

С. Ю. Серпуховитин, Л. Е. Кирпатовская, И. С. Комолов

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Опухоли гипофиза, чаще называемые аденомами, в основном происходят из передней доли гипофиза и примерно в 90% случаев секретируют в больших количествах один или несколько гипофизарных гормонов, что приводит к изменению гомеостаза и возникновению специфических эндокринных заболеваний, таких, как акромегалия, синдром лактореи-аменореи, болезнь Иценко—Кушинга и др. Клиническая картина как гормонсекретирующих, так и несекретирующих опухолей гипофиза может быть обусловлена также прорастанием их в смежные структуры гипофиза, параселлярной области с нарушением соответствующих функций мозга.

Этиология опухолей гипофиза к настоящему времени продолжает оставаться неизвестной. С этим во многом связаны трудности в выборе метода лечения гой или иной опухоли. И хотя в большинстве своем аденомы гипофиза представляют собой доброкачественные и сравнительно медленно растущие образования, следует помнить, что около 50% опухолей могут довольно быстро расти, проникая через твердую мозговую оболочку в параселлярную область [58]. Довольно редко опухоли гипофиза оказываются злокачественными. В этом случае они метастазируют в субарахноидальное пространство, мозг и другие органы [52].

Появление новых методов топической диагностики и биохимических исследований дает возможность верифицировать наличие опухоли гипофиза на стадиях микроаденом. Это в свою очередь позволяет более эффективно воздействовать на них вплоть до полного излечения больного, включающего прекращение гиперсекции, восстановление функции гипофиза и предупреждение рецидива заболевания.

Основными методами лечения аденом гипофиза являются медикаментозная [38, 39], лучевая [6, 33] терапия, аденомэктомия [1, 4, 8, 10, 28], а также их комбинированное применение.

В настоящей работе приведены основные способы лечения больных с пролактин-, соматотропин- и кортикогормонсекретирующими аденомами гипофиза.

Пролактиномы

Установлено, что около 40% аденом гипофиза относятся к пролактинсекретирующим опухолям [3, 17, 40]. Наиболее часто они встречаются у женщин репродуктивного возраста и реже у мужчин. Эти новообразования относят к медленно растущим. У женщин они чаще выявляются на стадиях микроаденом, поскольку их появление быстро приводит к гиперпролактинемии и нарушению менструальной функции, что является ранним признаком начала заболевания. Напротив, у мужчин пролактиномы чаще обнаруживают на стадии макроаденом, когда опухоль сдавливает соседние структуры; появление соответствующих симптомов частую и служит первым признаком заболевания, хотя намного раньше возникает нарушение фертильности.

Вплоть до появления агонистов допамина единственными методами лечения были оперативное воздействие и радиотерапия [2, 9, 43, 59]. С появлением коммерческих препаратов агонистов допамина: бромкриптина (парлодела), а чуть позже лерготрила, перголида, лизурида и отечественного препарата абергина, медикаментозное лечение пролактином становится основным методом, дающим возможность снижать уровень пролактина в крови, уменьшать размеры опухоли и восстанавливать менструальную функцию [38].

Однако по мере накопления опыта лечения агонистами допамина выявились и негативные последствия, вызываемые этими препаратами. Это непереносимость препарата, а также ряд побочных эффектов, таких как утомляемость, тошнота, боли в животе, оргостатическая гипотензия, головная боль,

галлюцинации и даже бред [64]. Более того, появилось сообщение, что длительное применение бромкриптина сопровождается появлением фиброзной ткани вокруг опухоли, что может затруднить проведение в дальнейшем хирургического вмешательства и радиотерапии [14].

У сравнительно небольшой части больных в процессе консервативного лечения отмечаются полное исчезновение опухоли и отсутствие рецидива заболевания после отмены бромкриптина. В связи с этим авторы рекомендуют временно прекращать лечение каждые 2 года для выяснения динамики уровня пролактина после отмены препарата [35]. Однако перерывы в лечении бромкриптином обычно приводят к возобновлению роста аденомы и возврату гиперпролактинемии [41].

Следует также отметить, что успех лечения агонистами допамина в большинстве случаев зависит от размеров опухоли и уровня пролактина в крови. Так, у больных, имеющих микропролактиному и уровень пролактина в крови до лечения менее 3000-4000 МЕ/мл, содержание гормона в крови и половая функция чаще всего быстро нормализуются. Однако если содержание пролактина в крови превышает указанные выше цифры, нормализация уровня его занимает очень много времени или вообще не происходит [47, 62].

