок 9 – Соотношение размеров опухоли и наличия инвазии в кавернозный синус

При опухолях больших и гигантских размеров внедрение опухоли в КС наблюдается статистически достоверно чаще, чем при аденомах меньшего размера ( $p < 0,05$ ).

### Распределение по гистологической структуре

Всем больным проводилось морфологическое исследование опухолей на базе отделения патоморфологии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, которое состояло из гистологического и, в ряде случаев, иммуногистохимического (ИГХ) метода.

Все опухоли (132) при гистологическом исследовании были верифицированы как аденомы гипофиза. В 39 случаях выявлен полиморфизм ядер, у 12 – митозы, в 5 случаях выявлен инфильтративный рост, в 5 – выраженная васкуляризация.

Из 132 опухолей в 85 (64%) случаях было проведено ИГХ исследование. Вычисление индекса пролиферации Ki-67 проводилось при исследовании среднего количества положительных ядер не менее чем в 5 полях зрения микроскопа с увеличением  $\times 40$ . При ИГХ исследовании была изучена иммуноэкспрессия в ядрах клеток опухоли (ИМ) Ki-67, которая варьировала от 1 до 30% (медиана -3,5%).

У мужчин ИМ Ki-67 был 1-15% (медиана 3,5%), а у женщин – 1-30% (медиана 4%). Все опухоли были разделены на 2 группы: с низким  $< 3\%$  (33) и высоким  $\geq 3\%$  (52) показателем ИМ Ki-67. А также проведен сравнительный анализ ИМ Ki-67 в группах пациентов с чувствительными (30) и резистентными (55) ПСАГ.

## **2.2 Методы исследования**

### **Клинические исследования**

Все пациенты перед и после операции обследовались по стандартному протоколу, который включал в себя осмотр эндокринолога, который оценивал эндокринные нарушения, в том числе чувствительности/резистентности опухоли к каберголину (по катамнезу). Осмотр невролога проводился для оценки очаговой и общемозговой симптоматики и осмотр офтальмолога для оценки динамики зрительных и глазодвигательных нарушений, осмотр ЛОР для исключения гнойно-воспалительных процессов в полости носа и придаточных пазухах (исключение противопоказаний для трансфеноидальных операций).

Степень операционного риска оценивалась анестезиологом, при необходимости давались рекомендации по ведению пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском.

### **Лабораторно-инструментальные методы исследования**

Помимо обследований специалистов на этапе подготовки к операции пациентам выполнялись инструментальные и лабораторные исследования. В до и послеоперационном периоде, кроме стандартных лабораторных исследований, таких как общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы крови и др., проводилось гормональное исследование крови радиоиммунными методами (ПРЛ, ТТГ, АКТГ, Св. Т3, Св. Т4,

ИПФР-1, Кортизол, тестостерон у мужчин). Исследование проводилось до операции, на 3-5 сутки после операции, а также через 1, 3, 6 месяцев после операции.

Инструментальные методы обследования (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ вен нижних конечностей), также проводились всем больным при подготовке к операции.

### **Методы нейровизуализации**

По данным МРТ-исследования определялась величина опухоли, локализация, направление роста опухоли, оценка кистозной и солидной части, определение наличия кровоизлияния в опухоль (Рисунок 10).

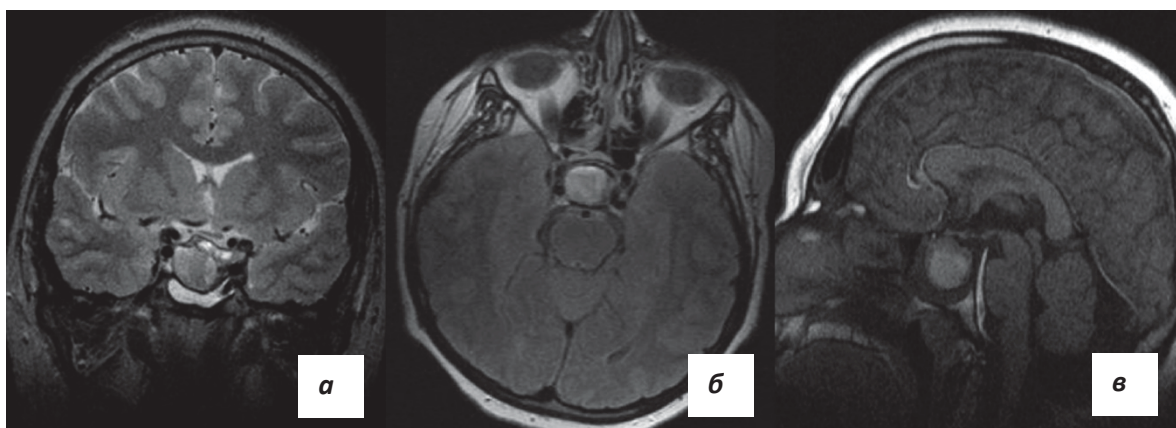


Рисунок 10 – Пациент Б. 20 лет. Лечился консервативно (каберголин) с положительной динамикой, на фоне лечения отметил острое ухудшение зрения на оба глаза. МРТ-исследование выявило эндо-супраселлярную аденому с кровоизлиянием: а – фронтальная проекция, б – аксиальная проекция, в – сагиттальная проекция.

Можно определить распространение опухоли в полость КС, цистерны головного мозга, полость желудочков головного мозга и визуализировать вторичные узлы (Рисунок 11). Также по данным МРТ определялась эффективность медикаментозной терапии каберголином (динамика размеров опухоли).



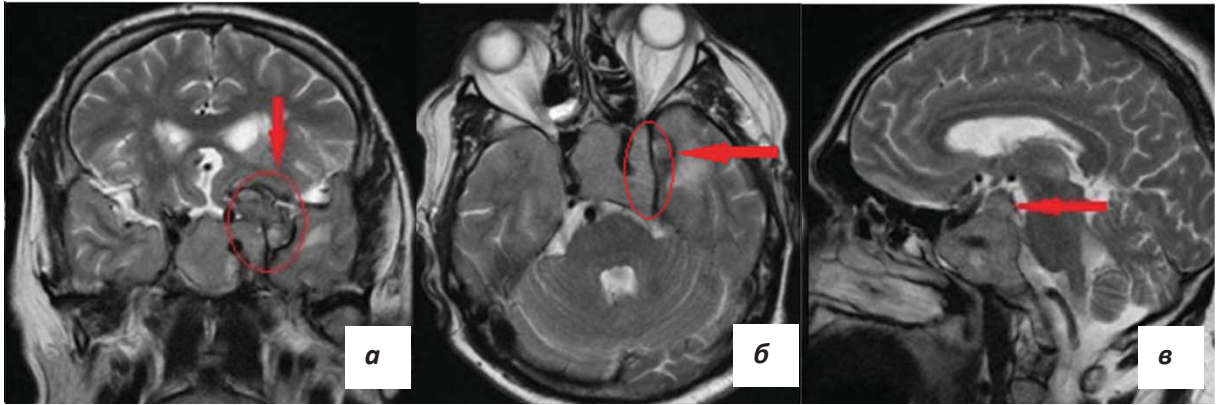


Рисунок 11 – Пациент А.16 лет. Фармакорезистентная ПСАГ. МРТ головного мозга: (а – фронтальная проекция: опухоль прорастает кавернозный синус и формирует вторичный узел; б – аксиальная проекция: опухоль распространяется за кавернозную часть внутренней сонной артерии; в – сагиттальная проекция: супраселлярный узел). Получал терапию каберголином в течение 11 месяца, без эффекта (ПРЛ-10000мЕд/л). Был оперирован (ПРЛ после операции 3500мЕд/л). После операции была продолжена терапия каберголином в больших дозах. Далее 04.2018 лучевая терапия.

Немаловажное значение для эндоскопической трансфеноидальной хирургии имеет рентгенография придаточных пазух носа, которая проводилась для исключения воспалительных изменений (Рисунок 12).

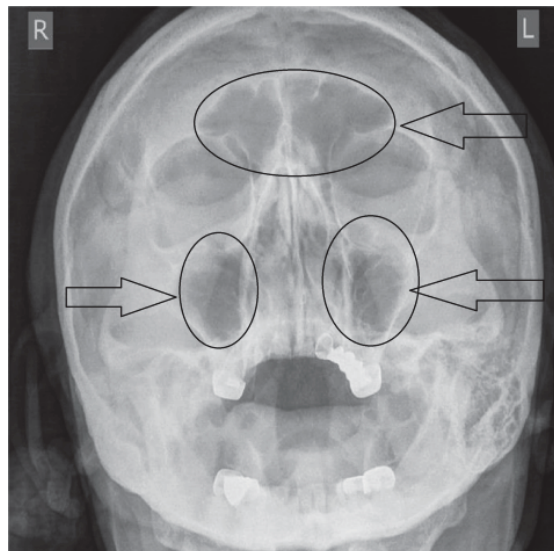


Рисунок 12 – Рентгенография черепа и придаточных пазух. По данным снимкам имеется пневматизация верхнечелюстных пазух и лобной пазухи (указаны стрелками), также отсутствует утолщение слизистой. Перегородка носа не искривлена.

Группе пациентов с назальной ликвореей предварительно проводилась спиральная компьютерная томография (СКТ) – цистернография для выявления локализации ликворной фистулы, а также обычная компьютерная томография (КТ) для визуализации разрушений структур основания черепа.

При больших опухолях в послеоперационном периоде проводилась КТ головного мозга с целью исключения послеоперационных геморрагических и ишемических осложнений, а также определения степени радикальности удаления опухоли (Рисунок 13).

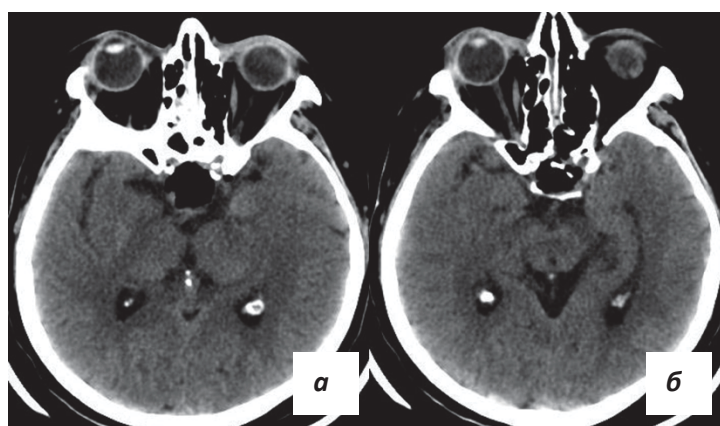


Рисунок 13 – КТ после операции (а, б – аксиальные проекции). На снимках указано ложе удаленной опухоли без признаков кровоизлияния

Для выявления ликворной фистулы перед проведением КТ исследования больному интратекально вводилось 10мл контрастного неионизированного йодного раствора, и на 10-15 мин держали в позе Тренделенбурга с наклоном головного конца, потом проводилось КТ исследование с толщиной срезов 0,625 мм. Оценка результатов проводилась по полученным КТ изображениям в костном режиме в коронарной и аксиальной проекции (Рисунок 14).

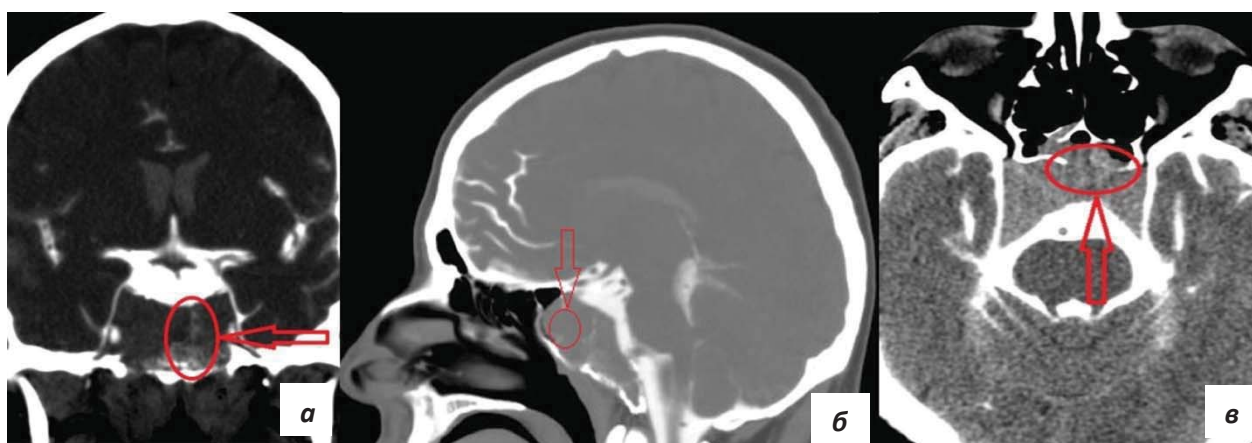


Рисунок 14 – Пациент Т. 30 лет. Спонтанно развилась назальная ликворея. По данным КТ-цистернографии (*а*-фронтальная, *б*-сагиттальная, *в*-аксиальная проекции) визуализирована ликворная фистула в области разрушенного дна турецкого седла опухолью, полость основной пазухи полностью заполнена опухолевыми массами. Проводилась пластика дефекта основания черепа аутоматериалами. Далее, через месяц после операции начата терапия каб с положительным эффектом.

### 2.3 Медикаментозная терапия

Пациентам, у которых была выявлена ПСАГ, назначалась терапия каберголина в начальной дозировке 0,25мг два раза в неделю. В зависимости от уровня ПРЛ (контроль ежемесячно) выполнялось титрование дозы каберголина по 0,25-1,0 мг в месяц. При отсутствии эффекта, дозировку препарата увеличивали до 3,5мг (7 таблеток) в неделю.

В случае развития осложнений на фоне приема каберголина (ликворея, кровоизлияние и т.п.) проводилось оперативное вмешательство.

При развитии резистентности к терапии АгД проводилось оперативное вмешательство.

К резистентным ПСАГ относили опухоли, которые не отвечали на терапию каберголином в дозе свыше 3мг в неделю и длительностью приема от 1 до 6 месяцев, в виде нормализации уровня ПРЛ крови и уменьшения опухоли более чем на 50% от исходного размера.

Всем пациентам с послеоперационным гипопитуитаризмом была назначена заместительная терапия, включающая: препараты Левотироксина (L-тироксин или Эутирокс в суточной дозе от 25 до 125 мкг); препараты Гидрокортизона (Кортеф

10-25 мг) в 1-2 приема в сутки, Солу-Кортеф в/м в дозе 50-75 мг 3-4 р в сутки; в случае развития несахарного диабета – использовался Десмопрессин (Минирин) 0,1- 0,8 мг в сутки.

## 2.4 Хирургическое лечение

В нашем исследовании в 127 случаях использовался стандартный эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ (ЭЭТД) и в 3 случаях был использован транскраниальный субфронтальный доступ. В 2 случаях использовался как транскраниальный, так и трансфеноидальный доступы.

При удалении опухоли ЭЭТД использовались ригидные 4мм эндоскопы с 0°, 30°, 45° 70° углом обзора. Микроскоп и носорасширители не использовались. Опухоль удалялась при помощи различных видов отсосов, кюреток и кусачек.

Основной хирургический метод лечения аденом гипофиза ЭЭТД состоит из нескольких этапов:

- Назальная фаза: состоит из подхода через один или оба носовых хода к основной пазухе. Ориентирами являются хоана и верхняя и средняя носовые раковины. На всех этапах подхода обычно используются 0 и 30 градусные эндоскопы.

- Сфеноидальная фаза: она представляет собой резекцию задних отделов перегородки носа и широкую переднюю сфеноидотомию. Ключевыми анатомическими ориентирами являются дно турецкого седла, площадка основной кости, скат, костные выступы ВСА, костные выступы зрительных нервов, оптико-каротидный карман.

- Селлярная фаза: на данном этапе трепанируется дно турецкого седла, рассекается ТМО и различными кюретками, и отсосами производится удаление опухоли. Ключевыми ориентирами границ трепанации являются: сверху-переход дна седла в площадку основной кости, снизу – скат, латерально – костные выступы сонных артерий.

- Экстраселлярная фаза: после удаления селлярной части опухоли начинается ее удаление из супраселлярного и латероселлярных пространств. На данном этапе

могут потребоваться 45 и 70 градусные эндоскопы. Удаление опухоли из КС осуществлялся через дефект его стенки. Также, для определения местоположения кавернозной части внутренней сонной артерии в полости кавернозного синуса, использовался доплеровский датчик 16 Mz фирмы Lassamed.

- Пластика послеоперационных дефектов: завершающим этапом ЭЭТД для профилактики послеоперационной ликвореи является герметизация послеоперационного дефекта различными ауто- и алломатериалами. Обычно используются различные клеевые композиции, пластины Тахокомба, сформированный костный фрагмент задней части перегородки носа, аутожира и широкой фасции бедра. Дополнительно может быть использован слизисто-надкостничный лоскут на ножке при наличии больших дефектов основания черепа.

Более подробное описание техники ЭЭТД изложено в монографии П.Л. Калинина, и других научных работах [3, 55].

Для транскраниального удаления опухоли использовался стандартный правосторонний интрадуральный лобно-височный доступ.

С подробным описанием данного доступа также можно ознакомиться в монографии «Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение» Б.А. Кадашева [3].

## **2.5 Методы оценки результатов лечения**

### **Оценка результатов удаления опухоли**

Радикальность удаления опухоли оценивалась, по мнению хирурга (протокол операции), а также по данным КТ проведенных в ранние сроки после операции или МРТ через 3-6 месяцев.

Степень радикальности выполненных операций оценивалась на основе шкалы радикальности, предложенной Frank G., Pasquini E. (2002):

1. Радикальное удаление, когда нет признаков опухоли при контрольных КТ и/или МРТ.
2. Субтотальное удаление, когда оставшаяся часть опухоли была менее 20% исходного размера опухоли.
3. Частичное удаление, когда оставшаяся часть была менее 50%



исходного размера опухоли.

4. Недостаточное удаление, когда оставшаяся часть опухоли была 50% и более от исходного размера опухоли.

При оценке радикальности сравнивались данные КТ и/или МРТ непосредственно на момент выписки с данными контрольных исследований через 3 и 6 месяцев.

Также индикатором радикальности удаления опухоли являлся уровень ПРЛ и степень его снижения в катамнезе. Для этих целей проводилось определения уровня ПРЛ на 3-5 сутки после операции, а также через 1, 3, 6 месяцев.

### **Методика оценки зрительных и глазодвигательных нарушений**

Оценка зрительных нарушений проводилась с помощью методики представленной в научной работе Б.А. Кадашева в 1992 году (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка зрительных нарушений

Тяжесть зрительных нарушений на левый глаз (острота + поле зрения)	Тяжесть зрительных нарушений на правый глаз (острота+ поле зрения)				
	Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая	Декомпенсация
Норма	норма	легкая	легкая	легкая	средняя
Легкая	легкая	легкая	легкая	средняя	средняя
Средняя	легкая	легкая	средняя	средняя	тяжелая
Тяжелая	легкая	средняя	средняя	тяжелая	тяжелая
Декомпенсация	средняя	средняя	тяжелая	тяжелая	декомпенсация

При оценке зрительных функций отдельно фиксировались следующие параметры:

-острота зрения для каждого глаза: декомпенсация - амавроз, тяжелое (0,1-светоощущение), среднее (0,5-0,11), легкое (0,9-0,51) и норма (более 0,9);

-поля зрения для каждого глаза отдельно: норма, легкое, среднее, тяжелое, декомпенсация.

В последующем производилась оценка нарушения функций для каждого глаза на основании максимального по тяжести дефекта либо остроты зрения, либо поля зрения. Например, легкое нарушение остроты и средний дефект поля – суммарная оценка – средняя степень тяжести.

Глазодвигательные функции оценивались как до, так и после операции. Функция глазодвигательных нервов оценивалась по наличию или отсутствию глазодвигательных нарушений (ограничение движения глазных яблок вверх, вниз, наружу, внутрь).

### **Методика оценки других неврологических расстройств**

Неврологический статус оценивался неврологом отделения как до, так и после операции по стандартной схеме. Оценивалось наличие очаговой и общемозговой симптоматики.

### **Оценка эндокринных нарушений**

При оценке гормональной активности опухолей помимо клинических данных, были использованы лабораторные методы исследования.

В нашем исследовании были только ПСАГ. Оценивалась симптоматика, вызванная гиперпролактинемией и гипопитуитарными нарушениями.

Оценивалось наличие сопутствующего гиперпролактинемического гипогонадизма (отсутствие или снижение либидо, эректильная дисфункция, бесплодие у мужчин; нарушение менструального цикла, лакторея, бесплодие у женщин). К гипопитуитарным нарушениям относили: вторичный гипокортицизм (уровень кортизола в 8:00 менее 138нмоль/л) с соответствующей клинической симптоматикой, вторичный гипотиреоз (снижение уровня св. Т4 в крови менее 9,0 пмоль/л) с низким или нормальным уровнем ТТГ (менее 4,0 мЕд/л).

На основании клинической картины ставился диагноз «несахарный диабет», в основном при наличии жажды, полиурии более 3 литров и нормальных показателей углеводного обмена в сочетании со снижением удельного веса мочи (ниже 1010).

## **Гистологическое исследование**

Гистологическое исследование опухолевой ткани выполнено при помощи светового микроскопа в отделении патоморфологии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (зав. отделением – д.м.н. Рыжовой М.Н.). Проводилось гистологическое исследование с антителами к ПРЛ, а также определения индекса пролиферации Ki-67.

Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла. Пролиферативная активность является независимым прогностическим фактором, определяющим исход заболевания и скорость роста опухоли. При индексе экспрессии Ki-67 >3% опухоль считается неагрессивной, а при показателе  $\geq 3\%$  - с высокой агрессией.

## **Статистический анализ данных**

Была разработана стандартизированная таблица с определенными параметрами на базе компьютерной программы Microsoft Excel, в которую включен весь исследуемый материал. В последующем, все данные этой таблицы были подвергнуты статистической обработке, которая представляла собой описательную и непараметрическую статистику. Далее, клинический материал обрабатывался с помощью программы «Matlab 2014». Statistica 10. Представленные данные в текстах и таблицах были отражены в виде Me (где Me – медиана; 25-й и 75-й перцентили) и  $M \pm \sigma$  (где M – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение). Качественные признаки сравнивались при помощи  $\chi^2$  и критерия Манна-Уитни для количественных данных. При малых количественных данных использовании критерий Фишера. При сравнении групп, связанных по количественным признакам, использовался критерий Вилконсона (W). Также использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена при определении наличия силы связи между различными факторами. А также логистический регрессионный анализ. Статистическими значимыми считались данные при  $p < 0,05$ .



## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Общая характеристика исследованной группы пациентов

Терапию каберголином ранее получал 101 (77%) из 132 оперированных пациентов, 31 (23%) пациент оперирован без предварительного лечения.

Из 31 пациента, которые были оперированы без предварительного лечения, у 4 - спонтанно развилась назальная ликворея в связи с разрушением опухолью дна турецкого седла, у 5 - произошло кровоизлияние в опухоль. От лечения каберголином в качестве первого метода отказались 22 пациента.

Из 101 пациента, которые получали предварительно терапию каберголином, у 17 пациентов была ликворея на фоне терапии каберголином, у 11 - возникло кровоизлияние в опухоль. Из оставшихся 73 пациентов, только 3 были чувствительные к терапии каберголином, 23 - частично и 47 - полностью резистентные к каберголину, но, тем не менее, они предпочли хирургическое лечение длительному консервативному лечению.

По чувствительности к терапии каберголину пациенты разделились на 2 группы: резистентные к терапии каберголином – 79 (60%) пациентов и чувствительные к терапии каберголином - 53 (40%) (Рисунок 15).

Причем у тех пациентов, которые изначально отказались от терапии каберголином (22 человек), чувствительность или резистентность опухоли к терапии каберголином была определена после операции.

Из 53 пациентов с чувствительными к терапии каберголином ПСАГ, 24 (45%) были оперированы до терапии каберголином; 16 из них изначально отказались от терапии, а 8 были оперированы по причине развития осложнений (в 4 случаях кровоизлияние в опухоль, в 4-х развитие назальной ликвореи).



Рисунок 15 – Схема распределения пациентов по чувствительности к каберголину

Двадцать девять (55%) из 53 пациентов были оперированы после начала терапии каберголином. Трое из 29 отказались от дальнейшей терапии и предпочли хирургическое лечение, а 26 пациентов оперированы по причине развития осложнений на фоне терапии каберголином (в 10 случаях развилось кровоизлияние в опухоль, а в 16 случаях развилась назальная ликворея).

Из 79 пациентов резистентных к терапии каберголином: 72 были оперированы после лечения каберголином, трое из них с осложнением (1 с кровоизлиянием и 2 с ликвореей); 7 пациентов оперированы до начала лечения (1 с кровоизлиянием, 6 отказались от консервативного лечения).

### 3.2 Результаты хирургического лечения пролактином

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы в зависимости от целей и причин хирургического вмешательства:

1) Группа пациентов, оперированных с целью уменьшения объема опухоли или ее тотального удаления (91 пациент).

2) Группа пациентов, оперированных по причине развития осложнений до начала терапии каберголином или на фоне лечения каберголином (с

кровоизлиянием 16 и назальной ликвореей 22) – всего 38 пациентов.

3) Карциномы (3 пациентов).

### **Результаты хирургического лечения пациентов, оперированных с целью уменьшение объема опухоли или ее тотального удаления**

В данной группе медиана длительности приема каберголина до операции составила 21 месяц (от 1 до 180 месяцев). Медиана возраста пациентов составил 34 года (от 16 до 68 лет). Медиана уровня ПРЛ до начала лечения составила 12000 мЕд/л (2049-1317000).

Под «резистентностью к АгД» понимают отсутствие нормализации уровня ПРЛ крови на фоне приема высоких переносимых доз каберголина (до 3,5мг в неделю), и отсутствие уменьшения опухоли более 50% от исходного размера. Резистентность также разделяется на полную и частичную. При полной резистентности нет снижения уровня ПРЛ крови и нет уменьшения опухоли более чем на 50% от исходного размера. При частичной резистентности нет уменьшения опухоли, но есть снижение уровня ПРЛ крови, или есть уменьшение опухоли, но нет снижения ПРЛ до референтных цифр. В таблице 2 представлено распределение пациентов по степени резистентности и топографо-анатомическому варианту роста ПСАГ, частично резистентные вне зависимости от их ответа на терапию каберголином были объединены в одну группу.

Таблица 2 – Распределение опухолей по степени резистентности каберголину и топографо-анатомическому варианту опухолей

	Эндо	ЭС	ЭИ	ЭСЛ	ЭИЛ	ЭЛ	общее число
Частично резистентные	2 (8%)	9 (36%)	1 (4%)	9 (36%)	2 (8%)	2 (8%)	25 (100%)
Полностью резистентные	16 (34%)	12 (26%)	2 (4%)	15 (32%)	2 (4%)	-	47 (100%)
Чувствительные	8 (42%)	6 (32%)	1 (5%)	4 (21%)	-	-	19 (100%)

Полностью резистентные к терапии опухоли встречались в 2 раза чаще, чем частично резистентные. Опухоли эндоселлярной локализации встречались в группе чувствительных (42%) и полностью резистентных к терапии каберголином (34%), чем в группе частично резистентных (8%).

У 26 пациентов опухоль имела эндоселлярное расположение (19 микроаденом, 6 аденом небольших размеров и 1 опухоль средних размеров), у 27 - эндо-супраселлярное (5 небольшого, 13 средних размеров и 9 больших аденом), у 4 - эндо-инфраселлярное (1 микроаденома и 3 небольшая опухоль), у 28 - эндо-супра-латероселлярное (2 небольшие, 8 средние, 13 большие, 5 гигантских размеров), у 4 - эндо-инфра-латероселлярное (1 микроаденома, 2 небольших и 1 большая) и еще 2 – эндо-латероселлярное (1 микроаденома и 1 небольшая).

Опухоли больших и гигантских размеров чаще имели распространение в КС (68%), тогда как микро, небольшие и средние имели распространение в КС лишь 24% ( $p = 0,00012$ ) (Рисунок 16).

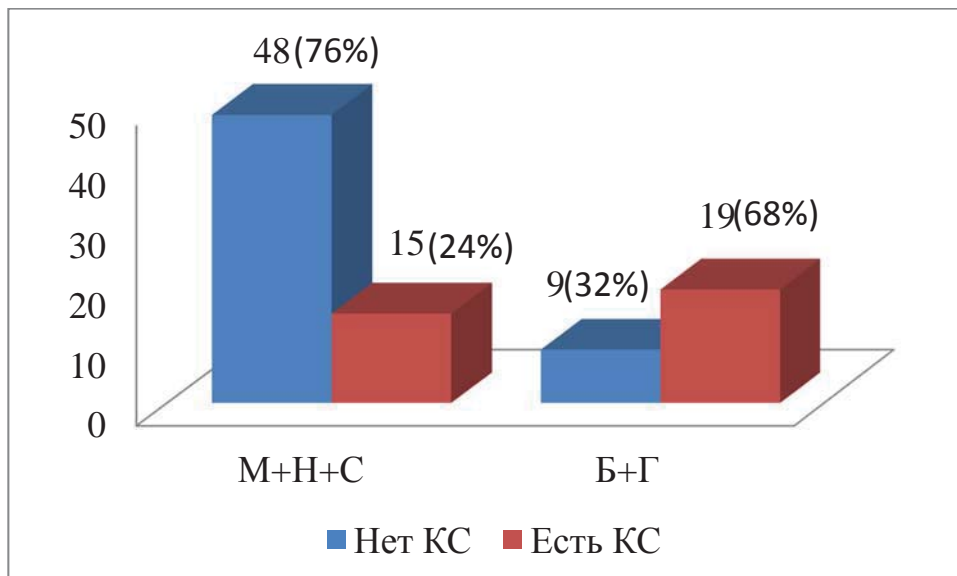


Рисунок 16 – Распределение пациентов в соответствии с размером и топографо-анатомическим вариантом роста опухоли

Наличие латероселлярного и супраселлярного роста опухоли снижает вероятность тотального удаления опухоли. Поэтому результаты хирургического лечения изучались в зависимости от того имелось ли распространение аденом гипофиза в КС или супраселлярное пространство.

### **Результаты хирургического лечения в группе пациентов, опухоли которых не распространялись в кавернозный синус**

В эту группу вошли 57(63%) пациентов, у которых опухоль не распространялась в КС. Это были опухоли с эндоселлярным, эндосупраселлярным и эндо-инфраселлярным вариантом роста. Основные характеристики пациентов данной группы представлены в таблице 3.

