

Оперативное лечение микропролактином: оценка эффективности и риска

Расширенный реферат статьи Tampourlou M., Trifanescu R., Paluzzi A., Ahmed S.K., Karavitaki N. Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature // Eur J Endocrinol., 2016 Sep, 175(3), R89–96.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

Реферат

Микропролактинома — наиболее часто встречающаяся опухоль гипофиза. При наличии симптомов гиперпролактинемии агонисты дофаминовых рецепторов являются первой линией лечения. При применении каберголина биохимический контроль достигается в 85–93 % случаев. В большинстве ситуаций при наличии возможности и согласия пациента требуется долгосрочное лечение и контроль за побочными эффектами. Основываясь на данных литературы за последние 15 лет, транссфеноидальная операция обычно приводит к нормализации уровня пролактина в послеоперационном периоде в 71–100 % случаев при очень низком проценте послеоперационных осложнений. Определяющим исход является профессиональная квалификация хирурга. При проведении в крупном центре опытным хирургом операция может оказаться экономически выгодным решением у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Более широкое применение транссфеноидальной хирургии (в частности, эндоскопическим методом, данные по отдаленным результатам по которому ограничены) с адекватным наблюдением в послеоперационном периоде могло бы определить место оперативного лечения в алгоритме ведения пациентов с микропролактиномами.

Введение

Пролактиномы являются наиболее часто встречающимися опухолями и составляют 51–66 % от всех аденом гипофиза. Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о частоте 44–62 случаев на 100 тыс. населения [1]. Средний возраст установления диагноза — 32 года, в 76–81 % обнаруживаются микроаденомы [1, 2]. Клинические проявления микропролактином обуславливаются симптомами гиперпролактинемии и включают галакторею и явления гипогонадотропного гипогонадизма. Основными целями лечения являются нормализация уровня пролактина, устранение клинических проявлений гиперпролактинемии, предотвращение роста опухоли и улучшение качества жизни пациента. Крайне важен выбор экономически выгодного наиболее успешного метода лечения с меньшим количеством побочных эффектов и осложнений. В настоящее время агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) являются первой линией терапии при симптоматических микропролактиномах, а транссфеноидальная операция рекомендована па-

циентам с симптомами и непереносимостью больших доз каберголина или при резистентности к лечению [3].

Резистентность к лечению АДР означает отсутствие нормализации пролактина и уменьшения размеров опухоли более чем на 50 % при применении максимально переносимых доз препаратов [4]. Во вторую очередь оценивается клиническая значимость при макропролактиномах, связанная с возможностью сдавливания окружающих структур. Имеются данные о сниженном количестве дофаминовых D2-рецепторов (DR2) у резистентных к АДР пролактином, однако механизмы формирования резистентности к АДР окончательно не установлены [3, 4]. Распространенность феномена резистентности к АДР различна в случае разных препаратов и встречается реже при микропролактиномах и у женщин [3, 5, 6]. Согласно результатам исследований, нормализация пролактина у пациентов с микропролактиномами возникает в 57 % случаев при применении бромокриптина и в 85–93 % случаев использования каберголина [5–8]. Каберголин приводит к нор-

мализации уровня пролактина у значительного числа пациентов с резистентностью к бромокриптину [4]. Недавно опубликованный метаанализ показал, что после отмены АДР нормопролактинемия сохраняется лишь в 21 % случаев. Вероятность ремиссии выше при применении каберголина в течение как минимум двух лет и отсутствии признаков опухоли на МРТ перед отменой АДР [9, 10]. Наиболее частыми побочными эффектами АДР являются тошнота, рвота, головные боли и сонливость, возможна их минимизация при постепенной титрации дозы и вечернем приеме препарата. Также могут возникать колебания настроения (тревожность и депрессия), психоз и расстройства поведения, включая нарушение импульсного контроля, которые считаются обратимыми при прекращении приема препарата [4, 11]. Отмена препарата вследствие непереносимости описана в 4 % случаев при применении каберголина и в 12 % — бромокриптина [6, 7]. Несмотря на отсутствие доказанной клинической связи между АДР и патологией клапанов сердца по данным недавно опубликованных исследований [12], сохраняется обеспокоен-