Нейрохирургическое лечение должно применяться в следующих случаях: у больных, резистентных к бромкриптину (особенно с кистозными пролактиномами), с быстрым прогрессированием нарушений зрения, с непереносимостью препаратов агонистов допамина, и у больных, рост опухоли у которых продолжается на фоне лечения бромкриптином [3, 65].

В связи с тем что хирургическое лечение микроаденом более успешно, чем макроаденом, предпринимаются попытки проведения медикаментозной терапии бромкриптином до операции с целью уменьшения размеров опухоли. Однако убедительных данных в пользу подобной предоперационной подготовки не получено [23, 31]. К тому же длительный прием бромкриптина сопровождается развитием фиброзных процессов в гипофизе и тем самым осложняет проведение оперативного лечения [14, 39]. Поэтому хирургическое лечение пролактинсекретирующих аденом гипофиза показано в течение первого года терапии бромкриптином [35].

Основываясь на катамнестических данных, большинство исследователей [28, 53, 57] утверждают, что наиболее высокий показатель излечения после трансфеноидального удаления пролактинсекретирующих опухолей гипофиза имеет место у больных с микроаденомами и уровнем пролактина в крови менее 3000 МЕ/мл. Напротив, возможность рецидива гораздо выше у пациентов с инвазивными макроаденомами и высоким содержанием пролактина в крови.

Лучевая терапия также более эффективна у больных со сравнительно невысоким уровнем пролактина в крови. При этом следует учесть, что положительный результат от данного вида лечения проявляется, как правило, через месяцы или даже годы [26, 33]. Авторы рассматривают применение лучевой терапии как дополнительный метод лечения, противодействующий развитию рецидивов после длительного приема агонистов допамина или операционного вмешательства. Обычная доза при пролактиномах составляет 45 Гр. При этом авторы подчеркивают, что по их наблюдениям развитие осложнений в виде гипопитуитаризма возникает реже при использовании мегавольтного ускорителя. Из опубликованных данных следует, что в результате комбинированного применения медикаментозной и лучевой терапии восстановление овуляции произошло у 97% больных, а беременность наступила у 86% от желавших. Лучевая терапия может давать осложнения в виде некроза мозга или постлучевой саркомы [24, 63].

Лучевую терапию больным с пролактиномами назначают также в тех редких случаях, когда обнаруживают рецидив роста опухоли после хирургического и медикаментозного лечения. В большинстве случаев это связано с множественными аденомами или опухолями с инвазивным ростом.

Лучшие результаты получают [6, 44], используя углекислые возможности пучков тяжелых заряженных частиц высоких энергий (протоны). Известно, что с помощью протонных пучков можно подвести к пролактиноме достаточную терапевтическую дозу при минимальном облучении головного мозга и нормальных клеток гипофиза. Доза облучения 6000-8000 рад. Облучение проводится больным с плохой переносимостью или нечувствительностью к препаратам бромкриптина. Полная ремиссия наступает у 45 % больных. У остальных, как правило, отмечается улучшение. Однако нормализация уровня пролактина имеет место только в 1/3 наблюдений, поэтому в постлучевом периоде требуется назначение парлодела в небольших дозах для достижения стойкой ремиссии в течение 2-10 лет. Кроме того, протонная терапия может служить методом выбора в случаях отказа больных от операции либо при противопоказаниях к ней.

Таким образом, наиболее эффективными являются комбинированные методы лечения (медикаментозная терапия + операция, операция + лучевая терапия или медикаментозная + лучевая терапия).

Соматотропинома

Избыточная продукция соматотропного гормона (СТГ) вызывает известную клинику акромегалии. Если гиперсекреция происходит до закрытия эпифизарных зон роста костей, развивается гигантизм. В большинстве случаев гиперсекреция СТГ обусловлена аденомой гипофиза [1, 13, 45]. Соматотропинома чаще диагностируется на стадии макроаденомы, вследствие чего у больных за счет роста опухоли или ее инвазии могут возникать нарушения полей зрения и различные неврологические симптомы [8, 66]. Ранее выявление опухоли и проведение современного лечения позволяют продлить жизнь больного.

