

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.5-089

МЕСТО ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЛАКТИНОМ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Мацуева И. А., Васюкова Е. А., Пальцев А. А., Цой У. А.,
Гринева Е. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мацуева Ирина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: irina.macueva.98@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.06.2024
и принята к печати 04.07.2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Прولاктинома — одна из самых часто встречающихся нейроэндокринных опухолей гипофиза. Ее распространенность — 77,6 случаев на 100 000 пациентов с образованиями гипофиза. В качестве первой линии лечения пролактином используют медикаментозную терапию агонистами дофамина (ДА). Препаратом выбора является каберголин, поскольку он более эффективен и обладает лучшим профилем безопасности. Примерно у 15 % пациентов не удается получить ремиссию заболевания даже на максимально переносимых дозах каберголина, им рекомендуют хирургическое лечение. При отсутствии эффекта от использования максимально переносимых доз ДА, рекомендуется выполнение трансфеноидальной аденомэктомии (ТСА). Нередки, однако, случаи, когда к хирургическому вмешательству прибегают независимо от достижения или недостижения максимально переносимой дозы ДА, в том числе, рассматривают в качестве первой линии лечения. Учитывая, что риск осложнений ТСА в центрах компетенций практически равен нулю, а развитие ремиссии ожидается сразу после операции, обсуждается более широкое использование хирургии в лечении пролактином. **Цель и задачи исследования.** На примере специализированного нейрохирургического стационара изучить популяцию больных, оперированных по поводу пролактиномы, проанализировать показания к выполнению ТСА, сравнить вклад известных факторов, способствующих ремиссии заболевания после хирургического лечения, и выявить среди них наиболее значимые для исследуемой популяции. **Материалы и методы.** В исследование включили пациентов с пролактиномой, которым была выполнена ТСА в НМИЦ им. В. А. Алмазова в период с января 2018 года по март 2023 года, и диагноз пролактиномы был подтвержден данными морфологического исследования операционного материала (а именно аденомы, клетки которой экспрессируют

вали пролактин). По результатам ТСА больных разделили на 2 группы в зависимости от исхода операции: на группу пациентов с успешной операцией и группу, где отсутствовал эффект от проведенной ТСА (неуспешная операция). Исход операции считался успешным, если ее выполнение приводило: 1) к нормопролактинемии, сохранявшейся как минимум в течение года; 2) к существенному (более чем на 50 %) уменьшению потребности в ДА. **Результаты.** В исследование включили 60 пациентов с пролактиномой, которым была выполнена ТСА. Среди включенных лиц было 36 мужчин (60 %) и 24 женщины (40 %). Медиана возраста на момент постановки диагноза у мужчин составила 43 (Q_1 – Q_3 : 38–47), у женщин — 52 (Q_1 – Q_3 : 41–60). У 26 (43 %) пациентов показания к операции соответствовали клиническим рекомендациям; между тем, 34 человека (56 %) были оперированы по совместному выбору врача и пациента. Больные не различались по возрасту в двух группах ($p = 0,447$). Пациенты в группе неуспешной операции более длительно получали терапию ДА (48 против 9 месяцев, $p < 0,001$), и их недельная доза была выше по сравнению с таковой у пациентов с положительным эффектом от оперативного лечения (4 мг против 2 мг/нед, $p < 0,001$). Статистически значимых различий в таких показателях, как нарушение полей зрения, дефицит гормонов передней доли гипофиза до/после операции ($p > 0,05$), не обнаружено. **Заключение.** В исследуемой популяции ТСА была успешной у 38 из 60 (63 %). Факторами, определяющими успешность ТСА, оказались значение предоперационного пролактина — 2476,5 нг/мл, степень инвазии в кавернозный синус согласно классификации Knosp, длительность терапии и недельная доза ДА.

Ключевые слова: агонисты дофамина, нейроэндокринная опухоль, предикторы ремиссии пролактиномы, пролактинома, трансфеноидальная аденомэктомия.

Для цитирования: Мацуева И.А., Васюкова Е.А., Пальцев А.А. и др. Место хирургии в лечении пролактином (клиническое исследование). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(5):431-444. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-5-431-444. EDN: BFZPMX

PLACE OF SURGERY IN PROLACTINOMAS TREATMENT (CLINICAL STUDY)

Matsueva I. A., Vasukova E. A., Paltsev A. A., Tsoi U. A., Grineva E. N.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalised Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Matsueva Irina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: irina.macueva.98@mail.ru

Received 14 June 2024; accepted 04 July 2024.

ABSTRACT

Relevance. Prolactinoma is one of the most common neuroendocrine tumors of the pituitary. Its prevalence 77,6 per 100,000 patients with pituitary masses. The first line of treatment for prolactinomas is drug therapy with dopamine agonists (DA). Cabergoline is the medicine of choice because it is more effective and has a better safety profile. In approximately 15 % of patients who fail to achieve remission of the disease even on the maximum tolerated dose of cabergoline, they are recommended to undergo transsphenoidal adenomectomy (TSA). However, in real clinical practice, when surgical treatment is performed despite achieving or not achieving maximum tolerated dose of DA including being considered as first line of treatment. Knowing that risk of complications of TSA at the centers of excellence is practically zero and the development of remission is expected immediately after surgery, the choose of using TSA in the treatment of prolactinomas is being discussed. **Purpose and objectives of the study.** Using the example of a specialized neurosurgical hospital, study the population of patients operated prolactinomas, determine the reasons for performing TSA, compare the contribution of known factors influencing remission of the disease after surgical treatment, and identify among them the most significant for the study population. **Materials and methods.** The study included patients with prolactinoma who performed TSA at the V.A. Almazov National Medical Research Center in the period from 01.2018 to 03.2023, and the diagnosis of prolactinoma was confirmed by data from a morphological study of the surgical material (exactly, cells adenoma expressed prolactin). Based on the results of TSA, patients were divided into 2 groups depending on the outcome of the operation: a group of patients with succesful surgery and a group where there was no effect from the TSA (unsuccessful operation). The outcome of the operation was considered succesful when: 1) the fact of normoprolactinemia for 1 year after TSA, 2) to a significant (more than 50 %) reduction in the need for DA. **Results.** The study included 60 patients with prolactinoma who performed TSA. Among the included patients, there were 36 men (60 %) and 24 women (40 %). The median age at diagnosis was 43 (Q_1 – Q_3 : 38–47) years for men and, 52 (Q_1 – Q_3 : 41–60) years for women. In 26 (43 %) patients, the indi-

