

© В. Г. Ребекевша

Санкт-Петербургский государственный университет

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ В АДЕНОМАХ ГИПОФИЗА У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

УДК: 616.432-006.55:618.1

■ Настоящая статья представляет собой обзор литературы о клинико-морфологических особенностях и эффективности хирургического лечения аденом гипофиза (пролактином и соматотропином). Изучение морфологических характеристик аденом может помочь в прогнозе хирургического лечения с точки зрения возникновения рецидива.

■ **Ключевые слова:** пролактинома; соматотропинома; клеточная пролиферация; нарушения репродуктивной функции.

Аденомы гипофиза (АГ), составляющие 9–19% всех первичных опухолей головного мозга [17, 27], представляют собой опухоль эндокринной системы, проявлением которой служит гипер- или гипосекреция гормонов передней доли гипофиза, а также клинические симптомы, вызванные воздействием новообразования на окружающие sellarную область анатомические структуры [7]. Известно, что с наличием в гипофизе новообразования (аденомы) могут быть непосредственно связаны и нарушения состояния репродуктивной системы. Так, наиболее частым симптомом заболевания у женщин с АГ могут стать галакторея, нарушение менструального цикла, эндокринное бесплодие, гирсутизм, доброкачественные опухоли миометрия. Пролактиномы являются частой причиной галактореи и аменореи. Одним из методов лечения пролактином является хирургический метод. Восстановление полноценного овуляторного цикла в послеоперационном периоде является важнейшим критерием эффективности лечения. Однако специфика дальнейшего клинического поведения опухоли, возможность восстановления репродуктивной функции у женщин после хирургического удаления АГ изучена недостаточно. Представляется важным расширение исследований по прогнозированию результата хирургического лечения с использованием различных молекулярно-биологических маркеров [4, 19].

В настоящее время для изучения патоморфологических особенностей АГ применяют несколько методов: световую микроскопию, гистохимический метод, электронную микроскопию, иммуногистохимический метод, метод клеточных культур, гибридизация *in situ* [52].

Соматотропиномы образованы солидными скоплениями крупных клеток — соматотропоцитов, подразделяющихся на два варианта плотно- и редкогранулированные. Опухоли, состоящие из редкогранулированных соматотропоцитов называются «хромофобными аденомами» [7] и более агрессивны и инвазивны в отличие от плотногранулированных аденом [12, 24]. Оба варианта встречаются с одинаковой частотой. Иммуногистохимически в них выявляется позитивная реакция на гормон роста [11, 24]. Следует отметить, что плотногранулированные аденомы высоко дифференцированы [6, 7].

Аденома, в клетках которой обнаруживаются секреторные гранулы как соматотропного гормона, так и пролактина — маммосоматотропинома составляет примерно 2% всех АГ. Чаще, в 5% случаев, встречается соматопролактинома, состоящая из 2 клеточных типов — одни клетки продуцируют пролактин, другие — соматотропный гормон [24].

Пролактиномы морфологически построены из однородных овальных или полигональных клеток с большими ядрами и хорошо заметными ядрышками, содержащих пролактин [55]. Редкогранулированные аденомы являются самой частой (до 30%) опухолью аденогипофиза. Клетки аденомы чаще являют-

ся хромофобными, реже — слабоацидофильными [7]. Плотнo-гранулированные пролактиномы — высокодифференцированные ацидофильные опухоли. Часто в ткани пролактином, в отличие от аденом других типов, выявляют микрокальцинаты, а также кисты, кровоизлияния и фиброз.

Так как оперативному лечению подвергаются лишь больные с признаками аденомы, морфологические данные о неопухолевых формах незначительны. Изолированная гиперплазия лактотрофов, как первопричина гиперпролактинемии, встречается редко; обычно наблюдается ее сочетание с онкоцитомой больших размеров, сдавливающей ножку гипофиза (синдром изолированного гипофиза), он может обнаруживаться и в случае других АГ, при повреждении ножки гипофиза, наличии супраселлярных опухолей [47].

Как известно, клинические признаки АГ складываются у больных из хиазмального и нейроэндокринного синдромов [18, 26]. Клиническая картина может быть представлена только эндокринными нарушениями до тех пор, пока опухоль не выходит за пределы турецкого седла, то есть остается эндоселлярной. Присоединение хиазмального синдрома происходит в результате воздействия образования на медиальные волокна хиазмы по мере выхода растущей аденомы за пределы турецкого седла [8, 9, 38].