Все три вида воздействия на больных с соматотропиномой (хирургическое, медикаментозное и лучевое) являются весьма важными компонентами лечения. К сожалению, в настоящее время наименее эффективна медикаментозная терапия. По имеющимся данным литературы, опыт использования в течение последних 20 лет бромкриптина не дал обнадеживающих результатов. Отмечено, что только у 20% больных уровень СТГ возвращался к норме [12]. Более удачным оказалось лечение аналогом соматостатина октреотидом (сандостатин, SDZ201-995), в результате чего удалось снизить уровень СТГ у 50-70% больных [51]. Имеются единичные сообщения об уменьшении размеров опухоли и об улучшении результатов хирургического лечения после применения октреотида [11].

Отрицательным моментом использования аналога соматостатина является возможность развития у больных холелитиаза и желудочно-кишечных расстройств [27].

На основании катамнестических исследований авторы [20, 37] рекомендуют проводить лечение октреотидом в случае неполного удаления опухоли, при наличии противопоказаний к проведению операции и при позднем обращении больных.

Лучевая терапия широко применялась до недавнего времени, однако за последнее десятилетие она стала дополнительным видом лечения, главным образом для больных, неспособных перенести операцию, или для тех, у кого удалить опухоль полностью невозможно. Результаты лучевой терапии отсрочены и проявляются снижением уровня СТГ, как правило, через 1 год и сохраняются в течение 10 лет и более у 70% больных [22, 36]. К недостаткам лучевой терапии относятся длительный период (3-8 мес) до начала снижения уровня СТГ после проведенного курса лечения, возможность повреждения внутричерепных нервов, развития в последующем примерно у 1/3 больных недостаточности функции гипофиза, возникновения некроза мозга или постлучевой саркомы [5, 16].

Протонная терапия при акромегалии может быть рекомендована как самостоятельный метод радикального лечения при микро- и эндоселлярных макроаденомах (неинвазивных или первой степени инвазивности). При эндоэкстраселлярных макроаденомах — как второй этап комбинированного

лечения не радикально удаленной опухоли (паллиативное локальное облучение остатка опухоли) [5, 7]. Проводится она одномоментно или реже за две фракции, суммарная лучевая доза колеблется от 50 до 70 Гр в зависимости от объема облучения. К осложнениям можно отнести постлучевую гипотиреоз, гипогонадизм. Неврологических осложнений, как правило, не отмечается, так же как и летальности.

Нейрохирургическое вмешательство является в настоящее время методом выбора при лечении акромегалии [25, 55]. Снижение концентрации гормона роста в крови способствует быстрому клиническому улучшению состояния пациента, что особенно существенно для больных с "гипертрофией" мягких тканей, сахарным диабетом и артралгиями. Оценка степени излечения после проведения хирургического вмешательства бывает затруднительной вследствие остающегося повышенным уровня инсулиноподобного фактора роста I. Базальный уровень его в плазме у больного после успешного хирургического лечения должен быть ниже 5 нг/мл, а после введения глюкозы — ниже 2 нг/мл [60]. По данным [54], инсулиноподобный фактор роста I должен возвратиться к норме по мере исчезновения основных симптомов болезни и для нормализации этого показателя обычно требуется 2-3 нед после операции.

В работе [55], обобщающей результаты лечения 214 больных с акромегалией, 59 % лиц с микроаденомами или интраселлярными макроаденомами подвергались оперативному лечению. В другом исследовании [25] примерно 78% больных с интраселлярными образованиями также лечились оперативно. В первой из двух представленных групп больных рецидивы опухоли в периоде от 1 года до 6 лет после хирургического лечения составляли 14%, причем во всех случаях это были макроаденомы. Гипопитуитаризм развивался у минимального числа больных. Аналогичные результаты были и во второй группе. Примерно около 1/3 больных в обеих группах нуждались в проведении в послеоперационном периоде курса лучевой терапии вследствие инвазивного роста опухоли или оставшейся не удаленной после операции опухолевой ткани. Примерно у половины лиц, получавших лучевую терапию, развивался пангипопитуитаризм и только у 1/4 больных функция аденогипофиза нормализовалась.