cations for surgery corresponded to clinical recommendations: meanwhile 34 patients (56 %) were operated on at the request of the patient/doctor's choice. Patients didn't differ in age in the two groups ($p = 0.447$). Patients in the unsuccessful surgery group received DA therapy for a longer period of time (48 against 9 months, $p < 0.001$) and their weekly dosage was higher compared to patients with a positive effect from surgery (4 vs. 2 mg/week, $p < 0.001$). There was a statistically significant difference in such indicators as visual field impairment, deficiency of hormones of the anterior pituitary gland before/after surgery ($p > 0.05$). **Conclusion.** In the study population, TSA was successful in 38 of them (63 %). The factors determining TSA success were the value of preoperative prolactin — 2476.5 ng/ml, the degree of invasion into the cavernous sinus according to the Knosp classification, the weekly dosage and duration of DA therapy.

Key words: dopamine agonist, neuroendocrine tumor, predictor of prolactinoma remission, prolactinoma, transsphenoidal adenomectomy.

For citation: Matsueva IA, Vasukova EA, Paltsev AA, et al. Place of surgery in prolactinomas treatment (clinical study). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(5):431-444. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-5-431-444. EDN: BFZPMX

Список сокращений: ДА — агонисты дофамина, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТСА — трансфеноидальная аденомэктомия, ХСО — хиазмально-селлярная область.

ВВЕДЕНИЕ

Пролактинома — одна из самых часто встречающихся нейроэндокринных опухолей гипофиза. Ее распространенность составляет 77,6 случая на 100 000 пациентов с образованиями гипофиза [1]. Большинство пролактином представляют собой микроаденомы (< 10 мм) и, как правило, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, с пиком заболеваемости между 20 и 50 годами [2].

Согласно клиническим рекомендациям агонисты дофамина (ДА) рассматриваются в качестве первой линии лечения пациентов с пролактиномами. Препаратом выбора является каберголин, поскольку он более эффективен и обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с другими ДА, такими как бромкриптин или хинаголид [3]. У большинства пациентов с пролактиномами нормализация пролактина и уменьшение опухоли происходит на дозе 2 мг каберголина в неделю или меньше [4].

Примерно у 15 % больных не удается получить эффект при использовании максимально пере-

носимых доз ДА, им рекомендуется выполнение трансфеноидальной аденомэктомии (ТСА). На сегодняшний день максимальная доза препарата, согласно инструкции, не должна превышать 4,5 мг в неделю. Однако, по данным некоторых исследований, максимально переносимая доза может быть и 7 мг, и 9 мг, и даже 11 мг каберголина в неделю, что значительно превышает рекомендованную инструкцией по применению препарата [3, 5]. Нередки, однако, случаи, когда хирургическое лечение выполняют независимо от достижения или недостижения максимально переносимой дозы ДА, в том числе, и в качестве первой линии лечения, либо по разным причинам пациент отказывается от эскалации дозы ДА и выбирает операцию.

Опубликованные в литературе данные свидетельствуют, что такой подход может приводить к ремиссии в 50–90 %, избавляя пациентов от длительной терапии большими дозами ДА. Учитывая, что риск осложнений ТСА в центрах, имеющих большой опыт выполнения таких операций, практически равен нулю, а развитие ремиссии ожидается сразу после вмешательства, обсуждается более широкое использование хирургии в лечении пролактином. Факторы, способствующие ремиссии после ТСА, изучены недостаточно, между тем, их установление позволит выбрать популяцию больных с пролактиномой, у которых вероятность

успешного хирургического лечения наиболее высока, и дополнить текущие клинические рекомендации по лечению таких пациентов [3, 6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На примере специализированного нейрохирургического стационара изучить популяцию больных, оперированных по поводу пролактиномы, проанализировать показания к выполнению ТСА, сравнить вклад известных факторов, способствующих успеху операции, и выявить среди них наиболее значимые для исследуемой популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — наблюдательное одноцентровое ретроспективное. В исследование включили пациентов с пролактиномой, которым была выполнена ТСА в нейрохирургических отделениях НМИЦ им. В. А. Алмазова в период с января 2018 года по март 2023 года, и диагноз пролактиномы был подтвержден данными иммуногистохимического (ИГХ) исследования операционного материала. Транскраниальным доступом операция была выполнена у 1 пациента. ТСА считали успешной, если ее выполнение приводило либо к нормопролактинемии, сохранявшейся как минимум в течение года, либо к существенному уменьшению (на 50 % и больше) потребности в ДА. В исследовании оценивали возраст и пол пациентов, показания к операции, данные анамнеза болезни (длительность терапии и дозы каберголина, концентрацию пролактина сыворотки до операции, на 1-е сутки после ТСА и через год после оперативного вмешательства). Представленный в историях болезни пролактин был измерен в основном в нг/мл, диапазон нормальных значений составил от 4,05 до 15,2 нг/мл. В тех случаях, когда уровень пролактина был измерен в других единицах, перевод в нг/мл осуществляли с помощью калькулятора пересчета единиц измерения анализов (https://www.slimhauz.ru/stoimost/analizy/kalkulyator_analizov). Также у пациентов (при наличии) анализировали данные об уровнях гормонов, оценивающих функцию передней доли гипофиза (соматотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста 1, утреннего кортизола, адренокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, свободного Т4, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона и общего тестостерона). Результаты периметрии, выполненной до и после операции, были оценены на основании заключения врача-офтальмолога о размере зрительного дефекта в градусах. Анализировали данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) хиазмально-селлярной области (ХСО), полученные до и через 1 год после операции. При анализе данных МРТ оценивали размер, характеристики аденомы, наличие и степень ее инвазии в кавернозный синус. Инвазию пролактиномы определяли согласно классификации Knosp, где Knosp I — распространение опухоли до интракаротидной линии, Knosp II — распространение опухоли до латеральной линии, Knosp III — распространение опухоли за латеральную линию, Knosp IV — полное окружение кавернозного сегмента ВСА опухолью (Knosp E., et al., 1993; Melmed S., 2022) [7, 8]. Для оценки перечисленных показателей использовали базу данных МИС qMS. Данные МРТ ХСО, результаты периметрии и уровень гормонов передней доли гипофиза через год после проведенного ТСА были получены от пациентов посредством телефонного разговора и электронной почты. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics для Windows, версия 26, IBM Corp., Армонк, штат Нью-Йорк, США. Распределение переменных было проверено с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (число исследуемых было более 50) в каждой группе. Так как распределение отличалось от нормального, результаты были описаны в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3), а их межгрупповые сравнения проводились с использованием методов непараметрической статистики (критерии Манна-Уитни, точный критерий Фишера, показатели относительного риска и отношения шансов, анализ многопольных таблиц). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для построения прогностической модели использовали метод многофакторной бинарной логистической регрессии. Для определения статистически значимого уровня пролактина до операции была построена ROC-кривая.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включенных в исследование пациентов. В исследование включили 60 пациентов с пролактиномой, которым была выполнена ТСА. Среди включенных пациентов было 36 мужчин (60 %) и 24 женщины (40 %). Медиана возраста на момент постановки диагноза у мужчин составила 43 (Q₁–Q₃: 38–47), у женщин — 52 (Q₁–Q₃: 41–60). Терапию ДА (все больные принимали каберголин, бромкриптин принимали 2 пациента в течение месяца, далее они были переведены