Группа пациентов, с опухолями без супраселлярного распространения (эндоселлярные и эндо-инфраселлярные) состояла из 30 пациентов (22 женщины и 8 мужчин). В 21 случаях опухоль была полностью резистентна к терапии каберголином, а в 9 случаях чувствительная.

Медиана возраста пациентов составила 34 года (от 18 до 48лет).

По размерам опухоли распределились следующим образом: микроаденом было 20, небольших аденом гипофиза – 9 и средних – 1.

Двадцать три (77%) пациента из 30 получали терапию каберголином до операции.

Медиана уровня ПРЛ до начала терапии составляла 12000 мЕд/л (2049-29000). Начальная доза каберголина варьировала от 0,25мг до 3,5мг в неделю. Медиана уровня ПРЛ крови перед операцией составил 5400 мЕд/л (13-88213).

Эндокринные нарушения: у всех пациентов отмечался гипогонадизм, у 6 – вторичный гипотиреоз.

Неврологические нарушения: ни у одного пациента не отмечалось ни зрительных, ни глазодвигательных нарушений. У 23 пациентов наблюдалась краниалгия.

Всем больным проведена стандартная операция - эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление опухоли. Радикальность удаления оценивалось на основании мнения хирурга и по уровню ПРЛ крови после операции. В 22 случаях опухоль была мягкая гомогенная, в трех случаях кистозная и в 5 случаях плотная. Неврологические нарушения после операции: у всех регрессировали симптомы краниалгии.

Таблица 3 – Характеристика пациентов с опухолями без врастания в КС (до и после операции)

	Эндо- и эндоинфраселлярные	Эндосупраселлярные
Кол-во пациентов	30	27
Микро (N кол-во пациентов)	20	0
ПРЛ до лечения (медиана) мЕд/л	12000(2049-29000)	12000(2800-88000)
Доза каберголина (мг)	0,25-3,5	0,25-3,5
ПРЛ до операции (медиана) мЕд/л	5400(13-23000)	5300 (13-88213)
Гипогонадизм до операции (N кол-во пациентов)	30	27
Гипотиреоз до операции (N кол-во пациентов)	6	5
Гипопитуитаризм до операции (N кол-во пациентов)	30	26
Гипокортицизм до операции	4	4
Несахарный диабет до операции	0	0
Зрительные нарушения до операции	0	18
Глазодвигательные нарушения до операции	0	1
Краниалгия до операции (N кол-во пациентов)	23	27
Тотальное удаление (N кол-во пациентов)	26	21
Субтотальное удаление (N кол-во пациентов)	4	6
Нормализация ПРЛ после операции (N кол-во пациентов)	26	21
ПРЛ после операции (медиана) мЕд/л	721(10-11240)	807 (10-2947)
Гипогонадизм после операции (N кол-во пациентов)	30	27
Гипотиреоз после операции (N кол-во пациентов)	6	12
Гипокортицизм после операции (N кол-во пациентов)	30	27
Несахарный диабет после операции (транзиторный) (N кол-во пациентов)	2	5
Восстановление зрения	0	3
Улучшение зрения	0	6
Ухудшение зрения	0	2
Глазодвигательные нарушения после операции	0	0
Краниалгия после операции	0	0
Катамнез (медиана)	18 месяцев	17 месяцев
Катамнез (кол-во пациентов)	20	18
Отмена каберголина (по катамнезу)	16	8

В раннем послеоперационном периоде у 2 пациентов отмечался транзиторный несахарный диабет. Других осложнений не было.

У 26 (87%) из 30 пациентов отмечалась нормализация уровня ПРЛ, а у 4 (13%) из 31 - наблюдалось снижение уровня ПРЛ после операции.

Медиана уровня ПРЛ крови после операции составила 721 мЕд/л (10-11240). ПРЛ достоверно снизился после операции ( $p < 0,05$ ).

Статистически достоверной зависимости частоты нормализации ПРЛ после операции от размеров опухоли обнаружено не было ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 17).

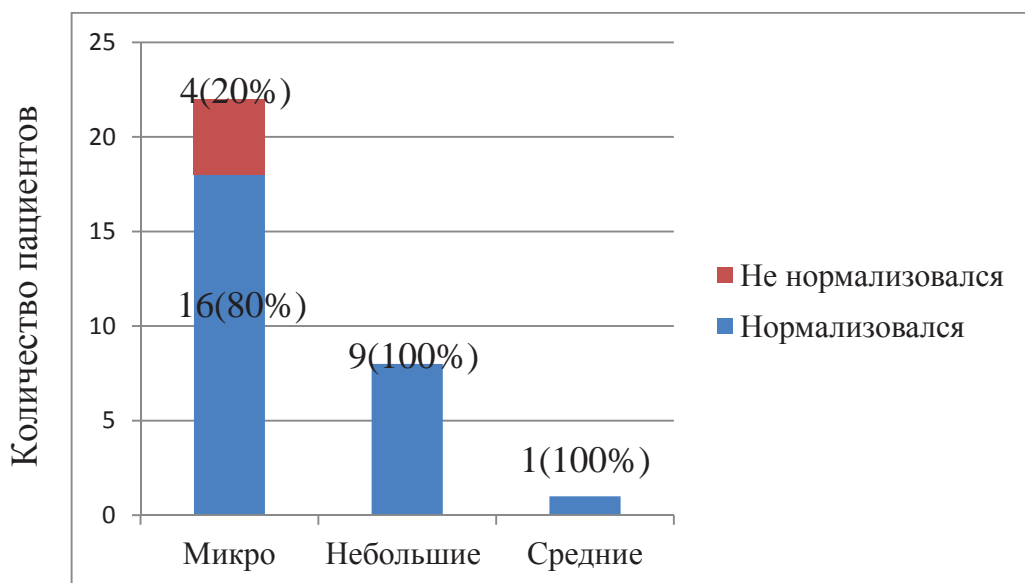


Рисунок 17 – Зависимость размеров опухоли на нормализацию ПРЛ после операции

Также не было обнаружено статистически достоверного влияния возраста пациента на вероятность достижения нормализации уровня ПРЛ ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 18).

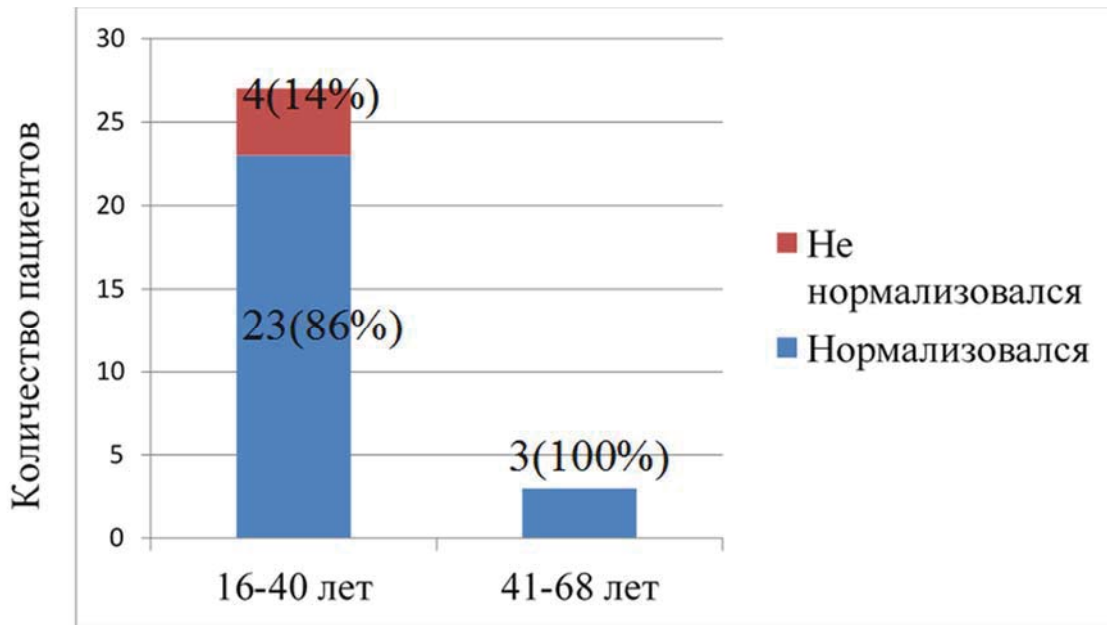


Рисунок 18 – Число пациентов в возрастных группах до 40 лет и после 41 года с нормализацией и сохраняющейся гиперпролактинемией после операции

Проведена оценка зависимости уровня ПРЛ от пола пациентов. Достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 19).

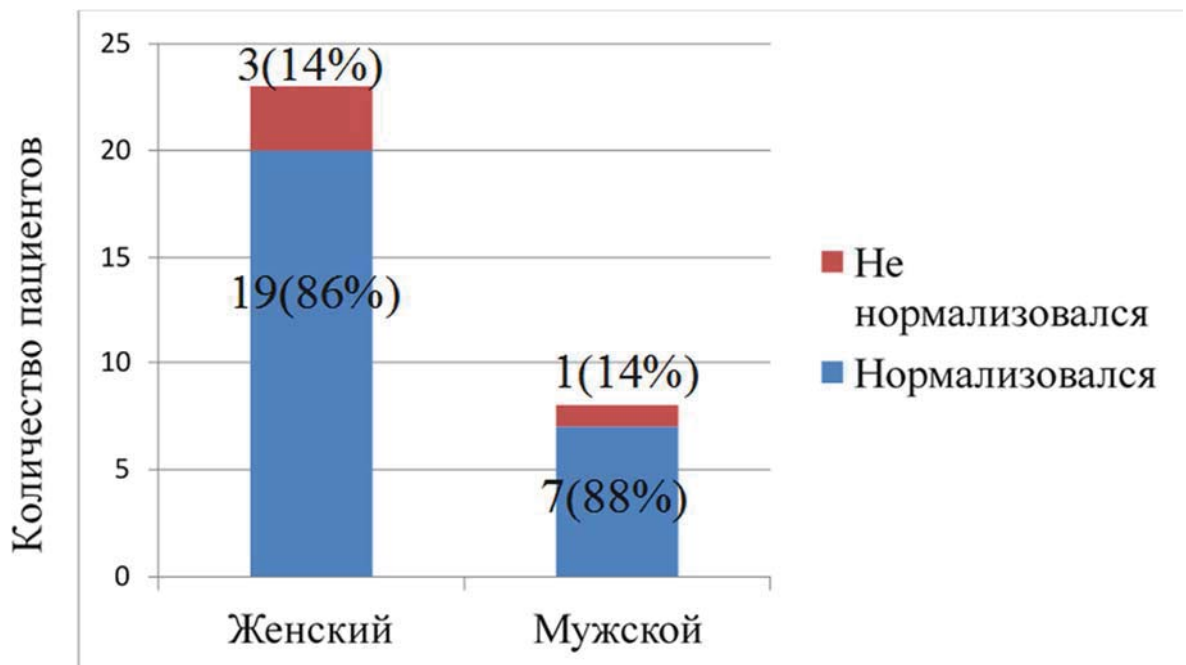


Рисунок 19 – Динамика изменения ПРЛ после операции в зависимости от пола пациентов



Из 30 пациентов только у 23 был прослежен катамнез сроком от 3 до 54 месяцев (медиана – 18 месяцев).

Из 20 пациентов с нормализацией ПРЛ крови после операции, у которых был известен катамнез, 16 (80%) не получали каберголин после операции, уровень ПРЛ крови у них сохранялся в норме, контрольное МР исследование не выявило рецидива опухоли.

У 4 пациентов был отмечен рецидив гиперпролактинемии, в связи с чем была начата терапия каберголином, у 2 пациентов сохранялись умеренно высокие цифры ПРЛ крови ( $\approx 1500$  мЕд/л) на фоне начатого лечения каберголином до 3,5 мг. У двух пациентов нормализовался уровень ПРЛ на фоне дозы каберголина (0,5-1 мг в неделю).

Из 6 пациентов, у которых отсутствовал катамнез, у всех из них после проведенной операции отмечалась нормализация уровня ПРЛ.

Из троих пациентов, у которых после операции не отмечалась нормализация ПРЛ крови, двое продолжили лечение каберголином, с положительным эффектом, третий пациент после короткого периода лечения каберголином, полностью ушел от терапии (Рисунок 20).

Эндокринные нарушения после операции: у всех 23 пациентов, у которых был прослежен катамнез, симптомы гипопитуитаризма регрессировали.

Таким образом, в 26/30(87%) случаях после операции отмечена нормализация уровня ПРЛ крови и у 16/20(80%) случаях в отдаленном после операции периоде была отменена терапия каберголином и прослеживалась нормализация уровня ПРЛ крови.

Не было найдено значимой зависимости нормализации уровня ПРЛ крови от дооперационной резистентности или чувствительности опухоли к терапии каберголином ( $p=0,171$ ).

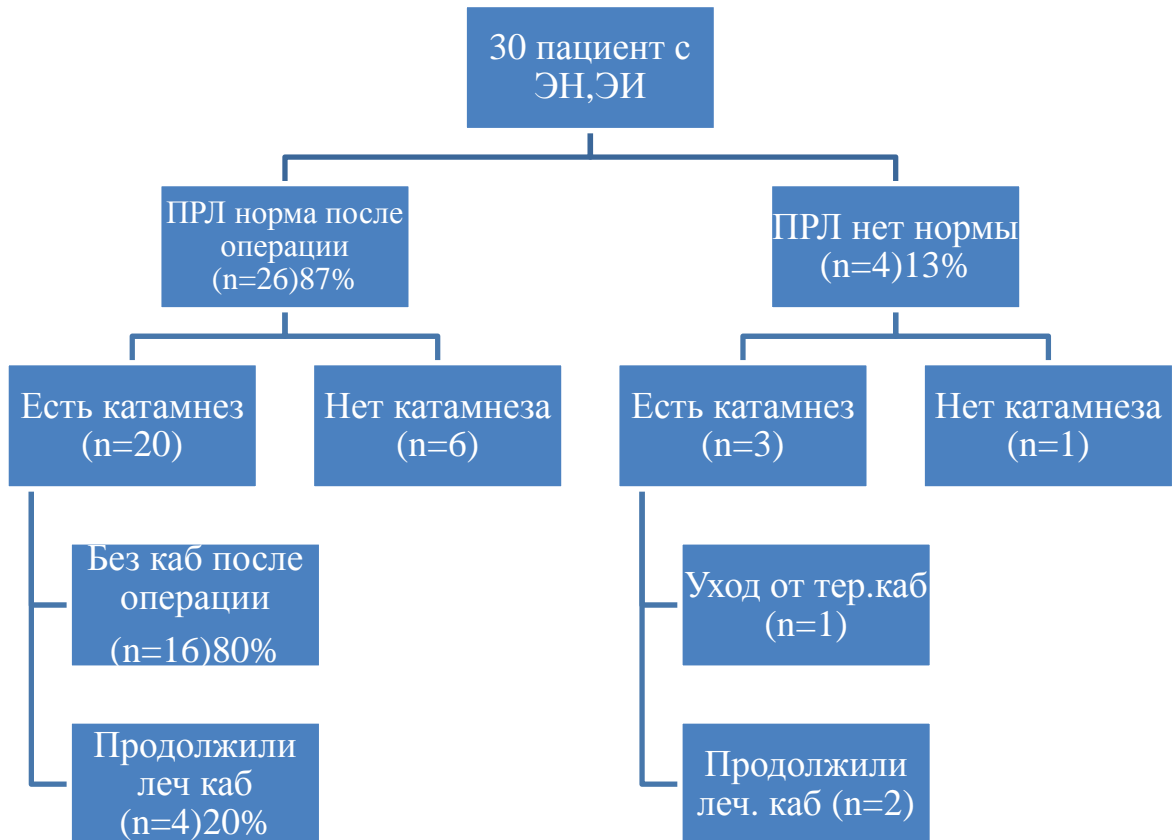


Рисунок 20 – Катамнез пациентов после хирургического лечения эндоселлярных и эндо-инфраселлярных пролактином

### 3.3. Клинические наблюдения

#### Клиническое наблюдение 1.

Пациентка М.26 лет. В течение двух лет дисменорея, вторичное бесплодие. При лабораторном исследовании гормонов крови выявлены высокие показатели ПРЛ крови (5000мЕд/л). По данным МРТ исследования обнаружена эндоселлярная ПСАГ (Рисунок 21).

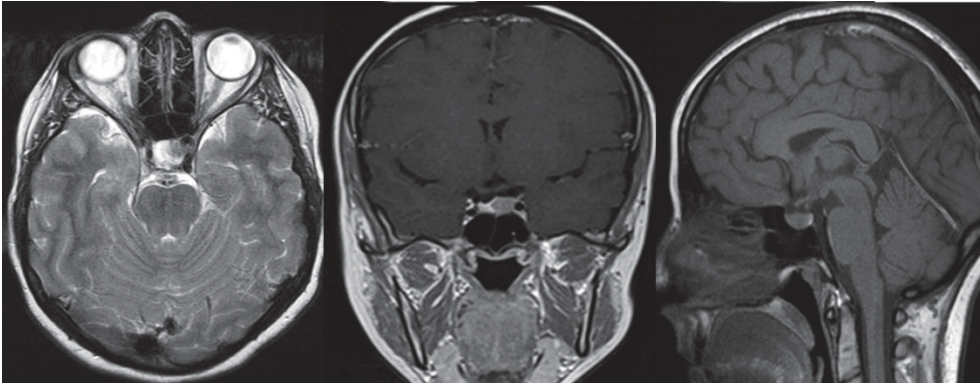


Рисунок 21 – МРТ исследование до операции. В режиме T1 и T2 взвешенных изображениях визуализируется эндоселлярная опухоль

На фоне терапии каберголином в максимальной дозе, сохранялась гиперпролактинемия 2000-3000 мЕд/л и отсутствие уменьшения опухоли по данным МРТ в течение 6 месяцев приема). Была оперирована в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко – эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной опухоли гипофиза. После операции нормализация уровня ПРЛ (236 мЕд/л). В катамнезе (через более 3 лет) сохраняются нормальные цифры ПРЛ крови на фоне отмены каберголина. Контрольное МРТ исследование через 2 года после операции – рецидива опухоли нет (Рисунок 22).

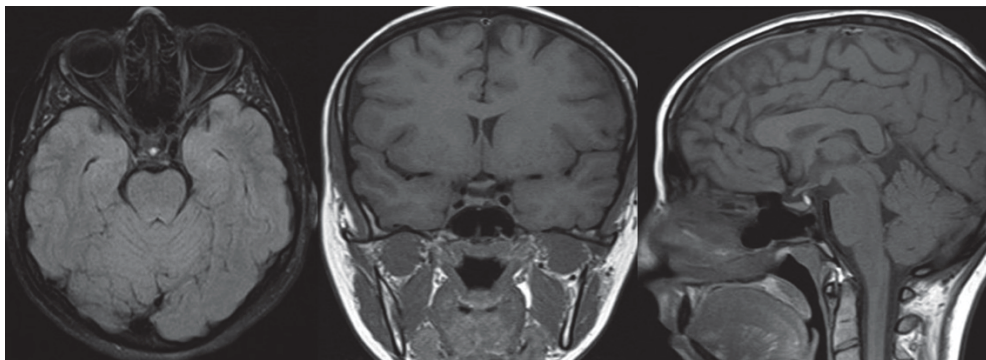


Рисунок 22 – МРТ исследование головного мозга через 2 года после операции. Данных за рецидив аденомы гипофиза нет

Через 1 год после операции наступила беременность, окончившаяся срочными родами и рождением здорового ребенка.

Таким образом, вероятность нормализации уровня ПРЛ крови в группе эндоселлярных и эндо-инфраселлярных аденом гипофиза не зависит от пола, возраста, размера опухоли. Пациенты с эндоселлярным и эндо-инфраселлярным ростом опухоли имеют такие же шансы на выздоровление, как и при медикаментозной терапии, и, более того, после операции возможна полная отмена терапии каберголином.

Возможности современной эндоскопической хирургии позволяют тотально удалять опухоли без возникновения необратимых послеоперационных осложнений и являются достойной альтернативой медикаментозной терапии каберголином.

В группу с эндо-супраселлярными ПСАГ включено 27 пациентов (11 мужчин и 16 женщин). Лечение каберголином до операции получали 22 пациента. Двадцать один имел резистентные к терапии аденомы гипофиза: 10 – частично и 11 – полностью. Шесть пациентов были чувствительными к терапии каберголином опухолями.

Большая часть опухолей эндо-супраселлярной локализации была средних размеров – 13 (48%) наблюдений, небольших – 5 (19%), больших – 9 (33%) (Рисунок 23).

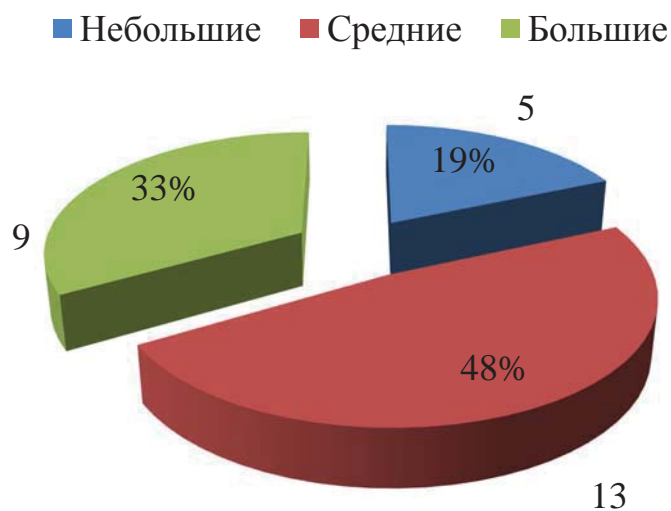


Рисунок 23 – Распределение эндо-супраселлярных пролактином по размеру

Средний период лечения каберголином составил 20 месяцев (от 1 месяца до 120 месяцев). Медиана уровня ПРЛ до начала лечения составил 12000 мЕд/л (2800-

88000). Медиана уровня ПРЛ перед началом хирургического лечения составил 5300 мЕд/л (13-88213).

Эндокринные нарушения: у всех пациентов наблюдался гипогонадизм, у 4 пациентов гипокортицизм, у 5 – вторичный гипотиреоз.

Зрительные нарушения в виде хиазмального синдрома наблюдались у 18 пациентов (1- декомпенсация, 6- легкие нарушения, 10- средней степени, 1- тяжелой степени). Глазодвигательные нарушения были отмечены у одного пациента. У всех пациентов присутствовал симптом краниалгии.

Всем пациентам была проведена стандартная операция - эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление опухоли. В 21 из 27 наблюдений отмечалась нормализация уровня ПРЛ после операции (Рисунок 24).

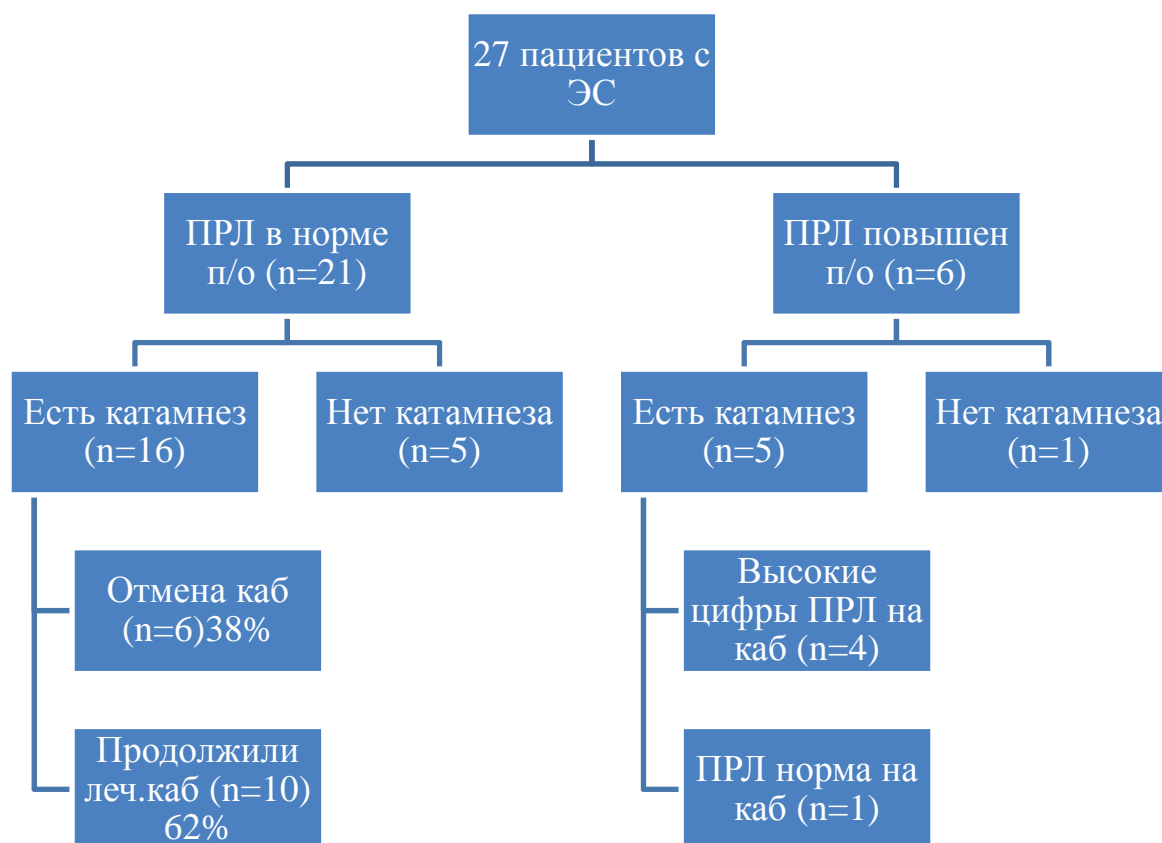


Рисунок 24 – Результаты хирургического лечения эндо-супраселлярных пролактином в отдаленном после операции периоде (1-3 года)

В 21 случаях было достигнуто тотальное удаление опухоли, в 6 – субтотальное. В 8 случаях опухоль была кистозная, в 5 - плотная, во всех остальных (14) - мягкая гомогенная. У 21 пациента после операции отмечалась нормализация ПРЛ крови, у 6 – снижение уровня ПРЛ после операции. Медиана уровня ПРЛ после операции составил 807 мЕд/л (10-2947).

При анализе с использованием теста Манна-Уитни выявлено достоверное различие уровня ПРЛ крови до и после операции в группе пациентов с эндосупраселлярным ростом опухоли. Отмечено достоверно значимое снижение уровня ПРЛ после операции ( $p = 0,0005$ ).

При исследовании с использованием теста Фишера не выявлено зависимость нормализации ПРЛ от размеров опухоли ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 25).

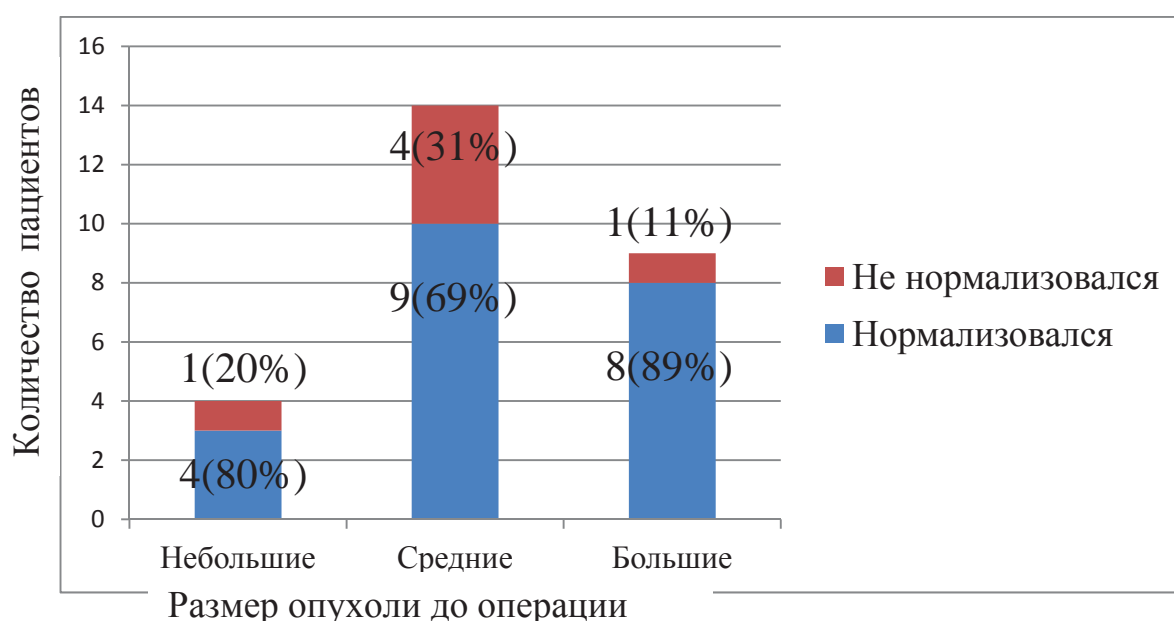


Рисунок 25 – Динамика изменения ПРЛ после операции в зависимости от размера опухоли до операции

Зависимости нормализации уровня ПРЛ в послеоперационном периоде от возраста пациентов выявлено не было ( $p=1$ ) (Рисунок 26).

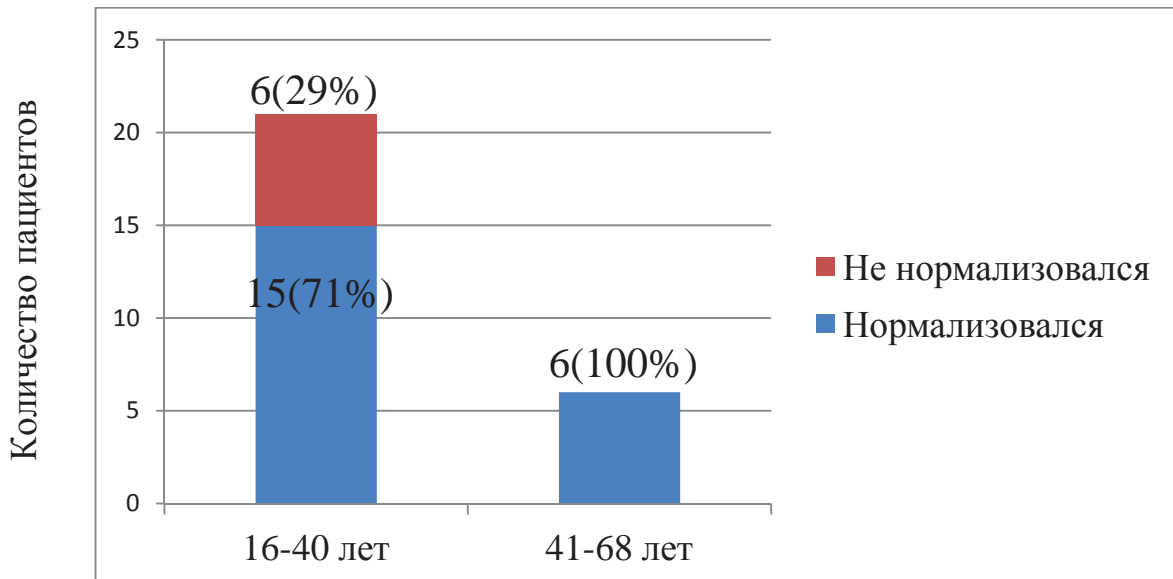


Рисунок 26 – Динамика изменения ПРЛ крови после операции в зависимости от возраста с эндо-супраселлярными опухолями

Также не обнаружено влияния пола пациента на нормализацию уровня ПРЛ крови ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 27).