Таблица 1. Исходы хирургического лечения пациентов с микропролактиномами микроскопическим трансфеноидальным методом

Ссылка	Общее количество, возраст (лет, диапазон)	Мужчины, возраст (лет, диапазон)	Женщины, возраст (лет, диапазон)	Показания к операции	Период наблюдения (мес., диапазон)	Количество пациентов в ремиссии после операции (%)	Количество пациентов с рецидивом гиперпролактинемии (%)
[13]	21, все моложе 40	0	21	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента, кровоизлияние в опухоль ^а	Средний 144 ^а	18 (86 %) ^б	—
[14]	400	—	—	—	—	328 (82 %) ^б	—
[25]	27	0	27 средний, 26 ± 7	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний 75 ± 59	17 (63 %) ^б	4/17 (24 %) ^б
[26]	32	0	32 средний, 31 ± 8	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний, 50 ± 32	19 (59 %) ^б	—
[15]	24, медиана 30 (18–52)	4, медиана 39 (18–52)	20 медиана, 29 (18–46)	Желание пациента (без предшествующего лечения АДР)	Медиана 30 (6–77)	22 (91 %)	0/22 (0 %)
[16]	18	18, медиана 38 (17–69) ^а	0	Резистентность или непереносимость АДР, апopleксия, опухоли, желание пациента	Медиана 45 (13–121) ^а	15 (83 %) ^а	2/15 (13 %) ^а
[17]	12, медиана 32 (17–65) ^а	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента, апopleксия, опухоли	Средний 39 (1–62) ^а	11 (92 %) ^а	1/11 (9 %) ^а
[18]	43, средний 38 ± 13 ^а	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний 138 ± 46 ^а	40 (93 %) ^а	— ^а
[19]	21	—	—	—	Средний 61 (1–144) ^а	15 (71 %) ^а	—
[20]	46, медиана 32 (12–69) ^а	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента ^а	Медиана 12 (3–132) ^а	42 (91 %) ^а	3/42 (7 %) ^а
[21]	69, средний 30 ± 1 ^а	—	—	—	Средний 53 ± 4 ^а	52 (75 %) ^а	—
[22]	20, средний 33 ± 3 ^а	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента ^а	Медиана 33 ^а	15 (75 %)	5/15 (33 %) ^а
[23]	11	24, медиана 41 (32–54)	0	—	Медиана 84 (24–156)	8 (73 %)	0/8 (0 %)
[27]	5, медиана 31 ^а	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента ^а	Средний 44 ^а	2 (40 %) ^а	1/2 (50 %) ^а
[24]	59, средний 30 ± 1 (12–67) ^а	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний 50 ± 3 (1–132) ^а	46 (78 %) ^а	— ^а