на каберголин) до операции получали 55 (92 %) из 60 пациентов, длительность медикаментозного лечения варьировала от 2 до 10 лет, при этом доза каберголина 2 мг и меньше в неделю была у 31 пациента (51 %), от 2,25 до 4 мг — у 11 (19 %), от 4,25 до 6 мг — у 7 (12 %), от 6,25 до 8 мг — у 2 (3 %), от 8,25 до 10 мг — у 1 (2 %) и более 10,25 мг принимали 3 пациента (6 %). Между тем, у 51 больного (85 %) уровень пролактина на терапии оставался более 100 нг/мл. Пяти пациентам была выполнена операция в качестве первой линии лечения: в одном случае в связи с апоплексией гипофиза и в 4 случаях — в связи с выбором пациента.

По данным МРТ ХСО 55 (92 %) из 60 включенных в исследование пациентов имели макропролактиному, 5 (8 %) — микропролактиному. Инвазия в кавернозный синус была обнаружена у 55 больных: Knosp I — у 1 (2 %), Knosp II — у 23 (42 %), Knosp III — у 25 (45 %), Knosp IV — у 7 (11 %). У пациентов с микропролактиномой (5 человек) отсутствовала инвазия в кавернозный синус.

Показания к операции соответствовали текущим клиническим рекомендациям (Дедов И.И., 2023) в 26 (43 %) случаях [9]: у 4 (7 %) пациентов была обнаружена апоплексия гипофиза, у 8

(13 %) — компрессия зрительного нерва, в том числе у 4 из них — прогрессирующая компрессия, в 2 случаях (3 %) — увеличение размеров опухоли на фоне терапии, в 10 случаях (17 %) была обнаружена пролактинома с кистозным компонентом, в 2 (3 %) — резистентная пролактинома в составе множественной эндокринной неоплазии 1. Случаев проведения ТСА, связанных с непереносимостью ДА, не было выявлено. В оставшихся 34 (57 %) случаях операция была выполнена на основании совместного решения врача и пациента (выбор пациента), в отсутствие перечисленных в клинических рекомендациях показаний.

Результаты трансфеноидальной аденомэктомии. Снижение уровня пролактина в 1-е сутки после операции было получено у 38 из 60 (63 %): медиана его составила 43,5 нг/мл, интерквартильный размах — 24–134 нг/мл. У 10 из 60 пациентов (17 %) пролактин нормализовался в 1-е сутки.

У 38 (63 %) из 60 пациентов операция привела к уменьшению размеров опухоли более чем на 50 %, и ее размеры после операции, по данным МРТ, соответствовали микроаденоме, при этом у 8 из них (21,1 %) не было выявлено образование гипофиза.

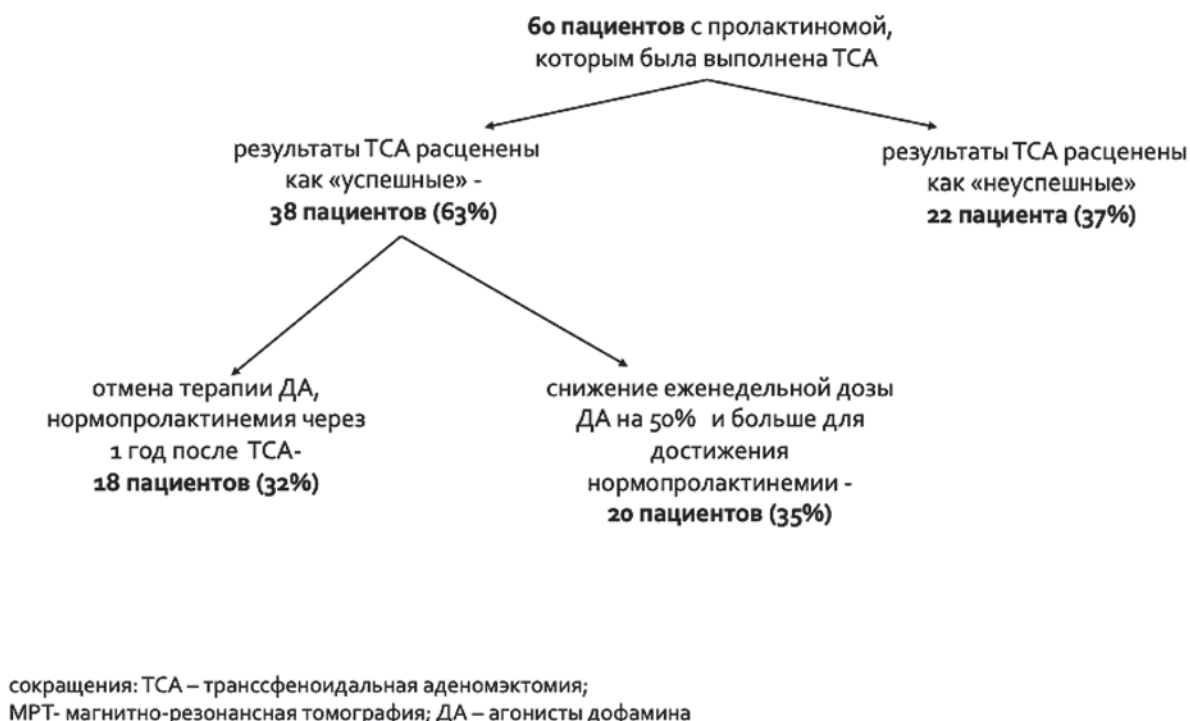


Рис. 1. Результаты трансфеноидальной аденомэктомии у 60 пациентов с пролактиномой

Figure 1. Results of transsphenoidal adenectomy in 60 prolactinoma patients

Оцененная через 1 год потребность в терапии ДА снизилась у 20 (35 %) из 60 пациентов, а 18 (32 %) — полностью отказались от терапии ДА.