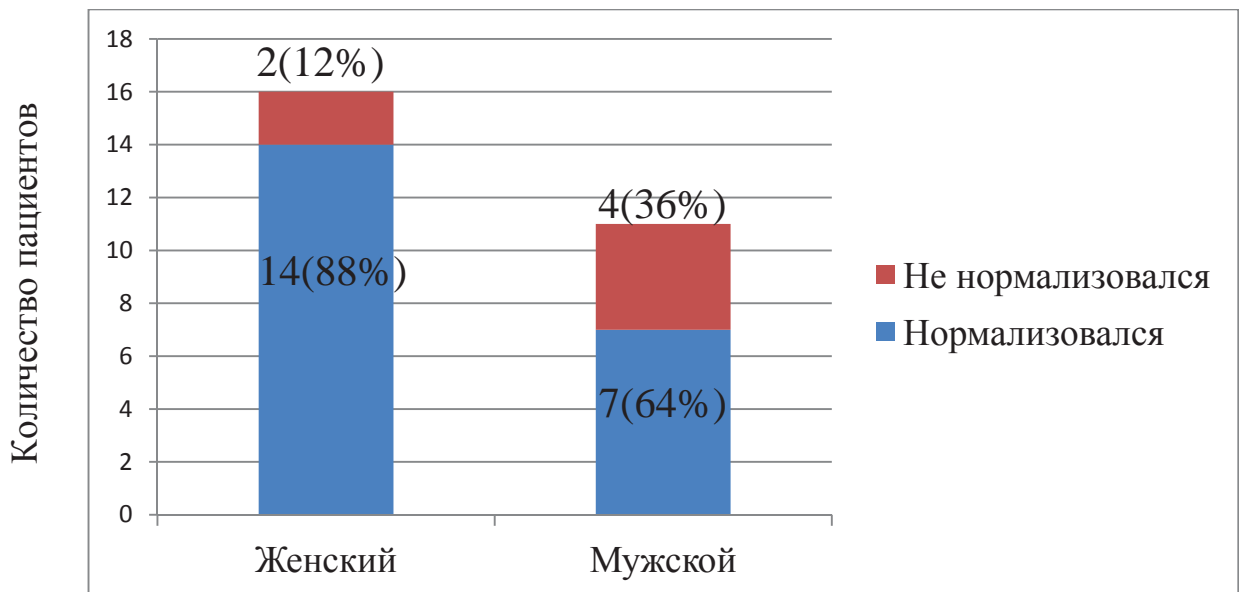


Рисунок 27 – Динамика изменения ПРЛ после операции в зависимости от пола пациентов в группе с эндо-супраселлярными опухолями

Катамнез был прослежен у 21 пациента от 4 до 80 месяцев (медиана – 17 месяцев).

В 6 случаях в связи с нормализацией уровня ПРЛ после операции терапия

каберголином была отменена. В 15 случаях была начата или возобновлена терапия каберголином в связи с отсутствием нормализации уровня ПРЛ крови (5) или рецидивом гиперпролактинемии (10) в дозировке от 0,5-1мг в неделю, на фоне которой ПРЛ крови нормализовался. У 3 из 5 пациентов с отсутствием нормализации ПРЛ после операции в катамнезе: у 2-, несмотря на операцию и терапию каберголином, ПРЛ крови оставался высоким ( $\approx 1500-2000$  мЕд/л); у третьей - после двух операций и облучения на фоне проводимой терапии каберголином ПРЛ был в пределах 800 мЕд/л.

Эндокринные нарушения после операции были в виде: транзиторного несахарного диабета - у 5 пациентов, гипопитуитаризма в раннем послеоперационном периоде - у 23. Развитие несахарного диабета после операции возникает вследствие интраоперационной тракции гипофиза. Гипопитуитаризм в катамнезе регрессировал.

Неврологические нарушения после операции: регресс краниалгии был отмечен во всех случаях.

В 3 случаях после операции зрение восстановилось, в 5 - не изменилось, а в 2 - хиазмальный синдром naros, но в катамнезе отмечалось восстановление зрения.

Нормализация уровня ПРЛ крови после операции отмечалась в 21 (77%) из 27 наблюдений. Катамнез был прослежен у 16 из них, при этом в 6 (38%) из 16 наблюдений удалось отказаться от терапии каберголином.

Приведем один из примеров тотального удаления эндо-супраселлярной опухоли гипофиза.

#### Клиническое наблюдение 2.

Пациентка Б. 63 года. Поводом для обследования послужили жалобы на головные боли, а также зрительные нарушения (хиазмальный синдром). По данным МРТ исследования головного мозга выявлена эндо-супраселлярная частично-кистозная опухоль гипофиза (Рисунок 28).

При исследовании гормонов крови отмечается повышение ПРЛ крови до 45886 мЕд/л (59-619 мЕд/л). От предложенного медикаментозного лечения



отказалась. Проведена операция – эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. После операции ПРЛ нормализовался (452мЕд/л). В катamnезе через 2 года после операции уровень ПРЛ крови сохраняется в норме (277мЕд/л). По данным МРТ нет признаков рецидива опухоли (Рисунок 29).

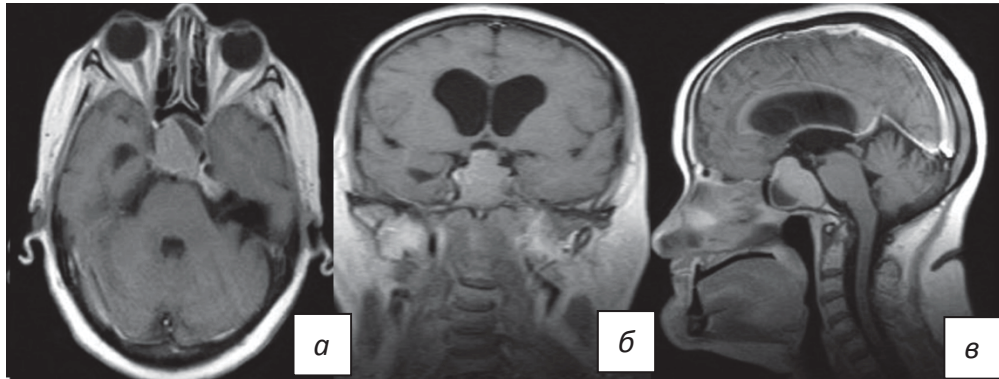


Рисунок 28 – МРТ головного мозга в аксиальной (а), фронтальной (б), сагиттальной (в) проекциях. В режиме T1 взвешенных изображениях с контрастным усилением визуализируется эндо-супраселлярная частично кистозная аденома гипофиза

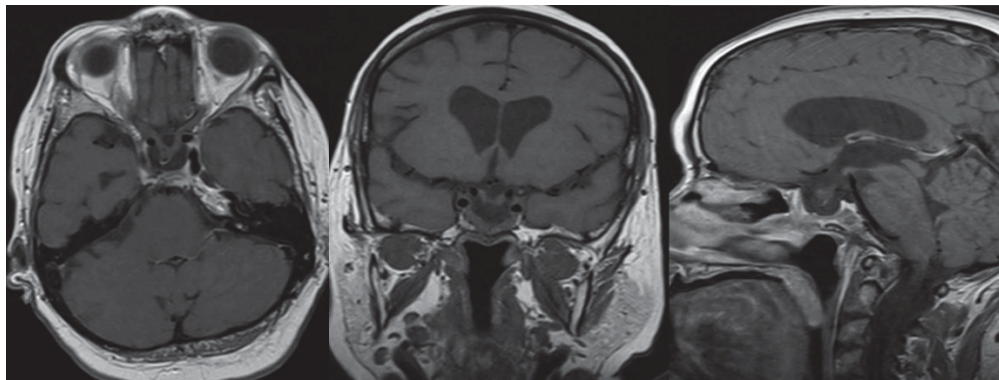


Рисунок 29 – МРТ головного мозга через 2 года после операции: данных за рецидив опухоли нет

Таким образом, удаление опухолей с эндо-супраселлярным вариантом роста также является эффективным методом лечения ПСАГ. Хирургическое лечение эндо-супраселлярных пролактином является альтернативой медикаментозной терапии.

## Результаты хирургического лечения пациентов с пролактиномами с вращением в кавернозный синус

Группа пациентов, опухоль которых вращалась в КС, состояла из 34 пациентов (16 мужчин и 18 женщин), у 18 из них опухоль была - полностью резистентная к терапии каберголином, у 15 из них - частично резистентная, у 1 - чувствительна. Наибольшее количество опухолей средних, больших и гигантских размеров было с эндо-супра-латероселлярным вариантом роста (Рисунок 30).

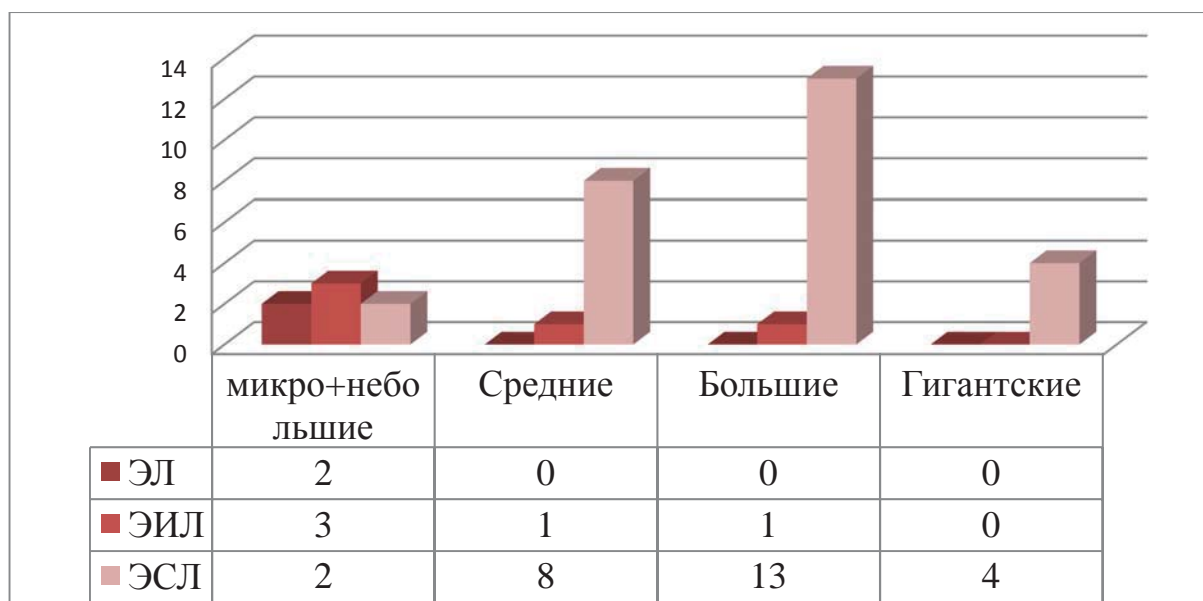


Рисунок 30 – Распределение по размеру и топографо-анатомическому варианту роста

До операции получали терапию каберголином 26 (76%) пациентов. Средняя продолжительность терапии до операции в этой группе пациентов составила 29 месяцев (от 3 до 84). Медиана уровня ПРЛ до начала терапии каберголином составила 12000 (2500-1317000 мЕд/л). Медиана уровня ПРЛ перед началом хирургического лечения – 5300 мЕд/л (10-534000).

Эндокринные нарушения до операции наблюдались в виде: гипогонадизма - у всех 34 пациентов, гипокортицизм - у 10, вторичный гипотиреоз (регрессировал в катанезе) - у 14 пациентов.

Неврологический статус до операции: у 31 пациента отмечалась краниалгия, у 20 – хиазмальный синдром (4 – легкой степени, 11 – средней степени, 3 – тяжелой степени, 2 – декомпенсация) и у 8 - глазодвигательные нарушения (Таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика пациентов опухолями с вращением в КС

Локализация	Эндо-супра-латеро-, эндо-латеро- и эндо-инфра-латероселлярные
Кол-во	34
Микро (N кол-во пациентов)	2
Небольшие (N кол-во пациентов)	5
Средние (N кол-во пациентов)	9
Большие (N кол-во пациентов)	14
Гигантские (N кол-во пациентов)	4
ПРЛ до лечения (медиана) мЕд/л	12000(2500-1317000)
Доза каберголина (мг)	0,25-3,5
ПРЛ до операции (медиана) мЕд/л	5300(10-534000)
Гипогонадизм до операции (N кол-во пациентов)	34
Гипотиреоз до операции (N кол-во пациентов)	14
Гипопитуитаризм до операции (N кол-во пациентов)	14
Гипокортицизм до операции (N кол-во пациентов)	10
Несахарный диабет до операции (N кол-во пациентов)	0
Зрит нар до операции (N кол-во пациентов)	20
Глазодвигательные нарушения до операции (N кол-во пациентов)	8
Краниалгия до операции (N кол-во пациентов)	31
Тотальное удаление (N кол-во пациентов)	10
Субтотальное удаление (N кол-во пациентов)	24
Есть анализ ПРЛ после операции (N кол-во пациентов)	27
ПРЛ после операции (медиана) мЕд/л	697(8-203000)
Гипогонадизм после операции (N кол-во пациентов)	34
Гипотиреоз после операции (N кол-во пациентов)	30
Гипокортицизм после операции (N кол-во пациентов)	30
Несахарный диабет после операции (транзиторный)	1
Восстановление зрения (N кол-во пациентов)	1
Улучшение зрения (N кол-во пациентов)	6
Ухудшение зрения (N кол-во пациентов)	2
Глазодвигательные нарушения после операции	4
Краниалгия после операции (N кол-во пациентов)	3
Катамнез (медиана)	18 месяцев
Катамнез (кол-во пациентов)	27
Отмена каберголина (по катамнезу)	4

Прооперированы стандартным эндоскопическим эндоназальным трансфеноидальным доступом 32 из 34 пациентов. Транскраниально прооперирован 1 пациент, так как опухоль имела сложную структуру и распространялась в область межжировой цистерны. Еще один пациент оперирован как транскраниальным, так и трансназальным доступом.

В 20 наблюдениях опухоль была мягкая, в 7 - плотная, в 6 - частично кистозная и в 1 – гетерогенная. В 9 наблюдениях имелись вторичные узлы.

В 10 случаях удаление опухоли было расценено как тотальное, в оставшихся 24 – субтотальное или частичное удаление опухоли. У 10 (34%) из 34 пациентов после операции наблюдалась нормализация ПРЛ (Рисунок 31).

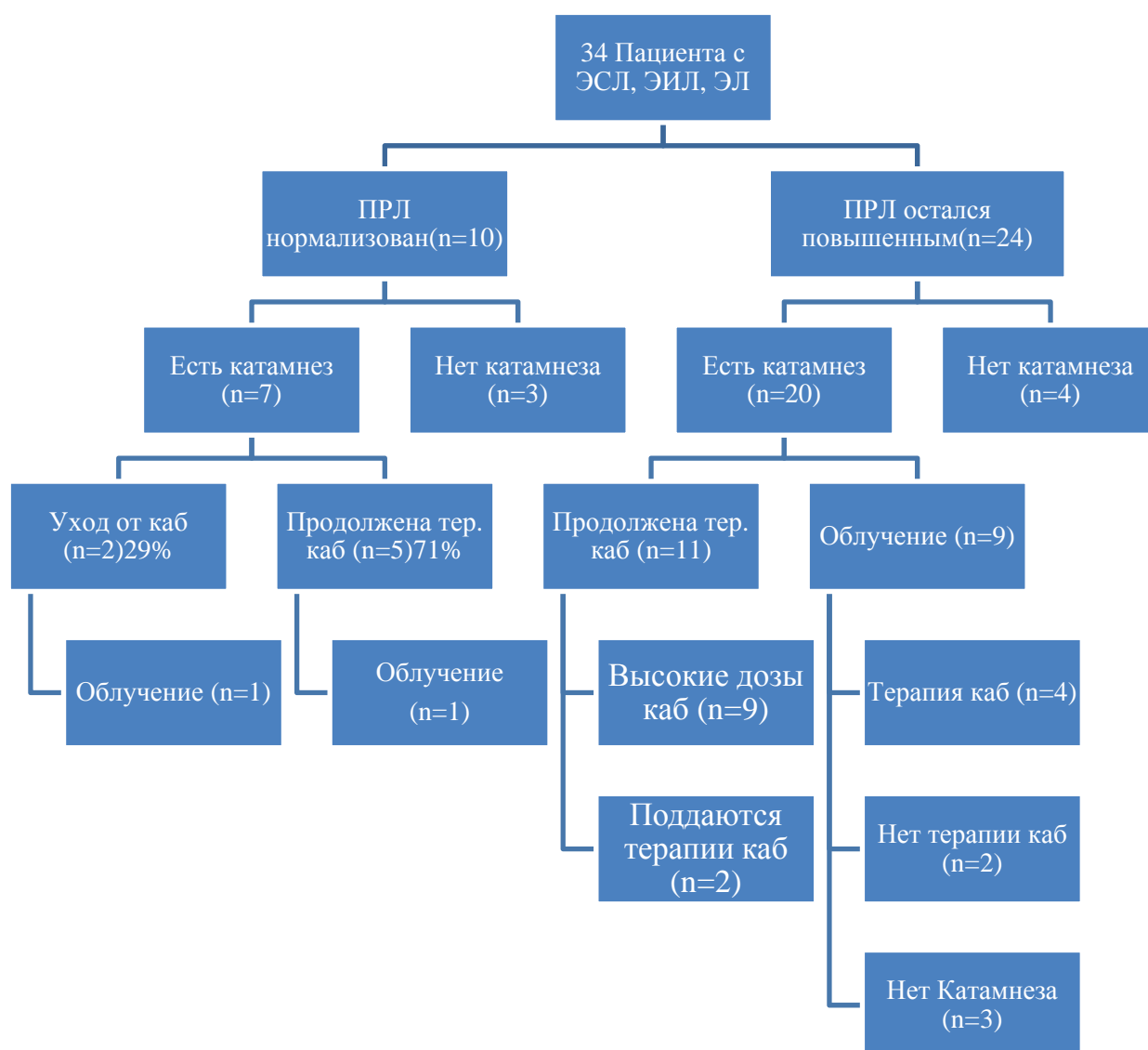


Рисунок 31 – Результаты хирургического лечения эндо-латеро-, эндо-инфра-латеро- и эндо-супра-латероселлярных пролактином

Неврологические нарушения после операции: в 6 (30%) случаях отмечалось улучшение зрения, в 7 (35%) - без отрицательной динамики после операции и в 2 (10%) - ухудшение зрения. У двух пациентов декомпенсация на дооперационном уровне. У четырех пациентов из 8 с глазодвигательными нарушениями отмечался регресс симптоматики. Ни у одного не было отмечено нарастание или появление глазодвигательных нарушений после операции. Регресс краниалгии отмечался во всех случаях. У одного пациента в послеоперационном периоде развился вазоспазм, который на фоне медикаментозной терапии разрешился без последствий и неврологического дефицита.

Медиана уровня ПРЛ после операции составила 697 мЕд/л (8-203000).

Катамнез прослежен у 27(79,4%) пациентов (от 4 до 144 месяцев; медиана – 26,5 месяцев). Двое пациентов (29%) из 7, у которых отмечалась нормализация ПРЛ после операции не получали терапию каберголином: один пациент после операции, в связи с высоким ИМ  $Ki-67=10\%$ , был направлен на облучение, после лучевой терапии ПРЛ нормализовался; у второго пациента после операции в динамике был однократный подъем ПРЛ (1115мЕд/л), далее самостоятельное, без терапии каберголином, снижение ПРЛ.

Большинство (25 из 27 пациентов с прослеженным катамнезом) получали терапию каберголином в дозировке от 1мг до 3,5мг. Десять из них прошли лучевую терапию, один пациент был облучен дважды. Четверым после лучевой была назначена терапия каберголином с положительным эффектом. В трех случаях отсутствовал катамнез после облучения. Еще у трех пациентов терапия каберголином была отменена после проведенной лучевой терапии в связи с нормализацией уровня ПРЛ крови.

У 9 из 20 пациентов, у которых не было нормализации ПРЛ после операции с известным катамнезом, была продолжена терапия каберголином в высоких дозах (до 3,5мг в неделю), на фоне которого сохранялись высокие цифры ПРЛ крови (1500-3000мЕд/л). У двух пациентов с известным катамнезом, отмечалась положительная динамика на фоне терапии каберголином в виде снижения уровня ПРЛ крови.

Эндокринные нарушения после операции: у 34 пациентов в раннем послеоперационном периоде сохранялся гипогонадизм, у 30 пациентов вторичный гипотиреоз и гипокортицизм, который регрессировал в катамнезе у всех пациентов. В одном случае отмечался транзиторный несахарный диабет.

В одном случае отмечено развитие назальной ликвореи, что потребовало проведения пластики дефекта основания черепа. Менингита среди осложнений ни в одном случае не было зафиксировано.

Связь между нормализацией ПРЛ после операции с полом и возрастом пациента выявлена не была ( $p > 0,1$ ).

Статистически значимых различий в уровне ПРЛ до и после операции выявлено не было ( $p = 0,08$ ). Таким образом, следует вывод, что операция не влияла на уровень ПРЛ крови у пациентов с опухолями, растущих в КС.

Представляем один из клинических наблюдений хирургического лечения эндо-супра-латероселлярной аденомы гипофиза.

### Клиническое наблюдение 3.

Пациент Л. 33 л. 1,5 года снижение либидо. В октябре 2003 г возник приступ головной боли, сопровождающийся снижением зрения, к врачам по этому поводу не обращался. В течение года практически ослеп на левый глаз, По данным МРТ головного мозга выявлена больших размеров эндо-супра-латеро(D)селлярная опухоль. Уровень ПРЛ крови 12600 мЕд/л. Агонисты дофамина не получал. По данным обследования диагностирован пангипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм). При осмотре нейроофтальмолога выявлялся хиазмальный синдром, а также глазодвигательные нарушения (недостаточность III нерва справа). В январе 2005 года было проведено эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление опухоли гипофиза. В послеоперационном периоде зрение улучшилось, регрессировали глазодвигательные нарушения. По данным МРТ головного мозга от 2007 года имеется частично кистозный латероселлярный узел опухоли (Рисунок 32).





Рисунок 32 – МРТ исследование головного мозга через 2 года после операции (а – аксиальная проекция: опухоль распространяется за кавернозную часть внутренней сонной артерии; б – фронтальная проекция: супраселлярный узел). Латероселлярный частично кистозный узел опухоли указан стрелкой

Сохранялся высокий уровень ПРЛ (4800 мЕд/л), начата терапия каберголином в дозе 1 мг с повышением до 3,5 мг в неделю. На фоне терапии отмечена кратковременная нормализация уровня ПРЛ с дальнейшим повышением его уровня до 10000 мЕд/л. До 2016 года пациент не обращался к эндокринологу.

С мая 2016 года появились жалобы на боль в правом глазу, снижение зрения на правый глаз, птоз справа, повышение уровня ПРЛ до 28000 мЕд/л (Рисунок 33).



Рисунок 33 – МРТ исследование головного мозга пациента Л. через 10 лет после операции. Визуализируется супра-латероселлярный узел опухоли

В сентябре 2016 года из-за нарастания зрительных и глазодвигательных нарушений была проведена повторная операция – удаление супра-латеро

(D)селлярной опухоли гипофиза из латерального расширенного трансфеноидального эндоскопического доступа (Рисунок 34).

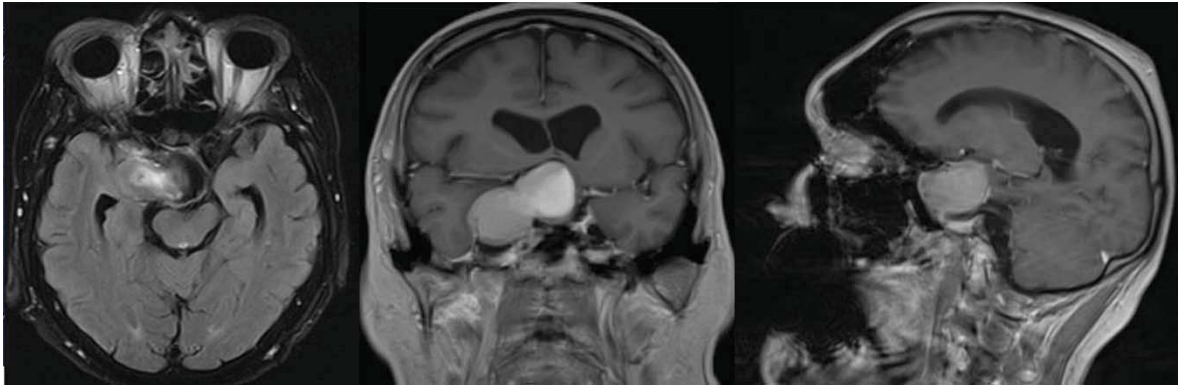


Рисунок 34 – МРТ исследование головного мозга от августа 2016 года, до второй операции. Сохраняется эндо-супра-латероселлярная опухоль гипофиза

По данным операции опухоль была удалена тотально в пределах ее капсулы (Рисунок 35).

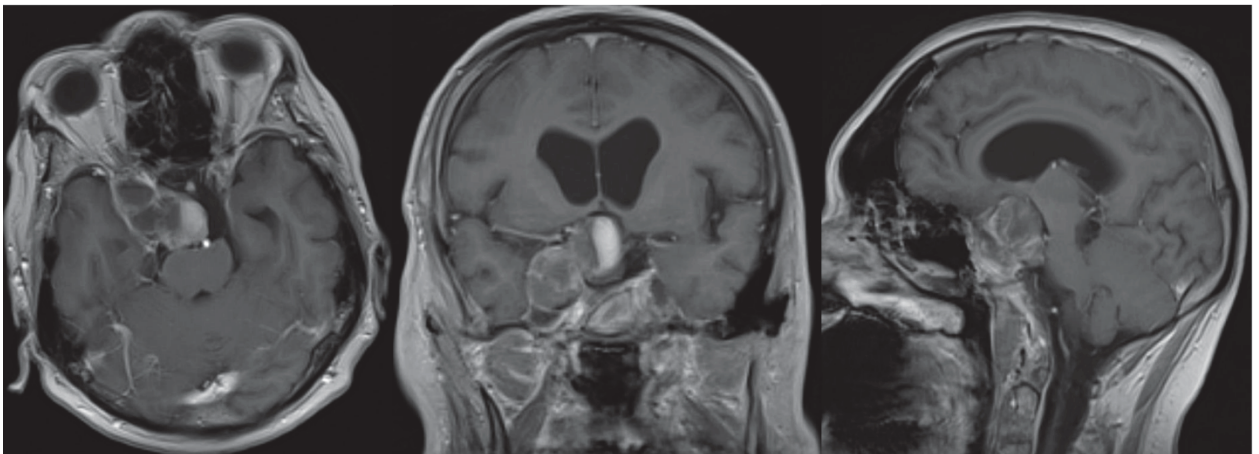


Рисунок 35 – МРТ головного мозга через год после второй операции.

Визуализируется кистозная трансформация опухоли с множественными септами

По данным гистологического исследования – пролактин-секретирующая аденома гипофиза. При иммуногистохимическом исследовании – ИМ Ki-67 2%. После операции отмечалось улучшение остроты зрения, однако глазодвигательные нарушения сохранялись. Уровень ПРЛ после операции – 18000 мЕд/л.

Пациенту продолжена терапия каберголином в дозе до 3,5мг в неделю, несмотря на это сохранялась гиперпролактинемия (18000-20000 мЕд/л). Пациент



был направлен на проведение стереотаксической радиотерапии. Дальнейший катамнез заболевания отсутствует.

#### Клиническое наблюдение 4.

Пациентка К. 66 лет. Заболевание манифестировало ухудшением зрительных функций. При МРТ исследовании головного мозга выявлена больших размеров эндо-супра-латероселлярная аденома гипофиза (Рисунок 36).

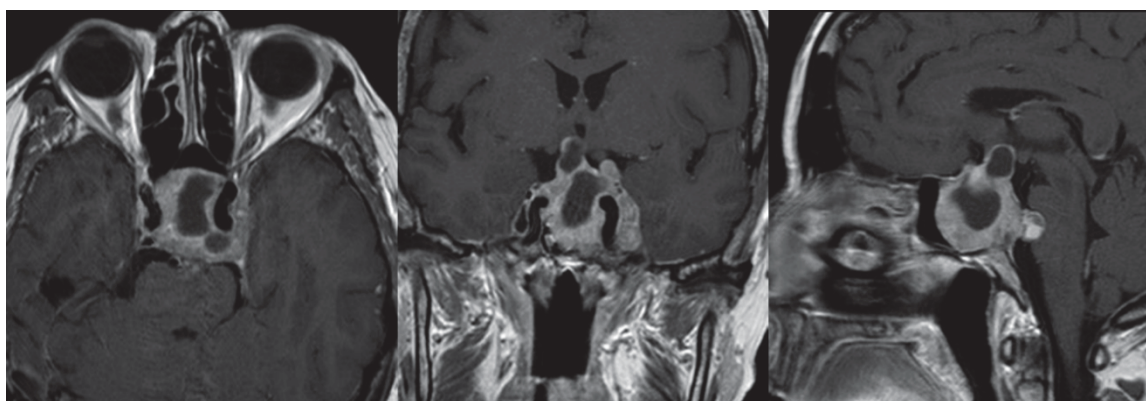


Рисунок 36 – МРТ головного мозга до операции. Визуализируется опухоль с эндо-супра-латероселлярным ростом

При обследовании выявлено гиперпролактинемия – 123000 мЕд/л (N=59-619). От предложенной медикаментозной терапии пациентка отказалась. В июне 2017 года была проведена операция – эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление эндо-супра-латероселлярной опухоли гипофиза (Рисунок 37).

