

© М.В. Бондаренко

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО, ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

■ Проблема совершенствования методов ведения и оценки характера восстановления репродуктивной функции у женщин с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза занимает важное место в гинекологии и эндокринологии. Это обусловлено тем, что пролактиномы являются самой частой причиной гиперпролактинемии, ведущей к нарушению репродуктивной функции и развитию бесплодия. Статья представляет собой обзор литературных данных, касающихся сравнения эффективности медикаментозного, хирургического и лучевого методов лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза у женщин репродуктивного возраста.

■ **Ключевые слова:**

пролактинсекретирующая аденома; агонисты дофамина; транссфеноидальный доступ; транскраниальный доступ; лучевая терапия; рецидив; ремиссия; отдаленные результаты

К настоящему времени разработаны медикаментозные, хирургические и лучевые методы лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Критериями эффективности проводимого лечения являются: снижение уровня пролактина в крови, исчезновение лактореи, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности. Отдаленные результаты лечения оцениваются спустя год и более после проведенного лечения. Существуют онкологические и эндокринологические критерии ремиссии заболевания. Об онкологической ремиссии пролактинсекретирующей аденомы гипофиза свидетельствует отсутствие признаков опухолевого роста по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Подтверждением «эндокринной ремиссии» заболевания является нормализация уровня пролактина в крови, отсутствие лактореи, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности. О рецидиве аденомы гипофиза можно говорить по обнаружению КТ- и МРТ-признаков роста опухоли, повышению уровня пролактина в крови и возобновлению клинических проявлений заболевания.

С внедрением в клиническую практику агонистов дофамина впервые появилась реальная возможность управлять размерами и гормональной активностью опухолей гипофиза, клетки которых имеют на своих плазматических мембранах дофаминовые рецепторы [3, 25, 30, 31, 38, 51].

Доказано, что под влиянием агонистов дофамина, в частности бромокриптина, происходит уменьшение размеров опухоли, нормализация уровня пролактина в крови и восстановление гонадотропной функции гипофиза. Лечение бромокриптином стало рассматриваться как альтернатива хирургическому методу [3]. Однако в 5–17 % случаев рецепторы дофамина в клетках пролактином отсутствуют, и медикаментозная терапия в этом случае неэффективна [53].

Существует зависимость между размерами аденомы, исходным уровнем пролактина в крови и эффективностью терапии агонистами дофамина. По данным С.Ю. Серпуховитина [16], у больных, имеющих микропролактиному и уровень пролактина крови до лечения менее 3000–4000 мМЕ/л, восстановление репродуктивной функции и нормализация пролактина в крови происходит быстрее. Если же содержание пролактина превышает указанные значения при больших размерах опухоли, восстановление полноценного овуляторного цикла занимает более продолжительный период времени. Однако четкой взаимосвязи между содержанием пролактина в крови и размером аденомы гипофиза не обнаружено.

М.О. Thogner и соавт. [63] показали, что размеры аденомы под воздействием бромокриптина уменьшаются уже через несколько дней от начала лечения. Уменьшение размеров опухоли было отмечено J.O. Siek и соавт. [61], Л.К. Дзерановой [4] через 2–6 недель от начала терапии. Размеры аденомы в первые 6 месяцев приема препарата уменьшаются у 87 % больных [44]. Отмена препаратов агонистов дофамина приводит к возобновлению роста опухоли [54]. Это связано с тем, что агонисты дофамина на на-

чальных этапах использования приводят к уменьшению объема клеток за счет цитоплазмы, а не к клеточному некрозу [64]. Длительная (более года) медикаментозная терапия приводит к уменьшению размеров опухоли в 50–80 % случаев [36, 54]. Частота ремиссий микропролактином в результате продолжительной медикаментозной терапии колеблется в широких пределах: от 8,5 до 60 % [16, 60, 68]. В результате продолжительного приема агонистов дофамина можно добиться полного исчезновения опухоли. Р. Tougaine и соавт. [65] при обследовании 191 больной отметили отсутствие рентгенологических и магнитно-резонансных признаков опухолевого роста у 45 % больных спустя 9 лет терапии бромкриптином. G. Hoфeb и соавт. [42] подтвердили ремиссию заболевания у 24 % больных спустя 8 лет от начала лечения. Уменьшение размера опухоли в результате медикаментозной терапии может стать причиной развития синдрома пустого турецкого седла [36].