Наиболее ранним симптомом опухоли гипофиза, независимо от ее гистологического типа, могут быть расстройства менструального цикла. В случае интраселлярного роста соматотропиномы может происходить сдавление гонадотрофов, и как его следствие, возникновение недостатка секреции гонадотропных гормонов, с развитием гипогонадизма. В результате этого отмечаются нарушение менструального цикла вплоть до аменореи и бесплодия. Так же при соматотропном гипофизе нередко выявляются фиброзно-кистозная мастопатия, фибромиома матки, поликистоз яичников. При этом нередко имеет место гипертрофия вульвы и клитора, гипертрофия матки и увеличение размеров обоих яичников [2]. С помощью тестов функциональной диагностики выявляется ановуляция. Лакторея, нарушение менструального цикла, как следствие избытка пролактина, наблюдаются в 30–90% случаев [15].

По данным литературы, у больных с аденомой, сопровождающейся клиникой акромегалии, может быть несколько вариантов происхождения гиперпролактинемии. В случае супраселлярного роста опухоли происходит сдавление ножки гипофиза. В результате нарушается влияние дофамина (гипоталамического ингибиторного фактора) на секрецию пролактина, и как следствие

возникает гиперпролактинемия. У пациенток с СТГ/ПРЛ-позитивными аденомами чаще встречаются нарушение менструального цикла и гиперпролактинемия по сравнению с женщинами с СТГ-позитивными аденомами [6]. У женщин с гиперпролактинемией возможно отсутствие лактореи при низком уровне эстрогенов, недостаточном для начала процесса лактации. Лакторея у женщин с нормальным содержанием пролактина в крови, возможно, определяется пролактиноподобным действием гормона роста.

Как правило, врачом, к которому впервые обращаются больные с пролактиномой, является гинеколог, поскольку бесплодие и/или нарушение менструального цикла, варьирующее от опсоолигоменореи до аменореи (чаще вторичной) является основной причиной обращения этих женщин к специалисту [63]. Первичная аменорея наблюдается редко. Около 20% пациенток отмечают нерегулярность менструаций с момента менархе, время наступления которого у многих больных запаздывает (14–15 лет). Бесплодие как первичное, так и вторичное, является одной из основных жалоб, и его устранение представляется основной целью лечения для многих женщин. Большинство пациенток отмечает снижение либидо, фригидность, отсутствие оргазма, сухость во влагалище. Некоторые женщины прослеживают отчетливую связь сексуальных расстройств и заболевания — пролактиномы гипофиза (согласно литературным данным рецепторы пролактина обнаружены в вентромедиальном ядре гипоталамуса, отвечающем за сексуальное поведение) [59, 68]. Лишь у 20% больных галакторея бывает первым симптомом, и довольно редко основной жалобой, т. к. необходимость ее коррекции отступает для большинства больных на второй план по сравнению с нарушением менструального цикла и бесплодием. Степень выраженности галактореи варьирует от спонтанной и обильной до единичных капель при сильном надавливании [3].

В то же время, поскольку на фоне длительной гиперэстрогении в молочной железе происходит замещение железистой ткани жировой, женщины могут отмечать уменьшение галактореи по мере прогрессирования заболевания. Стойкая или транзиторная гиперсекреция пролактина блокирует циклическое выделение гонадолиберина, что, в свою очередь, приводит к снижению цикличности выделения ЛГ, ФСГ, гормональной недостаточности яичников, ановуляции, гипоэстрогении.

В настоящее время существенно расширился арсенал методов лечебного воздействия при АГ, включающих в себя применение лучевых, медикаментозных и хирургических способов.

Лечение гиперпролактинемии состоит в нормализации концентрации пролактина, восстановлении репродуктивной функции, уменьшении массы опухоли, достижении стабилизации роста аденомы или ее удалении, устранении эндокринных и сосудистых нарушений [21, 66]. Хирургическое лечение показано при резистентности к медикаментозной терапии либо ее непереносимости. В экстренных случаях — при апоплексии гипофиза, ликворее, угрозе развития слепоты вследствие экстраселлярного распространения пролактиномы, также отдают предпочтение нейрохирургическому вмешательству.