В вышеперечисленных случаях авторы указывают на использование микроскопического метода или не указывают на эндоскопический подход.
^аДанные по микро- и макропролактиномам.
^бУровень пролактина исследовался через 7–10 дней, 6 месяцев и 1–5 лет после операции. Пациенты были проинструктированы о необходимости обращения в больницу в случае нарушений менструального цикла. Информация о сроках прекращения приема АДР до операции недоступна.
^аАвторы используют термин «удаленная микропролактинома» и не предоставляют более деталей. Информация о предшествующем приеме АДР отсутствует.
^аРемиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина при отсутствии дополнительного лечения в течение как минимум 6 месяцев после операции. Рецидив устанавливался при обнаружении гиперпролактинемии через 6 месяцев и более после операции (если рецидив возник в течение первых 6 месяцев, считалось, что ремиссия не достигнута).
^аИнформация о времени прекращения приема АДР до операции недоступна.
^аРемиссия констатировалась при нормальном уровне пролактина без терапии АДР в течение как минимум 4 недель до операции. Рецидив устанавливался при выявлении гиперпролактинемии в течение периода наблюдения.
^аРемиссия после операции констатировалась при нормальном уровне пролактина на 7-й день после операции при прекращении приема АДР как минимум за 4 недели до операции. Ремиссия в течение длительного периода наблюдения определялась нормальным уровнем пролактина при отсутствии приема АДР в течение 3 месяцев. Данные периода наблюдения были доступны по 12 пациентам с микропролактиномами, и они были включены в таблицу.
^аПрием АДР был прекращен за месяц до операции. Сывороточный пролактин исследовался через 1–2 недели после операции и ежегодно в течение как минимум 10 лет. Результаты долгосрочного наблюдения пациентов только с микропролактиномами отсутствуют.
^аВключены данные по всем одноклеткам.
^аРемиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина, измеренного через 6 недель после операции и после прекращения приема АДР в течение такого же срока.
^аРемиссия устанавливалась при нормальном уровне пролактина на 7-й день после операции при прекращении приема АДР в течение как минимум 4 недель до операции. Рецидив констатировался при наличии гиперпролактинемии на последнем визите. В таблицу включены результаты долгосрочного наблюдения 46 пациентов.
^аРемиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина при отсутствии приема АДР в течение двух месяцев. Уровни пролактина должны были оставаться в пределах нормы в течение как минимум 6 месяцев. В противном случае пациенты не включались в группу ремиссии. Данные по длительной ремиссии среди пациентов только с микропролактиномами не представлены.
^аИнформация о времени прекращения приема АДР до операции недоступна. Рецидив гиперпролактинемии возник через 4 года после операции.
^аПрием АДР был прекращен за день до оперативного вмешательства. Ремиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина в течение 3 месяцев после операции.
^аРемиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина, измеренного на 5–6-й день после операции. Если пациенты получали АДР или прекратили их прием в короткий срок до операции, то самые ранние значения для оценки послеоперационного исхода были получены как минимум через два месяца после операции. При возникновении гиперпролактинемии в течение 6 месяцев после оперативного вмешательства пациенты не включались в группу ремиссии. Результаты наблюдения пациентов только с микропролактиномами не предоставлены.

ность в отношении долгосрочного влияния кумулятивных доз каберголина, даже при применении малых недельных доз.

Систематический обзор исходов хирургического лечения микропролактином, охватывающий данные современной литературы, отсутствует. Освещение техник трансфеноидальной хирургии, в особенности малоинвазивных, является крайне важным и может облегчить принятие терапевтичес-

ких решений, основывающихся на существующей доказательной базе. Мы просмотрели доступную литературу по хирургическому лечению микропролактином (микроскопические и эндоскопические методы), опубликованную в период с 2000 по 2015 г., всесторонне изучили данные по биохимической ремиссии и частоте рецидивов, а также предрасполагающих к рецидиву факторам, периоперационным осложнениям и затратам.

Трансфеноидальная хирургия микропролактином

В настоящее время операции при микропролактиномах выполняются трансфеноидальным доступом с использованием микроскопа, или эндоскопа, или обоих. Эндоскопический трансназальный доступ — минимально инвазивный метод, обеспечивающий превосходный панорамный обзор и позволяющий избежать подслизисто-

го транссептального разреза и образования назосептальных отверстий, а также дискомфорта для пациента в результате тампонирувания носа, — применяется в последние годы, но мало освещен в современной литературе.

Ремиссия и частота рецидивов после транссфеноидальной хирургии

Обзор результатов операций по 45 исследованиям, опубликованным в период с 1977 по 2005 г. (84,4 % из которых выполнены до 2000 г.), продемонстрировал высокую вариабельность достижения нормального уровня пролактина (38–100 %), возможно, объясняющуюся различиями в квалификации оперирующих нейрохирургов. Предполагаемая частота ремиссии, основываясь на общем количестве включенных пациентов, составила 74,7 %, а рецидивы гиперпролактинемии возникали в 18,4 % случаев [4]. Исследования пациентов с микропролактиномами, опубликованные за освещенный в данном обзоре период, подвергшихся транссфеноидальной микроскопической хирургии по основным показаниям в виде резистентности/непереносимости АДР или по желанию пациента, свидетельствуют о достижении нормопрولاктинемии в 71–93 % случаев. Анализ уровня пролактина в сыворотке крови проводился в ближайшее время или в течение первой недели после операции [13–24] (табл. 1). В большой группе из 400 пациентов, прооперированных сублабиальным транссфеноидальным методом одним и тем же нейрохирургом, ремиссия после операции была достигнута в 82 % случаев. Данные о применении АДР в предоперационном периоде отсутствуют [14]. В мультицентровом исследовании с участием 43 пациентов, прекративших прием АДР за месяц до операции, Raverot с коллегами сообщили о 93 % ремиссии [18]. В двух группах 46 [20] и 59 [24] пациентов, прооперированных двумя опытными хирургами из одного центра, нормопрولاктинемия в раннем