Под влиянием продолжительного приема агонистов дофамина в опухоли происходят фиброзно-кистозные изменения. В исследованиях А.М. Landolt и V. Osterwalder [48] показано, что под воздействием бромкриптина происходит «сморщивание» клеток, в результате чего развивается периваскулярный фиброз и происходит расширение экстрацеллюлярных пространств, содержащих коллаген. Отмечена роль экспрессии ростового фактора фибробластов и нервного ростового фактора в развитии фиброза в аденоме [2, 37].

Z. Ram и соавт. [58] у 18 из 21 прооперированных больных, получавших ранее агонисты дофамина, обнаружил кистозные изменения внутри опухоли. При этом содержание пролактина в кистозной жидкости было в 3000 раз выше, чем в периферической крови.

Кровоизлияние является одним из осложнений медикаментозного лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза. А.Г. Тиглиев и соавт. [18] выделяет интратуморозные и интра-экстратуморозные кровоизлияния, сопровождающиеся разрывом капсулы опухоли. Описаны случаи апоплексии гипофиза при лечении агонистами дофамина [28, 32, 34, 57]. Кровоизлияние в аденому гипофиза с последующим развитием фиброза, уменьшением размера опухоли может способствовать ремиссии заболевания. Известны случаи, когда кровоизлияние приводило к нормализации уровня пролактина в крови [45]. Следствием кровоизлияния может быть развитие синдрома пустого турецкого седла. Кровоизлияние может выходить за пределы аденомы, затрагивая интактную ткань гипофиза. Это может привести к развитию гипопитуитаризма

[29]. Распространение кровоизлияния за пределы турецкого седла сопровождается развитием неврологической симптоматики и потери зрения. Редким осложнением кровоизлияний в аденому гипофиза является несахарный диабет. По данным J.D. Veldhuis и J.M. Hammond [67], это происходит в 2–4 % случаев.

Хирургическое лечение аденом гипофиза осуществляется посредством различных модификаций транскраниального и трансназосфеноидального доступов. Трансназосфеноидальный доступ показан при удалении аденом гипофиза с эндоинфраселлярным и симметричным супраселлярным вариантами роста [1, 5, 13, 14, 19, 39]. Транскраниальный доступ используется для удаления макроаденом с выраженным экстрацеллюлярным ростом [5, 13, 17, 40, 62]. С развитием микрохирургической техники появилась возможность селективного удаления макроаденом [38, 59]. Повышению эффективности оперативного вмешательства и снижению числа осложнений способствовало внедрение в нейрохирургическую практику видеоэндоскопии [15, 20–22, 41, 56]. Анализ данных литературы [20–23] свидетельствует о том, что применение микрохирургической техники с эндоскопической ассистенцией при трансназосфеноидальном удалении аденом гипофиза обеспечивает снижение числа рецидивов опухоли до 2,1–10 %.

Хирургическое удаление аденом гипофиза было предпочтительным методом лечения до появления агонистов дофамина в начале 70-х годов прошлого века. В настоящее время показаниями к оперативному лечению являются: отсутствие эффекта от медикаментозной терапии, а также супраселлярный рост опухоли с угрозой потери зрения [27, 66]. Частота ремиссий после хирургического удаления пролактином варьирует в широких пределах — от 8 до 90 % и зависит от размеров опухоли. Наилучшие результаты (91 % ремиссий) достигнуты при лечении интраселлярных макроаденом. Меньшая эффективность получена при лечении макропролактином — 83 % ремиссий у больных с супраселлярным ростом, и только 59 % при инвазии опухоли в кавернозный синус [66]. В отдаленном периоде частота онкологических ремиссий колеблется в пределах 50–60 % [52]. На исход операции влияют продолжительность заболевания и уровень пролактина в крови до лечения. Чем меньше эти показатели, тем лучшего эффекта от операции можно ожидать [66, 69]. Предшествующая лучевая терапия снижает эффективность оперативного лечения [16]. В литературе приводятся противоречивые данные о влиянии предшествующего медикаментозного лечения на эффективность операции. Так, по дан-

ным J. Hubbard и соавт. [43], предшествующее лечение агонистами дофамина не оказывает отрицательного влияния на результаты хирургического вмешательства. Это противоречит публикациям J.S. Veapn с соавт. [26] и T. Asa [24], считающих, что назначение агонистов дофамина перед операцией создает дополнительные технические трудности при удалении аденомы за счет развития фиброза в ткани опухоли.