Авторы всех упомянутых нами работ подчеркивают, что неудачи в результатах хирургического лечения больных акромегалией связаны со следующими факторами: невозможностью выполнения полной резекции опухоли, наличием секретирующей соматолиберин ганглиоцитомы с развитием гипоталамических нарушений, присутствием мультифокальных аденом гипофиза, секрецией СТГ или соматолиберина опухолью, расположенной вне турецкого седла. Они также подтверждают, что опухоли, ограниченные турецким седлом, дают более стойкую послеоперационную ремиссию по сравнению с опухолями, вышедшими за его пределы.

Исходя из задач данного исследования, нам представляется важным обсудить термин "излечение" по отношению к больным с акромегалией. В настоящее время считается общепризнанным, что уровень СТГ в крови после операции выше 10 нг/мл свидетельствует об отсутствии эффекта оперативного лечения. По заключению большинства исследователей показателем ремиссии является содержание СТГ в крови 5 нг/мл или менее. Помимо этого, не должно быть патологических отклонений при проведении глюкозотолерантного теста.

Ниже кратко представлены применяемые нами способы лечения больных с СТГ-секретирующими аденомами гипофиза. Консервативная терапия велась с применением парлодела или абергина. Катамнестическое исследование больных на протяжении 4 лет дало основание сделать заключение о том, что наилучшие результаты были достигнуты в группе больных, подвергшихся оперативному удалению опухоли гипофиза либо комбинированному (медикаментозному + оперативному) лечению. У больных с солитарными аденомами, расположенными в пределах турецкого седла, эффективность данных видов лечения составила 72 и 77 % соответственно.

Кортикотропинома

АКТГ-продуцирующие опухоли гипофиза были описаны еще в начале этого столетия. Примерно у 3/4 больных с гиперкортицизмом обнаруживаются кортикотропинсекретирующие аденомы гипофиза [50]. У оставшихся больных чаще

выявляются опухоль одного из надпочечников или эктопические кортикотропин- или кортиколиберинпродуцирующие опухоли. Кроме того, встречаются большие, у которых визуализируются опухоли как гипофиза, так и надпочечника одновременно, причем у таких больных выявляют автономную, не связанную с гиперсекрецией гипофиза, секреция кортизола надпочечниками [29]. В некоторых случаях кортикотропиномы могут локализоваться вне гипофиза [32].

Ранее биохимические и рентгенологические исследования не позволяли с такой точностью, как сейчас, устанавливать правильный диагноз. Поэтому большая часть пациентов с болезнью Иценко–Кушинга подвергались билатеральной адреналэктомии с целью удаления органа-мишени, усугубляя, таким образом, основную причину болезни – гиперсекрецию АКТГ, вплоть до 15 лет [48, 49]. При этом один из составляющих механизма обратной связи, представляющий либо глюкокортикоидами, либо другими, ныне неизвестными субстанциями, продуцируемыми надпочечниками, устранялся и опухоль гипофиза начинала усиленно расти. Подобно другим опухолям гипофиза, в настоящее время описаны небольшие по размеру АКТГ-продуцирующие карциномы гипофиза; предпринята попытка классифицировать их на центральные, периферические и эктопические [19].

Суммируя данные литературы и собственные материалы, можно сделать вывод, что микрохирургия аденом гипофиза занимает одно из ведущих мест в лечении болезни Иценко–Кушинга. Однако не следует забывать при этом, что медикаментозная и лучевая терапия также играют важную роль в реабилитации этих больных.

Лекарственная терапия. Применяется в следующих случаях: при подготовке больного к оперативному лечению, как дополнительное воздействие после проведенного курса лучевой терапии, при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, при существовании эктопической опухоли неясной локализации. Различают препараты центрального действия и блокаторы стероидогенеза в плазме.

Количество фармакологических средств, блокирующих гиперфункцию надпочечников, на сегодняшний день достаточно велико. Среди них метопирон, метирапон-ингибитор 11-β-гидроксилазы, аминоглутамид – блокатор образования прегненолона из холестерина, митотан, хлоридан, являющийся адреналитиком, и др. Тем не менее выясняется, что при длительном применении спектр их терапевтической активности ограничен, поскольку они вызывают весьма серьезные осложнения в виде гастроинтестинальных расстройств и сомноленции [35].