Дефицит гормонов передней доли гипофиза до оперативного вмешательства был зарегистрирован у 14 пациентов. В то же время в результате ТСА у 3 из 9 пациентов с надпочечниковой недостаточностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и функция надпочечников восстановились. Впервые возникший после операции дефицит гормонов передней доли был зафиксирован у 9 пациентов. Следует заметить, что 6 из них были оперированы повторно.

Нарушение полей зрения до выполнения ТСА по данным периметрии было зарегистрировано у 24 из 60 (40 %) пациентов. Оперативное лечение привело к улучшению зрительных функций у 16 из 24 (67 %). Вновь появившихся нарушений зрительных функций после ТСА не было.

На основании результатов операции больных разделили на две группы. В группу 1 включили 38 (63 %) пациентов: тех, у кого уровень пролактина через год после операции имел нормальные значения, — 18 человек (32 %), а также тех, у кого потребность в ДА снизилась на 50 % и больше, — 20 (35 %). Согласно дизайну исследования, ТСА в этой группе оценили как успешную. У пациентов данной группы удалость либо выполнить

радикальную операцию (8 человек, 21,1 %), либо существенно, на 50 % и больше, уменьшить массу опухоли (29 человек, 76,3 %). В группу 2 (неуспешной ТСА) вошли 22 пациента (37 %), и она была представлена лицами, у которых пролактин через год после ТСА не нормализовался или сохранялась высокая потребность в ДА.

Пациенты двух групп исследования не различались по полу и возрасту ($p = 0,447$). Группа 1 была представлена 16 женщинами и 22 мужчинами, в группе 2 было 8 женщин и 14 мужчин. При оценке длительности терапии каберголином было установлено, что пациенты группы 2 получали терапию ДА в течение более длительного срока (медиана составила 48 (Q_1 – Q_3 : 12–96) против 9 (Q_1 – Q_3 : 3–48) месяцев, $p < 0,001$). Достоверно отличалась и недельная доза каберголина: у пациентов группы 2 (медиана составила 4 (Q_1 – Q_3 : 2–5) мг/нед) она была выше по сравнению с таковой группы 1 (2 (Q_1 – Q_3 : 1–3) мг/нед, $p < 0,001$). Статистически значимой разницы в таких показателях, как нарушение полей зрения, дефицит гормонов передней доли гипофиза до/после операции, наличие показаний к операции, между двумя группами выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1).

Сравнительная характеристика размеров аденомы и наличия и степени ее инвазии в кавернозный синус по классификации Knosp представлена

Таблица 1. Данные анамнеза пациентов с успешной (группа 1) и неуспешной (группа 2) транссфеноидальной аденомэктомией

Table 1. Anamnesis data of patients with successful (group 1) and unsuccessful (group) transsfenoidal adenomectomy

Показатели	Группа 1 (успешная ТСА, n = 38)		Группа 2 (неуспешная ТСА, n = 22)	
	Me	Q_1 – Q_3	Me	Q_1 – Q_3
Возраст, годы	48,0	36–60	40,5	32–61
Длительность терапии ДА*, месяцы	9,0	3–48	48,0	12–96
Доза ДА*, мг/нед	2,0	1–3	4,0	2–5
Число (%) пациентов, у которых ТСА* была их выбором	15 (39,5 %)		11 (50 %)	
Число (%) пациентов, у которых ТСА* была выполнена на дозе каберголина менее 2 мг/нед	28 (73 %)		6 (25 %)	

ДА* — агонисты дофамина, ТСА* — транссфеноидальная аденомэктомия.

Таблица 2. Сравнение размеров пролактиномы, степени и наличия инвазии в кавернозный синус по классификации Knosp, по данным МРТ**Table 2. Comparison of prolactinoma size, degree and presence of invasion into the cavernous sinus according to the Knosp classification, according to MRI data**

Сравниваемые признаки		Успешная ТСА (n = 38)	Неуспешная ТСА (n = 22)	P
Размер аденомы до операции	Макроаденома	33 (86,8 %)	22 (100 %)	0,148
	Микроаденома	5 (13,2 %)	0	0,148
Степень и наличие инвазии пролактиномы в кавернозный синус по классификации Knosp	0 степень по Knosp	5 (13,2 %)	0 %	–
	1–2 степени по Knosp	20 (52,6 %)	4 (18,2 %)	0,009
	3–4 степени по Knosp	13 (34,2 %)	18 (81,8 %)	< 0,001

Таблица 3. Сравнение значений пролактина у двух групп исследуемых**Table 3. Comparison of prolactin values in two groups of subjects**

Оценка пролактина	Успешная ТСА (n = 38)		Неуспешная ТСА (n = 22)	
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃
Пролактин до операции, нг/мл	307,5	120–1991	3393,0	2378–7539
Пролактин в 1-й день после операции, нг/мл	43,5	24–134	1821,5	754–2378
Пролактин как минимум через 1 год после операции, нг/мл	10,0	10–15	290,0	153–543

в таблице 2. Также выявлены статистически значимые различия при сравнении двух групп пациентов по степени и наличию инвазии пролактиномы в кавернозный синус по классификации Knosp до операции по результатам МРТ. До оперативного лечения в группе 1 инвазия 1–2-й степени была выявлена в 52,6 % случаев ($p = 0,009$), тогда как во группе 2 чаще выявлялись 3-я и 4-я степени инвазии ($p < 0,001$).

До операции медиана пролактина в сыворотке пациентов группы 2 (3393 нг/мл; Q₁–Q₃: 2378–7539 нг/мл) были значимо выше, чем в группе 1 (307,5 нг/мл; Q₁–Q₃: 120–1991 нг/мл, $p < 0,001$). В ранний послеоперационный период медианы значений в двух группах также достоверно отличались ($p < 0,001$); в группе 2 уровень пролактина составил 1821,5 нг/мл; Q₁–Q₃: 754–2378 нг/мл, в то время как он был 43,5 нг/мл; Q₁–Q₃: 24–134 нг/мл у пациентов группы 1 (табл. 3).