послеоперационном периоде наблюдалась в 91 и 78 % случаев соответственно. АДР были отменены в течение как минимум четырех недель до операции в первой группе и двух месяцев во второй (почти у половины пациентов). Mortini с коллегами, прооперировав в одном центре силами двух нейрохирургов 69 пациентов [21], сообщили о 75 % случаев ремиссии (отмена АДР как минимум за два месяца до операции). Более низкий процент ремиссии после операции (40–63 %) был достигнут в других трех небольших группах пациентов [5, 27, 32]. В большинстве исследований со средней величиной/медианой периода наблюдения от 12 до 84 месяцев рецидив гиперпролактинемии наблюдался в 0–13 % случаев [15–17, 20, 23]. Тем не менее в одном исследовании с медианой периода наблюдения 33 месяца частота рецидивов составила 33 % [22]. Однако следует отметить, что продолжительность отмены АДР до операции в этом исследовании неизвестна и не исключена вероятность влияния препаратов на частоту биохимической ремиссии в раннем послеоперационном периоде.

Крайне ограничены данные об исходах эндоскопического транссфеноидального удаления микропролактином (табл. 2). Частота ремиссии в послеоперационном периоде варьирует от 81 до 100 %. Во всех, кроме одного, исследования отсутствует информация о приеме АДР до операции [19, 28–35]. Принимая во внимание тот факт, что основным преимуществом эндоскопического метода является возможность удаления инвазивных аденом, предполагается, что частота ремиссии при применении микроскопического и эндоскопического методов удаления микропролактином не должна различаться. В двух группах 7 [32] и 12 [34] пациентов описано 0 % рецидивов с медианой периода наблюдения 62 и 15 месяцев соответственно. Tanei с соавт. [29] сообщили о 25 % частоте рецидивов, хотя результаты были получены на группе из 4 человек.

По результатам исследований при выполнении операции одним или двумя хирургами из одного центра или хирургами, оперирующими на гипофизе по 80 раз в год, в основном достигается высокий процент ремиссии [13–16, 18, 20, 30–32], что подчеркивает значимость квалификации хирурга. Другие факторы, определяющие вероятность биохимической ремиссии в случае микропролактиномы, неясны, так как при анализе использовались данные пациентов как с микро-, так и с макропролактиномами. Tamasauskas с соавт. [26] предположили, что независимым фактором, ассоциированным с благоприятным исходом операции при микропролактиноме, является отсутствие приема АДР в предоперационном периоде. Причиной может быть развивающийся на фоне терапии периваскулярный фиброз [36]. Однако ряд исследований, включавших пациентов как с микропролактиномами, так и с макропролактиномами, не подтвердили данное предположение [13, 16, 24, 25]. Уровень пролактина до операции был обратно пропорционален вероятности ремиссии при всех видах пролактином [16, 20, 24, 25, 27]. При этом не ясен вклад в результаты статистического анализа предшествующего приема АДР. Наконец, Primeau с коллегами [25], основываясь на данных группы из 63 пациентов, прооперированных по поводу пролактиномы (43 % с микропролактиномами), показали, что отсутствие аденомы при МРТ через три месяца после операции положительно коррелировало с ремиссией гиперпролактинемии.