Лечение СТГ-продуцирующих аденом должно быть комплексным и проводиться с учетом размеров опухоли гипофиза и фазы активности заболевания. Главные цели лечения — это ликвидация источника избыточной продукции СТГ, устранение клинических симптомов заболевания, нормализация секреции СТГ и ИРФ-1 [16]. Основными методами лечения СТГ-продуцирующих аденом в настоящее время являются хирургический (в большинстве случаев трансфеноидальная и очень редко — транскраниальная аденомэктомия), медикаментозный и лучевой.

К показаниям для оперативного вмешательства при АГ относятся, прежде всего, наличие опухоли, признаки ее активного роста, появление нарушений зрения и других неврологических дефектов, а также эндокринных синдромов, которые не поддаются медикаментозному лечению. Как известно для удаления АГ применяют трансназально-трансфеноидальный и транскраниальный доступы [5, 12, 46, 48]. Внедрение эндоскопических технологий в трансфеноидальную хирургию опухолей хиазмально-селлярной области позволило решить основную проблему трансназальной микроскопической нейрохирургии — отсутствие широкого панорамного обзора операционного поля [29, 65].

На исход оперативного вмешательства влияет совокупность факторов, в частности: практический опыт и навыки хирурга, продолжительность заболевания, уровень технического оснащения, интраоперационный гормональный мониторинг, МРТ-контроль, размеры и инвазивный характер опухоли, а также степень пролиферативной активности аденоматозных клеток [16].

Для оценки эффективности и радикальности операций необходимо использовать контрольную МРТ или РКТ, которую желательно делать спустя 2 месяца после операции. При гормонально-активных аденомах кроме этого необходимо использовать данные о динамике гормональных показателей [10]. Изучение ре-

зультатов лучевых методов исследования (краниографии КТ и МРТ) и сопоставление их с данными гормональных методов позволяет правильно выбрать рациональную тактику дальнейшего ведения больных. Однако необходимо отметить, что специфика дальнейшего клинического поведения опухоли, в том числе и возможность восстановления репродуктивной функции у женщин после хирургического удаления АГ изучена недостаточно.

В среднем клиничко-лабораторная ремиссия в случае хирургического лечения АГ достигается по результатам разных авторов от 53 до 90% [40, 62]. От 8 до 91% колеблется частота ремиссий после хирургического удаления пролактином, при этом в случае лечения интраселлярных микроаденом зафиксировано наибольшее количество ремиссий (91% ремиссий) [71]. Наилучшие результаты в отношении восстановления репродуктивной функции (от 63% до 84% ремиссий) получены при удалении микропролактином с помощью малоинвазивной эндоскопической микрохирургической техники [23, 25].

Частота онкологических ремиссий варьирует от 50 до 60% в отдаленном периоде [50]. Стойкая ремиссия заболевания обусловлена, как правило, своевременной диагностикой и адекватным лечением, благодаря чему больные сохраняют трудоспособность в течение многих лет. Частота улучшения зрения после операций варьирует от 66 до 80% [32]. Смертность при различных вариантах опухолей наблюдается от 0 до 1,6% при трансфеноидальном [33, 36] и от 1,8 до 25% при транскраниальном удалении [9]. Частота развивающихся осложнений составляет от 0 до 22,6% [36]. По имеющимся данным можно судить, что рецидивы — отмечаются обычно в 13–25% случаев, но, по данным некоторых авторов, могут составлять 47% [9, 30]. Рецидивы микро — и макропролактином после хирургического вмешательства возникают в 2,5–17,3% случаев, продолженный рост наблюдается в 2,9–39,1% случаев [22, 23, 42, 67].

Рецидивы АГ возникают либо при заведомо неполном удалении опухоли, либо в случае инфильтрации опухолевыми клетками прилежащих органов или тканей. Необходимо различать такие категории, как рецидивы опухоли после ее радикального удаления; продолженный рост после частичного удаления; стабильное состояние после частичного удаления. Для суждения о рецидиве аденомы требуется обязательное подтверждение полного ее удаления в близкие после операции сроки с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Однако на сегодняшний день вопрос о связи морфологических данных удаленных опухолей с дальнейшим рецидивом остается невыясненным до конца. И в случае хирургического лечения и морфологического исследования биоптата, заключение — «хромофобная аденома гипофиза» является недостаточным. Необходимо оценить митотическую активность опухоли и иммуногистохимически верифицировать тип гормона, который она продуцирует, а также другие морфологические характеристики, чтобы более обоснованно судить о прогнозе и принимать решение о комбинированном лечении.