О положительном исходе операции может с большой долей вероятности говорить низкий уровень пролактина на первые-вторые сутки после операции [69].

Лучевая терапия используется в качестве самостоятельного метода лечения, а также в комплексной терапии пролактинсекретирующих аденом гипофиза. В 1929 году М.И. Неменов сообщил об успешном лечении 29 больных с аденомами гипофиза методом облучения гипофизарной области через лобные и височные поля. В качестве источника ионизирующего излучения им использовался рентгеновский аппарат, генерирующий жесткое излучение с энергией 80–100 кВ. С разработкой и внедрением в практику новых источников излучения совершенствовались техника и технология облучения. С появлением тормозного мегавольтного излучения дистанционное облучение стало рутинным методом при лечении аденом гипофиза, применяемым самостоятельно и после удаления опухоли для предупреждения рецидива заболевания. С 60-х годов XX века начали применять источники излучения (пучки протонов и альфа-частиц), позволяющие осуществлять прицельное локальное облучение аденомы гипофиза при максимальном щажении окружающих опухоль структур головного мозга [8, 11, 12]. В России облучение аденом гипофиза пучком протонов проводится с 1976 года. Б.А. Коннов и соавт. [9] на группе из 53 женщин с макро- и микропролактиномами гипофиза изучили ближайшие и отдаленные результаты лечения пучком протонов с энергией 1000 МэВ. В результате протонной терапии овуляторный менструальный цикл восстановился у 17 (32 %) женщин в сроки от 6 месяцев до 5 лет (у 4 женщин с микропролактиномами и у 13 — с макропролактиномами), беременность наступила у 10 из них (у 2 женщин с микропролактиномами и у 8 — с макропролактиномами). Среднее содержание пролактина в крови в группе больных с микропролактиномами (13 человек) через год после протонной терапии снизилось на 38 %, а через 2 года — на 50 % от исходного уровня. В группе больных с макропролактиномами (40 человек) уровень пролактина в крови снизился на 37 и 38 % соответственно. Лакторрея исчезла у 29 больных, ее интенсивность

уменьшилась у 17 больных. Уменьшение клинических проявлений заболевания отмечалось в течение 6–8 месяцев. При продолжительности наблюдения от 6 месяцев до 5 лет нормализация уровня пролактина в крови отмечена у 13 больных. Стойкое восстановление репродуктивной функции после проведенной протонной терапии за период наблюдения отмечено у 32 % больных. При повторных рентгенологических исследованиях рост опухоли, сопровождавшийся увеличением содержания пролактина в крови, был отмечен только у 2 больных с макропролактиномами. L. Pan и соавт. [55] оценивали эффективность лучевой терапии как первичного метода лечения у 129 женщин с пролактиномами через 2,5 года после облучения аденомы гипофиза. Стойкое восстановление полноценного овуляторного цикла наступило только у 3 (2 %) больных. У 29 % больных сохранялась гиперпролактинемия.

Данные литературы указывают на то, что пролактиномы менее чувствительны к ионизирующему облучению, чем другие гормонально активные (соматотропиномы, кортикотропиномы) и гормонально неактивные аденомы гипофиза [8, 10, 49, 52, 55].

Важным условием достижения ремиссии заболевания считается обязательное облучение всего объема турецкого седла таким образом, чтобы в зону воздействия попала не только аденома, но и окружающие ее гиперплазированные пролактоциты [7]. Однако в отдаленные после облучения сроки может развиваться гипопитуитаризм с повреждением аденокортикотропной, тиротропной и гонадотропной функции гипофиза [35, 46, 49]. В связи с этим использование лучевых методов лечения аденом гипофиза в репродуктивном возрасте ограничено. Результаты лучевой терапии следует оценивать не ранее, чем через год после облучения.

Широко применяемое при аденомах гипофиза комбинированное лечение представлено различными сочетаниями медикаментозного, хирургического и лучевого методов лечения. R. Candrina и соавт. [33] оценили отдаленные результаты применения бромкриптина после удаления макроаденом у 21 больной. В группе больных, получавших бромкриптин после операции, не было зафиксировано ни одного рецидива пролактиномы. В то же время в группе больных, не получавших агонисты дофамина, рецидив наблюдался у 86 % больных.