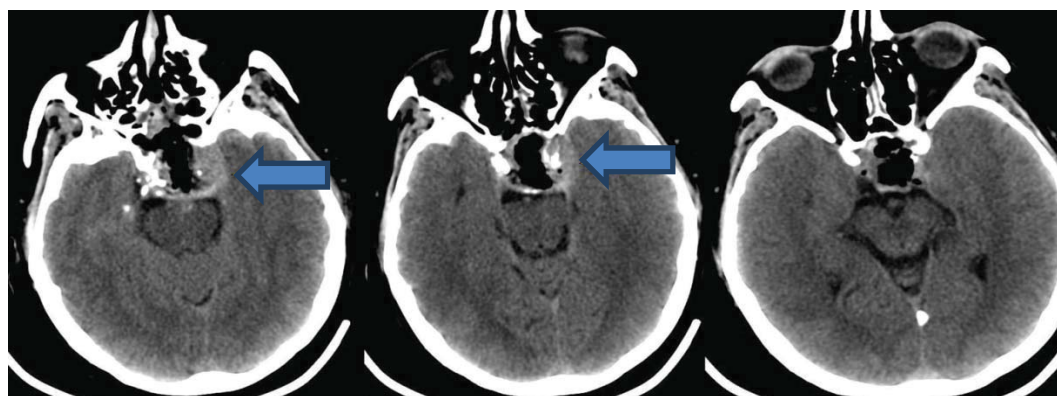


Рисунок 37 – СКТ головного мозга после операции. Визуализируется остаток опухоли в области правого кавернозного синуса (указано стрелкой)

После операции каберголин не принимала. Уровень ПРЛ крови сохранялся высокий (61921мЕд/л). Через 4 месяца после операции назначена терапия каберголином в дозировке 1мг в неделю. На фоне терапии уровень ПРЛ нормализовался, по данным МРТ головного мозга сохраняется латероселлярная остаточная часть опухоли без увеличения (Рисунок 38).

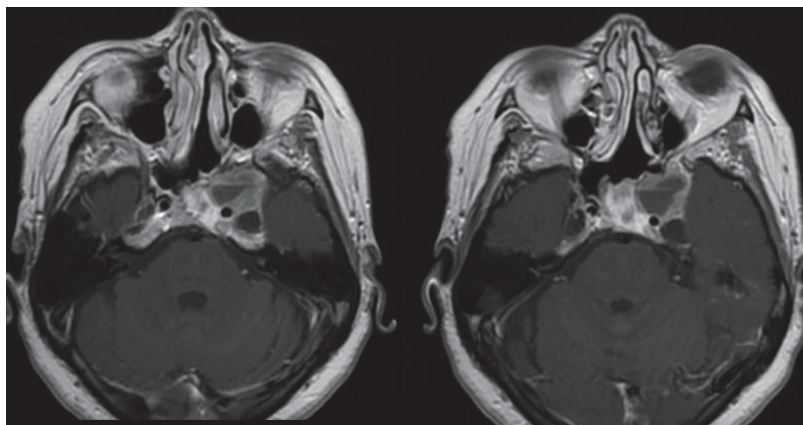


Рисунок 38 – МРТ головного мозга через 6 месяцев после операции: визуализируется кистозный компонент опухоли в области правого кавернозного синуса

Таким образом, наличие врастания опухоли в КС является существенным препятствием к достижению положительных результатов хирургического лечения. Только 2-м (29%) пациентам из 7 с известным катамнезом, удалось уйти от терапии каберголином. Проведение хирургического лечения с целью удаления опухоли при пролактиномах с имеющимися МРТ признаками врастания опухоли в КС является заведомо нецелесообразным, так как вероятность радикального удаления будет минимальной. Основным показанием для хирургического лечения этих опухолей является воздействие опухоли на нейроваскулярные структуры головного мозга. Операция проводится для устранения механического воздействия, вызывающего неврологический дефицит. Кроме того, уменьшение объема опухоли может быть целесообразно большим, которым планируется лучевое лечение.

## **Результаты хирургического лечения пациентов с развитием осложнений до и после терапии каберголином**

### **Общие сведения**

Группа пациентов с осложнениями после терапии каберголином состояла из 38 человек, которые подверглись хирургическому лечению по следующим причинам:

1) Пациенты с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза, которые были оперированы в связи (или вследствие) с развитием ликвореи (22).

2) Пациенты с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза, которые были оперированы в связи (или вследствие) кровоизлияния в опухоль (16).

### **Результаты хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза, которые были оперированы в связи с развитием ликвореи**

У 22 пациента (13 мужчин и 9 женщин) опухоли были преимущественно больших и гигантских размеров (81%). В 4 случаях назальная ликворея была первым симптомом заболевания (до начала терапии каберголином). Медиана возраста пациентов составила 34 года (от 21 до 62 лет). Медиана уровня ПРЛ до начала терапии составил 12000 мЕд/л (4200 - 2271890). Медиана ПРЛ на фоне развития ликвореи составил 5400 мЕд/л (58-41490). Снижение уровня ПРЛ на фоне лечения до развития ликвореи было статистически достоверным ( $p < 0,001$ ).

Клиническая симптоматика до начала лечения каберголином была представлена хиазмальным синдромом (7 – легкой степени, 3 – средней степени, 1 – тяжелой степени) и головной болью (19/22), а также эндокринными нарушениями в виде гипогонадизма у всех пациентов.

Глазодвигательные нарушения в виде полной наружной офтальмоплегии слева были отмечены у троих пациентов. У одного пациента отмечены экстрапирамидные нарушения в виде рефлексов "орального" автоматизма, псевдобульбарного синдрома, а также негрубая вторичная орально-стволовая симптоматика в виде координаторной и туловищной атаксии, связанные с компрессией ствола головного мозга опухолью.

Почти во всех случаях (19) на фоне проводимого лечения отмечалось уменьшение размеров опухоли и регресс неврологической симптоматики.

Назальная ликворея была подтверждена во всех случаях при осмотре ЛОР-врача, определении уровня глюкозы в отделяемой жидкости и КТ-цистернографии.

Медиана от начала терапии каберголином до развития назальной ликвореи составила 3 месяца (5 дней – 6 лет 4 месяца).

Механизм развития ликвореи представлен на рисунке 39.

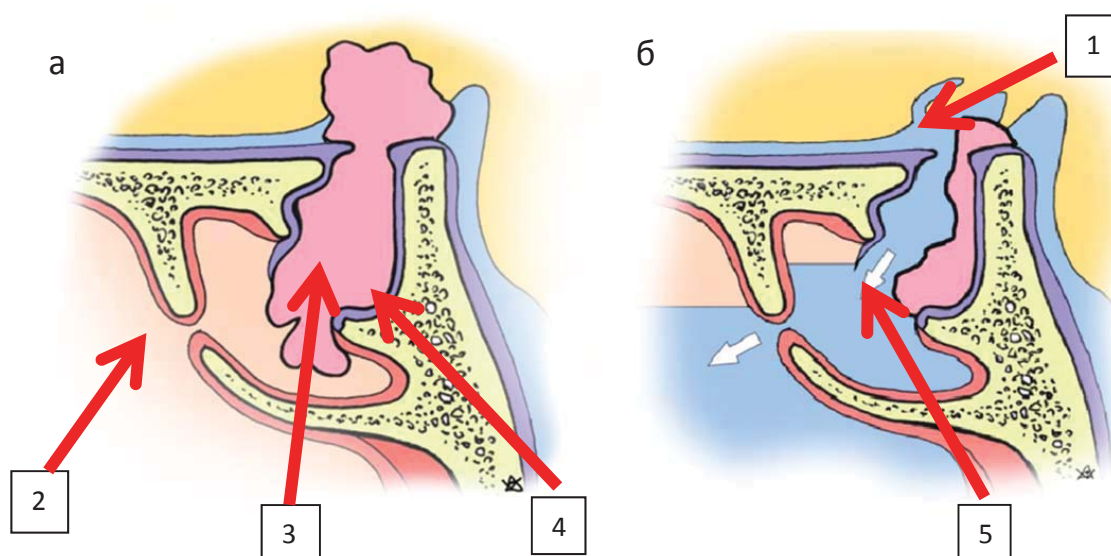


Рисунок 39 – Механизм развития ликвореи: а – структура основания черепа, турецкое седло и основная пазуха заполненная опухолью до терапии АгД; б – структура основания черепа, произошла инволюция опухоли после терапии АгД и открылся дефект дна турецкого седла (1 – хиазмальная цистерна, 2 – соустье, 3 – опухоль, 4 – турецкое седло, 5 – дефект ТМО и кости)

Опухоль является своеобразной пробкой и при лечении агонистами дофамина, ее уменьшение приводит к открытию уже имеющегося дефекта в основании черепа, так называемой ликворной фистулы между хиазмальной цистерной, турецким седлом и основной пазухой, что сопровождается появлением выделений ликвора из носа.

При выявлении у пациента назальной ликвореи пациент госпитализируется в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко для обследования, выявления ликворной фистулы, пластики дефекта и удаления (по возможности) опухоли.

Выраженность ликвореи была различной – от единичных капель при наклоне головы (или по утрам) до профузных выделений из носа постоянного характера. У двух пациентов на фоне назальной ликвореи, продолжавшейся и после отмены каберголина, развился менингит.

Учитывая положительный эффект от приема каберголина, а также инвазивный характер роста опухоли, тотальное удаление опухоли не являлось первичной целью хирургического вмешательства, в связи с чем у 19-ти пациентов выполнено парциальное удаление опухоли, а в 3 случаях удаление опухоли не производилось, так как на фоне лечения на МРТ отмечен значимый регресс опухоли и ее остаток имелся только в кавернозном синусе. У 21 пациента ликворная фистула находилась в области разрушенного опухолью дна турецкого седла, а в одном случае дефект четко обнаружен не был. В 9 случаях выполнялась пластика с использованием аутожира, фасции, клея. В 13 случаях помимо аутожира, фасции и клея были использованы мукопериостальный лоскут и аутокость по стандартной принятой в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко методике. Во всех случаях интраоперационно устанавливался наружный люмбальный дренаж, который удалялся через 5-6 дней после операции.

Катамнез прослежен у 20 пациентов. Средний период наблюдения составил 32 месяца (от 3 до 103 месяцев). После оперативного лечения все пациенты продолжали получать терапию каберголином. В 19 из 20 случаев не отмечено роста опухоли или выявлено ее уменьшение, на фоне дальнейшего снижения уровня ПРЛ (или его нормализации). В одном случае у пациентки 62 лет с первичным положительным эффектом на фоне терапии каберголином в виде снижения уровня ПРЛ с 9969 до 1945 мЕд/л после оперативного лечения (парциального удаления опухоли и пластики ликворной фистулы) через 3 года отмечался продолженный рост опухоли с ухудшением зрительных функции до амавроза на OS и с повышением уровня ПРЛ до 35618 мЕд/л на фоне максимальных доз каберголина (3,5 мг в неделю). Клиническая ситуация была расценена как развитие «вторичной» резистентности к каберголину. Пациентке было проведено повторное эндоскопическое эндоназальное парциальное удаление опухоли с последующими



рекомендациями проведения стереотаксической радиотерапии.

В 21 случаях рецидива назальной ликвореи после выполненной пластики основания черепа не наблюдалось. В одном случае у 48-летней пациентки с гигантской пролактиномой отмечен эпизод назальной ликвореи через 2,5 года после операции. В связи с отказом пациентки от повторного хирургического лечения доза каберголина уменьшена до 0,125 мг в неделю, на фоне чего ликворея прекратилась. На этом фоне размеры опухоли по данным МРТ не увеличиваются, однако сохраняется гиперпролактинемия 143500 мЕд/л. На фоне пробного неоднократного увеличения дозы каберголина до 0,25 мг в неделю у пациентки вновь отмечаются эпизоды назальной ликвореи.

Ниже мы представим ряд клинических случаев с развитием ликвореи на фоне терапии каберголином.

#### Клиническое наблюдение 5.

Пациентка Д. 44 лет обратилась с жалобами на снижение зрения. При МРТ головы (Рисунок 40 а, б) выявлена гигантская опухоль гипофиза, распространяющейся в структуры основания черепа и носоглотку (уровень ПРЛ 545000 мЕд/л). На фоне лечения агонистами дофамина (Рисунок 40 в, г) через 3 недели отмечено значимое уменьшение размера опухоли, что сопровождалось появлением профузной ликвореи (ПРЛ 6300 мЕд/л). Больной была проведена эндоназальная эндоскопическая операция, удаление эндоселлярного остатка опухоли и произведена пластика дефекта основания черепа с использованием аутожира, костного фрагмента носовой перегородки, гемостатической губкой и клея. После операции отмечено снижение ПРЛ до 3412 мЕд/л. Возобновлена терапия каберголином в дозе 0,5 мг в неделю, через 1 месяц после операции уровень ПРЛ снизился до 971 мЕд/л с последующей полной его нормализацией еще через 2 месяца (110 мЕд/л). Через 2 года от начала лечения больная продолжает принимать каберголин в дозе 0,25 мг в 7 дней, сохраняется нормопрولاктинемия (250 - 276 мЕд/л). При МРТ через 18 месяцев после операции сформировалось «вторичное» пустое турецкое седло, в полости основной пазухи

послеоперационные изменения и пластические материалы (Рисунок 40 д, е).

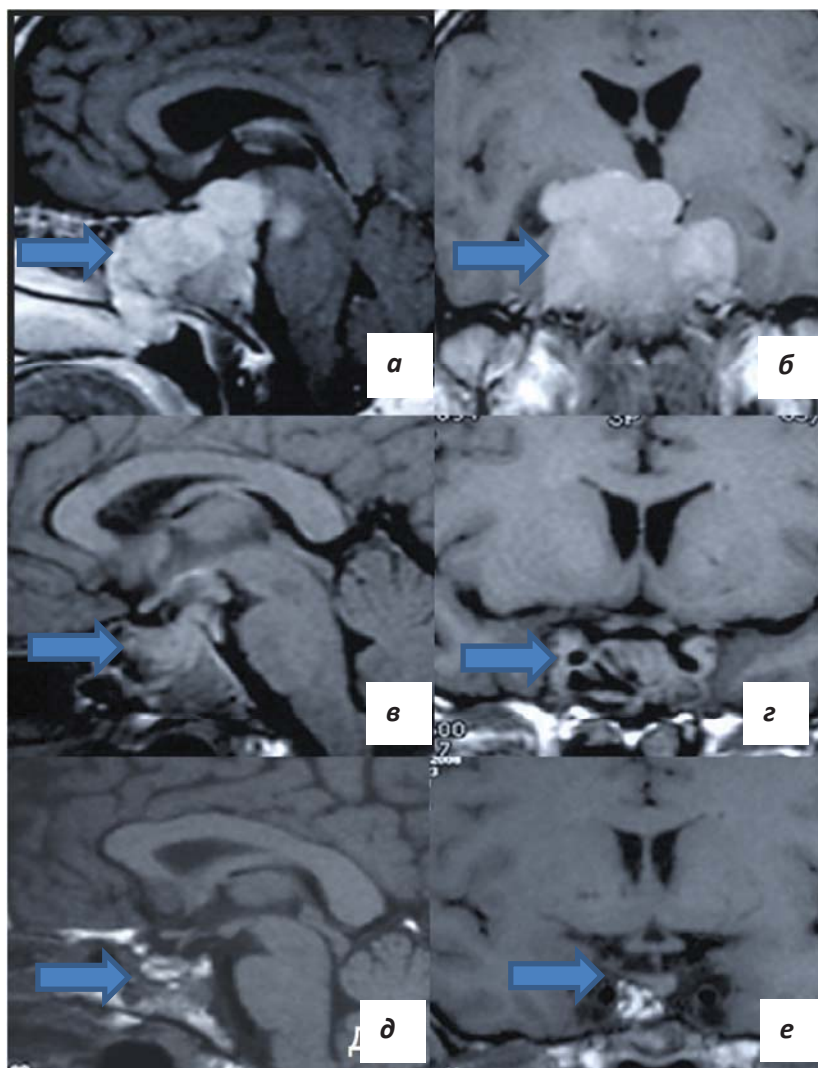


Рисунок 40 – МРТ пациентки Д. а, б – МРТ до начала терапии каберголином; в, г – уменьшение размеров опухоли на фоне терапии каберголином и появление ликвореи; д, е – МРТ через 2 года после операции по поводу профузной назальной ликворе (указаны стрелками).

#### Клиническое наблюдение б.

У женщины Г. 51 года была выявлена эндо-супра-латероселлярная аденома гипофиза с распространением в правый кавернозный синус (Рисунок 41 а, б). Была начата терапия каберголином. Уровень ПРЛ крови до терапии был 170000 мЕд/л, на фоне терапии снизился до 3000 мЕд/л (Рисунок 41 в, г). На 5-е сутки после приема каберголина появились выделения из носа. Была оперирована – эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли из правого кавернозного



синуса с пластикой ликворной фистулы ауто- и алломатериалами. В катмнезе через 11 месяцев по МРТ отмечается уменьшение размеров опухоли и нормализация уровня ПРЛ крови – 270 мЕд/л. Рецидива ликвореи не отмечено (Рисунок 41 д, е).

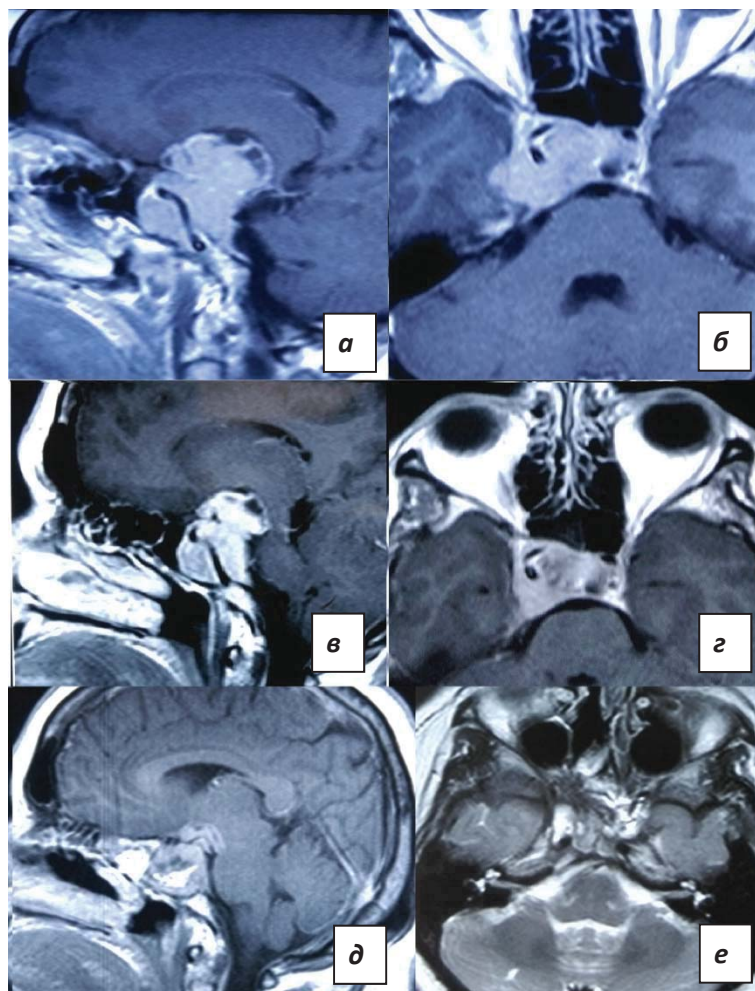


Рисунок 41 – МРТ пациентки Г. а, б – МРТ до начала лечения каберголином; в, г – МРТ на момент развития назальной ликвореи; д, е – МРТ через 11 месяцев после пластики дефекта основания черепа.

#### Клиническое наблюдение 7.

Женщина П. 30 лет с уровнем ПРЛ крови более 2000000мЕд/л и гигантской опухолью гипофиза с разрушением костей основания черепа (Рисунок 42 а, б). На фоне лечения отмечено значимый регресс опухоли и нормализация уровня ПРЛ. Пациентка наблюдалась в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Регулярно проводилось гормональное исследование крови и ежегодное МРТ исследование

головного мозга. Однако, через 6 лет у пациентки возникли жалобы на прозрачные выделения из носа, головные боли, повышение температуры тела до 40°C. При осмотре ЛОР – врача была выявлена явная назальная ликворея. Проведена операция – эндоскопическая эндоназальная пластика дефекта основания черепа с использованием ауто- и алломатериалами (Рисунок 42 а, г). Терапия каберголином была продолжена через 2 месяца после операции в дозе 0,5мг в неделю на фоне подъема уровня ПРЛ крови до 3000 мЕд/л. При контрольном осмотре после операции признаков назальной ликвореи не выявлено, уровень ПРЛ крови составил 1400 мЕд/л.

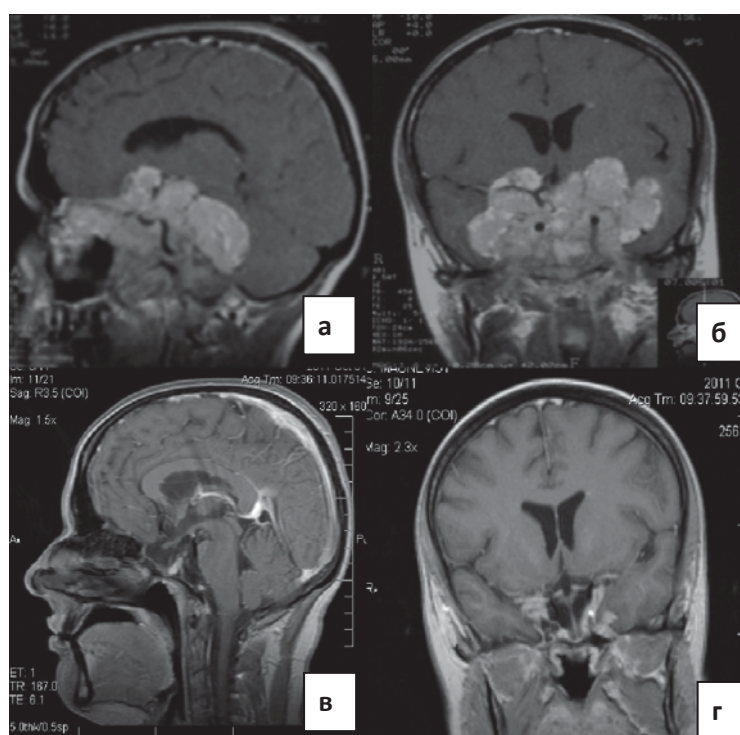


Рисунок 42 – МРТ пациентки П. а, б – МРТ головного мозга до начала лечения каберголином; в, г – МРТ на момент развития назальной ликвореи

Развитие назальной ликвореи при ПСАГ является одним из грозных и опасных осложнений. При назначении терапии каберголином эндокринолог должен проинформировать пациента о возможности возникновения такого осложнения и четкие указания по тактике поведения в подобных случаях. Тактикой хирургического лечения ликвореи является проведение своевременной пластики дефекта основания черепа с рекомендациями о последующем ограничении

физических нагрузок и соблюдении лечебно-охранительного режима в течение 6 месяцев.

### **Результаты хирургического лечения пациентов с кровоизлиянием в опухоль**

У 16 пациентов с ПСАГ (10 мужчин и 6 женщин) возникло кровоизлияние в опухоль, послужившее поводом для хирургического лечения. Медиана возраста у пациентов составила 34 года (от 20 до 51 года). Медиана уровня ПРЛ до начала лечения был в пределах 12000 мЕд/л (2300-318200). Среднее время развития кровоизлияния от начала лечения каберголином составило 26 месяцев (от 3 до 96). Медиана уровня ПРЛ до хирургического лечения – 17300 мЕд/л (299-145000). Отмечено достоверное снижение уровня ПРЛ с момента начала терапии до развития осложнения ( $p < 0,001$ ).

У 4 пациентов кровоизлияние возникло до начала терапии каберголином. У двух пациентов опухоль была резистентна к терапии каберголином.

Неврологические нарушения до операции: во всех случаях кровоизлияния в анамнезе отмечался эпизод спонтанного нарастания общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. Краниалгия отмечалась во всех случаях. Хиазмальный синдром наблюдался у 13 пациентов (1 – легкой степени, 2 – средней степени, 6 – тяжелой степени), глазодвигательные нарушения наблюдались у 4/16 пациентов.

Эндокринные нарушения до операции: Гипопитуитаризм наблюдался у всех 16 пациентов (гипокортицизм и гипотиреоз).

Почти все больные, за исключением одного, оперированного транскраниально из-за больших размеров опухоли, были прооперированы эндоскопическим эндоназальным трансфеноидальным доступом.

У больного оперированного транскраниально интраоперационно опухоль имела многоузловую структуру, в которой развивались кровоизлияния. Однако, удаление опухоли было парциальным. Несмотря на начатую терапию каберголином по 2 мг в неделю у больного сохранялся большой экстракеллярный

узел, из-за чего проведена ЛТ. После облучения отмечена положительная динамика в виде уменьшения опухоли по данным МРТ и снижения уровня ПРЛ до 437 мЕд/л.

В 3 случаях опухоль была кистозная, в 8 – гомогенная, по плотности мягкая, с очагами лизированной крови, в 5 случаях плотная.

Медиана уровня ПРЛ после операции составила 716 мЕд/л (от 109 до 839584 мЕд/л).

У 7 пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови. Все они были чувствительные к терапии каберголином опухоли. Одна опухоль была небольших размеров, 3 – средних размеров и 3 больших размеров.

Из послеоперационных осложнений у одного больного отмечался вазоспазм правой среднемозговой артерии, который на фоне консервативной терапии регрессировал без неврологического дефицита. Транзиторный несахарный диабет отмечался у одного пациента. Также в раннем послеоперационном периоде отмечались гипопитуитарные нарушения (гипотиреоз и гипокортицизм), которые регрессировали в катамнезе у всех пациентов.

Неврологический статус после операции: у всех пациентов отмечался регресс краниалгии. В раннем послеоперационном периоде у 4 пациентов зрение улучшилось до нормы, в трех случаях улучшение отмечалось до легкой степени, в 4 случаях до средней степени и в 2 случаях зрение из декомпенсированного состояния перешло в тяжелую степень. У двух пациентов отмечался регресс глазодвигательных нарушений. Среднее количество койко-дней пребывания в стационаре составило 27 дней (от 13 до 64 дней).

Катамнез был прослежен у 13 пациентов. Средний период наблюдения за пациентами составил 48,2 месяцев (от 32 до 111 месяцев). 10 больным была продолжена терапия каберголином в дозировке 0,5-1,5 мг в неделю с положительным эффектом, так как имелась тенденция к повышению ПРЛ крови через определенное время. У 3 пациентов после операции отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови и отсутствие рецидива опухоли по данным МРТ снимков в динамике (Рисунок 43).



Рисунок 43 – Результаты хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза с кровоизлиянием

#### Клиническое наблюдение 8.

Пациент Ж. 40 лет. Болеет с 2012 года, когда появилось снижение зрения, а также стали возникать приступы с потерей сознания. При МРТ головного мозга от марта 2013 года была выявлена гигантская опухоль хиазмально-селлярной области (Рисунок 44). Визуализируется гигантская аденома гипофиза, которая распространяется в область третьего желудочка, заднюю черепную ямку, в область ската, а также параселлярно.



Рисунок 44 – МРТ головного мозга пациента Ж. от 2013 года.



При обследовании выявлено повышение уровня ПРЛ крови до 261183 мЕд/л. Получал терапию каберголином в дозировке 1мг в неделю, на фоне которого уровень ПРЛ крови снизился до 552 мЕд/л, размер опухоли (по данным МРТ) уменьшился (Рисунок 45).



Рисунок 45 – МРТ снимки опухоли после лечения каберголином.

Отмечается уменьшение размеров опухоли

В апреле 2015 появилась симптоматика недостаточности VI и VII пар черепно-мозговых нервов справа. При МРТ исследовании выявлены остатки опухоли с признаками кровоизлияния, с распространением в переднюю цистерну моста с компрессией ствола головного мозга и в основание передней черепной ямки. Была назначена терапия Дексаметазоном. На фоне терапии у пациента появились бульбарные нарушения, выросла мозжечковая симптоматика, экстрапирамидные нарушения. По данным МРТ выявлено кровоизлияние в опухоль, более выраженное в области ската с грубой компрессией ствола мозга (Рисунок 46).

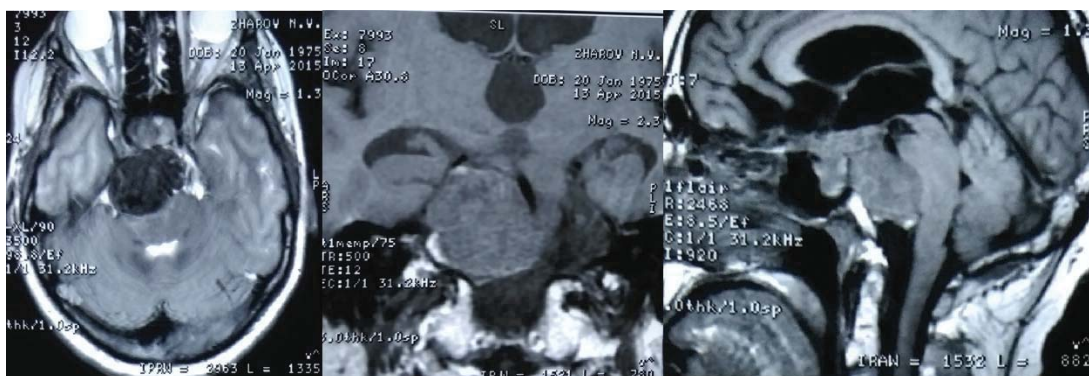


Рисунок 46 – МРТ снимки до операции в период кровоизлияния в опухоль

Отмечается выраженная компрессия ствола мозга гематомой в опухоли и грубая деформация.

21 апреля 2015 года был оперирован – эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление гигантской опухоли гипофиза с использованием заднего расширенного (трансклиивального) доступа (Рисунок 47). После операции бульбарные нарушения регрессировали, уменьшилась выраженность глазодвигательных нарушений.