Выявить больных с высокой вероятностью раннего рецидива позволяет исследование показателей экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухолях [34, 64]. При этом одними из наиболее важных биологических характеристик опухоли в прогнозе болезни считается оценка потенциала ее пролиферативной активности, инвазивной способности [41].

Известно, что уровень экспрессии антигена Ki-67 тесно связан с биологически агрессивным поведением опухоли [10]. Антитела к Ki-67 применяют для оценки пролиферативной активности многих новообразований: злокачественных лимфом, опухолей молочной, предстательной, поджелудочной желез, легких, гипофиза, толстой кишки [13, 14, 19, 28, 31, 49, 56]. Обнаружена связь между значениями индекса Ki-67 и степенью гистологической дифференцировки опухоли, и клиническим прогнозом при опухолях нервной системы.

Однако необходимо отметить, что данные литературы о возможности прогнозирования отдаленного послеоперационного результата с помощью определения Ki-67 противоречивы. Так, по мнению некоторых авторов, прогноз у отдельных пациентов по этим показателям может быть ошибочным [45, 60, 61]. В то же время М. Buchfelder наряду с другими исследователями указывает на то, что имеется явное различие в пролиферативном потенциале инвазивных и неинвазивных аденом с помощью иммуногистохимического определения Ki-67 [7, 39, 53, 58, 72]. Рядом авторов выявлена прямая достоверная корреляция между индексом Ki-67 и величиной опухоли, степенью ее дифференцировки, дефектом полей зрения и возникновением рецидивов [39, 43, 51, 57].

Присутствие Ki-67 на всех активных фазах митотического цикла, исчезновение при переходе в период покоя и отсутствие во время репарации ДНК позволяет рекомендовать данный белок в качестве универсального маркера пролиферации для оценки активности роста злокачественных новообразований [44, 73]. Темп роста опухолевой

массы представляет очень важную информацию для определения ее агрессивности.

Индекс пролиферативной активности рассчитывается по отношению числа опухолевых Ki-67-позитивных клеток к общему их количеству [37]. В мировой литературе имеются указания на достаточно высокую прогностическую ценность показателя пролиферативной активности опухоли с индексом мечения Ki-67 > 3% для определения вероятности рецидива опухолевой системы [1, 35, 54]. Индекс Ki-67 у пациентов с пролактиномами либо соматотропиномами, пролеченных в предоперационном периоде соответственно аналогами соматостатина или агонистами дофамина был ниже по сравнению с пациентами не получавшими лечение [57, 69, 70]. Наиболее часто гистологические признаки злокачественности (ядерный атипизм, высокий митотический индекс) при повторной операции встречались при пролактиномах, реже при соматотропиномах и неактивных аденомах [20].

Представляется важным расширение исследований различных молекулярно-биологических маркеров по прогнозированию лечебного результата. Анализ современных данных литературы позволяет сделать заключение о том, что для изучения морфо-функциональных особенностей и послеоперационного прогноза рецидива гормонально-активных АГ возможно оценивать экспрессию маркера опухолевой прогрессии (Ki-67) в АГ. Представляется актуальным изучение прогностической ценности клинкоморфологических особенностей пролактином и соматотропином и маркеров пролиферации в ткани опухоли с точки зрения восстановления репродуктивной функции в послеоперационном периоде.

Таким образом проведение дальнейших исследований в этом направлении является актуальным, так как знание поведения опухоли является необходимым для своевременного назначения лечения, направленного на предупреждение развития рецидива заболевания.

Литература

1. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Кадашева. Б. А. [и др.]; ред. Б. А. Кадашев. — М., 2007. — 368 с.
2. Гилязутдинов И. А., Хасанов Р. Ш. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 464 с.
3. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Айламазян Э. К. [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 448 с.
4. Горбань Н. А., Тен В. П., Панкратов В. А. Экспрессия антигена Ki-67 и белка p53 как показателей агрессивности