Основными недостатками опубликованных исследований являются малое количество пациентов, короткий период наблюдения (в особенности при эндоскопическом методе) и вариабельность протоколов для подтверждения биохимической ремиссии и выявления рецидивов (время забора крови после операции, продолжительность отмены АДР). Более того, не ясен вклад в полученные результаты различающихся показа-

Таблица 2. Исходы хирургического лечения пациентов с микропролактиномами эндоскопическим трансфеноидальным методом (подтверждено авторами статей)

Ссылка	Общее количество, возраст (лет, диапазон)	Мужчины, возраст (лет, диапазон)	Женщины, возраст (лет, диапазон)	Показания к операции	Период наблюдения (мес., диапазон)	Количество пациентов в ремиссии после операции (%)	Количество пациентов с рецидивом гиперпролактинемии (%)
[28]	11	—	—	Резистентность или непереносимость АДР	— ^а	10 (91 %) ^б	—
[29]	4	0	4 (18–35)	—	Средний 34 ± 13	4 (100 %) ^б	1/4 (25 %) ^б
[30]	39, средний 29 ± 9	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента, цистаденома	—	39 (100 %) ^б	—
[31] ^а	13, средний 37 ± 3 ^а	—	—	Резистентность или непереносимость АДР	Средний 22 ± 3 ^а	12 (92 %)	—
[32]	7	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Медиана 62 (8–132) ^а	7 (100 %)	0/7 (0 %)
[19]	16	—	—	—	Средний 18 (1–76) ^а	13 (81 %) ^а	—
[33] ^а	17	—	—	—	—	16 (94 %) ^а	—
[34] ^а	12	—	—	Резистентность или непереносимость АДР	Медиана 15 (4–31) ^а	12 (100 %) ^а	0/12 (0 %)
[35] ^а	28, средний 36 (7–82) ^а	—	—	—	Медиана 54 (19–54) ^а	24 (86 %) ^а	—

^аРезультаты наблюдения пациентов только с микропролактиномами не предоставлены. Ремиссия констатировалась при нормальном уровне пролактина на фоне отсутствия приема АДР на последнем визите в периоде наблюдения.

^бРемиссия определялась нормальным уровнем пролактина через три месяца после операции. Рецидив возник у одного пациента через 16 месяцев после операции.

^аРемиссия констатировалась при нормальном уровне пролактина на 7-й день после операции. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

^аИсследование включало 35 пациентов с пролактиномами (13 с микро- и 22 с макропролактиномами); 8 пациентов были прооперированы ранее, но неясно, были ли среди них случаи микропролактином. Информация о времени прекращения приема АДР до операции недоступна.

^аДанные по микро- и макропролактиномам.

^аПредставлены результаты по всем опухолям гипофиза. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

^аРемиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина, измеренного через 6 недель после операции и после прекращения приема АДР в течение такого же срока.

^аГруппы включали 194 пациента с 77 функционирующими и 131 нефункционирующей аденомами гипофиза. После рецидива было прооперировано 30 опухолей, неизвестно, включались ли случаи микропролактином. Уровень пролактина исследовался во время операции. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

^аВ исследовании приняли участие 25 пациентов с пролактиномами (12 с микро- и 13 с макропролактиномами). Один из них перенес трансфеноидальную аденомэктомию микроскопическим методом, неясно, имел ли этот пациент микро- или макроаденому. Ремиссия констатировалась на основании нормального уровня пролактина на следующий день после операции. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

^аИсследование включало 418 пациентов с аденомами гипофиза, 79 из которых были прооперированы после рецидива опухоли. Неизвестно, находились ли в группе пациенты с микропролактиномами. Ремиссия устанавливалась при нормальном уровне пролактина на последнем визите при отсутствии приема АДР в течение как минимум двух месяцев.

ний для оперативного лечения, что могло привести к разнородности включенных в исследования пациентов. Наконец, доступные литературные данные могут не отражать реальной практической ситуации ввиду того, что опубликованные результаты отражают опыт работы в крупных центрах, как правило, имеющих хорошие показатели.