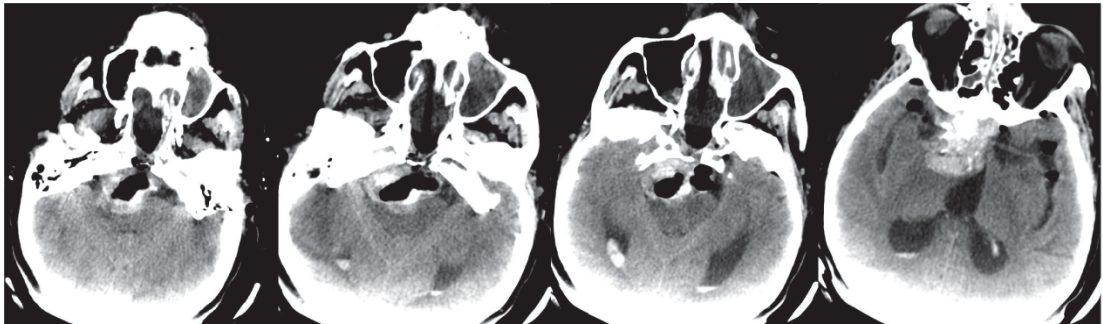


Рисунок 47 – СКТ после операции. Отмечается частичное удаление опухоли

После операции пациенту была продолжена терапия каберголином в дозе до 1,5 мг в неделю, на фоне которой уровень ПРЛ был 1000 мЕд/л. По данным МРТ сохранялся небольшой остаток опухоли с кистозным компонентом (Рисунок 48). Визуализируется небольшой остаток опухоли в области ската и хиазмально-селлярного пространства.

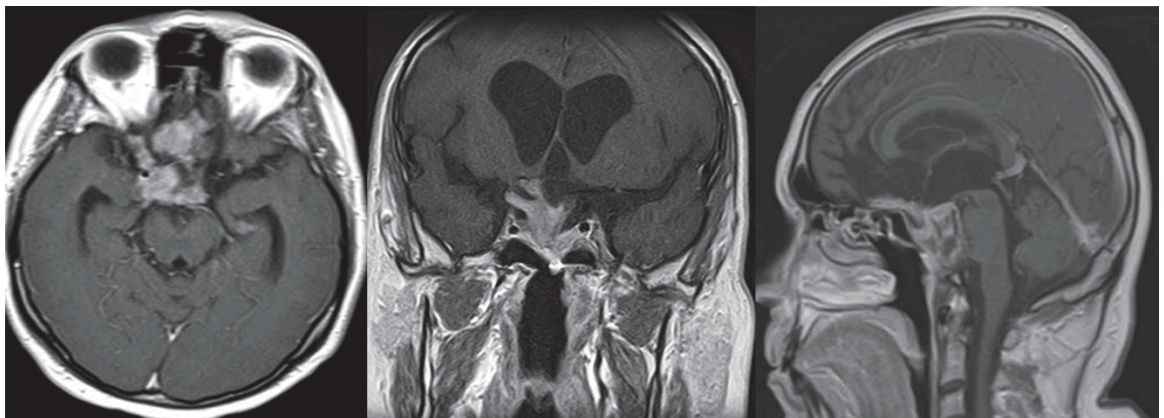


Рисунок 48 – МРТ головного мозга через 6 месяцев после операции.



В катамнезе через 2 года после операции уровень ПРЛ крови в пределах нормы (на фоне приема каберголина в дозе до 2мг в неделю). Сохраняется вторичный гипотиреоз, гипогонадизм. По данным МРТ роста остаточной ткани опухоли нет.

Кровоизлияние в опухоль гипофиза является грозным осложнением и может возникать на фоне проводимой терапии каберголином пролактин-секретирующих аденом. Развитие неврологического дефицита в виде зрительных нарушений требует срочного хирургического вмешательства во избежание необратимых изменений. Кровоизлияние в опухоль может быть причиной хирургического вмешательства с возможной дальнейшей отменой медикаментозной терапии каберголином после операции и выздоровлением пациента.

## ГЛАВА 4 ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ КАРЦИНОМА ГИПОФИЗА

### Общие сведения

Карцинома – наиболее редко встречающаяся опухоль гипофиза с очень плохим прогнозом. Частота встречаемости составляет 0,2% случая. В литературе описано только 150 случаев. Среди 8000 пациентов, оперированных в период от 2000-2017г в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко выявлено 6 случаев карцином гипофиза, 3 из которых были пролактин-секретирующие.

### Клиническое наблюдение 9.

Пациент С. 35 лет обратился с жалобами на головные боли, птоз правого века  
Из анамнеза: В 1998-1999 гг. (впервые в возрасте 18 лет) был трижды оперирован транскраниальным доступом в различных клиниках по поводу рецидивирующей опухоли правого кавернозного синуса, вызывающей глазодвигательные нарушения (двоение и птоз справа).

Гистологическое заключение (от 3-й операции): аденома гипофиза с митозами (иммуногистохимическое исследование не проводилось).

В 2000 г впервые было проведено гормональное исследование крови, которое выявлено повышение уровня ПРЛ более 10000 мЕд/л (30-360). Получал терапию Бромокриптином в течение 1,5 лет (доза препарата не известна), однако, в связи с отсутствием снижения уровня ПРЛ прием препарата самостоятельно прекратил. В январе 2000 года проведен курс дистанционной гамма-терапии на область турецкого седла (РОД 1,8Гр, СОД 49,8Гр), далее к врачам не обращался.

В 2015 в связи с появлением жалоб на головные боли было проведено МРТ исследование головного мозга, выявившее объемные образования правой височной области и области задней поверхности пирамидки височной кости, данных за продолженный рост опухоли в области правого кавернозного синуса не получено (Рисунок 49).

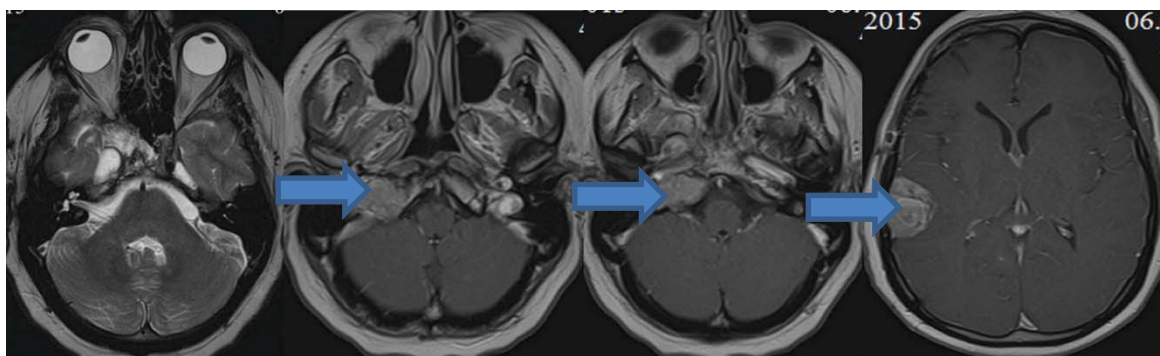


Рисунок 49 – МРТ головного мозга пациента С. 35 лет, визуализируются опухоли правой височной области и задней поверхности пирамиды височной кости (указаны стрелками)

В неврологическом статусе: общемозговая симптоматика, очаговая симптоматика в виде грубого пареза III нерва справа, недостаточности V нерва справа, а также зрительные нарушения (острота зрения OD-0,2, OS-1,0, гомонимная гемианопсия) в виде поражения правого зрительного нерва.

Гормональный анализ крови: ПРЛ - 53538 мЕд/л (45-375), св. Т4 - 6,2 (11,5-22,7) пмоль/л, ТТГ - 0,53 мЕд/л, кортизол - 30 нмоль/л (119-618), тестостерон - 0,0 нмоль/л (12-35), ИРФ-1 55,9 нг/мл (115-307), ЛГ 0,7 Е/л (15-9,3), ФСГ 1,1 (1,4-18,1) Ед/л. Диагностирован пангипопитуитаризм (гипотиреоз, гипогонадизм, гипокортицизм, СТГ-дефицит). Назначена терапия препаратами Гидрокортизона, Левотироксина.

2.11.15 – проведено удаление опухоли правой височной доли.

Гистологический диагноз: фрагменты обильно васкуляризированной солидной опухоли, состоящей из крупных клеток с округлыми ядрами, имеющих тенденцию к формированию периваскулярных структур, отмечаются редкие митозы. Иммуногистохимическое исследование выявило: экспрессию ПРЛ, синаптофизина, хромогранина А, виментина (в сосудах, строме и капсуле), CD34 (в сосудах), ИМ Ki-67 до 10%.

Учитывая подтвержденный метастаз, согласно классификация ВОЗ опухолей гипофиза (2017) диагностирована ПРЛ-секретирующая карцинома гипофиза.

После операции начата терапия каберголином 1 мг, с постепенным

повышением дозы препарата до 2 мг в неделю. На фоне терапии отмечено снижение уровня пролактина с 62521 мЕд/л до его нормализации (380 мЕд/л) в августе 2016 г. По данным МРТ не отмечено продолженного роста опухоли (Рисунок 50).

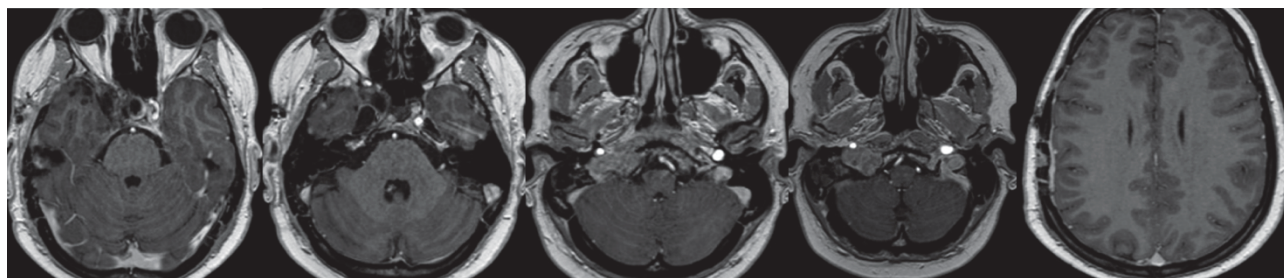


Рисунок 50 – МР исследование головного мозга от января 2016 года:

Данных за рецидив опухоли не выявлено

В январе 2016 года проведена стереотаксическая радиотерапия на роботизированном линейном ускорителе CyberKnife: к очагам в области проведенной операции и в базальных отделах правого и левого полушария головного мозга подведено за 6 фракций СОД 85 Гр (суммарно на все очаги). С декабря 2017 к терапии добавлен трансдермальный гель тестостерона. При контрольном осмотре (в июле 2018 г) данных за рецидив опухоли нет (Рисунок 51). Уровень ПРЛ 149 мЕд/л (на фоне приема каберголина 2 мг в неделю).

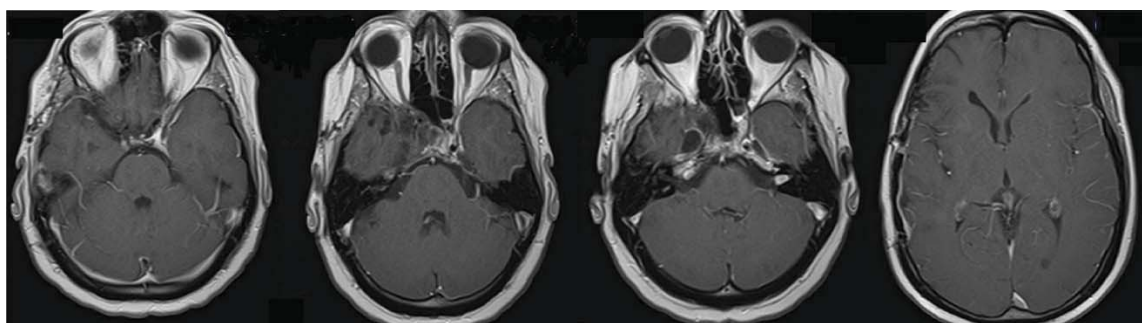


Рисунок 51 – МРТ головного мозга пациента С. от июля 2018 г.: нет признаков продолженного роста опухоли

Клиническое наблюдение 10.

Мужчина И., 47 лет поступил в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с жалобами на ухудшение зрения.

Из анамнеза: в течение длительного времени - эректильная дисфункция, отсутствие либидо. К врачам не обращался. В июле 2005 г. на фоне головной боли отметил резкое ухудшение зрения на правый глаз; в сентябре 2005г. глаз ослеп. При обследовании на МРТ снимках выявлена аденома гипофиза гигантских размеров (Рисунок 52, а, б). VIS OD=0; VIS OS=1,0. Правосторонний экзофтальм в 3 мм (выстояние OD=20 мм, OS=17 мм). Уровень ПРЛ крови составил более 10000 мЕд/л (86-390).

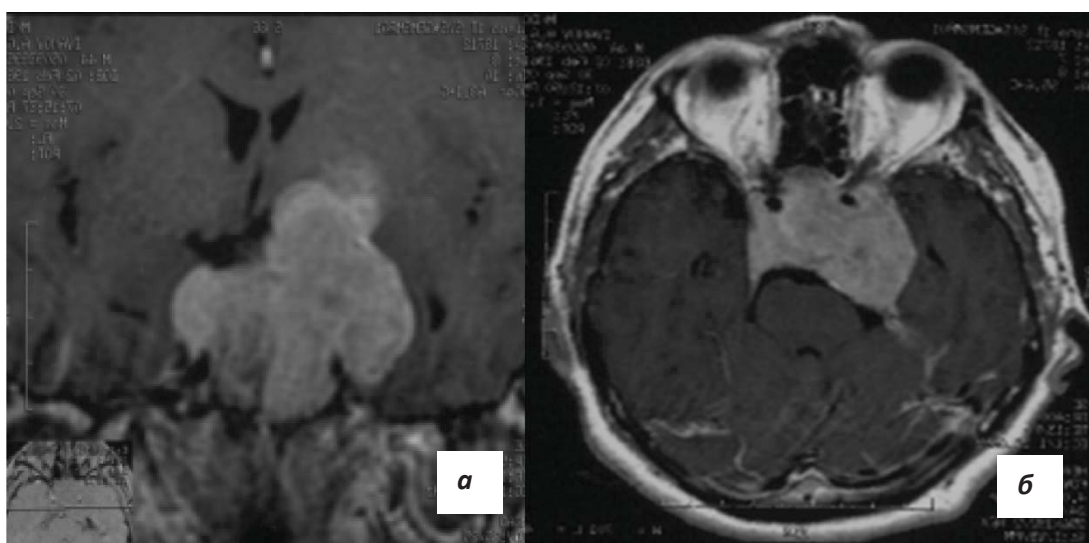


Рисунок 52 – (а, б) – МРТ исследование головного мозга до 1-ой операции. Гигантская эндо-супра-латеро (S, D) селлярная аденома гипофиза. Уровень ПРЛ более 10000 мЕд/л.

В ноябре 2005 г. проведена операция - трансназальное удаление эндо-супра-латеро(D)-инфраселлярной аденомы гипофиза. Гистологически материал был представлен аденомой гипофиза с полиморфизмом и митозами. При иммуногистохимическом исследовании в клетках аденомы выявлена выраженная экспрессия ПРЛ в виде околядерных фокусов, диффузная экспрессия D2R, экспрессия других гормонов гипофиза (ТТГ, СТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ) негативна. Индекс мечения Ki-67 с учетом «горячих областей» достигал 21% (Рисунок 53).



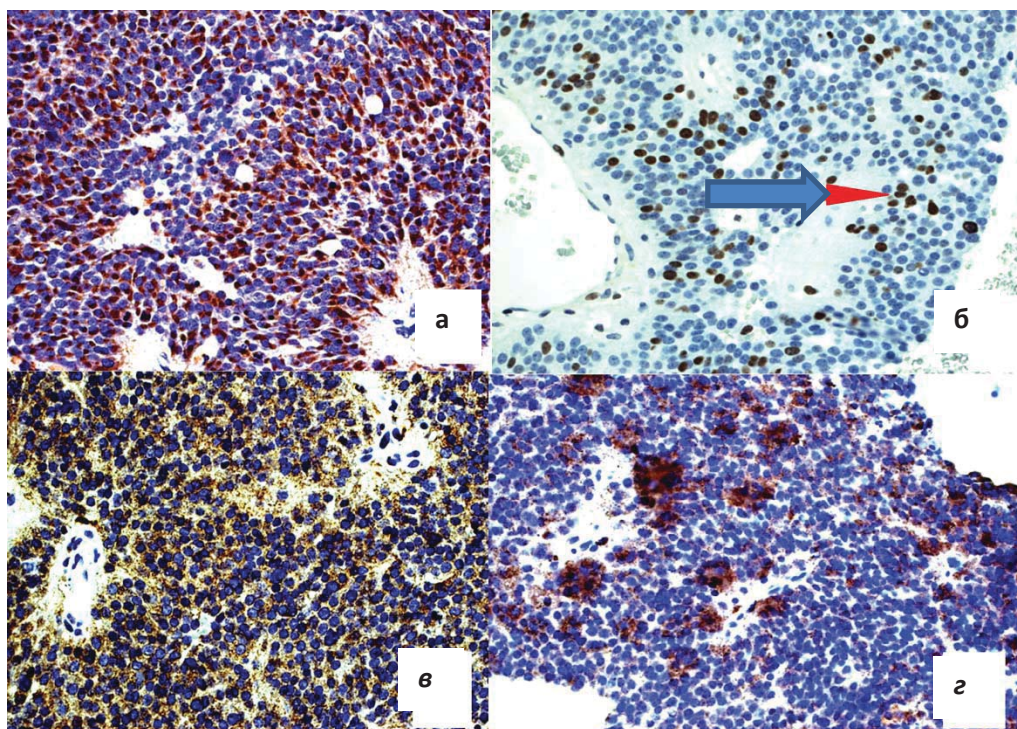


Рисунок 53 – Морфологическая характеристика удаленной пролактин-секретирующей аденомы гипофиза

**а** – Иммуногистохимическое окрашивание пролактиномы Х400. Пролактин выявляется в цитоплазме практически всех опухолевых клеток в виде околядерного («юкстануклеарного») включения.

**б** – Иммуногистохимическая реакция с маркером пролиферативной активности - антителами Ki-67 (клон MiB-1) Х400. Стрелкой указана фигура митоза.

**в** – Иммуногистохимическая реакция с антителами к дофамину – DRD2 (материал первой операции). Х400. Видна диффузная реакция в подавляющем большинстве опухолевых клеток.

**г** – Иммуногистохимическая реакция с антителами к дофамину – DRD2 (материал второй операции) Х400. Экспрессия DRD2 сохранена лишь в небольших фокусах опухолевых клеток, в большинстве клеток опухоли – экспрессия отсутствует.

При проведении контрольной КТ на 4-ые сутки после операции не выявлено явных остатков опухоли (Рисунок 54).

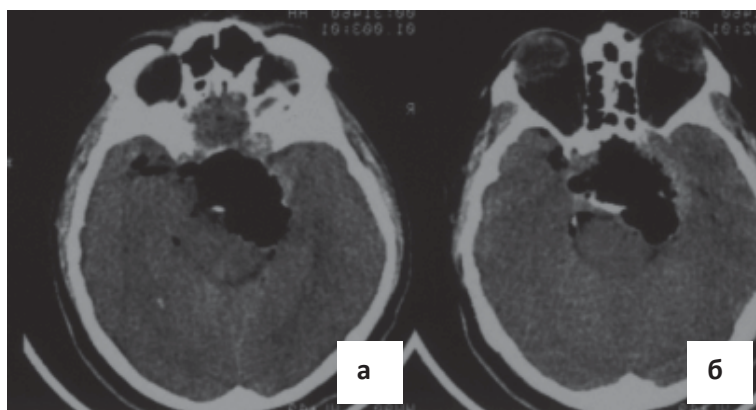


Рисунок 54 – КТ исследование головного мозга пациента И. а, б – на 4-ые сутки после 1-ой операции не выявляет явных остатков опухоли, однако сохраняется уровень ПРЛ более 10000 мЕд/л.

После операции сохранялась слепота на правый глаз; появился грубый парез правого отводящего нерва и менее выраженный парез правого глазодвигательного нерва. В эндокринном статусе развился пангипопитуитаризм и несахарный диабет, в связи с чем назначена терапия препаратами Гидрокортизона, Левотироксина и Десмопрессина. Уровень ПРЛ после операции оставался  $>10000$  мЕд/л.

Больной выписан с рекомендациями принимать агонистов дофамина. С ноября 2005 г. получал каберголин 0,5 мг в неделю. На этом фоне при контрольном обследовании в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко через 6 месяцев (март 2006 г.) отмечалась значительная положительная динамика зрительных функций (VIS OD=0,9; VIS OS=1,0, регресс пареза отводящего нерва справа), снижение уровня ПРЛ до 4673 мЕд/л. Симптомы гипопитуитаризма, несахарного диабета регрессировали; на фоне отмены гормональных препаратов уровни кортизола и тиреоидных гормонов остались в пределах нормальных значений. По данным МРТ от 17.03.06 выявлялся остаток опухоли инфра-латероселлярной локализации (Рисунок 55).



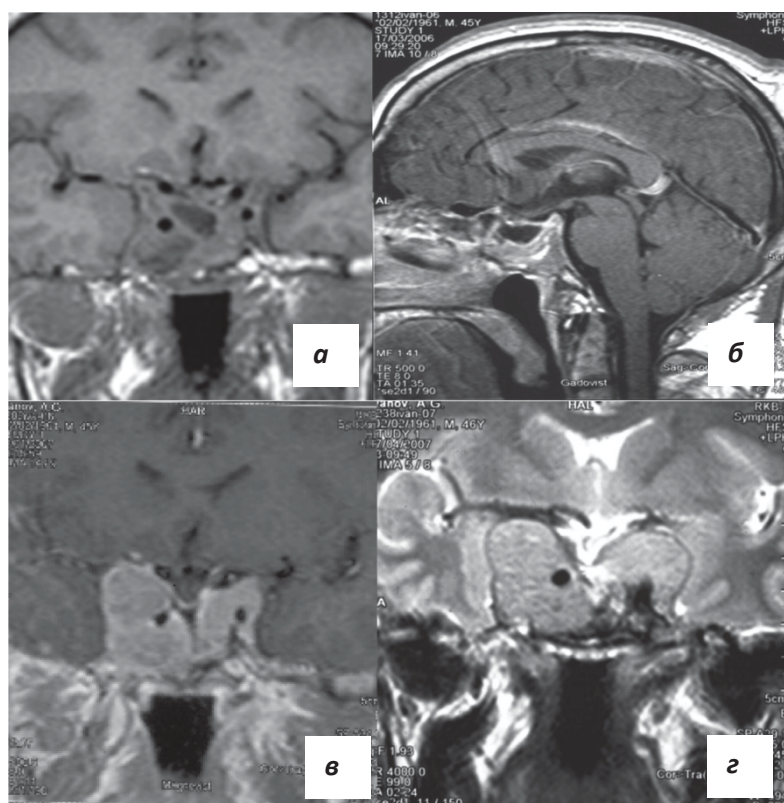


Рисунок 55 – МРТ головного мозга.

**а, б** – МРТ через 6 мес. На фоне послеоперационных изменений выявляется остаток аденомы инфра-латеро- (S, D) -селлярной локализации. ПРЛ - 4673 мЕд/л.

**в, г** – отмечается постепенное увеличение размеров опухоли латеро- (S, D) -селлярной локализации (В - через 14 месяцев, ПРЛ - 7686 мЕд/л; Г - через 18 месяцев, ПРЛ - 21330 мЕд/л).

На фоне рекомендованного повышения дозы каберголина до 2 мг (4 табл.) в неделю уровень ПРЛ в июле 2006 г. снизился до 1500 мЕд/л.

В декабре 2006 г. каберголин был отменен (препарата не было в продаже), с этого времени получал бромкриптин 10 мг в сутки. На фоне приема бромкриптина в течение 2-х недель больной отметил опущение правого века; при обследовании повышение уровня ПРЛ до 7686 мЕд/л. При осмотре в НИЦН в январе 2007 г. зрительные функции без динамики; в тоже время в клинической картине отмечалось появление полуптоза справа. При МРТ головного мозга (январь 2007 г.) – явное увеличение размеров опухоли.

Несмотря на возобновление приема каберголина 3,5 мг в неделю с января

2007 г отмечалось повышение уровня ПРЛ - в апреле 2007 г его уровень составил 21330 мЕд/л. При осмотре в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в апреле 2007 г. VIS OD=0,8, VIS OS=1,0. Поля зрения: OD-выпадение нижне-носового квадранта, OS-в норме. Развилась полная офтальмоплегия слева (парез отводящего и глазодвигательного нерва); элементы пареза правого глазодвигательного нерва, недостаточность тройничных нервов с обеих сторон в виде снижения корнеального рефлекса.

На контрольной МРТ обнаружено дальнейшее незначительное увеличение размеров опухоли гипофиза, преимущественно латеро-(S, D)-селлярно. В связи с нарастанием зрительных нарушений, увеличением размеров опухоли и уровня ПРЛ, не корригируемые приемом каберголина в дозе 3,5 мг в неделю, 2 мая 2007 г. произведена операция - трансназальное удаление большой опухоли гипофиза из полости правого кавернозного синуса. Операция осложнилась кровотечением в результате повреждения интракавернозного отдела правой внутренней сонной артерии, что потребовало проведение стентирования кавернозного сегмента правой ВСА (Рисунок 56).

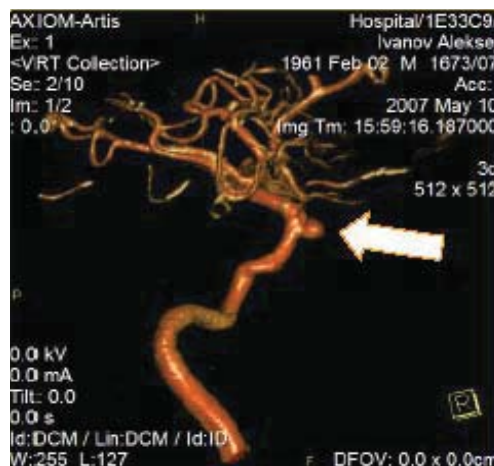


Рисунок 56 – Ангиография после проведения стентирования кавернозного сегмента правой ВСА (стрелкой указана ложная аневризма).

Материал от второй операции гистологически также представлял собой аденому гипофиза, по строению аналогичную биопсии от первой операции. Иммунофенотип опухоли был таким же, за исключением того, что экспрессия D2R

была выражена существенно меньше и сохранялась лишь в отдельных группах клеток, а не диффузно. Индекс мечения Ki-67 не отличался от первой операции.

Операция осложнилась развитием пангипопитуитаризма и несахарного диабета, в связи, с чем назначена терапия препаратами гидрокортизона, левотироксина и десмопрессина.

Уровень ПРЛ после операции - 23765 мЕд/л. При контрольном осмотре окулиста: VIS OD=0,6, VIS OS=0,7. Поля зрения: OD - выпадение нижне-носового квадранта, OS - в норме. Легкий парез III и VI нн. справа, офтальмоплегия слева. При контрольном осмотре в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в июле 2007 г уровень ПРЛ составил 39729 мЕд/л. При МРТ выявлено увеличение размеров опухоли эндо-латеро- (S, D) -селлярно локализации (Рисунок 57).

В июле - августе 2007г - проведен курс стереотаксической лучевой терапии на линейном ускорителе "НОВАЛИС" с СОД 59,6 Гр.

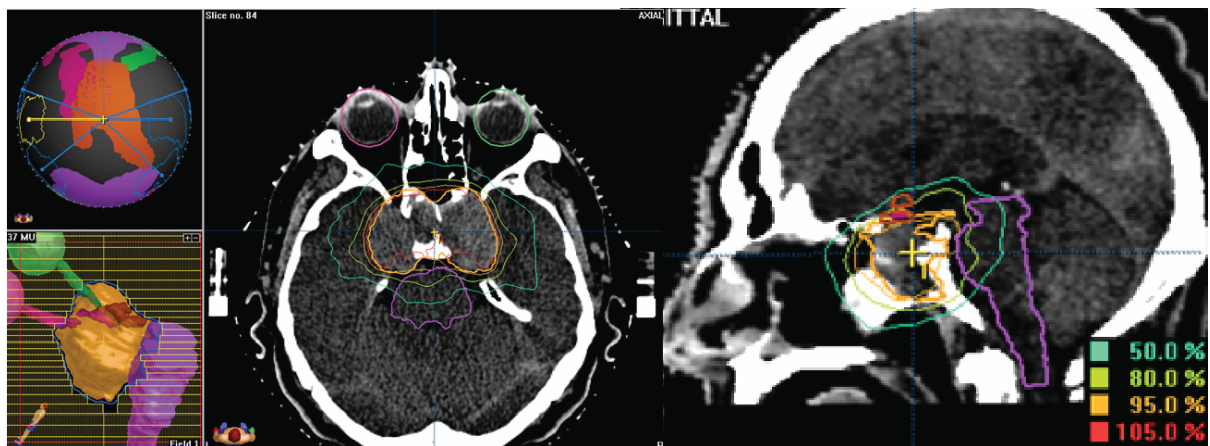


Рисунок 57 – МРТ исследование головного мозга пациента И. перед лучевой терапией

Был возобновлен прием каберголина 2 мг/нед., на этом фоне произошло постепенное снижение ПРЛ до нормы (ПРЛ от декабря 2007 г. – 3200 мЕд/л., от февраля 2008 г. – 1669 мЕд/л., от апреля 2008 г. – 402 мЕд/л., от июня 2008 г. – 265 мЕд/л). МРТ через 6 месяцев после лучевой терапии не выявило изменения размеров опухоли (Рисунок 58 б).

При контрольном осмотре в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко



через 1 год после лучевой терапии отмечен частичный регресс глазодвигательных нарушений с двух сторон (недостаточности III и VI н.н.), сохранялась симптоматика пангипопитуитаризма и несахарного диабета. При МРТ выявлено значимое уменьшение размеров опухоли (Рисунок 58 в).

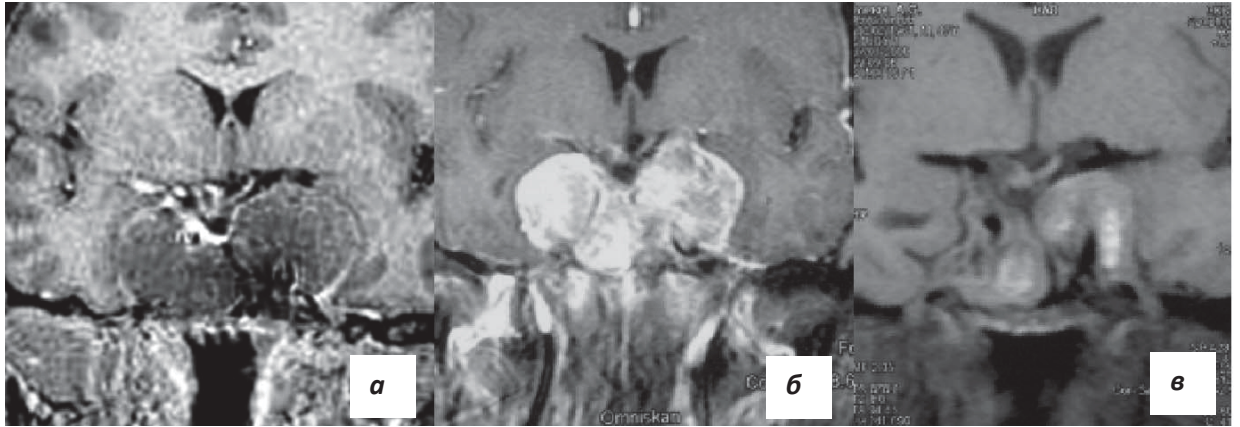


Рисунок 58 – МРТ пациента И. а - исследование головного мозга через 2 месяца после 2-й операции (перед лучевой терапией); б - через 6 месяцев после лучевой терапии: размеры опухоли без динамики; в - через 1 год после лучевой терапии (уменьшение размеров опухоли)

С 2010 по 2015 года размеры опухоли не увеличивались, однако сохранялась клиническая активность опухоли. В июле 2016 года на фоне приема каберголина 4,5 мг в неделю сохранялась гиперпролактинемия более 172000 мЕд/л. По данным МРТ, размеры опухоли не изменились (Рисунок 59).