- течения плоскоклеточного рака гортани // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 668–673.
5. Гормональные и морфологические особенности аденом гипофиза при акромегалии / Грачева И. А. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 7–10.
 6. *Гофман В. Р.* О тактике хирургии опухолей турецкого седла. — СПб., 1995. — 168с.
 7. *Грачева И. А., Юшков П. В., Марова Е. И.* Клинико-морфологические характеристики гормонально-активных аденом гипофиза // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 50–55.
 8. *Григорьева Н. Н., Серова Н. К.* Динамика зрительных функций у больных с аденомой гипофиза: результаты трансназально-транссфеноидального удаления опухоли // Вестник офтальмологии. — 2006. — Т. 122, № 3. — С. 19–22.
 9. *Кадашев Б. А.* Показания к различным методам лечения аденом гипофиза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
 10. *Кадашев Б. А.* Эндокринные нарушения до и после пересечения стебля гипофиза у больных с опухолями хиазмально-селлярной области // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: материалы науч. конф. — М., 2003. — С. 272–273.
 11. *Касумова С. Ю., Барабанов В. М., Снигирева Р. Я.* Иммуно-морфологическая и ультраструктурная характеристика аденом гипофиза у больных с пролактинемией // Проблемы эндокринологии. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 28–32.
 12. *Касумова С. Ю.* Функциональная морфология аденом гипофиза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
 13. *Коган Е. А., Узрюмов Д. А.* Соотношение процессов пролиферации и клеточной гибели в немелкоклеточном раке легкого с железистой дифференцировкой на разных стадиях опухолевой прогрессии // Архив патологии. — 2002. — № 1. — С. 33–37.
 14. *Коршунов А. Г., Шишкина Л. В., Голанов А. В.* Проллиферативные маркеры в менингиомах: иммуногистохимическое исследование и анализ прогностической значимости // Архив патологии. — 2002. — № 1. — С. 29–33.
 15. *Молитвословова Н. Н.* Акромегалия: патология, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. — М., 1998.
 16. *Молитвословова Н. Н.* Роль аналогов соматостатина в лечении акромегалии // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 6. — С. 316–320.
 17. Офтальмологические симптомы у больных с гигантскими аденомами гипофиза / Улитин А. Ю. [и др.] // Вестник офтальмологии. — 2007. — № 3. — С. 36–42.
 18. *Пацко Я. В., Шемаев М. И., Рашиева Н. Г.* Аденомы гипофиза с инвазивным ростом // Журн. вопр. нейрохирургии им. Бурденко. — 1989. — № 5. — С. 16–18.
 19. *Пожарисский К. М., Леенман Е. Е.* Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии. — 2000. — № 5. — С. 3–11.
 20. Рецидивирующие аденомы гипофиза / Георгиев Ч. Н. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1987. — № 6. — С. 28–32.
 21. Руководство по клинической эндокринологии / Старкова Н. Т. [и др.]. — СПб., 2002. — С. 88–101.
 22. *Самотокин Б. А., Хилько В. А.* Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области. — Л.: Медицина, 1985. — 304 с.
 23. *Серпуховитин С. Ю.* Гормонально-активные микроаденомы гипофиза (патогенез, клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
 24. *Тапар К., Ковач К., Хорват Е.* Классификация, патология и функциональная морфология аденом гипофиза // Архив патологии. — 1997. — Т. 59, № 3. — С. 7–17.
 25. Трансназосфеноидальная микрохирургия аденом гипофиза / Трунин Ю. К. [и др.] // Вопр. нейрохирургии. — 1989. — № 5. — С. 18–21.
 26. *Трон Е. Ж.* Глаз и нейрохирургическая патология. — Л., 1996.
 27. *Улитин А. Ю.* Эпидемиология опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997.
 28. *Упоров А. В., Семглазов В. Ф., Пожарисский К. М.* Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы использованием разных маркеров пролиферации // Архив патологии. — 2000. — № 2. — С. 26–30.
 29. *Щербук Ю. А.* Внутрочерепная видеоэндоскопия в хирургии опухолей головного мозга // Актуальные проблемы видеоэндоскопической нейрохирургии: сборник. — СПб., ВМедА, 2000. — С. 175.
 30. *Abe T., Tara L. A., Ludecke D. K.* Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery // Neurosurgery. — 1999. — Vol. 45, N 1. — P. 1–10.
 31. A comparison of proliferation markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma / Nordstrom B. [et al.] // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P. 1942–1951.
 32. *Alleyne C. J., Barrow D. L., Oyesiku N. M.* Combined transsphenoidal and pterional craniotomy approach to giant pituitary tumors // Surg. Neurol. — 2002. — Vol. 57, N 6. — P. 380–390.
 33. *Auer L. M., Clarici G.* The first 100 transsphenoidally operated pituitary adenomas in nonspecialised centre: surgical results and tumour-recurrence // Neurol. Res. — 1985. — Vol. 7, N 3. — P. 153–160.
 34. *Beenken S. W., Bland K. I.* Biomarkers for breast cancer // Minerva Chir. — 2002. — Vol. 57, № 4. — P. 437–448.
 35. Beta human chorionic gonadotropin (beta-hCG) expression in pituitary adenomas: relationship to endocrine function and tumour recurrence / Doyle P. M. [et al.] // Pituitary. 2009. — Vol. 12, N 3. — P. 190–195.
 36. *Bochicchio D., Losa M., Buchfelder M.* Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 11. — P. 3114–3120.