Представляется перспективным комбинированное лечение пролактинсекретирующих аденом гипофиза пучком протонов высокой энергии с последующим лечением агонистами дофамина [9]. Лучевая терапия показана в случае продолженно-

го роста опухоли, отсутствии рецепторов к дофамину в клетках пролактином. Вследствие повышения эффективности оперативных вмешательств и возможности появления лучевых поражений головного мозга показания к послеоперационному облучению в настоящее время сузились. При решении вопроса об облучении гипофиза после операции учитывается ряд факторов: радикальность проведения операции, гистоструктура опухоли (наличие признаков высокой митотической активности клеток опухоли), рецидив после операции [6]. Лучевая терапия показана в послеоперационном периоде в случае неполного удаления опухоли [50].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что наибольшей эффективностью при лечении пролактинсекретирующих аденом гипофиза можно добиться при определении четких показаний к каждому из рассмотренных методов лечения.

Литература

1. Гофман В.Р. О тактике хирургии опухолей турецкого седла. — СПб.: Оргтехиздат, 1995. — 168 с.
2. Дедов И.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Мат. науч. конф. — М., 2003. — С. 41–55.
3. Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея: (этиология, патогенез, клиника, лечение). — М.: Медицина, 1985. — 255 с.
4. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии // Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. проф. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 201–240.
5. Кадашев Б.А. Современный подход к диагностике и комбинированному лечению аденом гипофиза // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ. — СПб., 1998. — С. 115–116.
6. Кадашев Б.А. Эндокринные нарушения до и после пересечения стебля гипофиза у больных с опухолями хиазмально-селлярной области // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Мат. науч. конф. — М., 2003. — С. 272–273.
7. Кирпатовская Л.Е. Облучение пучком протонов в лечении опухолей гипофиза // Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. проф. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 485–505.
8. Конов Б.А. Использование пучка протонов с энергией 1000 МэВ для лучевой терапии: дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1982.
9. Коннов Б.А. Результаты лечения больных пролактиномами пучком протонов высокой энергии // Акуш. и гин. — 1988. — № 11. — С. 44–46.
10. Лясс Ф.М. Место лучевой терапии в лечении аденом гипофиза // Вопр. нейрохирург. — 1989. — № 5. — С. 25–30.
11. Марова Е.И. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 5. — С. 3–9.
12. Марова Е.И. Лучевая терапия в лечении аденом гипофиза // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 3. — С. 41–48.
13. Мелькишев В.Ф. Опыт лечения аденом гипофиза / Мелькишев В.Ф. // Хирургия внутримозговых экстрацеребральных опухолей: науч. труды. — СПб., 1997. — С. 229–247.
14. Ревской Ю.К. Трансфеноидальные доступы к опухолям гипофиза // Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области. — Л., 1985. — С. 231–244.
15. Ростоцкая В.И. Эндоскопия головного мозга / Ростоцкая В.И., Мжаванадзе Г.О. // Современные аспекты диагностики и лечения опухолей головного мозга. — М., 1984. — С. 92–98.