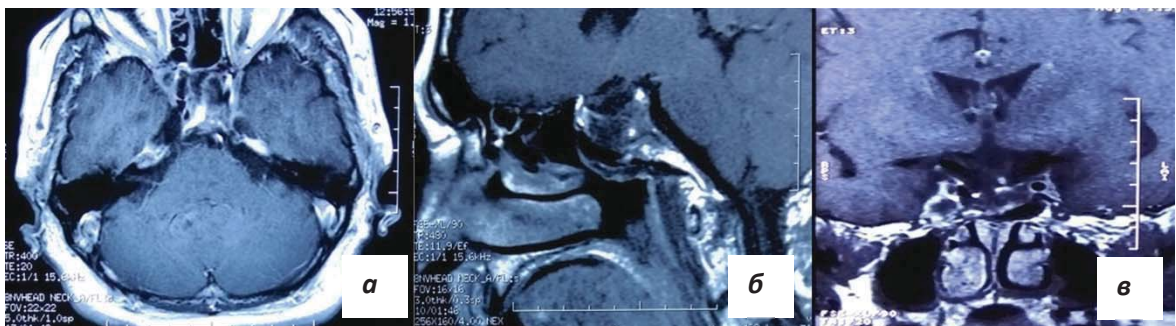


Рисунок 59 – МР-исследование (июль 2016). Данных за продолженный рост опухоли нет (а – аксиальная проекция, б – сагиттальная проекция, в – фронтальная проекция)

Учитывая высокий уровень ПРЛ, «вторичную резистентность» к каберголину, было рекомендовано проведение ПЭТ исследование, которое показало очаги гиперфиксации ФДГ в поперечном отростке С7, в теле Th11, теле L2, теле L5, в правой половине крестца, верхней ветки правой лонной кости, верхней трети правой бедренной кости с переходом на шейку с угрозой перелома (Рисунок 60).

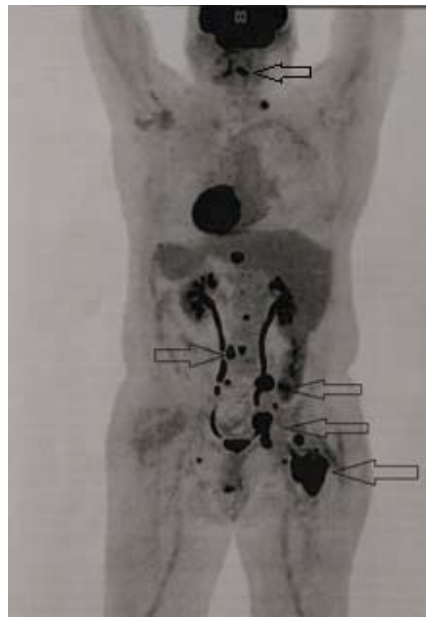


Рисунок 60 – ПЭТ исследование: определяются очаги патологического накопления F-ФДГ: в позвонках – по КТ смешанная деструкция с преобладанием незначительного бластического компонента (указаны стрелкой)

Была назначена терапия препаратами кальция, витамина Д, препаратами золендроновой кислоты. Однако в декабре 2016 года на фоне падения с высоты собственного роста произошел перелом шейки правой бедренной кости, в связи с чем была нарушена подвижность пациента, и ограничены его возможности для регулярного наблюдения.

В январе 2017 г пациенту проведена пункция лимфоузлов, по представленному материалу выявлены метастазы ПРЛ-секретирующей аденомы гипофиза (Рисунок 61).

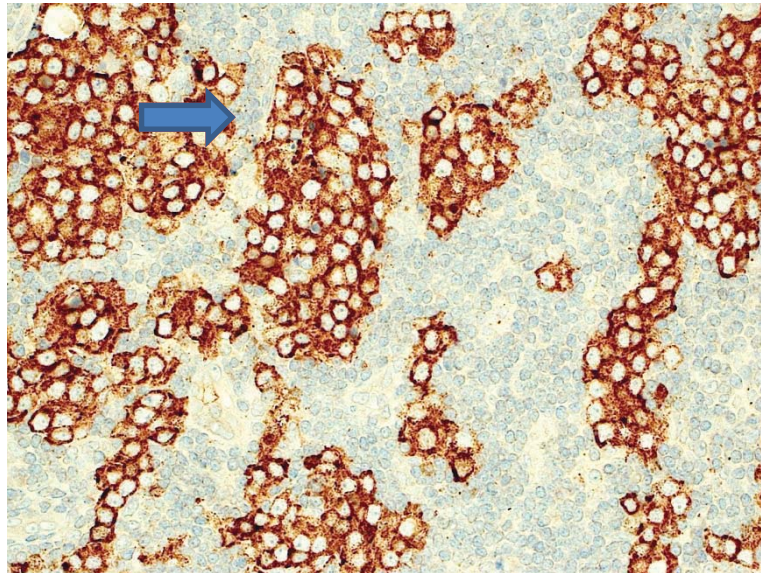


Рисунок 61 – Экспрессия ПРЛ в метастазе ПРЛ-секретирующей карциномы в паховом лимфоузле (указано стрелкой)

С февраля 2017 года больному проводилась паллиативная химиотерапия (Темозоламид  $150 \text{ мг/м}^2$  ежедневно внутрь в течение 5 дней с последующим перерывом 23 дня) – 6 курсов.

Контрольное ПЭТ-исследование через 4 месяца показало положительную динамику в виде уменьшения очагов метастазов (сохраняется очаг в бедренной кости и в лимфоузлах малого таза) (Рисунок 62).

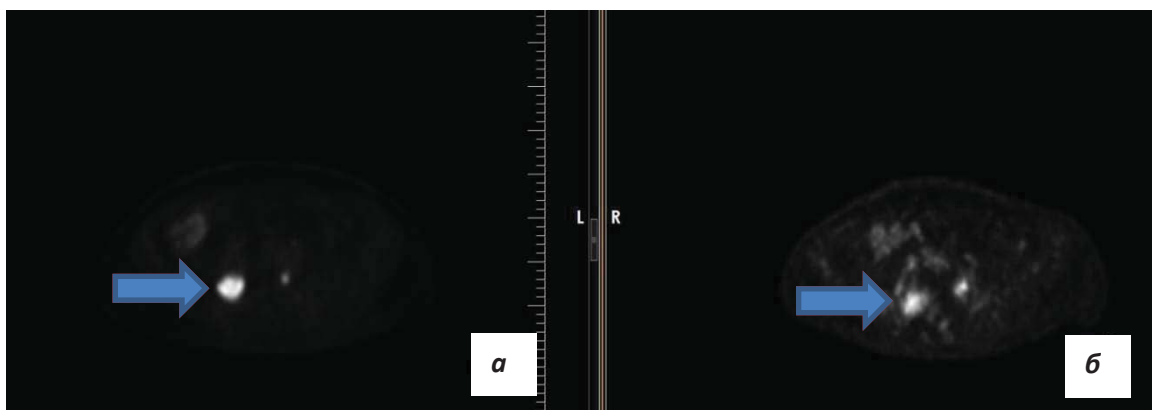


Рисунок 62 – ПЭТ исследование лимфоузлов малого таза в динамике (а - до начала химиотерапии, б - после лечения химиотерапии) (указаны стрелкой)

На фоне терапии Темозоломидом не отмечалось снижения уровня ПРЛ крови. Пациент продолжает принимать Каберголин  $4,5 \text{ мг}$  в неделю. По данным контрольного МР исследования головного мозга, данных за продолженный рост



опухоли не выявлено. Однако выявлена опухоль левой теменной области, вероятнее всего, метастаз карциномы (Рисунок 63). Уровень ПРЛ на фоне терапии был более 172 000 мЕд/л. Хирургическое лечение не проводилось.

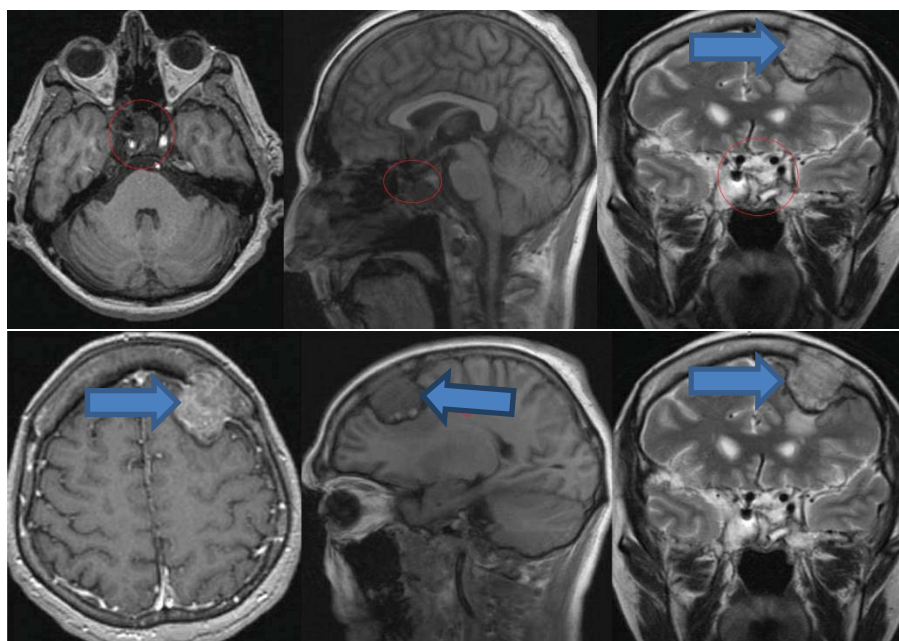


Рисунок 63 – МР данных за продолженный рост аденомы гипофиза нет, однако выявляется объемное образование теменной области слева (указаны стрелкой)

#### Клиническое наблюдение 11.

Женщина М, 52 года. С 35 лет аменорея. В 2011 г появились жалобы на снижение зрения. В октябре 2012 года выявлена эндо-супраселлярная опухоль гипофиза (Рисунок 64). Уровень ПРЛ крови 21668 мЕд/л. Кратковременно получала каберголин в дозе 1 мг в неделю, на этом фоне снижение уровня ПРЛ до 13234 мЕд/л.

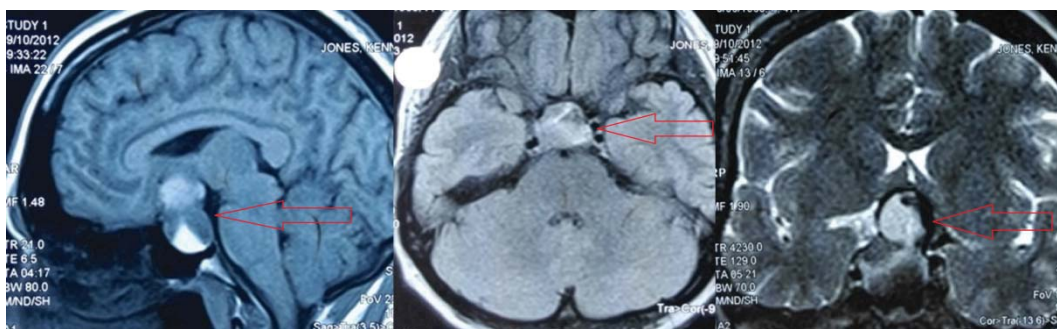


Рисунок 64 – МРТ исследование головного мозга пациентки М. эндо-супраселлярная аденома гипофиза (октябрь 2012 г) (указаны стрелкой)



В ноябре 2012 года было проведено трансфеноидальное удаление эндосупраселлярной аденомы гипофиза. После операции отмечена нормализация уровня ПРЛ (548 мЕд/л).

Гистологическое исследование выявило аденому гипофиза с полиморфизмом ядер и митозами, с выраженной экспрессией ПРЛ и ИМ Ki-67 10% (Рисунок 65).

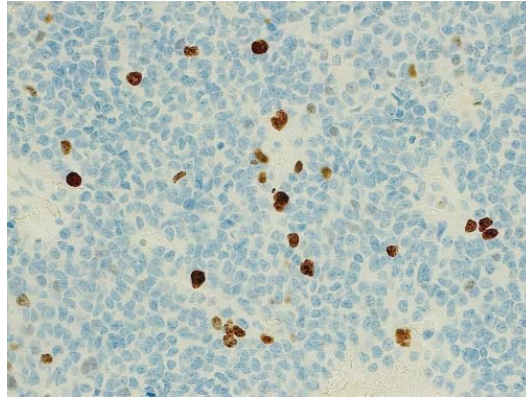


Рисунок 65 – Иммуногистохимическое исследование:

ИМ Ki-67 10% в клетках опухоли; x400

После операции через 1 месяц отмечено увеличение уровня ПРЛ до 1500 мЕд/л, в связи с чем возобновлена терапия каберголина. Контрольное МР исследование от сентября 2013: послеоперационные изменения, остаточная ткань опухоли (Рисунок 66).



Рисунок 66 – МР исследование головного мозга после операции от сентября 2013г.: данных за рецидив опухоли нет (указаны стрелкой).

Несмотря на повышение дозы каберголина до 3 мг в неделю, отмечено повышение ПРЛ до 10821 мЕд/л. По данным МРТ исследования от 07.2015 года выявлен продолженный рост опухоли (Рисунок 67).



Рисунок 67 – МРТ исследование головного мозга от 07.2015 г.: продолженный рост опухоли с участками кистозной трансформации (указаны стрелкой)

В ноябре 2015 года проведена повторная операция – эндоскопическое эндоназальное удаление опухоли. После операции отмечено снижение уровня ПРЛ до 7832 мЕд/л с последующим повышением его уровня до 10930 мЕд/л.

В мае 2016 года на установке Novalis проведено стереотаксическое облучение: к мишени подведено 30 фракций x 1,8 Гр, до СОД 54 Гр. С мая 2016 г каберголин не получала. После лучевой терапии через 6 месяцев отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня ПРЛ крови до 1600 мЕд/л, уменьшения размеров опухоли.

В течение года состояние пациентки оставалось удовлетворительным.

В мае 2017 года появились жалобы на сильные головные боли, при МРТ исследовании выявлены множественные образования головного мозга (большой очаг в правой теменно-височной области) (Рисунок 68). Отмечено повышения уровня ПРЛ до 88182 мЕд/л.

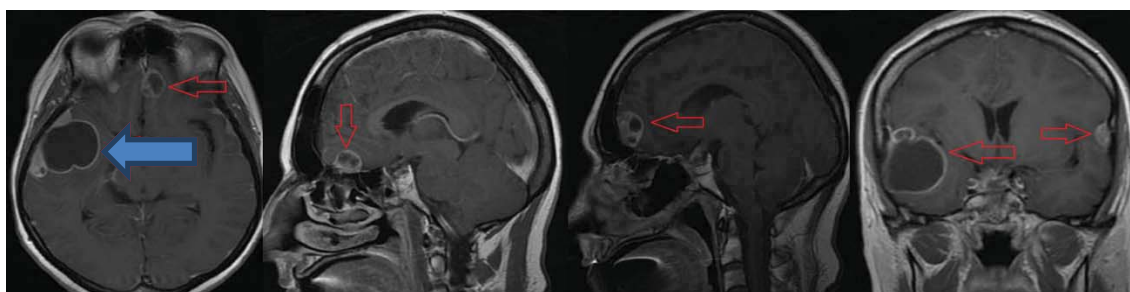


Рисунок 68 – МРТ от мая 2017. Имеются множественные опухоли головного мозга (указаны стрелками)

Проведено МРТ исследование спинного мозга, при котором выявлены

множественные метастазы (Рисунок 69).

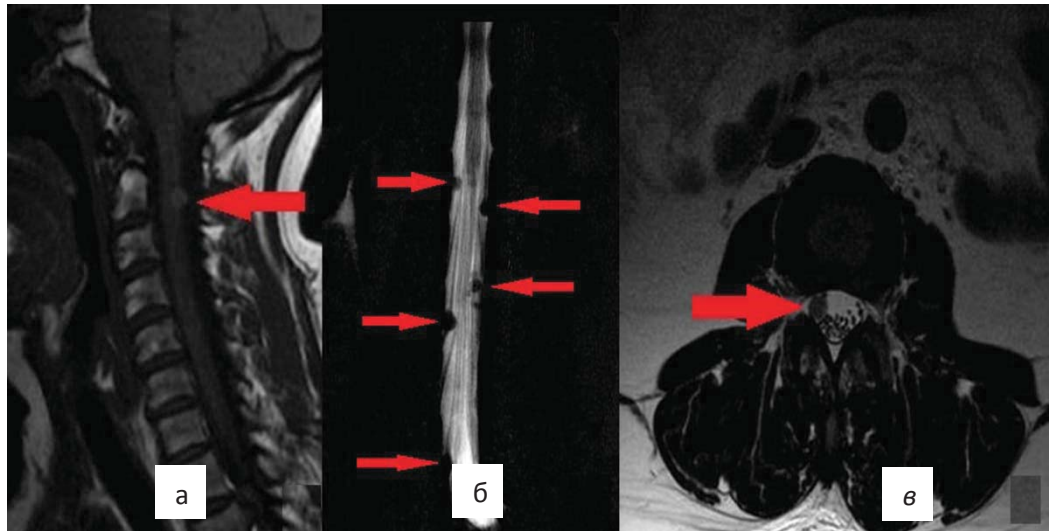


Рисунок 69 – МРТ спинного мозга: а- множественные опухоли (метастазы) шейного отдела, б, в- поясничного отдела (указаны стрелкой).

В ноябре 2017 года проведена операция – транскраниальное удаление внутримозговой опухоли правой височной области. Гистологическое исследование: опухоль, состоящая из мономорфных круглых клеток с четкими контурами, круглыми ядрами с выраженными ядрышками, светлой цитоплазмой, большим количеством митозов. Иммуногистохимическое исследование: четкая положительная экспрессия синаптофизина, ПРЛ, в единичных клетках экспрессия СТГ, фокальная экспрессия АЕ1/3. ИМ Ki-67 до 30%. (Рисунок 70).

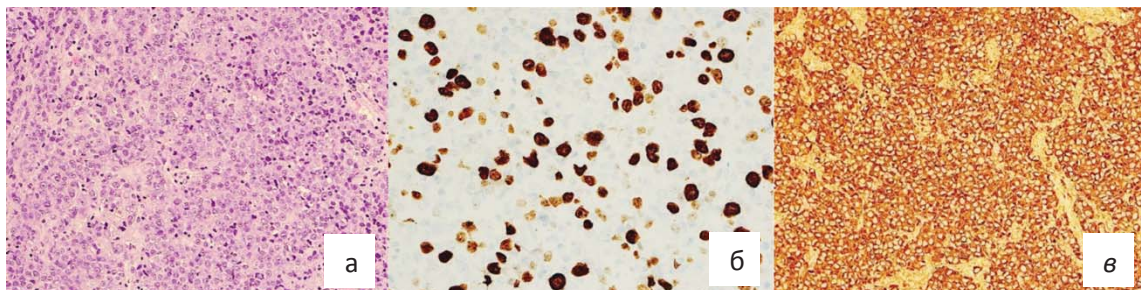


Рисунок 70 – Гистологическое исследование метастаза карциномы гипофиза: а- четкая положительная экспрессия синаптофизина, б- ИМ Ki-67 до 30%, в- четкая положительная экспрессия ПРЛ.



Диагностирована ПРЛ-секретирующая карцинома гипофиза с множественным метастатическим поражением головного и спинного мозга. После операции назначена химиотерапия (Темозоламид 200 мг/м<sup>2</sup> -380 мг ежедневно внутрь 1 раз в 5 дней с последующим перерывом 23 дня), возобновлен прием каберголина в дозе 3 мг в неделю. На фоне проводимой терапии отмечено постепенное снижение уровня ПРЛ в крови до 1334 мЕд/л (июнь 2018), по данным МР снимков головного и спинного мозга отмечается заметное уменьшение зон накопления контрастного вещества (Рисунок 71). Пациентка наблюдается у эндокринолога, радиолога и нейрохирурга.

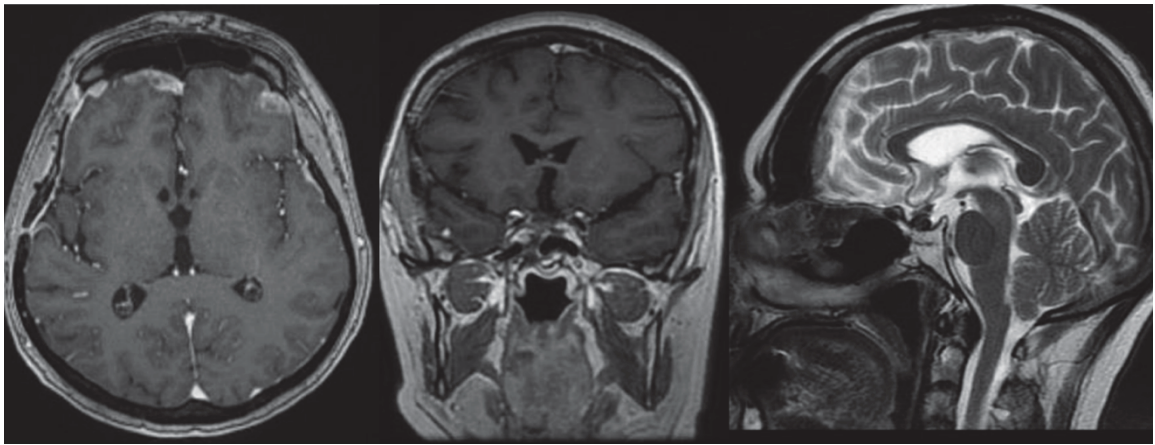


Рисунок 71 – МРТ головного мозга от июня 2018 после химиотерапии. Нет рецидива заболевания

Согласно гистологической классификации ВОЗ (2017) «карцинома гипофиза» подразумевает опухоль из клеток аденогипофиза с краниоспинальными и/или системными метастазами. Для постановки диагноза карциномы гипофиза необходимы следующие критерии: первичная опухоль должна быть идентифицирована гистологически; метастазы, должны иметь схожие характеристики с первичной опухолью гипофиза.

Карциномы гипофиза весьма редки и составляют не более 0,2% всех гипофизарных опухолей. Большинство описанных в литературе карцином гипофиза – это гормонально-активные опухоли, которые чаще всего продуцируют АКТГ или ПРЛ. Длительность заболевания от момента выявления аденомы до

появления метастазов варьирует от нескольких месяцев до 20 лет. Первичная опухоль гипофиза часто имеет агрессивный характер роста с инвазией кавернозных синусов. Чаще всего эти опухоли подвергаются многократным хирургическим и лучевым методам лечения. Высказывались предположения о диссеминации опухоли во время операций, а также канцерогенного механизма радиотерапии, однако в настоящее время патогенез злокачественной трансформации неясен.

Несмотря на применение различных схем цитотоксической химиотерапии, в том числе Темозоломида, выживаемость пациентов с метастазами карцином гипофиза очень низкая - большинство пациентов живут меньше 1 года с момента постановки диагноза. Метастазируя преимущественно по ликворным пространствам, карциномы гипофиза поражают кору головного мозга, мозжечок, спинной мозг. Кроме того, возможно метастазирование по лимфатическим и венозным сосудам при их поражении опухолями, врастающими в структуры основания черепа. Эти системные метастазы поражают лимфатические узлы, печень, яичники и кости.

Все представленные нами случаи характеризовались длительным анамнезом и имели длительную историю лечения ПРЛ-секретирующей аденомы гипофиза. Период от момента диагностирования аденомы гипофиза до появления метастазов был 17 лет, 11 лет и 5 лет. В 2 случаях это были резистентные опухоли, причем, во 2-м наблюдении на фоне первоначального ответа к терапии каберголином развилась «вторичная» резистентность, что проявилось увеличением размеров опухоли и прогрессирующим повышением уровня ПРЛ.

В 1-м и 3-м случаях метастазы распространялись в пределах ЦНС (интракраниально и в спинном мозге), во втором наблюдении - экстракраниально.

Все пациенты получили лучевое лечение, которое было эффективно в локальном контроле роста первичной опухоли. При этом в 1-м случае контроль заболевания наблюдался в течение 15 лет после проведения лучевого лечения. Во 2-м и 3-м случаях лучевая терапия была эффективна в стабилизации опухоли и отсутствия ее дальнейшего роста, а также в выраженном снижении уровня ПРЛ. Однако, вновь выраженное повышение его уровня сопровождалось появлением

метастазов. Таким образом, значимое повышение уровня ПРЛ при отсутствии дальнейшего роста первичной опухоли, может являться маркером ее метастазирования.

До настоящего времени не описаны морфологические признаки, позволяющие чётко дифференцировать аденому и карциному гипофиза. Так наличие в аденоме митотической активности, высоких показателей индекса мечения Ki-67 и других маркёров, согласно литературным данным, не являются достоверными признаками малигнизации опухоли. Структура аденом гипофиза в наших наблюдениях также не позволяла заподозрить её злокачественность. Тем не менее, отличительным признаком была выраженная экспрессия ИМ К-67 в клетках опухоли. Морфологически все метастазы опухоли также имели выраженную экспрессию ПРЛ и высокий ИМ Ki-67.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролактин-секретирующие аденомы гипофиза являются гормонально-активными опухолями, которые приводят к нарушению репродуктивной функции как у женщин (нарушение менструального цикла, галакторея и бесплодие), так и у мужчин (эректильная дисфункция, снижение либидо, бесплодие), а также проявляются симптомами «масс – эффекта» опухоли, характер которых определяется размером и преимущественным направлением роста аденомы.

Прием агонистов дофамина приводит к нормализации уровня ПРЛ крови у 90% пациентов и к уменьшению размера опухоли в 2/3 случаях [28]. Это определяет выбор медикаментозной терапии в качестве первой линии лечения. Препаратом выбора в настоящее время является каберголин, обладающий пролонгированным и селективным действием.

Невозможно оспаривать тот факт, что большие и гигантские опухоли в первую очередь надо лечить агонистами дофамина, так как радикальное хирургическое удаление подобных аденом в большинстве случаев невыполнимо или сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений [3, 4, 37].

Хирургия ПСАГ зачастую является дополнительным методом лечения. Как правило, больные направляются к нейрохирургам в случае резистентности к препаратам или непереносимости терапии агонистами дофамина, а также при развитии осложнений на фоне проводившегося лечения, таких как кровоизлияние в опухоль и назальная ликворея.

Однако, в связи с совершенствованием гипофизарной хирургии, активным внедрением в повседневную практику эндоскопических методов появляется возможность в ряде случаев провести радикальное удаление опухоли при минимальном риске и быстром снижении уровня ПРЛ после операции. Кроме того, длительное медикаментозное лечение (в течение многих лет или даже всей жизни), требующее постоянного контроля заболевания, заставляет ряд специалистов (а также и пациентов) переосмыслить подход к лечению.

Настоящая работа посвящена изучению эффективности и безопасности

хирургического лечения пациентов с ПСАГ у различных групп пациентов, а также анализу хирургического лечения осложнений, возникших на фоне консервативного лечения. Проведенное исследование позволит пересмотреть взгляд на место хирургии в лечении пролактином, определить показания к хирургическому лечению ПСАГ и персонифицировать выбор оптимального лечения пациента с ПСАГ.

Был проведен ретроспективный и проспективный анализ данных 132 пациентов с ПСАГ, оперированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. В 127 случаях использовался стандартный эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ, в 3 - транскраниальный субфронтальный доступ, в 2 - как транскраниальный, так и трансфеноидальный доступы.

Нами были изучены несколько групп пациентов:

1. Группа пациентов, оперированных с целью уменьшения объема опухоли или ее тотального удаления (91 пациент).
2. Группа пациентов, оперированных по причине развития осложнений до начала терапии каберголином или на фоне лечения каберголином (с кровоизлиянием 16 и назальной ликвореей 22) – всего 38 пациентов.
3. Карциномы (3 пациентов).

Оказалось, что хирургическая техника, использовавшаяся у пациентов 1-й группы, а также у пациентов с кровоизлиянием в опухоль и у пациентов с карциномами гипофиза совершенно не отличалась.

Поэтому для анализа основных показателей лечения (радикальность, частота нормализации уровня ПРЛ после операции, количество осложнений, летальность и др.) в зависимости от топографо-анатомического варианта роста опухоли, ее размера, особенностей гистологической структуры 110 пациентов были объединены в единый массив. Хирургическая тактика в группе 22 пациентов с ликвореей была иной, поэтому эти пациенты рассмотрены отдельно.

Эффективность хирургического лечения ПСАГ определяется его радикальностью. Одним из критериев радикальности удаления опухоли является нормализация уровня ПРЛ после операции.

Тотально удаленных опухолей в 1-й группе пациентов было 58 (53%), субтотально - 52 (47%) из 110.

Частота тотального удаления опухоли была изучена в зависимости ряда параметров: топографо-анатомического варианта роста аденомы; размера опухоли; чувствительности аденомы к каберголину; плотности опухоли; наличия вторичных узлов; индекса мечения Ki-67

### **Топографо-анатомический вариант роста**

У 31 из 110 пациентов опухоль была эндоселлярной или эндоинфраселлярной. После операции у 26 из 31 (84%) пациентов отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови; при дальнейшем наблюдении ремиссия сохранялась в 80% случаев (из 20 пациентов с прослеженным катамнезом) (Таблица Б1).