37. *Burger P. C., Shibata T., Kleihues P.* The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1986. — Vol. 10, N 9. — P. 611–617.
38. *Ciric I., Rosenblatt S., Zhao J. C.* Transsphenoidal microsurgery // *Neurosurgery.* — 2002. — Vol. 51, N 1. — P. 161–169.
39. Clinical and histological correlations in prolactinomas with special reference to bromocriptine resistance / *Delgrange E.* [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2005. — Vol. 147, N 7. — P. 571–757.
40. *Day J. D., Giannotta S. L., Fukushima T.* Extradural temporopolar approach to lesions of the upper basilar artery and infra-chiasmatic region // *J. Neurosurg.* — 1994. — Vol. 81, N 2. — P. 230–235.
41. *Ferrara N.* The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis // *Breast Cancer Res. Treat.* — 1995. — Vol. 36, № 2. — P. 127–137.
42. *Guk A. N.* Diagnosis and surgical treatment of pituitary tumor recurrences // 9-th Europ. Congr. Veurosurg; book of abstracts. — M., 1991. — P. 138.
43. Histochemical study of pituitary adenomas with Ki-67 and anti-DNA polymerase alpha monoclonal antibodies bromodeoxyuridine labeling, and nucleolar organizer region counts / *Shibay M.* [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 1992. — Vol. 84, N 2. — P. 178–183.
44. Immunocytochemical evaluation of proliferative activity in human brain tumours / *Girino M.* [et al.] // *Anal. Cell Pathol.* — 1990. — Vol. 2, N 5. — P. 269–275.
45. *Lath R., Chacko G., Chandy M. J.* Determination of Ki-67 labeling index in pituitary adenomas using MIB-1 monoclonal antibody // *Neurol. India.* — 2001. — Vol. 49, N 2. — P. 144–147.
46. *Lee A. G., Van Gilder J. C., White M. L.* Progressive visual loss because of a suprasellar pneumatocele after transsphenoidal resection of a pituitary adenoma // *J. Neuroophthalmol.* — 2003. — Vol. 23, N 2. — P. 142–144.
47. Macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemia // *Toldy E.* [et al.] // *Ovr. Hetil.* — 2003. — Vol. 144. — P. 2121–2127.
48. Magnetic resonance imaging after transsphenoidal surgery of clinically non-functional pituitary macroadenomas and its impact on detecting residual adenoma / *Kremer P.* [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2002. — Vol. 144, N 5. — P. 433–443.
49. MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer / *Jansen R. L.* [et al.] // *Brit. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 78. — P. 460–465.
50. *Molitch M. E.* Disorders of prolactin secretion // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 30. — P. 585–610.
51. *Paek K. I., Kim S. H., Song S. H.* Clinical significance of Ki-67 labeling index in pituitary macroadenoma // *J. Korean Med Sci.* — 2005. — Vol. 20, N 3. — P. 489–494.
52. Pituitary adenomas. Correlation of the cytologic appearance with biologic behavior / *Pegolo G.* [et al.] // *Acta Cytol.* — 1995. — Vol. 39, N 5. — P. 887–892.
53. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings / *Knosp E.* [et al.] // *Neurosurgery.* — 1993. — Vol. 33, N 4. — P. 610–617.
54. Pituitary tumour transforming gene (PTTG) expression correlates with the proliferative activity and recurrence status of pituitary adenomas: a clinical and immunohistochemical study / *Filippella M.* [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 65, N 4. — P. 536–543.
55. Prolactin cell in the human pituitary. A quantitative immunocytochemical analysis / *Asa S. L.* [et al.] // *Archives of pathology and laboratory medicine.* — 1982. — Vol. 106. — P. 360–363.
56. Prognostic markers in clinically localized prostate cancer / *Bai X. Z.* [et al.] // *Int. J. Oncol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 785–791.
57. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas / *Fusco A.* [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, N 7. — P. 2746–2750.
58. Proliferation parameters for pituitary adenomas / *Buchfelder M.* [et al.] // *Acta Neurochir.* — 1996. — Vol. 65, suppl. — P. 18–21.
59. Psychological distress in patients with hyperprolactinemia / *Reavley A.* [et al.] // *Clin. Endocrinol. Oxf.* — 1997. — Vol. 47, N 3. — P. 343–348.
60. Recurrence in pituitary adenomas in childhood and adolescence / *Espay A. L.* [et al.] // *J. Child Neurol.* — 2001. — Vol. 16, N 5. — P. 364–367.
61. Relevance of Ki-67 and prognostic factors for recurrence / progression of gonadotropic adenomas after first surgery / *Dubois S.* [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157. — P. 141–147.
62. Results of surgical treatment for growth hormone-secreting pituitary adenomas / *Davis D. H.* [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1993. — Vol. 79, N 1. — P. 70–75.
63. *Rjosk H. K., Fahbusch R., von Werder K.* Hyperprolactinemia as a frequent cause of amenorrhea and galactorrhea // *Med. Clin.* — 1980. — Vol. 15, № 17. — P. 609–612.
64. *Rose D. S., Vaddox P. H., Brown D. S.* Which proliferation markers for routine immunohistology? A comparison of five antibodies // *J. Clin. Path.* — 1994. — Vol. 47. — P. 1010–1014.
65. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas / *Cappabianca P.* [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 97, N 2. — P. 293–298.
66. Surgical outcome and pathological effects of bromocriptine preoperative treatment in prolactinomas / *Perrin G.* [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* — 1991. — Vol. 187, N 5 — P. 587–592.
67. *Symon L., Logue V., Mohanty S.* Recurrence of pituitary adenomas after transcranial operation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* — 1992. — Vol. 45, N 9. — P. 780–785.
68. The effect of treatment variables on mood and social adjustment in adult patients with pituitary diseases / *Pease K.* [et al.] // *Clinical Endocrinology.* — 1997. — Vol. 46. — P. 445–450.