16. Серпуховитин С.Ю. Гормонально-активные микроаденомы гипофиза (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М.: Б.и., 1995.
17. Тиглиев А.Г. Способ доступа к хиазмально-селлярной области // Хирургия внутримозговых экстрацеребральных опухолей. — СПб., 1997. — С. 165–167.
18. Тиглиев А.Г. Кровоизлияния в аденомы гипофиза / Тиглиев А.Г., Медведев Ю.А., Мелькишев В.Ф. и др. // Кровоизлияния в опухоли головного мозга. — СПб., 2003. — С. 34–48.
19. Трунин Ю.К. Результаты хирургического лечения эндоселлярных аденом трансназосфеноидальным доступом / Трунин Ю.К., Шкарубо А.Н., Алексеев С.Н. и др. // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ. — СПб., 1998. — С. 122.
20. Чербило В.Ю. Трансфеноидальная хирургия микроаденом гипофиза // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ. — СПб., 1998. — С. 319–320.
21. Шкарубо А.Н. Эндоскопическая техника при трансфеноидальной хирургии // Мат. 2-го съезда нейрохирургов РФ — СПб., 1998. — С. 320.
22. Щербук Ю.А. Интраоперационный эндоскопический видеомониторинг в нейрохирургии: дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2000.
23. Abe T. et al. Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly // J. Neurosurgery. — 1998. — Vol. 42, N 5. — P. 1013–1022.
24. Asa T. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. (NY). — 1990. — Vol. 193. — P. 232–235.
25. Barrow D.L. et al. Clinical and pathological effects of bromocriptine on prolactin-secreting and other pituitary tumors // Neurosurg. — 1984. — Vol. 60, N 1. — P. 1–7.
26. Bevan J.S. et al. Factors in the outcome of transsphenoidal surgery for prolactinoma and non-functioning pituitary tumour, including pre-operative bromocriptine therapy // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26, N 5. — P. 541–556.
27. Biller B.M. Hyperprolactinemia // Int. J. Fertil. Womens Med. — 1999. — Vol. 44, N 2. — P. 74–77.
28. Bills D.C. et al. A retrospective analysis of pituitary apoplexy. Clinical study // Neurosurgery. — 1993. — Vol. 33. — P. 602–609.
29. Bonicki W. Pituitary apoplexy: endocrine surgical and oncological emergency. Incidence, clinical course and treatment with reference to 799 cases of pituitary adenomas / Bonicki W., Kasperlik-Zaluska A., Koscewsky W. et al. // Acta Neurochir. — 1993. — Vol. 120. — P. 118–122.
30. Bonneville J.F. et al. Computed tomographic demonstration of the effects of bromocriptine on pituitary microadenoma size // Radiology. — 1982. — Vol. 143, N 2. — P. 451–455.
31. Borghi G.P. et al. Treatment of macroprolactinomas: operation by transnasosphenoidal technique after prolonged medical therapy // 7th Europ. Congr. Neurosurg.: Book of Abstracts. — Brussels, 1983. — P. 205.
32. Brisman M.H. et al. Symptoms of pituitary apoplexy rapidly reversed with bromocriptine. Case report // J. Neurosurg. — 1996. — Vol. 85, N 6. — P. 1153–1155.
33. Candrina R. et al. Results of combined surgical and medical therapy in patients with prolactin-secreting pituitary macroadenomas // Neurosurgery. — 1987. — Vol. 21, N 6. — P. 894–897.
34. Cardoso E.R. et al. Pituitary apoplexy: a review // Neurosurgery. — 1984. — Vol. 14. — P. 363–373.