При изучении степени радикальности удаления опухоли в зависимости от топографо-анатомического варианта роста выявлено, что эндоселлярные и эндоинфраселлярные аденомы тотально удалялись достоверно статистически чаще, чем другие опухоли ( $p < 0,05$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 – Зависимость радикальности удаления опухоли от топографо-анатомического варианта роста опухоли

Топографо-анатомический вариант роста	Количество пациентов (%)		
	Радикальность удаления		Итого
	Субтотальное	Тотальное	
Эндо-инфраселлярный	-	4(100%)	4
Эндо-инфра-латероселлярный	3(60%)	2(40%)	5
Эндо-латероселлярный	-	2(100%)	2
Эндоселлярный	5(19%)	22(81%)	27
Эндо-супраселлярный	12(34%)	23(66%)	35
Эндо-супра-латероселлярный	32(86%)	5(14%)	37

В группе из 35 эндо-супраселлярных пролактином после операции у 25 (71%)

отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови. Однако долгосрочная ремиссия отмечена лишь в 42% случаев из 19 пациентов с прослеженным катамнезом (Таблица Б1).

В группу пациентов, опухоль которых имела рост в КС (эндо-супра-латероселлярные, эндо-инфра-латероселлярные, эндо-латероселлярные, эндо-инфра-латероселлярные аденомы) вошло 44 пациента. После операции лишь у 12 из 44 пациентов (27%) отмечалась нормализация уровня ПРЛ крови. Долгосрочная ремиссия отмечена лишь у 2 из 9 пациентов с прослеженным катамнезом (Таблица Б1). При наличии инвазии опухоли в КС нормализация уровня ПРЛ после операции происходит статистически достоверно реже, чем при отсутствии инвазии в КС ( $p < 0,05$ ).

### Размер опухоли

Нормализация уровня ПРЛ крови отмечалась после удаления микроаденом, небольших и средних пролактиномах у 17 (74%), 17 (81%) и 15 (54%) пациентов соответственно. При больших аденомах достичь нормализации уровня ПРЛ удалось в 14 (44%) случаях; при гигантских - ни в одном случае нормализации уровня ПРЛ после операции отмечено не было (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная оценка уровня ПРЛ крови после операции в зависимости от размеров опухоли

Уровень ПРЛ крови, мЕд/л Размер опухоли	Количество пациентов (%)		
	Не изменился	Норма	Итого
Микро	6 (25%)	18(75%)	24
Небольшие	6(30%)	14(70%)	20
Средние	10(42%)	14(58%)	24
Большие	18(55%)	15(45%)	33
Гигантские	7(78%)	2 (22%)	9

### Чувствительность к каберголину

Опухолей, чувствительных к терапии каберголином, было 32 (29%), резистентных – 78 (71%). У пациентов из группы чувствительных к терапии каберголином ранняя послеоперационная ремиссия отмечена в 20 случаях (62,5%), а у пациентов из группы резистентных – в 43 (55%) случаях. В раннем и в отдаленном послеоперационном периодах статистически достоверной разницы по частоте ремиссии в группах аденом чувствительных и резистентных к терапии каберголином не выявлено ( $p>0,05$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 – Зависимость радикальности удаления и изменения уровня пролактина после операции

Уровень ПРЛ крови после операции	норма	не изменился	p
	Радикальность удаления опухоли		
Тотальное	56(97%)	2(3%)	=0,000001
Субтотальное	7(13%)	45(87%)	

В отдаленном послеоперационном периоде ситуация также не изменилась – статистически достоверной разницы по частоте ремиссии в группах аденом, чувствительных и резистентных к терапии каберголином, не отмечено ( $p>0,05$ ) (Таблица Б1).

В некоторых исследованиях были получены данные о том, что медикаментозная терапия агонистами дофамина, проведенная до операции, может влиять на изменение структуры опухоли в виде повышения ее плотности и снижать возможность послеоперационной нормализации уровня ПРЛ [4,78-81]. В нашем исследовании подобных результатов не получено - наличие проведенного до операции лечения каберголином статистически достоверно не влияло на структуру опухоли и на уровень ПРЛ крови после операции ( $p >0,05$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительная оценка изменения уровня ПРЛ после операции и терапии каберголином до операции

Лечение каберголином до операции	Уровень ПРЛ после операции		p
	Норма	Не изменился	
Да (N=83)	49(59%)	34(41%)	>0,05
Нет (N=27)	14(52%)	13(48%)	

### **Плотность опухоли**

При сравнительном анализе результатов радикальности удаления опухоли (и вероятности нормализации уровня ПРЛ) в зависимости от ее консистенции выявлено, что мягкие аденомы удалены радикально в 52 случаях (59%), тогда как радикальное удаление плотных опухолей было возможно лишь в 16 (27%) случаях ( $p = 0,009$ ) (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота радикального удаления опухоли в зависимости от ее плотности

Плотность опухоли	Степень удаления		P
	Субтотальное	Тотальное	
Плотная (N=22)	16(73%)	6(27%)	0,009
Мягкая (N=88)	36(41%)	52(59%)	

### **Наличие вторичных узлов опухоли**

Мы изучили результаты удаления аденом в зависимости от наличия вторичных опухолевых узлов. В 54 случаях (59%) тотальное удаление опухоли было возможным при отсутствии вторичных узлов, тогда как при их наличии тотальное удаление опухоли было возможно лишь в 4 (21%) случаях; различия статистически достоверны ( $p = 0,004$ ) (Таблица 10).



Таблица 10 – Частота радикального удаления опухоли в зависимости от наличия вторичных узлов

Вторичные узлы	Степень удаления		p
	Субтотальное	Тотальное	
Есть (N=19)	15(79%)	4(21%)	0,004
Нет (N=91)	37(41%)	54(59%)	

### Индекс мечения Ki-67

Мы исследовали уровень ПРЛ крови после операции с показателями индекса мечения Ki-67 (ИМ Ki-67  $<3\%$  и  $\geq 3\%$ ) в удаленной опухоли; было выявлено, что ИМ Ki-67 статистически достоверно не влияет на возможность нормализации уровня ПРЛ крови после операции ( $p > 0,05$ ) (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная оценка уровня ПРЛ после операции с показателем индекса Ki-67

Показатель ИМ Ki-67	Уровень ПРЛ после операции		p
	Норма	Не изменился	
$< 3\%$ (N=33)	14(42%)	19(58%)	$>0.05$
$\geq 3\%$ (N=52)	22(42%)	30(58%)	

При исследовании ИМ Ki-67 выявлена связь между показателями ИМ Ki-67 и чувствительностью ПСАГ к АгД - ИМ Ki-67  $\geq 3\%$  был выявлен у 75% резистентных опухолей и лишь у 37% чувствительных; разница статистически значима ( $p < 0,05$ ) (Таблица 12). Связать этот факт можно с более агрессивным характером роста резистентных опухолей.

Таблица 12 – Зависимость ИМ Ki-67 от чувствительности ПСАГ к АгД

ИМ Ki-67 опухоли Чувствительность к АгД	ИМ Ki-67 опухоли		p
	$\geq 3\%$	$< 3\%$	
Резистентный (N=55)	41(75%)	14(25%)	= 0.0009
Чувствительный (N=30)	11(37%)	19(63%)	

Таким образом, на эффективность хирургического лечения, вероятность тотального удаления аденомы и частоту послеоперационной нормализации статистически достоверно влияют следующие факторы: размер опухоли (при небольших и микроаденомах вероятность выше), её топографо-анатомический вариант роста (результаты хуже при распространении аденомы в полость кавернозного синуса), консистенция аденомы (при мягкой опухоли результаты лучше), отсутствие вторичных опухолевых узлов.

### **Послеоперационные осложнения**

Летальных исходов после удаления ПСАГ не было.

В послеоперационном периоде из 110 пациентов имелись следующие осложнения: несахарный диабет - у 9 (8%), назальная ликворея - у 1 (0,9%), ухудшение зрения - у 2 (1,8%), гипонатриемия - у 1 (0,9%), кровоизлияние в опухоль - у 1 (0,9%), повреждение сонной артерии у 1 (0,9%) пациента (Таблица Б2).

Проведена оценка зависимости появления осложнений после операции от топографии и размеров опухоли, инвазии аденомы в кавернозный синус, радикальности удаления, метода пластики, установки люмбального дренажа во время операции, развития интраоперационной ликвореи, возраста пациента и наличия вторичных опухолевых узлов.

При оценке частоты развития осложнений от вышеперечисленных факторов, выявлено, что лишь наличие вторичных опухолевых узлов статистически

достоверно влияло на появление осложнений после операции ( $p = 0.04$ ).

Таким образом, эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление ПСАГ является эффективным и безопасным методом лечения.

Нами была проведена сравнительная оценка результатов хирургического лечения (из группы пациентов, оперированных «с целью удаления» – 110 человек) с результатами группы пациентов, которым была проведена медикаментозная терапия (данные представленные в диссертационной работе Астафьевой Л.И. – (Таблица Б2, Б3).

Результаты лечения пациентов с эндо- и эндо-инфраселлярным вариантом роста опухоли после хирургического удаления в раннем послеоперационном периоде и на фоне медикаментозной терапии статистически достоверно не отличались, частота нормализации уровня ПРЛ достигнута в 84% и 71% случаев, соответственно. В отдаленном послеоперационном периоде ремиссия также сохранялась в 80% случаев (Таблица Б1, Б2). Лишь у 2 (6%) пациентов в этой группе был диагностирован послеоперационный транзиторный несахарный диабет, который в дальнейшем регрессировал. Во всех случаях удаление опухоли сопровождалось сохранением ткани адено- и нейрогипофиза - гипопитуитарных нарушений не отмечено. Других хирургических осложнений, в том числе: зрительных, глазодвигательных нарушений, кровоизлияния, ликвореи и менингита в этой группе также отмечено не было.

При сравнительном анализе частоты ремиссии при опухолях эндосупраселлярной локализации результаты хирургического и медикаментозного лечения оказались также схожими - частота нормализации уровня ПРЛ достигнута в 71% и 79% случаев, соответственно (Таблица Б1, Б2). Однако в отдаленном послеоперационном периоде ремиссия сохранялась лишь в 42% случаев. Риск послеоперационных осложнений был низкий, у 5 (14%) пациентов был диагностирован транзиторный несахарный диабет, который регрессировал после выписки, других осложнений не отмечено.

Результаты хирургического лечения пациентов с латероселлярным ростом были достоверно хуже в сравнении с медикаментозным методом лечения.

Нормализация пролактина в раннем послеоперационном периоде отмечена в 27% случаях и в отдаленном периоде сохранялась лишь в 22% случаях, тогда как при медикаментозном методе лечения нормализация ПРЛ произошла в 69% случаях (Таблица Б1). Риск развития после операции эндокринных нарушений был низкий - лишь в 1(2%) случае отмечен транзиторный несахарный диабет. Однако риск других хирургических осложнений в этой группе пациентов был выше: кровоизлияние в опухоль – 1(2%), развитие ликвореи - 1(2%), гипонатриемия - 1(2%), а также повреждение сонной артерии при удалении карциномы гипофиза – 1(2%) случай (Таблица Б2).

Полученные результаты показывают, что хирургическое лечение пролактином может быть эффективной альтернативой медикаментозной терапии в тех случаях, когда размер опухоли не превышает 35 мм в наибольшем диаметре (микроаденома, опухоль небольшого или среднего размера, по классификации проф. Б.А. Кадашева) и опухоль расположена эндоселлярно, эндо-инфраселлярно или эндо-супраселлярно (Таблица 13).

Таблица 13 – Зависимость радикальности удаления от размеров опухоли до операции

Радикальность удаления		
Размер опухоли	Субтотальное	Тотальное
Большие	20(62%)	12(38%)
Гигантские	6(100%)	-
Микро	5(22%)	18(78%)
Небольшие	5(24%)	16(76%)
Средние	16(57%)	12(43%)

При этом супраселлярный отдел опухоли не должен содержать вторичных узлов. Однако, пациенты с эндо-супраселлярными опухолями имеют более низкие шансы на долгосрочную ремиссию после операции.

У пациентов с опухолями с латероселлярным ростом вероятность ремиссии в раннем и долгосрочном послеоперационном периоде низкая.

При оценке частоты ремиссии в раннем и отсроченном послеоперационном периоде у пациентов с опухолями, чувствительными и резистентными к терапии каберголином, статистических различий не отмечено после удаления опухолей эндо- и эндо-инфраселлярной локализации.

После хирургического лечения опухолей эндо-супраселлярной локализации частота ремиссии также не отличалась в раннем послеоперационном периоде и составила 62% - для пролактином, чувствительных к терапии, и 77% - для опухолей, резистентных к терапии агонистами дофамина. Однако, в отдаленном периоде у резистентных к терапии пациентов частота ремиссии сохранялась лишь в 27% случаев, что статистически достоверно ниже, чем у пациентов с чувствительными опухолями ( $p=0,018$ ).

Хирургическое лечение пролактином большого и гигантского размера, а также аденом, распространяющихся в полость кавернозного синуса, резистентных к терапии агонистами дофамина оправдано в случаях развития нейроофтальмологической и/или неврологической симптоматики на фоне объемного воздействия опухоли на нейроваскулярные структуры. Также проведение хирургического лечения может обсуждаться перед проведением лучевого лечения для гистологической верификации и/или уменьшения объема опухоли.

Двадцать пациентов были направлены на лучевую терапию. У 15 из них прослежен катамнез – в 4 случаях отмечалась нормализация уровня ПРЛ (в сроки от 3 месяцев до 3 лет после облучения); в 11 случаях ПРЛ оставался высоким.

В рамках нашего исследования мы описали 16 случаев развития кровоизлияния в опухоль, из них: в 11 на фоне терапии каберголином, в 5 случаях как первый симптом заболевания. Кровоизлияние в аденому гипофиза может привести к ухудшению состояния пациента в виде зрительных нарушений и требует срочного хирургического вмешательства во избежание необратимых изменений.

Отдельно была изучена группа из 22 пациентов с назальной ликвореей; из них у 18 пациентов ликворея развилась на фоне терапии каберголином, а у 4 - явилась первым симптомом заболевания. Развитие назальной ликвореи при ПСГА является одним из осложнений медикаментозной терапии, преимущественно, больших и гигантских размерах опухолей. Опухоль является своеобразной пробкой и при лечении агонистами дофамина, ее уменьшение приводит к открытию уже имеющегося дефекта в основании черепа, так называемой ликворной фистулы между хиазмальной цистерной, турецким седлом и основной пазухой, что сопровождается появлением выделений ликвора из носа.

Тактика хирургического лечения при развитии данного осложнения заключается в проведении своевременной пластики дефекта основания черепа с рекомендациями о последующем ограничении физических нагрузок в течение 6 месяцев. При назначении терапии каберголином эндокринолог должен проинформировать пациента о возможности возникновения такого осложнения и дать четкие указания по алгоритму действия в подобных случаях.

Мы описали 3 пациентов с редкими пролактин-секретирующими карциномами гипофиза. Во всех случаях эти опухоли имели агрессивный, характер роста, а их удаление было нерадикальным и сопряжено с высоким риском осложнений - в одном случае было интраоперационное повреждение внутренней сонной артерии.

На основании полученных данных нами разработан алгоритм хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза (Рисунок 72).



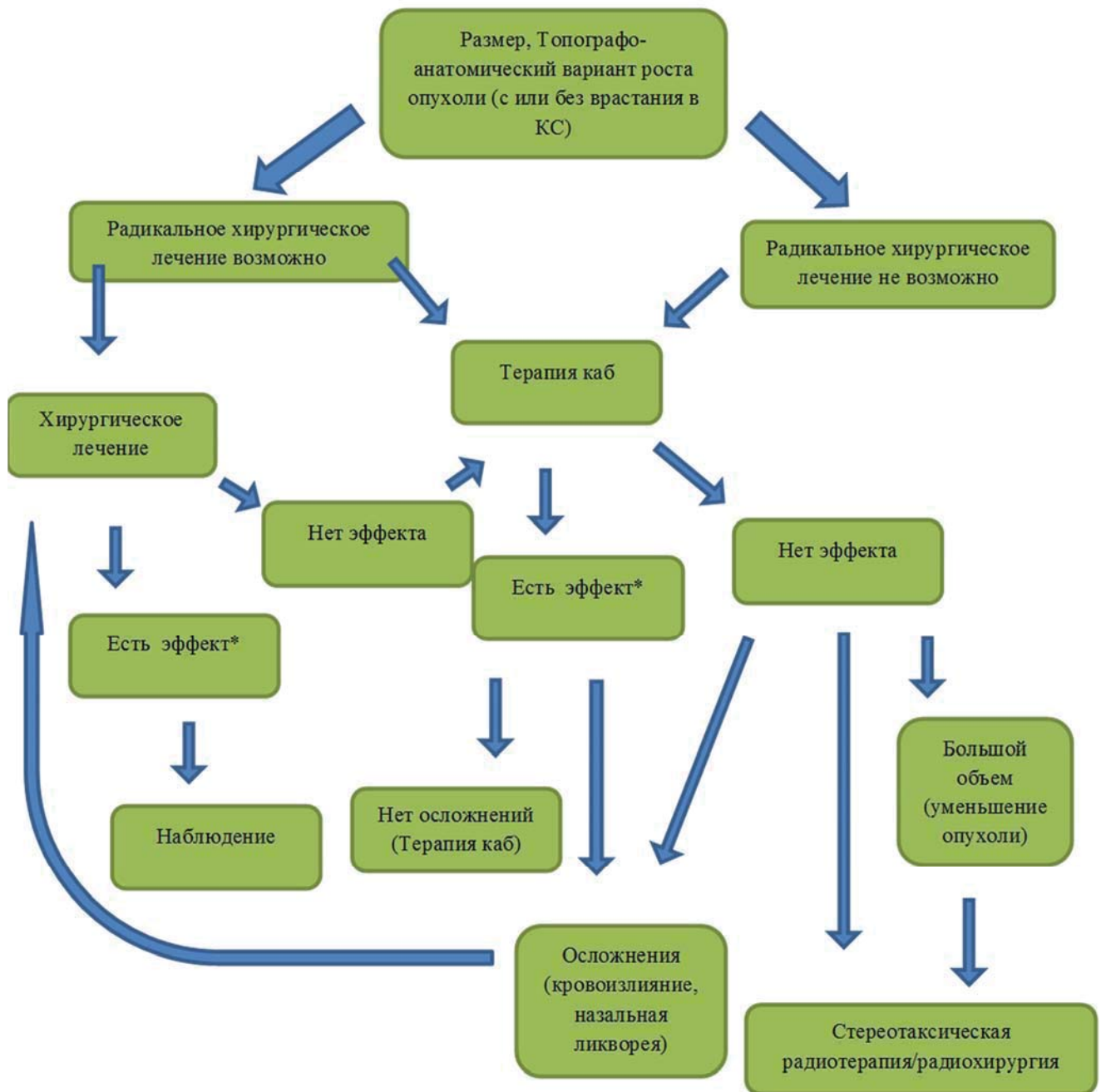


Рисунок 72 – Алгоритм хирургического лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза.

## ВЫВОДЫ

1. Хирургическое лечение пролактином (с использованием как трансфеноидального, так и транскраниального доступов) является относительно безопасным методом лечения при низкой частоте послеоперационных осложнений и отсутствием летальных исходов.

2. При хирургическом лечении микропролактином нормализация уровня пролактина в раннем послеоперационном периоде происходит в 71% случаев и сохраняется на том же уровне в отдаленном послеоперационном периоде (от 3 до 76 мес; медиана – 26 мес).

3. При хирургическом лечении макропролактином эндоселлярной и эндоинфраселлярной локализации в раннем послеоперационном периоде нормализация уровня пролактина отмечена в 84% случаях; в отдаленном послеоперационном периоде нормальный уровень пролактина крови сохранялся в 80% случаев (от 3 до 54 мес; медиана – 18 мес).

4. При удалении пролактином эндо-супраселлярной локализации в раннем послеоперационном периоде нормализация уровня пролактина отмечена в 71% случаев; однако в отдаленном послеоперационном периоде ремиссия сохранялась лишь в 42% (от 4 до 144 мес; медиана – 17 мес).

5. Пациенты с латероселлярным распространением опухоли имеют низкие шансы на раннюю (27% случаев) и долгосрочную ремиссию (22% случаев) после операции (от 4 до 144 мес; медиана – 26,5 мес).

6. Результаты хирургического лечения пролактином эндоселлярной и эндоинфраселлярной локализации в раннем и отсроченном послеоперационном периоде сопоставимы с результатами медикаментозного лечения. Результаты хирургического лечения пролактином эндо-супраселлярной локализации в раннем послеоперационном периоде также сопоставимы с результатами лечением каберголином, однако в отдаленном послеоперационном периоде достоверно хуже результатов лечением каберголином. Результаты хирургического лечения опухолей с латероселлярным ростом достоверно хуже эффективности лечения

агонистами дофамина.

7. У пациентов с фармакорезистентными пролактиномами хирургическое лечение эффективно при эндоселлярной и эндо-инфраселлярной локализации опухоли (и в раннем, и в отсроченном послеоперационном периоде). При фармакорезистентных опухолях эндо-супраселлярной локализации эффективность хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде составляет 77%, однако в отдаленном периоде сохраняется лишь в 27%.

8. При развитии назальной ликвореи на фоне медикаментозной терапии пролактиномы оптимальным методом лечения является проведение эндоскопической эндоназальной пластики дефекта основания черепа.

9. При возникновении кровоизлияния с развитием неврологического дефицита показано хирургическое лечение с целью удаления опухоли и декомпрессии нейроваскулярных структур.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с эндоселлярной микропролактиномой помимо рекомендации медикаментозной терапии, также можно предложить альтернативный хирургический метод лечения.
2. Лечение пациентов с латероселлярным распространением пролактиномы предпочтительнее начинать с медикаментозной терапии.
3. При пролактиномах больших и гигантских размеров с неврологической и нейроофтальмологической симптоматикой, резистентных к медикаментозной терапии показано хирургическое лечение.
4. При резистентных опухолях небольших размеров с латероселлярным ростом и невозможностью их радикального удаления, рекомендовано проведение лучевых методов лечения.
5. Медикаментозная терапия больших и гигантских пролактином может повлечь за собой развитие назальной ликвореи и менингита, о чем пациенты должны быть предупреждены. При развитии ликвореи каберголин должен быть временно отменен. Пациент с развившейся ликвореей должен быть направлен на нейрохирургическое лечение – пластику ликворной фистулы.

## Список сокращений

АгД – агонисты дофамина

ПРЛ – пролактин

Каб – каберголин

ЭЭТД – эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ

ЭН – эндоселлярный

ЭС – эндо-супраселлярный

ЭИ – эндо-инфраселлярный

ЭЛ – эндо-латероселлярный

ЭИЛ – эндо-инфра-латероселлярный

ЭСЛ – эндо-супра-латероселлярный

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

КС – кавернозный синус

ТМО – твердая мозговая оболочка

М+Н+С – микро, небольшие, средние

Б+Г – большие и гигантские

ПСАГ – пролактин-секретирующая аденома гипофиза

ФСР – фракционированная стереотаксическая радиотерапия

СРХ – стереотаксическая радиохирургия

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

(ИМ) Ki-67 – Иммуноэкспрессия Ki-67 в ядрах клеток опухоли

ТТГ – тиреотропный гормон

АКТГ – адренокортикотропный гормон

Св. Т3 – свободный Т3

Св. Т4 – свободный Т4

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста -1

## Список литературы

1. Астафьева Л.И. Клинико - морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин- секретирующих макроаденом гипофиза / Астафьева Л.И. – 2012.
2. Астафьева Л.И. Сравнительное исследование результатов хирургического и медикаментозного методов лечения макропролактином различной локализации / Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев, И. И. Дедов, П. Л. Калинин, М. А. Кутин, А. Н. Шкарубо, Д. В. Фомичев, В. Д. Тенедиева, О. Ф. Тропинская // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2011. – Т. 75 – № 4 – 3–9с.
3. Астафьева Л.И. Выбор тактики лечения гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза / Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев, П. Л. Калинин, М. А. Кутин, Р. Б. Файзуллаев, Ю. Г. Сиднева, В. Д. Тенедиева, О. Ф. Тропинская // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2009. – № 2 – 23–28с.
4. Астафьева Л.И. Осложнения лечения макропролактином агонистами дофамина / Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев, М. А. Кутин, П. Л. Калинин // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2011. – № 2 – 41–50с.
5. Астафьева Л.И. Развитие «вторичной» резистентности к агонистами дофамина у пациента с гигантской пролактиномой. / Л. И. Астафьева, Б. А. Кадашев, Ю. Ю. Трунин, Д. Л. Ротин // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2010. – № 4 – 48–52с.
6. Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея. Этиология, патогенез, клиника, лечение / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко – Москва: Медицина, 1985.– 256с.
7. Калинин П.Л.Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околооселлярной локализации / Калинин П.Л. – Москва: Научно-исследовательский институт нейрохирургии РАМН: Москва., 2009. Вып. Научно-исс.
8. Калинин П.Л. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза



(опыт 1700 операций) / П. Л. Калинин, Д. В. Фомичев, М. А. Кутин, Б. А. Кадашев, Л. И. Астафьева, А. Н. Шкарубо, С. Н. Алексеев, Л. А. Фомочкина // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2012. – Т. 76 – № 3 – 26–33с.

9. Кутин М.А. Сравнительная оценка эффективности методов хирургического лечения аденом гипофиза, инфильтрирующих кавернозный синус / Кутин М.А. – 2003.

10. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение) / Мельниченко Г. А. – 1990.

11. Романцова Т.И. Особенности клинической симптоматики, диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин / Романцова Т.И. – 2001.

12. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / / под ред. Б. Кадашева. – Москва, 2007. – 300–368с.

13. Afshar F. Bromocriptine-induced cerebrospinal fluid rhinorrhea / F. Afshar, A. Thomas // Surg. Neurol. – 1982. – Т. 18 – № 1 – 61–63с.

14. Akin S. Reasons and results of endoscopic surgery for prolactinomas: 142 surgical cases / S. Akin, I. Isikay, F. Soylemezoglu, T. Yucel, A. Gurlek, M. Berker // Acta Neurochir. (Wien). – 2016. – Т. 158 – № 5 – 933–942с.

15. Babey M. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists / M. Babey, R. Sahli, I. Vajtai, R. H. Andres, R. W. Seiler // Pituitary – 2011. – Т. 14 – № 3 – 222–230с.

16. Barker F.G. Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors in the United States, 1996–2000: Mortality, Morbidity, and the Effects of Hospital and Surgeon Volume / F. G. Barker, A. Klibanski, B. Swearingen // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Т. 88 – № 10 – 4709–4719с.

17. Barrow D.L. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors / D. L. Barrow, G. T. Tindall, K. Kovacs, M. O. Thorner, E. Horvath, J. C. Hoffman // J. Neurosurg. – 1984. – Т. 60 – № 1 – 1–7с.

18. Berkmann S. Pituitary surgery: experience from a large network in Central Switzerland / S. Berkmann, J. Fandino, B. Müller, K. Kothbauer, C. Henzen, H. Landolt // Swiss Med. Wkly. – 2012.

19. Biller B.M.K. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline / B. M. K. Biller // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – T. 81 – № 6 – 2338–2343c.
20. Biller B.M.K. Prolactinomas, Cushing's disease and acromegaly: debating the role of medical therapy for secretory pituitary adenomas / B. M. K. Biller, A. Colao, S. Petersenn, V. S. Bonert, M. Boscaro // *BMC Endocr. Disord.* – 2010. – T. 10 – № 1 – 10c.
21. Biswas M. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas / M. Biswas, J. Smith, D. Jadon, P. McEwan, D. A. Rees, L. M. Evans, M. F. Scanlon, J. S. Davies // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2005. – T. 63 – № 1 – 26–31c.
22. Bloomgarden E. Surgical treatment of prolactinomas: cons / E. Bloomgarden, M. E. Molitch // *Endocrine* – 2014. – T. 47 – № 3 – 730–733c.
23. Bolko P. The assessment of cabergoline efficacy and tolerability in patients with pituitary prolactinoma type. / P. Bolko, M. Jaskuła, R. Waśko, M. Wołuń, J. Sowiński // *Pol. Arch. Med. wewntrzej* – 2003. – T. 109 – № 5 – 489–95c.
24. Brodsky J.B. Surgery during pregnancy and fetal outcome / J. B. Brodsky, E. N. Cohen, B. W. Brown, M. L. Wu, C. Whitcher // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1980. – T. 138 – № 8 – 1165–1167c.
25. Cannavò S. Cabergoline: A first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma / S. Cannavò, L. Curtò, S. Squadrito, B. Almoto, A. Vieni, F. Trimarchi // *J. Endocrinol. Invest.* – 1999. – T. 22 – № 5 – 354–359c.
26. Casanueva F.F. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F. F. Casanueva, M. E. Molitch, J. A. Schlechte, R. Abs, V. Bonert, M. D. Bronstein, T. Brue, P. Cappabianca, A. Colao, R. Fahlbusch, H. Fideleff, M. Hadani, P. Kelly, D. Kleinberg, E. Laws, J. Marek, M. Scanlon, L. G. Sobrinho, J. A. H. Wass, A. Giustina // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2006. – T. 65 – № 2 – 265–273c.
27. Chen M.T. Analysis of curative effect of surgical therapy for male prolactinoma / M. T. Chen, Y. J. Song, W. Lian, B. Xing, Y. Yao, M. Feng, R. Z. Wang // *Zhonghua*

Yi Xue Za Zhi – 2016. – T. 96 – № 19 – 1477–80c.

28. Ciccarelli A. The Epidemiology of Prolactinomas / A. Ciccarelli, A. F. Daly, A. Beckers // *Pituitary* – 2005. – T. 8 – № 1 – 3–6c.

29. Ciccarelli A. PRL Secreting Adenomas in Male Patients / A. Ciccarelli, E. Guerra, M. De Rosa, F. Milone, S. Zarrilli, G. Lombardi, A. Colao // *Pituitary* – 2005. – T. 8 – № 1 – 39–42c.

30. Colao A. The prolactinoma / A. Colao // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – T. 23 – № 5 – 575–596c.

31. Colao A. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia / A. Colao, A. Sarno, P. Cappabianca, F. Briganti, R. Pivonello, C. Somma, A. Faggiano, B. Biondi, G. Lombardi // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – 325–331c.

32. Colao A. Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy for Tumoral and Nontumoral Hyperprolactinemia / A. Colao, A. Di Sarno, P. Cappabianca, C. Di Somma, R. Pivonello, G. Lombardi // *N. Engl. J. Med.* – 2003.

33. Colao A. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergoline Treatment / A. Colao, A. Di Sarno, F. Sarnacchiaro, D. Ferone, G. Di Renzo, B. Merola, L. Annunziato, G. Lombardi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – T. 82 – № 3 – 876–883c.

34. Colao A. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas / A. Colao, C. di Somma, G. Lombardi, R. Pivonello, A. di Sarno // *Expert Opin. Investig. Drugs* – 2002. – T. 11 – № 6 – 787–800c.

35. Colao A. 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 / A. Colao, G. Vitale, P. Cappabianca, F. Briganti, A. Ciccarelli, M. De Rosa, S. Zarrilli, G. Lombardi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – T. 89 – № 4 – 1704–1711c.