Для оценки зависимости успешной ТСА от длительности терапии и недельной дозы ДА, нали-

чия дефицита гормонов передней доли гипофиза до операции, нарушения полей зрения до операции, нами была построена прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такой фактор, как недельная доза ДА, имел прямую связь с наличием ожидаемого успеха от проведенной ТСА, а именно: увеличение дозы ДА на 1 мг в неделю уменьшало шансы успешной операции в 2,6 раза (95 % ДИ: 0,2–0,7) с чувствительностью модели 77,3 % и специфичностью 89,5 %, при этом диагностическая эффективность составила 85 %.

При оценке зависимости вероятности успешной ТСА от значений уровня пролактина была получена следующая ROC-кривая (рис. 2).

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,86 \pm 0,045$ (95 % ДИ: 0,7–0,95). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Построенная ROC-кривая позволила

определить тот уровень предоперационного пролактина, значение которого может указывать на то, что ТСА будет эффективной. Так, при уровне пролактина до операции 2476,5 нг/мл и ниже вероятность успеха от операции значительно выше, чем при более высоких его значениях. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении уровня пролактина составили 84,2 % и 68,2 % соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям первой линией лечения пролактином является назначение ДА, так как известно, что их прием позволяет достичь ремиссии заболевания у 90 % пациентов с микропролактиномами, у 70–80 % больных с макропролактиномами и у около 60 % пациентов с гигантскими пролактиномами гипофиза [10–13]. К оперативному вмешательству обычно прибегают в случаях непереносимости ДА или пролактиномы, резистентной к этой группе препаратов (Дедов И.И., 2023). На сегодняшний день, однако, имеется довольно много публикаций, в которых сообщается об использовании ТСА либо после курса терапии ДА, расцененного как неуспешный, либо в качестве первой линии лечения пролактином [14–

17]. Операция в таких случаях обычно выбирается на основании желания пациента и/или совместного решения врача и пациента. По данным опубликованных исследований, выполнение ТСА на основании желания пациента (совместного решения врача и пациента) варьирует от 8 % до 41,9 % [18]. Полученные авторами данные позволяют сделать вывод о ТСА как эффективной и безопасной опции лечения пролактином, которая может быть альтернативой длительному (в некоторых случаях пожизненному) назначению больших доз ДА [18–20].

В своей работе мы проанализировали результаты хирургического лечения 60 пациентов с пролактиномами за период с января 2018 года по март 2023 года в НМИЦ им. В. А. Алмазова. Анализ этой популяции показал, что 44 % больных имели стандартные показания для хирургического лечения опухоли, в то время как остальные (56 %) были подвергнуты ТСА на основании совместного решения врача и пациента (выбор пациента). Большинство пациентов длительно получали ДА, однако еженедельная доза препарата у половины (51 %) из них не превышала 2 мг. В 5 случаях ТСА была выполнена в качестве первой линии лечения, в 4 случаях (6,7 %) она была выбором пациента.

По данным большинства исследователей, ТСА является безопасной операцией, особенно в тех

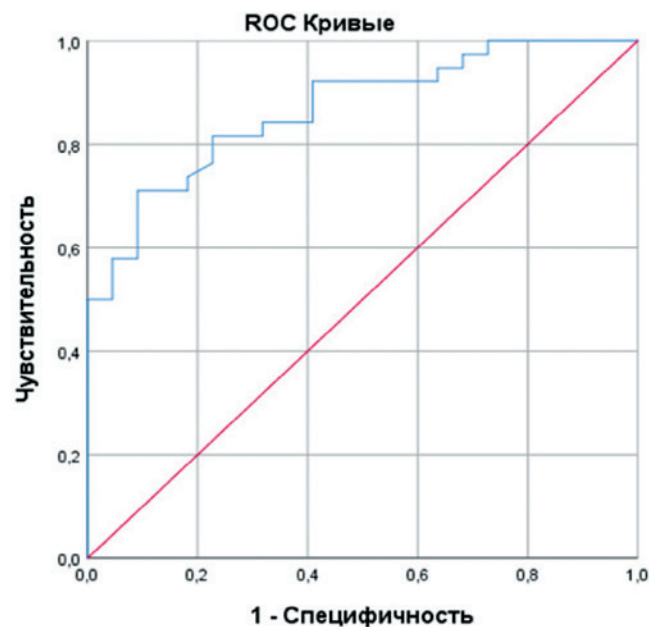


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия эффекта после ТСА от уровня пролактина

Figure 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of an effect after TCA on the level of prolactin

случаях, когда выполнена в центрах, имеющих большой опыт трансфеноидальной хирургии [42]. В нашем исследовании в результате операции зрительные функции улучшились у 67 % пациентов, имевших такие нарушения, функция надпочечников восстановилась у 3 из 9 больных с надпочечниковой недостаточностью. Оценить отдельно влияние ТСА на восстановление гонадотропной оси дизайн исследования не позволил. Такие хирургические осложнения, как назальная ликворея, кровотечения или инфекционные осложнения, не были зарегистрированы ни у одного из включенных в исследование лиц.

После хирургического лечения 18 из 60 (32 %) пациентов с пролактиномой достигли эндокринологической ремиссии, а именно полностью отказались от лечения ДА в связи со стойкой нормализацией пролактина, а в 20 случаях из 60 (35 %) недельная доза ДА, необходимая для поддержания нормопролактинемии, была уменьшена на 50 % и больше. Таким образом, операция была расценена как успешная у 38 пациентов (63 %). Подобные результаты были представлены К. J. Yagnik и соавторами [21] в метаанализе 10 статей (816 пациентов с пролактиномой, 657 хирургических вмешательств). Согласно полученным К. J. Yagnik и соавторами данным, 38 % пациентов, перенесших операцию, достигли ремиссии, в то время как 46 % — для нормализации пролактина нуждались в дополнительном к операции назначении ДА. В нашей выборке доля лиц, достигших ремиссии при использовании комбинированного лечения (ТСА и ДА), оказалась меньше (35 %), и это связано с особенностью нашей популяции, а именно: подавляющее большинство больных имели макроаденому (92 %), более того, опухоль распространялась за пределы турецкого седла (Knosp II, Knosp III) у 56 % пациентов. Действительно, инвазия в кавернозный синус служит основным препятствием для достижения ремиссии. Так, по данным Xin Qu и соавторов, только у 25 % (11/44) пациентов с пролактиномами и экстрапитуитарным распространением была зарегистрирована ранняя хирургическая ремиссия, а в случае распространения опухоли в кавернозный синус ее удалили полностью только у 10 % больных [22]. В многоцентровом ретроспективном исследовании (137 пациентов с пролактиномами) инвазия в кавернозный синус (Knosp > III) была обнаружена у 32 пациентов, долгосрочная ремиссия после ТСА наблюдалась только в 10 случаях (31,3 %) [18].