Пери- и послеоперационные осложнения при микропролактиномах

Имеющиеся данные о пери- и послеоперационных осложнениях при микроскопическом подходе включают смертность 0 % [13, 15–17, 19–22, 24, 27], зрительные нарушения 0 % [13, 15, 27] и другие нейрохирургические осложнения 0–1,8 % (синусит с фебрильной температурой, носовое кровотечение, требующее экстренной тампонады носа, и мукоцеле, нуждающееся в удалении через год) [20, 24]. Результаты оценки функции гипофиза после операции

представлены в табл. 3 [15, 19, 20, 22, 24, 26]. Во всех исследованиях, кроме одного с очень малым количеством пациентов [23], они представляются благоприятными. Гипогонадизм или транзиторный несахарный диабет диагностировался в 0–6 % случаев.

Имеющиеся данные о пери- и послеоперационных осложнениях при эндоскопическом подходе включают смертность 0 % [19, 29–31, 33–35, 37], зрительные нарушения 0 % [32, 34, 37] и другие нейрохирургические осложнения 0 % [37]. Впервые выявленная после операции недостаточность тропных функций варьировала от 0 до 6 % [19, 29, 30, 37]. Примечательно, что ни одного случая транзиторного несахарного диабета не было описано.

Качество жизни и затраты

На сегодняшний день отсутствуют данные по качеству жизни пациентов с микропролактиномами после хирургического лечения. Основываясь на результатах ис-

следования из Великобритании, опубликованных в 1999 г. [38], затраты на хирургическое лечение при отсутствии осложнений и послеоперационное наблюдение в течение 10 лет одного пациента с микропролактиномой не отличаются от таковых в случае 10-летнего приема каберголина в дозе 1 мг в неделю.

Jethwa с соавт. недавно опубликовали результаты анализа эффективности затрат на трансфеноидальную операцию (микроскопическим или эндоскопическим методом) в сравнении с медикаментозной терапией (бромкриптин или каберголин) у пациентов с микропролактиномами [39]. Каждая вероятность события (частота ремиссии, осложнений) в использованной модели принятия решений основывалась на данных литературы, а затраты — с точки зрения интересов плательщиков третьей стороны системы здравоохранения США. Первоначальный анализ клинических случаев показал, что у молодых людей с ожидаемой продолжительностью

Таблица 3. Функция гипофиза после транссфеноидальной операции по поводу микропролактиномы

Ссылка	n	Дефицит гормонов передней доли гипофиза	Дисфункция задней доли гипофиза
<i>Удаление микроскопическим методом</i>			
[26]	32	—	5/32 (16 %) транзиторный несахарный диабет 2/32 (6 %) стойкий несахарный диабет
[15]	24	1/24 (4 %) ^а гипогонадотропный гипогонадизм	1/24 (4 %) ^б транзиторный синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона
[19]	21	0 (0 %)	—
[20]	56	0 (0 %)	—
[22]	20	0 (0 %)	—
[23]	11	5/11 (46 %) ^а гипогонадотропный гипогонадизм (дефицит тестостерона) 1/11 (9 %) ^а вторичный гипотиреоз	2/11 (18 %) транзиторный несахарный диабет
[24]	59	0 (0 %)	—
<i>Удаление эндоскопическим методом</i>			
[29]	4	0 (0 %)	—
[37]	16	1/16 (6 %) АКГ и ТТГ-дефицит (диагностировано на 7-й день после операции)	—
[30]	39	0 (0 %) ^а	1/39 (3 %) транзиторный несахарный диабет
[19]	16	0 (0 %)	—

^аСтойкий гипогонадотропный гипогонадизм, несмотря на нормальный уровень пролактина после операции.
^бПотребовалась повторная госпитализация.
^аУ 5 пациентов наблюдался дефицит тестостерона после операции (вторичный гипогонадизм), несмотря на нормопролактинемию (в 3 случаях только после операции и в 2 — на фоне дополнительной терапии АДР).
^аУ одного пациента был диагностирован вторичный гипотиреоз после операции, однако отсутствуют данные об уровне тиреотропного гормона до операции.
^аНе сообщалось о развитии стойкой надпочечниковой недостаточности после операции. Функция надпочечников восстановилась через 6 месяцев после оперативного вмешательства у 29 пациентов и через 18 месяцев — у остальных.