36. Daly A.F. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium / A. F. Daly, M. Rixhon, C. Adam, A. Dempegioti, M. A. Tichomirowa, A. Beckers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – T. 91 – № 12 – 4769–

4775c.

37. Daly A.F. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas / A. F. Daly, M. A. Tichomirowa, A. Beckers // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – T. 23 – № 5 – 543–554c.

38. Deepak D. Macroprolactinomas and epilepsy / D. Deepak, C. Daousi, M. Javadpour, I. A. MacFarlane // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2007. – 070115055241012c.

39. DeLellis R. aWorld Health Organization Classification of Tumours 2004 / R. a DeLellis, E. D. Williams – , 2004.

40. Delgrange E. Late Development of Resistance to Bromocriptine in a Patient with Macroprolactinoma / E. Delgrange, J. Crabbé, J. Donckier // *Horm. Res. Paediatr.* – 1998. – T. 49 – № 5 – 250–253c.

41. ESIRI M.M. Effect of Bromocriptine Treatment on the Fibrous Tissue Content of Prolactin-Secreting and Nonfunctioning Macroadenomas of the Pituitary Gland / M. M. ESIRI, J. S. BEVAN, C. W. BURKE, C. B. T. ADAMS // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – T. 63 – № 2 – 383–388c.

42. Famini P. Pituitary Magnetic Resonance Imaging for Sellar and Parasellar Masses: Ten-Year Experience in 2598 Patients / P. Famini, M. M. Maya, S. Melmed // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – T. 96 – № 6 – 1633–1641c.

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

44. Gillam M.P. Advances in the Treatment of Prolactinomas / M. P. Gillam, M. E. Molitch, G. Lombardi, A. Colao // *Endocr. Rev.* – 2006. – T. 27 – № 5 – 485–534c.

45. Gnjidić Ž. Surgical treatment of prolactinomas – Our experience / Ž. Gnjidić, N. Kudelić, T. Sajko, M. Malenica, D. Stipić, K. Rotim // *Coll. Antropol.* – 2014. – T. 38 – № 2 – 571–6c.

46. Halperin Rabinovich I. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia / I. Halperin Rabinovich, R. Cámara Gómez, M. García Mouriz, D. Ollero García-Agulló // *Endocrinol. y Nutr. (English Ed.)* – 2013. – T. 60 – № 6 – 308–319c.

47. Hsu D.W. Significance of proliferating cell nuclear antigen index in predicting pituitary adenoma recurrence / D. W. Hsu, F. Hakim, B. M. K. Biller, S. de la Monte, N. T. Zervas, A. Klibanski, E. T. Hedley-Whyte // *J. Neurosurg.* – 1993. – T. 78 – № 5 – 753–761c.
48. Ikeda H. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas / H. Ikeda, K. Watanabe, T. Tominaga, T. Yoshimoto // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2013. – T. 115 – № 9 – 1621–1625c.
49. Imran S.A. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy / S. A. Imran, E. Ur, D. B. Clarke // *Can. Fam. Physician* – 2007. – T. 53 – № 4 – 653–658c.
50. Jaffrain-Rea M.L. A critical reappraisal of MIB-1 labelling index significance in a large series of pituitary tumours: secreting versus non-secreting adenomas. / M. L. Jaffrain-Rea, D. Di Stefano, G. Minniti, V. Esposito, A. Bultrini, E. Ferretti, A. Santoro, L. Faticanti Scucchi, A. Gulino, G. Cantore // *Endocr. Relat. Cancer* – 2002. – 103–113c.
51. Jethwa P.R. Cost-Effectiveness Analysis of Microscopic and Endoscopic Transsphenoidal Surgery Versus Medical Therapy in the Management of Microprolactinoma in the United States / P. R. Jethwa, T. D. Patel, A. F. Hajart, J. A. Eloy, W. T. Couldwell, J. K. Liu // *World Neurosurg.* – 2016. – T. 87 – 65–76c.
52. Kalinin P.L., Kadashev B.A., Korshunov A.E. Recurrens pituitary adenomas Morocco-Marrakesh: 13-th World Congress of Neurological Surgery, 2005. – 931c.
53. Kharlip J. Recurrence of Hyperprolactinemia after Withdrawal of Long-Term Cabergoline Therapy / J. Kharlip, R. Salvatori, G. Yenokyan, G. S. Wand // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – T. 94 – № 7 – 2428–2436c.
54. Kim S.H. Cranial nerve palsies accompanying pituitary tumour / S. H. Kim, K. C. Lee, S. H. Kim // *J. Clin. Neurosci.* – 2007. – T. 14 – № 12 – 1158–1162c.
55. Kissner DG J.J. Side Effects of Bromocriptine / J. J. Kissner DG // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – T. 302 – № 13 – 749–750c.
56. Kok J.G. Cerebrospinal fluid rhinorrhea during treatment with bromocriptine for prolactinoma / J. G. Kok, A. K. M. Bartelink, B. P. M. Schulte, A. Smals, G. Pieters, E. Meyer, H. Merx // *Neurology* – 1985. – T. 35 – № 8 – 1193–1193c.
57. Kokubo M. Long-term results of radiation therapy for pituitary adenoma / M.

Kokubo, K. Sasai, Y. Shibamoto, T. Aoki, N. Oya, M. Mitsumori, J. A. Takahashi, N. Hashimoto, M. Hiraoka // *J. Neurooncol.* – 2000.

58. Kovacs K. Classification of pituitary adenomas / K. Kovacs, E. Horvath, S. Vidal // *J. Neurooncol.* – 2001. – T. 54 – 121–127c.

59. Kreutzer J. Operative treatment of prolactinomas: Indications and results in a current consecutive series of 212 patients / J. Kreutzer, R. Buslei, H. Wallaschofski, B. Hofmann, C. Nimsky, R. Fahlbusch, M. Buchfelder // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008.

60. Kumar K. Absent p53 Immunohistochemical Staining in a Pituitary Carcinoma / K. Kumar, R. J. B. Macaulay, M. Kelly, T. Pirlo // *Can. J. Neurol. Sci. / J. Can. des Sci. Neurol.* – 2001. – T. 28 – № 2 – 174–178c.

61. Lam G. Spontaneous and medically induced cerebrospinal fluid leakage in the setting of pituitary adenomas: review of the literature / G. Lam, V. Mehta, G. Zada // *Neurosurg. Focus* – 2012. – T. 32 – № 6 – E2c.

62. Landolt A.M. Bromocriptine-induced removal of endoplasmic membranes from prolactinoma cells / A. M. Landolt, V. Osterwalder, T. A. Landolt // *Experientia* – 1985. – T. 41 – № 5 – 640–642c.

63. Laws E.R. Advances and controversies in the classification and grading of pituitary tumors / E. R. Laws, D. L. Penn, C. S. Repetti // *J. Endocrinol. Invest.* – 2019. – T. 42 – № 2 – 129–135c.

64. Loyo-Varela M. Pituitary Tumor Surgery: Review of 3004 Cases / M. Loyo-Varela, T. Herrada-Pineda, F. Revilla-Pacheco, S. Manrique-Guzman // *World Neurosurg.* – 2013. – T. 79 – № 2 – 331–336c.

65. Mah P.M. Hyperprolactinemia: Etiology, Diagnosis, and Management / P. M. Mah, J. Webster // *Semin. Reprod. Med.* – 2002. – T. 20 – № 4 – 365–374c.

66. McCall D. Unusual late development of dopamine agonist resistance in two women with hyperprolactinaemia associated with transition from micro to macroadenoma / D. McCall, S. J. Hunter, R. S. Cooke, B. Herron, B. Sheridan, A. B. Atkinson // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2006. – 060920072519001-???c.

67. Melmed S. Update in Pituitary Disease / S. Melmed // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – T. 93 – № 2 – 331–338c.



68. Melmed S. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman, D. L. Kleinberg, V. M. Montori, J. A. Schlechte, J. A. H. Wass // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – T. 96 – № 2 – 273–288c.

69. Molitch M.E. MEDICAL TREATMENT OF PROLACTINOMAS / M. E. Molitch // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1999. – T. 28 – № 1 – 143–169c.

70. Molitch M.E. Pharmacologic Resistance in Prolactinoma Patients / M. E. Molitch // *Pituitary* – 2005. – T. 8 – № 1 – 43–52c.

71. Molitch M.E. Management of medically refractory prolactinoma / M. E. Molitch // *J. Neurooncol.* – 2014. – T. 117 – № 3 – 421–428c.

72. Molitch M.E. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: Results of a prospective multicenter study / M. E. Molitch, R. L. Elton, R. E. Blackwell, B. Caldwell, R. J. Chang, R. Jaffe, G. Joplin, R. J. Robbins, J. Tyson, M. O. Thorner, R. E. Blackwell, J. J. Vitek, E. R. Duvall, L. B. Kline, R. J. Chang, L. Goodman, H. E. Carlson, R. Jaffe, E. D. Schriock, M. Martin, R. J. Robbins, J. Stears, G. Joplin, R. T. Jung, J. L. C. Ch'ng, G. Bydder, D. H. Carr, K. Mashiter, J. Tyson, M. E. Molitch, S. Reichlin, S. M. Wolpert, T. Herman, L. King, T. Hedges, M. O. Thorner, M. L. Vance, S. A. Newman, J. L. Morris, B. Caldwell, R. L. Elton, L. Boyette, J. C. Hoffman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1985.

73. Muratori M. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients / M. Muratori, M. Arosio, G. Gambino, C. Romano, O. Biella, G. Faglia // *J. Endocrinol. Invest.* – 1997. – T. 20 – № 9 – 537–546c.

74. Ogiwara T. Significance of surgical management for cystic prolactinoma / T. Ogiwara, T. Horiuchi, A. Nagm, T. Goto, K. Hongo // *Pituitary* – 2017. – T. 20 – № 2 – 225–230c.

75. Oh M.C. Medical Versus Surgical Management of Prolactinomas / M. C. Oh, S. Kunwar, L. Blevins, M. K. Aghi // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2012. – T. 23 – № 4 – 669–678c.

76. Ono M. Prospective Study of High-Dose Cabergoline Treatment of Prolactinomas in 150 Patients / M. Ono, N. Miki, T. Kawamata, R. Makino, K. Amano,

T. Seki, O. Kubo, T. Hori, K. Takano // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – T. 93 – № 12 – 4721–4727c.

77. Pascal-Vigneron V. [Hyperprolactinemic amenorrhea:treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study]. / V. Pascal-Vigneron, G. Weryha, M. Bosc, J. Leclere // *Presse Med.* – 1995. – T. 24 – № 16 – 753–757c.

78. Pellegrini I. Resistance to Bromocriptine in Prolactinomas / I. Pellegrini, R. Rasolonjanahary, G. Gunz, P. Bertrand, S. Delivet, C. P. Jedynak, C. Kordon, F. Peillon, P. Jaquet, A. Enjalbert // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1989. – T. 69 – № 3 – 500–509c.

79. Pernicone P.J. Pituitary carcinoma / P. J. Pernicone, B. W. Scheithauer, T. J. Sebo, K. T. Kovacs, E. Horvath, W. F. Young, R. V. Lloyd, D. H. Davis, B. L. Guthrie, W. C. Schoene // *Cancer* – 1997. – T. 79 – № 4 – 804–812c.

80. Pichard C. Pituitary carcinoma: Report of an exceptional case and review of the literature / C. Pichard, S. Gerber, M. Laloi, M. Kujas, S. Clemenceau, D. Ponvert, E. Bruckert, G. Turpin // *J. Endocrinol. Invest.* – 2002. – T. 25 – № 1 – 65–72c.

81. Prevedello D.M. Relevance of high Ki-67 in pituitary adenomas / D. M. Prevedello, J. Jagannathan, J. A. Jane, M. B. S. Lopes, E. R. Laws // *Neurosurg. Focus* – 2005. – T. 19 – № 5 – 1–9c.

82. Primeau V. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients / V. Primeau, C. Raftopoulos, D. Maiter // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – T. 166 – № 5 – 779–786c.

83. Qu X. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases / X. Qu, M. Wang, G. Wang, T. Han, C. Mou, L. Han, M. Jiang, Y. Qu, M. Zhang, Q. Pang, G. Xu // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – T. 164 – № 4 – 499–504c.

84. Ragel B.T. Pituitary carcinoma: a review of the literature / B. T. Ragel, W. T. Couldwell // *Neurosurg. Focus* – 2004. – T. 16 – № 4 – 1–9c.

85. Raverot G. Prognostic Factors in Prolactin Pituitary Tumors: Clinical, Histological, and Molecular Data from a Series of 94 Patients with a Long Postoperative Follow-Up / G. Raverot, A. Wierinckx, E. Dantony, C. Auger, G. Chapas, L. Villeneuve,

T. Brue, D. Figarella-Branger, P. Roy, E. Jouanneau, M. Jan, J. Lachuer, J. Trouillas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – T. 95 – № 4 – 1708–1716c.

86. Salvatori R. Surgical treatment of microprolactinomas: pros / R. Salvatori // *Endocrine* – 2014. – T. 47 – № 3 – 725–729c.

87. Santos Nunes V. Dos Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis / V. Dos Santos Nunes, R. El Dib, C. L. Boguszewski, C. R. Nogueira // *Pituitary* – 2011.

88. Sarno A. Di Resistance to Cabergoline as Compared with Bromocriptine in Hyperprolactinemia: Prevalence, Clinical Definition, and Therapeutic Strategy / A. Di Sarno // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – T. 86 – № 11 – 5256–5261c.

89. Schade R. Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation / R. Schade, F. Andersohn, S. Suissa, W. Haverkamp, E. Garbe // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – T. 356 – № 1 – 29–38c.

90. Scheithauer B.W. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification / B. W. Scheithauer, K. T. Kovacs, E. R. Laws, R. V. Randall // *J. Neurosurg.* – 1986. – T. 65 – № 6 – 733–744c.

91. Sheehan J.P. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium / J. P. Sheehan, A. Niranjana, J. M. Sheehan, J. A. Jane, E. R. Laws, D. Kondziolka, J. Flickinger, A. M. Landolt, J. S. Loeffler, L. D. Lunsford // *J. Neurosurg.* – 2005. – T. 102 – № 4 – 678–691c.

92. Sinha S. Microsurgical management of prolactinomas - Clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases / S. Sinha, A. Mahapatra, B. Sharma // *Neurol. India* – 2011. – T. 59 – № 4 – 532c.

93. Šinkūnas K. Transsphenoidal surgery for prolactinomas: results and prognosis / K. Šinkūnas, D. Rastenytė, V. Deltuva, R. Knispelis, A. Tamašauskas // *Medicina (B. Aires).* – 2007. – T. 43 – № 9 – 691c.

94. Smith T.R. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas / T. R. Smith, M. M. Hulou, K. T. Huang, A. Gokoglu, D. J. Cote, W. W. Woodmansee, E.

R. Laws // *J. Clin. Neurosci.* – 2015. – T. 22 – № 11 – 1785–1791c.

95. Song Y.-J. Surgical treatment for male prolactinoma / Y.-J. Song, M.-T. Chen, W. Lian, B. Xing, Y. Yao, M. Feng, R.-Z. Wang // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – T. 96 – № 2 – e5833c.

96. Sun D.Q. Treatment of pituitary adenomas using radiosurgery and radiotherapy: a single center experience and review of literature / D. Q. Sun, J. J. Cheng, J. L. Frazier, S. Batra, G. Wand, L. R. Kleinberg, D. Rigamonti, A. Quinones-Hinojosa, R. Salvatori, M. Lim // *Neurosurg. Rev.* – 2011. – T. 34 – № 2 – 181–189c.

97. Tamasauskas A. Transsphenoidal surgery for microprolactinomas in women: results and prognosis / A. Tamasauskas, K. Sinkunas, A. Bunevicius, A. Radziunas, D. Skiriute, V. P. Deltuva // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2012. – T. 154 – № 10 – 1889–1893c.

98. Tanaka S. Gamma Knife Radiosurgery for Patients with Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas / S. Tanaka, M. J. Link, P. D. Brown, S. L. Stafford, W. F. Young, B. E. Pollock // *World Neurosurg.* – 2010. – T. 74 – № 1 – 147–152c.

99. Thapar K. Proliferative Activity and Invasiveness among Pituitary Adenomas and Carcinomas: An Analysis Using the MIB-1 Antibody / K. Thapar, K. Kovacs, B. W. Scheithauer, L. Stefaneanu, E. Horvath, P. Peter J., D. Murray, E. R. Laws // *Neurosurgery* – 1996. – T. 38 – № 1 – 99–107c.

100. Thomson J.A. Relapse of Hyperprolactinemia after Transsphenoidal Surgery for Microprolactinoma: Lessons from Long-term Follow-up / J. A. Thomson, C. E. Gray, G. M. Teasdale // *Neurosurgery* – 2002. – T. 50 – № 1 – 36–40c.

101. Tindall G.T. Presence of Human Prolactin-Producing Adenomas and Bromocriptine: A Histological, Immunocytochemical, Ultrastructural, and Morphometric Study\* / G. T. TINDALL, K. KOVACS, E. HORVATH, M. O. THORNER // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1982. – T. 55 – № 6 – 1178–1183c.

102. Vroonen L. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients / L. Vroonen, M.-L. Jaffrain-Rea, P. Petrossians, G. Tamagno, P. Chanson, L. Vilar, F. Borson-Chazot, L. A. Naves, T. Brue, B. Gatta, B. Delemer, E. Ciccarelli, P. Beck-Peccoz, P. Caron, A. F. Daly, A. Beckers // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – T. 167 – № 6 – 887–887c.

103. Warfield A. Bromocriptine Treatment of Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas May Restore Pituitary Function / A. Warfield // *Ann. Intern. Med.* – 1984. – T. 101 – № 6 – 783c.

104. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation // *Drug Saf.* – 1996.

105. Webster J. A Comparison of Cabergoline and Bromocriptine in the Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea / J. Webster, G. Piscitelli, A. Polli, C. I. Ferrari, I. Ismail, M. F. Scanlon // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – T. 331 – № 14 – 904–909c.

106. Wong A. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies / A. Wong, J. A. Eloy, W. T. Couldwell, J. K. Liu // *J. Clin. Neurosci.* – 2015. – T. 22 – № 10 – 1568–1574c.

107. Yan Z. Effect of transsphenoidal surgery and standard care on fertility related indicators of patients with prolactinomas during child-bearing period / Z. Yan, Y. Wang, X. Shou, J. Su, L. Lang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – T. 8 – № 11 – 21557–21564c.

108. Zanettini R. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease / R. Zanettini, A. Antonini, G. Gatto, R. Gentile, S. Tesei, G. Pezzoli // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – T. 356 – № 1 – 39–46c.

109. Zierhut D. External radiotherapy of pituitary adenomas / D. Zierhut, M. Flentje, J. Adolph, J. Erdmann, F. Raue, M. Wannemacher // *Int. J. Radiat. Oncol.* – 1995. – T. 33 – № 2 – 307–314c.

## Перечень пациентов, анализируемых в материале диссертации

№	Фамилия	возраст	№ ИБ
Основная группа			
1.	А-ли М.И.	19	4816/10
2.	А-ов К.А.	42	1607/17
3.	А-ян А.С.	16	8409/17
4.	А-ев И.И.	53	5108/08
5.	А-ян М.	26	5989/12
6.	А-ов И. М.	32	2204/10
7.	А-ва В.А.	57	3518/15
8.	А-ва З.Д.	27	2994/08
9.	А-ов А.З.	18	20/15
10.	Б-ва Р.М.	57	1680/16
11.	Б-ва Е.А.	28	5645/12
12.	Б-ва О.В.	36	691/05
13.	Б-ва В. А.	22	1472/08
14.	Б-ев Б. Т.	20	1009/09
15.	Б-ев А. П.	51	6760/16
16.	Б-ая Т. Н.	42	2238/06
17.	Б-ва И.И.	49	359/09
18.	Б-ев А. А.	39	3631/06
19.	Б-на И. П.	46	532/06
20.	Б-ев А. Б.	21	2532/09
21.	Б-ва М.В.	63	4546/17
22.	Б-ва Т.П.	55	3648/10
23.	Б-ик Г.Н.	61	1713/08
24.	Б-на В.И.	35	3964/08
25.	В-ев И. Г.	30	1814/06
26.	В-ью А.А.	16	4082/13
27.	В-ва И. Н.	36	168/09
28.	В-ва Г.А.	56	635/11
29.	В-на Н.Г.	32	2608/06
30.	В-ва Т.В.	30	3876/07
31.	В-ва А.А.	27	8404/17
32.	Г-ек А.И.	48	4443/08
33.	Г-ва С.В.	38	5883/17
34.	Г-на К. А.	18	2356/05
35.	Г-ва М.С.	23	334/18
36.	Д-ва С. Г.	24	4012/07
37.	Д-ян Р.Г.	37	1484/09



Продолжение таблицы			
38.	Е-ва Е.М.	31	3903/06
39.	Е-ов В.В.	63	1602/18
40.	Е-ва Т.А.	37	4797/15
41.	Ж-ов Н.В.	40	1848/15
42.	Ж-ич Т. А.	32	1107/09
43.	Ж-ва Ю.В.	23	2599/12
44.	З-ва Т.С.	18	2265/08
45.	З-на А.П.	54	2560/12
46.	З-ин В.Ю.	30	781/11
47.	И-ов А.Г.	46	1673/07
48.	В-ва Г.А.	56	635/11
49.	И-ов И.А.	47	2179/17
50.	И-ва Е.В.	30	467/16
51.	И-ва Н. С.	50	370/06
52.	К-ев И.М.	36	5547/17
53.	К-ов Э.М.	34	2785/13
54.	К-ов И.И.	29	5065/10
55.	Ш-ов	39	4178/18
56.	К-ва Г.И.	68	976/09
57.	К-ов А.В.	35	3809/04
58.	К-ва Т.Н.	68	5780/14
59.	К-ва А.Т.	65	4012/17
60.	К-ва О.Е.	22	4845/09
61.	К-ва Е.Н.	19	4474/06
62.	К-ва В.Ю.	63	4435/14
63.	К-ко В.Н.	60	821/16
64.	К-ев А.Г.	24	1550/12
65.	К-ов В.И.	57	4566/05
66.	К-на Н.В.	36	1270/11
67.	К-ов А.С.	33	6211/13
68.	К-ва С. С.	24	4563/13
69.	Л-ев А.С.	10	1109/10
70.	Л-ов А.Д.	27	1447/15
71.	Л-ва Е.В.	29	859/15
72.	Л-ов Г.Н.	33	5652/16
73.	Л-ов А.К.	56	1436/12
74.	Л-на И.А.	36	4002/16
75.	М-ов Р.М.	29	2050/12
76.	М-ов М.Н.	24	4811/14
77.	М-ва Н.И.	26	689/16
78.	М-ян С.В.	54	1175/10
79.	М-ва З.М.	26	4824/16

Продолжение таблицы			
80.	М-ев А.Р.	29	4935/11
81.	М-ов М. М.	33	3961/08
82.	М-ва П.М.	47	5761/12
83.	М-ва М.С.	48	6914/13
84.	М-ва М. С.	25	4184/06
85.	Н-ва А. Е.	23	4255/07
86.	О-ва И.В.	27	4037/18
87.	О-ов В.Ю.	25	5078/11
88.	О-ов Т.Р.	24	1252/07
89.	П-ва С.Е.	39	4648/10
90.	П-ва Н.Я.	54	3724/06
91.	П-ва Н.В.	50	3041/05
92.	П-на А.Е.	32	5709/11
93.	П-ва Н.М.	52	873/07
94.	П-ян С.М.	34	1921/09
95.	П-на М.В.	55	3795/16
96.	П-ва Ю.А.	24	1487/18
97.	П-ов А.В.	26	5832/11
98.	П-ов А.Д.	21	2233/13
99.	Р-ва М.Г.	41	1969/14
100.	Р-на Н. С.	27	3882/05
101.	Р-ва И.Н.	29	3090/07
102.	С-ва Т.Р.	16	1298/11
103.	С-ва Г. А.	26	4028/05
104.	С-на И.С.	19	2820/15
105.	С-ин С.П.	36	2969/13
106.	С-ов М.А.	34	5911/15
107.	С-ов А. Г.	66	4183/10
108.	С-на И.К.	29	5865/15
109.	С-ва Л. Л.	41	1533/06
110.	С-ов О.Н.	22	821/06
111.	С-ов А.М.	44	5593/11
112.	С-ов А.М.	56	5360/09
113.	С-ин А.В.	54	5383/17
114.	Т-на Л.Н.	34	1458/11
115.	Т-ко Д.А.	30	6852/16
116.	Т-ая Ф. М.	56	5308/10
117.	Т-ва Т. Л.	20	2662/07
118.	Т-ба В.В.	35	4001/08
119.	Ф-ев М.М.	30	1557/12
120.	Ф-ов Р.Р.	18	2482/11
121.	Ф-ль В.Л.	36	1335/16

Продолжение таблицы			
122.	Х-ва Е.В.	19	3059/12
123.	Х-ев Б.В.	29	5130/11
124.	Х-ва Х.С.	32	2983/10
125.	Х-ов И.	52	313/14
126.	Ц-ий И.Н.	21	1461/17
127.	Ч-ва Л.Н.	42	4411/17
128.	Ч-ва И.А.	51	2620/15
129.	Ш-ых В.И.	62	2954/13
130.	Ш-ов М.Г.	35	322/17
131.	Ю-на О.П.	52	352/10
132.	Л-на А.А.	22	3879/18

## Приложение Б

Таблица Б1 – Частота послеоперационной ремиссии заболевания в группах пациентов чувствительных и резистентных к медикаментозной терапии с различными вариантами топографо-анатомического роста опухоли

	Эндо- и эндо-инфраселлярные (n=31)		Эндо-супраселлярные (n=35)		С вращением в кавернозный синус (n=44)		Микропролактиномы (n=24)	
	Чувств	Резист	Чувств	Резист	Чувств	Резист	Чувств	Резист
Чувствительность	Чувств	Резист	Чувств	Резист	Чувств	Резист	Чувств	Резист
Общее количество оперированных пациентов	9	22	13	22	10	34	5	19
Количество пациентов с ранней послеоперационной ремиссии	9/9	17/22	8/13	17/22	3/10	9/34	4/5	13/19
Частота ранней послеоперационной ремиссии (%)	100%	77%	62%	77%	30%	26%	80%	68%
Общая частота ранней послеоперационной ремиссии (%)	84%		71%		27%		71%	
Количество пациентов с ранней ремиссией, включенных в катамнез	8	12	4	15	2	7	4	9
Количество пациентов с ремиссией в катамнезе	6/8	10/12	4/4	4/15	0/2	2/7	4/4	6/9
Частота ремиссии в отдаленном послеоперационном периоде по группам(%)	75%	83%	100%	27%	-	29%	100%	67%
Общая частота ремиссии в отдаленном послеоперационном периоде (%)	80%		42%		22%		77%	

Таблица Б2 – Сравнительная оценка результатов хирургического и медикаментозного лечения каберголином в зависимости от топографо-анатомического роста аденом гипофиза

Динамика симптомов после лечения	Хирургический метод (n=110)			Медикаментозное лечение* (n=176)		
	Эндо- и эндо-инфраселлярные (n=31)	Эндо-супра-селлярные (n=35)	С вращением в КС (n=44)	Эндо-селлярные (n=30)	Эндо-супра-селлярные (n=49)	С вращением в КС (n=97)
Нормализация уровня ПРЛ	26 (84%)	25 (71%)	12 (27%)	21(71%)	39(79%)	67(69%)
Восстановление зрения	0	3 из 26 (12%)	2 из 27 (7,4%)	0	8 из 28 (28,5%)	20 из 61 (33%)
Улучшение зрения	0	12 из 26 (46%)	9 из 27 (33%)	0	12 из 28 (43%)	31 из 61 (51%)
Ухудшение зрения	0	0	2 из 27 (7,4%)	0	1 из 28 (3,5%)	2 из 61 (3%)
Появление зрительных нарушений	0	0	0	0	0	0
Регресс глазодвигательных нарушений	0	1 из 1 (100%)	7 из 14 (50%)	0	0	11 из 11 (100%)
Появление глазодвигательных нарушений	0	0	0	0	0	0
Несахарный диабет (транзиторный)	2 из 31(6%)	5 из 35 (14%)	2 из 44 (4,5%)	0	0	0
Ликворея	0	0	1 из 44 (2%)	0	0	6 из 97 (6%)
Повреждение сонной артерии	0	0	1 из 44 (2%)	0	0	0
Гипонатриемия	0	0	1 из 44 (2%)	0	0	0
Кровоизлияние в опухоль	0	0	1 из 44 (2%)	0	2 из 49 (4%)	2 из 97 92%)
Летальность	0	0	0	0	0	0

\*результаты медикаментозной терапии были взяты из работы Л.И.Астафьевой[100]

Таблица Б3 – Сравнительная оценка результатов хирургического и медикаментозного лечения каберголином в зависимости от размеров аденом гипофиза

Динамика симптомов после лечения	Хирургический метод (n=110)			Медикаментозное лечение*(n=176)	
	микро-аденомы (n=23)	небольшие, средние (n=49)	большие, гигантские (n=38)	небольшие, средние (n=85)	большие и гигантские (n=91)
Локализация					
Нормализация уровня ПРЛ	17(77%)	32(65%)	14(37%)	66(78%)	68(75%)
Восстановление зрения	0	4 из 23 (17%)	1 из 30 (3%)	6 из 15 (40%)	22 (30%) из 74
Улучшение зрения	0	7 из 23 (30%)	14 из 30 (47%)	7 из 15 (47%)	36 из 74(49%)
Ухудшение зрения	0	0	2 из 30 (6%)	0	3 из 74(4%)
Появление зрительных нарушений	0	0	0	0	0
Регресс глазодвигательных нарушений	0	2 из 6 (33%)	6 из 9 (67%)	2 из 2 (100%)	9 из 9(100%)
Появление глазодвигательных нарушений	0	0	0	0	0
Появление/нарастание гипопитуитаризма	0	4 из 49 (8%)	0	0	1 из 29 (3%)
Несахарный диабет	1 из 24 (4%)	6 из 49 (12%)	2 из 39 (5%)	0	0
Ликворея	0	0	1 из 39 (2,5%)	0	4 из 29 (14%)
Повреждение сонной артерии	0	0	1 из 39 (2,5%)	0	0
Гипонатриемия	0	0	0	0	0
Кровоизлияние в опухоль	0	0	1 из 39 (2,5%)	0	3 из 29(10%)
Летальность	0	0	0	0	0

\*результаты медикаментозной терапии были взяты из работы Л.И.Астафьевой[100]