Наряду с инвазией опухоли в кавернозный синус, мы ценили такой традиционный предиктор ремиссии, как мужской пол. Несмотря на то, что многие исследователи сообщают о более низкой

частоте ремиссии у мужчин по сравнению с женщинами, мы не получили такой разницы [36].

Большинство опубликованных данных свидетельствует о том, что лучшие результаты хирургического лечения были получены у пациентов с микро- и интраселлярными пролактиномами. Так, M. Trifanescu и соавторы в обзоре статей по хирургическому лечению, опубликованных за последние 15 лет, показали, что нормализацию пролактина удалось получить в 71–100 % случаев [23]. По данным метаанализа большого (35) числа исследований К. Wright и соавторы продемонстрировали, что ремиссия была достигнута в 76,4 % случаев микропролактином и только у 47,1 % пациентов с макропролактиномами [24]. В уже процитированной работе Xin Qu и соавторов долгосрочная ремиссия после ТСА наблюдалась значительно чаще у тех, кто имел микропролактиному (83,3 %), по сравнению с пациентами с макропролактиномой (56,9 %) и гигантскими пролактиномами (14,3 %) [22]. С другой стороны, при оценке долгосрочной ремиссии (период наблюдения составил 49,2 $\pm$ 40 месяцев) К. J. Yagnik и соавторы не получили достоверной разницы в исходах хирургического лечения микро- и макропролактином [21]. В нашем исследовании мы не анализировали отдельно интраселлярные макропролактиномы, но у всех пяти пациентов с микроаденомами без признаков инвазии в стенку турецкого седла опухоль была удалена полностью, и все они достигли эндокринологической ремиссии.

В ряде исследований показано, что более низкие значения пролактина до операции увеличивают вероятность ремиссии [25]. R. C. Osorio и соавторы обнаружили, что у пациентов, не достигших ремиссии после ТСА, средние значения пролактина до операции были 1744,5 $\pm$ 2848,4 мМЕ/л, в то время как уровень пролактина у лиц с послеоперационной ремиссией был значимо ниже -256,2 $\pm$ 713,2 мМЕ/л [26]. По данным A. Tamasauskas и соавторов [27], 12 (63,2 %) пациентов, достигших ремиссии после операции, имели уровень пролактина до операции ниже 2,309 мМЕ/л и только 5 (38,5 %) пациентов с персистенцией заболевания, однако полученная разница не была статистически значимой. Результаты нашего исследования подтверждают данные о связи уровня пролактина до операции с ее исходом. Значение пролактина, которое с высокой вероятностью (с чувствительностью 84,2 % и специфичностью — 68,2 %) указывало на успех операции, по нашим данным, составило 2476,5 нг/мл и ниже. Мы не оценивали связь уровня пролактина до операции с размером аденомы, между тем, имеющиеся в литературе данные о корреляции между размером (объемом) пролактиномы и уровнем про-

лактина могут указывать на первостепенную роль размера опухоли в достижении хирургической ремиссии [26, 28].

По мнению исследователей, концентрация пролактина в сыворотке в первые дни после операции также может служить предиктором хирургической ремиссии у пациентов с пролактиномой [29–33]. Так, Y. J. Song и соавторы показали, что, если пролактин на 1-е сутки после операции находится в пределах референсного интервала, то это может указывать на ремиссию [33]. В нашей работе мы получили значимое снижение пролактина у пациентов с успешной ТСА: в ранний послеоперационный период он снизился в 7 раз по сравнению с его значением до операции (с 307,5 до 43,5 нг/мл). В группе пациентов с неуспешной ТСА пролактин уменьшился только в 1,8 раза (с 3393,0 до 1821,5 нг/мл).

Результаты исследований о влиянии дооперационного назначения ДА на исход операции носят неоднозначный характер. В большинстве опубликованных работ приводятся данные, свидетельствующие о том, что предшествующая операции терапия ДА (в большей степени бромкриптином, в меньшей — каберголином) ухудшает ее результаты [34, 35]. Так, A. Tamasauskas и соавторы показали, что отсутствие предоперационной терапии ДА было основным фактором, обеспечивающим благоприятный исход вмешательства. Послеоперационная ремиссия была достигнута у 90 % пациентов, не получавших терапию ДА, и только у 45,5 %, находившихся до операции на лечении ДА [27]. Согласно исследованию A. Ryba и коллег, все пациенты с микропролактиномами (100 %), не принимавшие до ТСА каберголин, имели ремиссию, в то время как у больных, получавших его до операции, ремиссия была получена только в 88,75 % случаев [16]. Отсутствие предоперационного лечения ДА было связано с более высокими показателями ремиссии и по данным K. Wright и соавторов [24]. В исследовании E. H. Kim и коллег 164 пациента получали предоперационное лечение ДА, а 46 больных такое лечение не было назначено. В результате в группе пациентов, получавших лечение, послеоперационная ремиссия составила 75 %, а в группе лиц без лечения — 89,1 %; разница в частоте ремиссии между двумя группами была статистически значимой ($p = 0,041$). Интересен и тот факт, что у не принимавших ДА до операции опухоль удалось удалить полностью в 97,6 % случаев, в то время как тотальная резекция пролактиномы оказалась возможной только у 82,6 % пациентов, получавших ДА до операции ($p = 0,013$) [36]. Между тем, не все исследователи получили связь между фактом приема ДА до операции и ее исходом [37–40].