69. The influence of treatment with somatostatin analogues on morphology, proliferative and apoptotic activity in GH-secreting pituitary adenomas / Cap J. [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* — 2003. — Vol. 10, N 4. — P. 444–448.
70. The role of apoptosis in pituitary adenomas in the field of conventionally used therapeutic approaches / Cerman J. [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 1010. — P. 520–524.
71. Thomson J. A., Gray C. E., Teasdale G. M. Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up // *Neurosurgery.* — 2002. — Vol. 50, N. 1. — P. 36–39.
72. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics / Gurlek A. [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156, N 2. — P. 143–153.
73. Zhao D., Tomono Y., Nose T. Expression of p27kip1 and Ki-67 in pituitary adenomas: investigation of marker of adenoma invasiveness // *Acta Neurochir.* — 1999. — Vol. 141, N 2. — P. 187–192.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

ESTIMATION OF MARKERS OF CELL PROLIFERATION IN PITUITARY ADENOMAS OF WOMEN WITH REPRODUCTIVE ABNORMALITIES

Rebekevsha V. G.

■ **Summary:** This paper is a review of literature on the clinico-morphological features and effectiveness of surgical treatment of pituitary adenomas (prolactinomas and somatotropinomas). Studies of the morphological characteristics of adenomas can be helpful in prognosis of surgical treatment including the incidence of postoperative tumour regrowth.

■ **Key words:** prolactinoma; somatotropinoma; cell proliferation; reproductive abnormalities.

■ Адреса авторов для переписки

Ребекевша Вера Геннадьевна — аспирант.
Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9.
E-mail: rebver@mail.ru.

Rebekevsha Vera Gennadevna — the post-graduate student.
St. Petersburg State University, Medical faculty.
7-9, Universitetskaya nab.,
St. Petersburg, 199034, Russia
E-mail: rebver@mail.ru.