Еще один препарат – кетоконазол (низорал), вовлекающийся в процессы стероидогенеза, весьма быстро подавляет продукцию кортизола и обычно неплохо переносится больными [61]. Наиболее частыми осложнениями являются гастроинтестинальные расстройства и повышение активности ферментов печени. Имеются сообщения о развитии тяжелых токсических гепатитов при его применении. Вместе с тем кетоконазол следует рассматривать в качестве терапии выбора при болезни Иценко–Кушинга при наличии противопоказаний к другим методам лечения. Следует подчеркнуть также, что детальное изучение последствий длительного применения препарата еще не проведено.

Препараты, блокирующие адренкортикотропную функцию гипофиза:

1) парлодел (бромкриптин, бромэргон, абергин), неплохо зарекомендовавший себя при лечении болезни Иценко–Кушинга после лучевой терапии, адреналэктомии и в комбинации с блокаторами стероидогенеза в надпочечниках. Однако действие препарата прекращается вскоре после его отмены;

2) ГАМК-ергические препараты, к которым относятся конвулекс, дифенин, фенибут, аминалон. Они хорошо переносятся больными, но применяются в основном после радикального лечения (лучевого или хирургического);

3) ципрагептидин (перитол) оказывает антисеротониновое действие, может также использоваться как вспомогательное средство при долечивании болезни Иценко–Кушинга в дозе 8–24 мг в сутки. Побочные эффекты – сонливость, повышенный аппетит.

Лучевая терапия нашла достаточно широкое применение при болезни Иценко–Кушинга [6, 43], хотя отдельные авторы считают, что ее роль в лечении данного заболевания ограничена [30, 34, 37, 46]. Они связывают это с довольно высокой эффективностью других методов лечения, и в первую очередь с трансфеноидальной хирургией. Отметим,

что значительное улучшение состояния больных, подвергшихся облучению протоновым пучком, через год выявлено у 88–90 %. В то же время следует отметить, что, по данным [34], эффективность лучевой терапии через 2 года после проведения курса лечения снижалась до 50 %.

Больные, которым был проведен курс лучевой терапии, нуждаются в медикаментозном лечении до достижения пика радиационной эффективности, который, как мы упоминали ранее, возникает спустя несколько месяцев после радиационного воздействия. Осложнением облучения может быть развитие гипопитуитаризма и психоорганического синдрома с явлениями энцефалопатии и аффективными нарушениями [63].

Протонная терапия применяется при болезни Иценко–Кушинга как самостоятельный радикальный метод при наличии микрокортикотропином и макроаденом эндоселлярной локализации, не инфильтрирующих твердую мозговую оболочку или местно инфильтрирующих ее с небольшими пара- и инфраселлярным ростом [6, 33, 43]. При необходимости (отказ больного от операции, соматические противопоказания к ней, невозможность выполнения радикального удаления опухоли и т.д.) протонное облучение может быть использовано и на послеоперационном этапе, и при частичном облучении больших аденом для уменьшения масс-синдрома.

Протонная терапия приводит к ремиссии заболевания в 80–90% случаев. Лучшие результаты наблюдаются у больных молодого возраста, а также при легкой и средней формах заболевания. Этот метод одинаково эффективен в комбинации с другими видами лечения: с односторонней адреналэктомией, консервативной терапией, чрескожной деструкцией надпочечников и др. Развитие клинического улучшения или полной ремиссии заболевания происходит к 6–8 мес после облучения. Крайний срок наступления ремиссии 2 года. Для лечения болезни Иценко–Кушинга необходимы дозы одномоментного облучения 80–90 Гр. Облучение в указанных дозах не сопровождается местными и общими лучевыми реакциями. Иногда возникают явления гипопитуитаризма (2–4%) и постлучевой гиперпролактинемии, облучение редко приводило к развитию постлучевых осложнений. Свойства протонного пучка дают возможность применять его в лечении больных с болезнью Иценко–Кушинга, которым ранее уже был проведен неэффективный курс рентгено- или гамма-терапии.

На сегодняшний день одним из наиболее оптимальных методов лечения пациентов с болезнью Иценко–Кушинга является трансфеноидальная аденомэктомия. Многие авторы [15, 42, 56] приводят положительный эффект хирургического лечения более чем у 90 % больных. Если опухоль в турецком седле не диагностируется, то может быть показана гемигипофизэктомия. Предварительно, однако, следует получить данные о стороне локализации гиперсекреторной активности путем билатеральной катетеризации кавернозных синусов. Гемигипофизэктомия может привести к ремиссии вне зависимости от наличия или отсутствия патологического субстрата при последующем гистологическом исследовании.