Поскольку подавляющее большинство пациентов, включенных в наше исследование, получали перед операцией ДА, мы не смогли сравнить их с теми, кому такое лечение не было назначено. Однако мы попытались оценить вероятность получения ремиссии заболевания в зависимости от длительности медикаментозного лечения и дозы каберголина, с помощью построения прогностической модели методом бинарной логистической регрессии. Оказалось, что при увеличении дозы ДА на 1 мг в неделю шансы успешной операции уменьшались в 2,6 раза (95 % ДИ: 0,2–0,7). Чувствительность модели составила 77,3 %, специфичность — 89,5 %, диагностическая точность — 85 %. Таким образом, полученные нами результаты подтверждают большинство опубликованных данных о неблагоприятном влиянии предшествующего операции лечения ДА на ее исход.

Неблагоприятные исходы ТСА у пациентов, предварительно леченных ДА, связывают с тем, что последние могут вызывать фиброз опухоли. Так, Меписси и соавторы обнаружили, что фиброз развивается в 77 % пролактином, леченных ДА, и может, в результате, уменьшить возможность полного удаления опухоли [35]. A. Ryba и коллеги установили большую длительность оперативного вмешательства у пациентов, получавших ДА (79 мин.), по сравнению с длительностью оперативного вмешательства у тех, кого не лечили ДА перед операцией (70 мин., $p = 0,0479$) [16]. По данным Z. Chen и соавторов, 27,8 % пациентов с пролактиномой, получавших до операции ДА, имели признаки фиброза опухоли по сравнению с 9,8 % больных, у которых операция была выбрана в качестве первой линии лечения ($p < .001$) [41]. Кроме того, операции на макроаденомах, предварительно леченных ДА, были ассоциированы с большей интраоперационной потерей крови (200 [100–400] мл против 175 [100–300] мл; $P = 0,014$), большей продолжительностью операции (177 ± 95 мин. против 154 ± 57 мин.; $P = 0,043$), а также в этой группе пациентов было больше хирургических осложнений (19,4 % против 8,9%; $P = 0,034$). Безусловно, эти данные требуют более тщательного изучения и подтверждения на большей популяции пациентов с пролактиномой, получающих каберголин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ежедневной практике лечения пролактином нередко случаи отступления от клинических рекомендаций и выполнения ТСА по желанию пациента и/или совместному решению врача и пациента. В нашей популяции таких пациентов было больше

половины (56 %). Возможно, в показания для хирургического лечения пролактином следует ввести дополнительную опцию, а именно «выбор (желание) пациента».

В исследуемой популяции ТСА не сопровождалась хирургическими осложнениями ни у одного из пациентов и была успешной в 63 % случаев. Факторами, определяющими успешность ТСА, оказались значение пролактина до и сразу после операции, а также степень инвазии в кавернозный синус согласно классификации Knosp. Уровень пролактина до операции 2476,5 нг/мл и ниже был ассоциирован с высокой вероятностью успешной операции.

Длительная терапия ДА до операции, а также его недельная доза были связаны с неуспешной операцией в нашей популяции. Необходимы дополнительные исследования, уточняющие механизмы отрицательного влияния ДА на пролактинотому и исходы ТСА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3–6.
2. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017;317(5):516–524.
3. Melmed S, Casanueva FF, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273–88.
4. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42–50. DOI: 10.1159/000495775. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30481756.
5. Delgrange E, Daems T, Verhelst J, et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):747–52. DOI: 10.1530/EJE-09-0012. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19223454.
6. Petersenn S, Fleseriu M, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Jan;20(1):62. DOI: 10.1038/s41574-023-00916-2. Erratum for: *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Dec;19(12):722–740. PMID: 37848631.
7. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993. <https://doi.org/10.1227/00006123-199310000-00008>
8. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocrine Reviews*. 2022;43:1003–1037. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac010>
9. Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, et al. Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft). *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170–188. In Russian [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К. и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023. Т. 20. № 2. С. 170–188].
10. Tirosh A, Benbassat C, Shimon I. Short-term decline in prolactin concentrations can predict future prolactin normalization, tumor shrinkage, and time to remission in men with macroprolactinomas. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1240–1247.
11. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023; 19: 722–740. IF 187.
12. Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI, et al. Giperprolaktinemiya. Sovremennye podkhody i starye problemy. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2009;(2):2–8. In Russian [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. 2009. № 2. С. 2–8].
13. Tsiberkin AI, Karonova TL, Dalmatova AB, Grineva EN. The efficacy of dopamine agonist therapy in a young man with a giant prolactinoma: case report. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):231–235. In Russian [Циберкин А.И., Каронова Т.Л., Далматова А.Б., Гринева Е.Н. Эффект терапии гигантской пролактиномы агонистами дофамина. Проблемы эндокринологии. 2017;63(4):231–235].
14. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*. 2011 Sep;14(3):222–30. DOI: 10.1007/s11102-010-0283-y. PMID: 21170594; PMCID: PMC3146980.
15. Force BK, Staggers K, Sebastian S, et al. Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Patients with Prolactinomas: Indications and Outcomes. *World Neurosurg*. 2022 Dec;168:e626–e635. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.10.043. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36270592.
16. Ryba A, Gonzalez Lopez D, Rotermund R, Flitsch J. Preoperative treatment with dopamine agonist therapy influences surgical outcome in prolactinoma: a retrospective single-center on 159 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024 Aug 1;166(1):316. DOI: 10.1007/s00701-024-06198-5. PMID: 39085706; PMCID: PMC11291524.