35. *Emani B. et al.* The pituitary adenoma // Eds. L.S. Adelman et al. — NY, 1980. — P. 437–454.
36. *Essais O. et al.* Efficacy and safety of bromocriptine in the treatment of macroprolactinomas // *Ann. Endocrinol.* — Paris, 2002. — Vol. 63. — P. 524–531.
37. *Ezzat S. et al.* Basic Fibroblast Growth Factor Expression by Two Prolactin and Thyrotropin-Producing Pituitary Adenomas // *Endocr. Pathol.* — 1995. — Vol. 6, N 2. — P. 125–134.
38. *Fahlbusch R. et al.* Short-term preoperative treatment of macroprolactinomas by dopamine agonists // *J. Neurosurg.* — 1987. — Vol. 67, N 6. — P. 807–815.
39. *Gaab M.R. et al.* Endoscopic endonasal transsphenoidal clival and pituitary surgery // *Book of abstracts: 11th European Congress of Neurosurgery.* — Copenhagen, 1999. — P. 115.
40. *Gannam O.* Management of giant sellar and suprasellar tumours // *10th European congress of neurosurgery: Abstracts, Posters.* — Berlin, 1995. — P. 61.
41. *Grotenhuis J.A.* Endoscope-assisted microneurosurgery. — Nijmegen, 1998. — 256 p.
42. *Hofle G. et al.* Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: a retrospective study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1998. — Vol. 106, N 3. — P. 211–216.
43. *Hubbard J.L. et al.* Prolactin-secreting adenomas: the preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome // *J. Neurosurg.* — 1987. — Vol. 67, N 6. — P. 816–821.
44. *Johnston D.G., Hall H., McGregor A. et al.* // *Am. J. Med.* — 1981. — Vol. 71, N 6. — P. 1059–1061.
45. *Kato K. et al.* Pituitary apoplexy after subtotal thyroidectomy in an acromegalic patient with a large goiter // *Intern. Med.* — 1996. — Vol. 35. — P. 472–477.
46. *Kirpatovskaya L. et al.* Longterm effect of proton beam irradiation of hypersecreting pituitary tumors // *J. Endocrinol. Invest.* — 1991. — Vol. 14. — P. 127–129.
47. *Kjellberg R. et al.* Radiosurgery therapy for pituitary adenoma // *The Pituitary Adenoma* / Eds. Post K., Jacson J., Reicklin S. — NY: Plenum Publishing Corp., 1980. — P. 459–477.
48. *Landolt A.M. et al.* Perivascular fibrosis in prolactinomas: is it increased by bromocriptine? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1984. — Vol. 58, N 6. — P. 1179–1183.
49. *Landolt A.M. et al.* Gamma knife radiosurgery for prolactinomas // *J. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93, Suppl. 3. — P. 14–18.
50. *Leavens M.E. et al.* // *Oncology.* — 1992. — Vol. 6. — P. 69–79.
51. *Molitch M.E. et al.* Management of prolactinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 996–1000.
52. *Molitch M.E.* Disorders of prolactin secretion // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 30. — P. 585–610.
53. *Morange I. et al.* Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy // *Eur. J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 135, N 4. — P. 413–420.
54. *Moriondo P. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, N 4. — P. 764–772.
55. *Pan L. et al.* Gamma-knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas // *J. Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93, Suppl. 3. — P. 10–13.
56. *Papay F.A. et al.* Transnasal transseptal endoscopic approach to the sphenoid sinus // *J. Craniofacial Surgery.* — 1997. — Vol. 8, N 3. — P. 159–163.
57. *Pinto G. et al.* Pituitary apoplexy in an adolescent with prolactin-secreting adenoma // *Horm. Res.* — 1998. — Vol. 50, N 1. — P. 38–41.
58. *Ram Z. et al.* // *Acta Neurochir.* — 1989. — Vol. 100, N 12. — P. 56–61.
59. *Rauhut F. et al.* Diagnostic problems and operative treatment of pituitary microadenomas // *Neurochirurgia.* — 1988. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 186–191.
60. *Saeki N. et al.* Surgical indication after bromocriptine therapy on giant prolactinomas: effects and limitations of the medical treatment // *Endocr. J.* — 1998. — Vol. 45, N 4. — P. 529–537.
61. *Siek J.O. et al.* Extrasellar prolactinomas: successful management of 24 patients using bromocriptine // *Horm. Res.* — 1986. — Vol. 23, N 3. — P. 167–176.
62. *Takakura K.* Therapeutic modality for huge pituitary adenoma / Takakura K., Kubo O., Teramoto A. // *10th European congress of neurosurgery: Abstracts. Posters.* — Berlin, 1995. — P. 61.
63. *Thorner M.O., Martin W.H., Rogol A.D. et al.* // *J. Clin. Endocr.* — 1980. — Vol. 51. — P. 438–445.
64. *Tindall G.T., Kovasc K., Horvath E. et al.* // *Ibid.* — 1982. — Vol. 55. — P. 1178–1183.
65. *Touraine P. et al.* Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2001. — Vol. 80, N 2. — P. 162–168.
66. *Tyrrell J.B. et al.* // *Neurosurgery.* — 1999. — Vol. 44, N 2. — P. 254–261.
67. *Veldhuis J.D. et al.* // *Endocrinol. Rev.* — 1980. — Vol. 1. — P. 100–107.
68. *Wass J.A. et al.* // *Brit. Med. J.* — 1982. — Vol. 284, N 6333. — P. 1908–1911.

LONG-TERM RESULTS OF THERAPEUTICAL, SURGICAL AND X-RAY TREATMENT OF PROLACTINE-PRODUCED HYPOPHISIS ADENOMA

Bondarenko M.V.

■ **Summary:** The problem of improvement of management and evaluation of restoration of reproductive function in woman with prolactinsecreting pituitary adenomas is of particular interest in gynecology and endocrinology. It is conditioned by the reason of prolactinomas being the most frequent reason of hyperprolactinemia that leads up to reproductive disfunction and infertility. The article comprises the review of literature data dealing with efficacy of medical, surgical and radiological methods of treatment of prolactinomas in fertile woman.

■ **Key words:** prolactinsecreting pituitary adenoma, dopamine agonists, transsphenoidal approach, transcranial approach, radiation therapy, relapse, remission, long-term results