жизни более 10 лет медикаментозная терапия менее эффективна и дороже, чем хирургическое лечение. Авторы предположили, что стоимость медикаментозной терапии со временем увеличивается, в то время как операция оплачивается единожды и затраты на лечение не приумножаются, если только не развитие послеоперационного гипопитуитаризма и необходимость приема гормональных препаратов. Подчеркивается, что операция должна выполняться опытным хирургом в крупных центрах с хорошими показателями послеоперационных исходов и низкой частотой осложнений. Следует отметить, что в данном исследовании с целью завершения модели был допущен ряд предположений и результаты, таким образом, могут не отражать реальной картины и необязательно быть применимы к экономическим ситуациям в других странах.

Заключение и перспективы

В прошедшие десятилетия медикаментозная терапия являлась основополагающей в лечении микропролактином. Это обусловлено высоким процентом биохимической ремиссии и низкой частотой

лекарственной непереносимости (в частности, в случае каберголина — 85–93 % и 4 % соответственно), что приводило к игнорированию возможности хирургического удаления опухоли, которую врачи даже не обсуждали с пациентами при установлении диагноза. Основываясь на данных литературы, опубликованной за последние 15 лет, и учитывая ранее указанные ограничения проведенных исследований, операция, выполненная опытным хирургом, может привести к биохимической ремиссии в 82–100 % случаев с практически минимальной частотой осложнений, среди которых, возможно, единственно заслуживающим внимание является транзиторный несахарный диабет (до 6 %). Частота рецидивов (основываясь в основном на данных после транссфеноидальных операций микроскопическим способом) на сегодняшний день не является высокой (в основном 0–13 %).

Таким образом, в крупных центрах в руках опытных нейрохирургов вероятность успешного и безопасного удаления микропролактиномы может быть высокой. Применение этого способа лечения небезосновательно и должно как минимум обсуж-

даться с пациентом и предлагаться в качестве первого метода лечения соответствующим категориям лиц. Среди них молодые, требующие медикаментозной терапии в течение десятилетий и люди, не соблюдающие рекомендации по приему АДР (при условии отсутствия риска развития гипопитуитаризма в результате операции).

Вопросы, требующие решения в этой области, включают поддержание биохимической ремиссии в течение более длительного периода наблюдения и время возникновения рецидивов. Например, в случае диагностики рецидива через много лет после операции при наступлении менопаузы это может не иметь клинической значимости. Подобные данные должны быть получены в результате исследований с участием большого количества по возможности случайно выбранных пациентов, наблюдающихся по заранее продуманному протоколу. Кроме того, качество жизни, финансовое бремя пациентов и их семей, вопросы эффективности затрат и, наконец, исходы эндоскопической хирургии микропролактином также должны быть прояснены.