17. Zandbergen IM, Zamanipoor Najafabadi AH, Pelsma ICM, et al. Dutch Prolactinoma Study Group. The PRolaCT studies - a study protocol for a combined randomised clinical trial and observational cohort study design in prolactinoma. *Trials*. 2021 Sep 25;22(1):653. DOI: 10.1186/s13063-021-05604-y. PMID: 34563236; PMCID: PMC8465768.
18. Zandbergen IM, Huntoon KM, White TG, Bakker LEH, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Transsphenoidal Resection for Prolactinoma: A Retrospective Multicenter Case-series. *Arch Med Res*. 2023 Dec;54(8):102919. DOI: 10.1016/j.arcmed.2023.102919. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38040527.
19. Park K, Park KH, Park HR, et al. Long-term Outcome of Microscopic Transsphenoidal Surgery for Prolactinomas as an Alternative to Dopamine Agonists. *J Korean Med Sci*. 2021 Apr 19;36(15):e97. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e97.
20. Van Trigt VR, Zandbergen IM, Pelsma ICM, et al. Care trajectories of surgically treated patients with a prolactinoma: why did they opt for surgery? *Pituitary*. 2023 Oct;26(5):611–621. DOI: 10.1007/s11102-023-01346-z. Epub 2023 Sep 10. Erratum in: *Pituitary*. 2023 Dec;26(6):725–728. DOI: 10.1007/s11102-023-01358-9. PMID: 37690076; PMCID: PMC10539430.
21. Yagnik KJ, Erickson D, Bancos I, et al. Surgical outcomes of medically failed prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2021 Dec;24(6):978–988. DOI: 10.1007/s11102-021-01188-7. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34580821.
22. Qu X, Wang M, Wang G, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases. *Eur J Endocrinol*. 2011 Apr;164(4):499–504. DOI: 10.1530/EJE-10-0961. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21252173.
23. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, et al. Therapy of endocrine disease: Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol*. 2016 Sep;175(3):R89–96. DOI: 10.1530/EJE-16-0087. Epub 2016 May 20. PMID: 27207245.
24. Wright K, Chaker L, Pacione D, et al. Determinants of Surgical Remission in Prolactinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2021 Oct;154:e349–e369. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.07.035. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34325023.
25. Sughrue ME, Chang EF, Tyrell JB, et al. Pre-operative dopamine agonist therapy improves post-operative tumor control following prolactinoma resection. *Pituitary*. 2009;12(3):158–64. DOI: 10.1007/s11102-008-0135-1. PMID: 18651225.
26. Osorio RC, Pereira MP, Oh T, et al. Correlation between tumor volume and serum prolactin and its effect on surgical outcomes in a cohort of 219 prolactinoma patients. *J Neurosurg*. 2022 Oct 14;138(6):1669–1679. DOI: 10.3171/2022.8.JNS221890. PMID: 36242577.
27. Tamasauskas A, Sinkunas K, Bunevicius A, et al. Transsphenoidal surgery for microprolactinomas in women: results and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Oct;154(10):1889–93. DOI: 10.1007/s00701-012-1450-x. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22855071.
28. Burke WT, Penn DL, Castlen JP, et al. Prolactinomas and nonfunctioning adenomas: preoperative diagnosis of tumor type using serum prolactin and tumor size. *J Neurosurg*. 2019 Jun 14;133(2):321–328. DOI: 10.3171/2019.3.JNS19121. PMID: 31200381.
29. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2002 Aug;97(2):307–14. DOI: 10.3171/jns.2002.97.2.0307. PMID: 12186458.
30. Lee GY, Kim SH, Kim EH. Role of Immediate Postoperative Prolactin Measurement in Female Prolactinoma Patients: Predicting Long-Term Remission After Complete Tumor Removal. *Brain Tumor Res Treat*. 2023 Jul;11(3):204–209. DOI: 10.14791/btrt.2023.0023. PMID: 37550820; PMCID: PMC10409623.
31. Ishida T, Kawaguchi T, Ogawa Y, et al. No unfavorable effects on the menstruation recovery of early postoperative hypoprolactinemia after transsphenoidal surgery in patients with lactotroph pituitary neuroendocrine tumor. *BMC Res Notes*. 2024 Jul 30;17(1):212. DOI: 10.1186/s13104-024-06866-w. PMID: 39080760; PMCID: PMC11290147.
32. Zielinski G, Ozdarski M, Maksymowicz M, et al. Prolactinomas: Prognostic Factors of Early Remission After Transsphenoidal Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 7;11:439. DOI: 10.3389/fendo.2020.00439. PMID: 32733387; PMCID: PMC7358351.
33. Song YJ, Chen MT, Lian W, et al. Surgical treatment for male prolactinoma: A retrospective study of 184 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(2):e5833. DOI: 10.1097/MD.0000000000005833. PMID: 28079813; PMCID: PMC5266175.
34. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, Mueller J. Bromocriptine: Does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet*. 1982 Sep 18;2(8299):657–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)92756-8. PMID: 6125789.
35. Menucci M, Quiñones-Hinojosa A, Burger P, Salvatori R. Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas. *Pituitary*. 2011 Mar;14(1):68–74. DOI: 10.1007/s11102-010-0261-4. PMID: 20878243; PMCID: PMC4612584.
36. Kim EH, Kim J, Ku CR, et al. Surgical Treatment of Prolactinomas: Potential Role as a First-Line Treatment

Modality. Yonsei Med J. 2023 Aug;64(8):489–496. DOI: 10.3349/ymj.2022.0406. PMID: 37488700; PMCID: PMC10375245.

37. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jul;87(7):3180–6. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8645. PMID: 12107221.

38. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Sep;115(9):1621–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.016. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23498159.

39. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. Eur J Endocrinol. 2012 May;166(5):779–86. DOI: 10.1530/EJE-11-1000. Epub 2012 Feb 2.

40. Giese S, Nasi-Kordhishti I, Honegger J. Outcomes of Transsphenoidal Microsurgery for Prolactinomas - A Contemporary Series of 162 Cases. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021 Mar;129(3):163–171. DOI: 10.1055/a-1247-4908. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33461233.

41. Chen Z, Shou X, Ji L, et al. Presurgical Medical Treatment in Prolactinomas: Surgical Implications and Pathological Characteristics From 290 Cases. J Clin Endocrinol Metab. 2024 May 17;109(6):1433–1442. DOI: 10.1210/clinem/dgad758. PMID: 38163969.

42. Honegger J, Nasi-Kordhishti I, Aboutaha N, et al. Surgery for prolactinomas: a better choice? Pituitary. 2020;23; 45–51. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01016-z>

Информация об авторах:

Мацуева Ирина Александровна, лаборант-исследователь НИЛ нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины», аспирант кафедры эндокринологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васюкова Елена Андреевна, младший научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пальцев Артем Александрович, к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии № 6, РНХИ им. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., руководитель НИЛ нейроэндокринологии, ведущий научный сотрудник, доцент кафедры эндокринологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий

НИЛ нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии, главный научный сотрудник НИЛ нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Matsueva Irina A., research assistant of neuroendocrine tumors laboratory of the World-Class Research Centre for Personalised Medicine, postgraduate student of the endocrinology department at the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre;

Vasukova Elena A., Junior Researcher, Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Paltsev Artem A., neurosurgeon, PhD, head of the neurosurgery department No. 6, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Tsoi Ulyana A., MD, PhD, Head of the Laboratory of Neuroendocrine Tumors in the Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Grineva Elena N., MD PhD, Professor, director of endocrinology institute, Almazov National Medical Research Centre.