Больные, подвергшиеся оперативному вмешательству, нуждаются в заместительной терапии глюкокортикоидами и в проведении периодического мониторинга для установления срока нормализации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Как правило, он наступает через 6–12 мес после операции [21].

Эффективность оперативного вмешательства можно с определенной уверенностью предсказать в течение недели после операции, исследуя уровень кортизола в крови и суточной моче. Если тестирование показывает отсутствие ремиссии, больному необходимо проведение повторной операции в дальнейшем, спустя 6–12 мес [21].

По данным большинства специалистов, при точно установленном топическом расположении опухоли гипофиза эффективность оперативного лечения превышает 90%. При отсутствии аденомы или неустановленной ее локализации, но при наличии гиперкортицизма положительный результат от субтотальной или тотальной гипофизэктомии отмечен лишь у 42% больных [41].

Мы выполняли аденомэктомию у больных с верифицированными до операции опухолями гипофиза и поэтому не проводили геми- или гипофизэктомии. Согласно собственным данным, больные, у которых в послеоперационном периоде сохраняется гиперкортицизм, должны быть повторно оперированы в ранние сроки или подвергнуться луче-

вой терапии. Однако в подобных случаях следует помнить о возможности эктопии опухоли, продуцирующей АКТГ или кортизол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благовещенская Н. С. // Вестн. оторинолар. — 1986. — № 4. — С. 22-26.
2. Виноградова И. Н., Тяпина Р. С. // Вопр. нейрохир. — 1987. — № 3. — С. 52-60.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. // Персистирующая галакторея-аменорея. — М., 1985. — С. 105-123.
4. Коновалов А. Н., Федоров С. Н., Соколов А. Ф. и др. // Вопр. нейрохир. — 1984. — № 3. — С. 3-9.
5. Лясс Ф. М., Минакова Е. И., Раевская С. А. и др. // Мед. радиол. — 1989. — № 8. — С. 12-23.
6. Марова Е. И., Кирпатовская Л. Е. // Там же. — 1987. — № 8. — С. 42-49.
7. Марова Е. И., Кирпатовская Л. Е., Минакова Е. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 5. — С. 3-9.
8. Мелькишев В. Ф., Савушкина А. С., Савченко О. И. и др. // Вопр. нейрохир. — 1982. — № 4. — С. 20-25.
9. Трунин Ю. К., Фаллер Т. О., Снугирева Р. Я. и др. // Там же. — 1989. — № 5. — С. 18-21.
10. Фридрих Ф., Борхардт У. // Там же. — 1982. — № 6. — С. 27-32.
11. Barkau A. R., Floyd R. V., Chaudler W. F. et al. // J. clin. Endocr. — 1988. — Vol. 67. — P. 1040-1048.
12. Barkau A. R. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. — 1989. — Vol. 18. — P. 277-310.
13. Baskin D. S., Boggan I. E., Wilson C. B. // J. Neurosurg. — 1982. — Vol. 56. — P. 634-641.
14. Bevan I. S., Adams C. B. T., Burke C. W. et al. // Clin. Endocr. — 1987. — Vol. 26. — P. 541-556.
15. Boggan I. E., Tyrrel I. B., Wilson C. B. // Ann. intern. Med. — 1988. — Vol. 109. — P. 487-493.
16. Bowen I., Paulsen C. A. // Stroke. — 1992. — Vol. 23. — № 6. — P. 908-911.
17. Burrow G. N., Wortzman G., Rewcastle N. B. et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — P. 156-166.
18. Carpenter P. C. // Mayo Clin. Proc. — 1986. — Vol. 61. — P. 49-58.
19. Casson I. F., Walker B. A., Hipkin R. J. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1986. — Vol. 111. — P. 300-304.
20. Choidini P. G., Corri R., Dallabouzana D. et al. // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 64. — P. 447-453.
21. Chrousos G. P., Schulte H. M., Cleafeld E. H. et al. // New Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 310. — P. 622-626.
22. Eastman R. C., Gorelen P., Roth I. // J. clin. Endocr. — 1979. — Vol. 48. — P. 931-940.