Литература

1. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas // *Annales d'Endocrinologie* 2012 73: 79–80.
2. Fernandez A, Karavitaki N & Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clinical Endocrinology* 2010 72: 377–82.
3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA & Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96: 273–88.
4. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G & Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocrine Reviews* 2006 27: 485–534.
5. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G & Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86: 5256–61.
6. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I & Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group // *The New England Journal of Medicine* 1994 331: 904–909.
7. Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84: 2518–22.
8. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alberton A, Falsetti L, Ferrari C, Fioretti P, Giordano G, L'Hermite M, Ciccarelli E et al (European multicentre cabergoline study group). The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinaemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group // *Clinical Endocrinology* 1993 39: 323–9.
9. Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA & Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95: 43–51.
10. Huda MS, Athauda NB, Teh MM, Carroll PV & Powrie JK. Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal // *Clinical Endocrinology* 2010 72: 507–11.
11. Noronha S, Stokes V, Karavitaki N & Grossman A. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? // *Endocrine* 2015 In Press.
12. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS & Steeds RP; UK Dopamine Agonist Valvulopathy Group. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99: 90–6.
13. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T & Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas // *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 115: 1621–5.
14. Loyo-Varela M, Herrada-Pineda T, Revilla-Pacheco F & Manrique-Guzman S. Pituitary tumor surgery: review of 3004 cases // *World Neurosurgery* 2013 79: 331–6.
15. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH & Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists // *Pituitary* 2011 14: 222–230.
16. Qu X, Wang M, Wang G, Han T, Mou C, Han L, Jiang M, Qu Y, Zhang M, Pang Q et al. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases // *European Journal of Endocrinology* 2011 164: 499–504.
17. Sinha S, Sharma BS & Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas — clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases // *Neurology India* 2011 59: 532–6.
18. Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, Brue T, Figarella-Branger D, Roy P, Jouanneau E et al; HYPOPRONOS. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long post-operative follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95: 1708–16.
19. D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K & Velkeniers B. Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution // *Surgical Neurology* 2009 72: 336–40.
20. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R & Buchfelder M. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients // *European Journal of Endocrinology* 2008 158: 11–8.
21. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N & Giovannelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma // *Neurosurgery* 2005 56: 1222–33.
22. Esposito V, Santoro A, Minniti G, Salvati M, Innocenzi G, Lanzetta G & Cantore G. Transsphenoidal adenectomy for GH-, PRL- and ACTH-secreting pituitary tumours: outcome analysis in a series of 125 patients // *Neurological Sciences* 2004 25: 251–6.
23. Wolfsberger S, Czech T, Vierhapper H, Benavente R & Knosp E. Microprolactinomas in males treated by transsphenoidal surgery // *Acta Neurochirurgica* 2003 145: 935–40.
24. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L & Giovannelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87: 3180–6.
25. Primeau V, Raftopoulos C & Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients // *European Journal of Endocrinology* 2012 166: 779–86.
26. Tamasauskas A, Sinkunas K, Bunevicius A, Radziunas A, Skiriute D & Deltuva VP. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinomas in women: results and prognosis // *Acta Neurochirurgica* 2012 154: 1889–93.
27. Kristof RA, Schramm J, Redel L, Neuloh G, Wichers M & Klingmuller D. Endocrinological outcome following first time transsphenoidal surgery for GH-, ACTH-, and PRL-secreting pituitary adenomas // *Acta Neurochirurgica* 2002 144: 555–61.
28. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH & Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients // *Pituitary* 2014 17: 307–19.
29. Tanei T, Nagatani T, Nakahara N, Watanabe T, Nishihata T, Nielsen ML, Takebayashi S, Hirano M & Wakabayashi T. Use of high-field intraoperative magnetic resonance imaging during endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary microadenomas and small adenomas located in the intrasellar region // *Neurologia medico-chirurgica* 2013 53: 501–10.
30. Maric A, Kruljac I, Cerina V, Pecina HI, Sulentic P & Vrkljan M. Endocrinological outcomes of pure endoscopic transsphenoidal surgery: a Croatian Referral Pituitary Center experience // *Croatian Medical Journal* 2012 53: 224–33.
31. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA & Schwartz TH. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas // *Neurosurgical Focus* 2011 30: E10.
32. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T & Barroso FA. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center // *Pituitary* 2010 13: 68–77.
33. Yano S, Kawano T, Kudo M, Makino K, Nakamura H, Kai Y, Morioka M & Kuratsu J. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas // *Neurologia medico-chirurgica* 2009 49: 1–7.
34. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K & Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series // *Neurosurgery* 2008 62: 1006–17.
35. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V & Faustini Fustini M. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery // *Neuroendocrinology* 2006 83: 240–8.
36. Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER & Mueller J. Bromocriptine: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? // *The Lancet* 1982 2: 657–658.
37. Berker M, Hazer DB, Yucel T, Gurlek A, Cila A, Aldur M & Onerci M. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature // *Pituitary* 2012 15: 288–300.
38. Turner HE, Adams CB & Wass JA. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? // *European Journal of Endocrinology* 1999 140: 43–7.
39. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT & Liu JK. Cost-Effectiveness Analysis of Microscopic and Endoscopic Transsphenoidal Surgery versus Medical Therapy in the Management of Microprolactinoma in the United States // *World Neurosurgery* 2016 87: 65–76.