23. Falbusch R., Buchfelder M., Schrell U. // J. Neurosurg. — 1987. — Vol. 67. — P. 807-815.
24. Francine H. E., Glenn S. E. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. — 1987. — Vol. 16, N 3. — P. 667-684.
25. Grisoli F., Reclercq T., Lauquet P. et al. // Surg. Neurol. — 1985. — Vol. 25. — P. 513-519.
26. Grossman A., Besser G. M. // Brit. med. J. — 1985. — Vol. 290. — P. 182-184.
27. Halse I., Harris A. G., Kvistberg A. et al. // J. clin. Endocr. — 1990. — Vol. 70. — P. 1254-1261.
28. Hardy I. // Secretory Tumors of the Pituitary Gland. — New York, 1984. — P. 73-81.
29. Hermus A. R., Pieters G. F., Smals A. G. et al. // New Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 966-970.
30. Hubbard I. R., Scheithauer B. W., Abbound C. F. et al. // J. Neurosurg. — 1987. — Vol. 67. — P. 1816-1821.
31. Jennings A. S., Riddle G. W., Orth D. N. // New Engl. J. Med. — 1977. — Vol. 297. — P. 957-962.
32. Kammer H., George R. // J. A. M. A. — 1981. — Vol. 246. — P. 2722-2724.
33. Kirpatovskaya L. E., Marova E. I. // J. endocr. Invest. — 1991. — Vol. 14. — Suppl. 1. — P. 129.
34. Kjellberg R. N., Kliman B., Swisher B. et al. // Secretory Tumors of the Pituitary Gland. — New York, 1984. — P. 295-307.
35. Klibanski A., Zarvas N. T. // New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 822-831.
36. Kliman B., Kjellberg R. N., Swisher B. et al. // Acromegaly: A Century of Scientific and Clinical Progress. — New York, 1987. — P. 221-228.
37. Lamberts S. W. J., Zweens M., Verschoor R. et al. // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 63. — P. 16-19.
38. Landolt A. M., Minder M., Osterwalder V. et al. // Experientia. — 1983. — Vol. 39. — P. 625-626.
39. Landolt A. M., Osterwalder V. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 58. — P. 1179-1183.
40. Leavens M. E., Samaan N. A., Rarson D. R. et al. // Int. Adv. surg. Oncol. — 1981. — Vol. 4. — P. 277-310.
41. Leavens M. E., Mccutcheon I. F., Samaan N. A. // Oncology. — 1992. — Vol. 6. — P. 69-79.
42. Mampalam T. I., Tyrrell I. B., Wilson C. B. // Ann. intern. Med. — 1988. — Vol. 109. — P. 487-493.
43. March C. M., Kletzky O. A., Davajan V. et al. // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1981. — Vol. 139. — P. 835-844.
44. Marova E. I., Kirpatovskaya L. E. // Symposium für klinische Endokrinologie. — Jena, 1989. — S. 40-50.
45. Melmed S., Errin C., Kovacs K. et al. // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 9-17.
46. Melmed S., Applegate G., Sutton M. R. // Quart. J. Med. — 1989. — Vol. 70. — P. 145-160.
47. Molitch M. E., Elton R. I., Blackwell R. E. et al. // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 60. — P. 698-705.
48. Moore T. I., Dluhy R. G., Williams G. H. et al. // Ann. intern. Med. — 1976. — Vol. 85. — P. 731-743.
49. Nelson D. H., Meakin I. W., Thom G. W. // Ibid. — 1960. — Vol. 52. — P. 560-569.
50. Orth D. N., Liddle G. W. // New Engl. J. Med. — 1971. — Vol. 285. — P. 243-247.
51. Plewe G., Beyer I., Krause U. et al. // Lancet. — 1984. — Vol. 2. — P. 782-784.
52. Popovic E. A., Vathmone I. R., Sin K. M. et al. // Neurosurgery. — 1991. — Vol. 29, N 1. — P. 127-130.
53. Randall R. V., Laws E. R., Abbound C. F. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1983. — Vol. 58. — P. 108-121.
54. Roelfsema F., van Dulken H., Frolich M. // Clin. Endocr. — 1985. — Vol. 23. — P. 555-565.
55. Ross D. A., Wilson C. B. // J. Neurosurg. — 1988. — Vol. 68. — P. 854-867.
56. Salassa R. M., Laws E. R. Jr., Carpenter P. C. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1978. — Vol. 53. — P. 24-28.
57. Samaan N. A., Schultz P. N., Leavens T. A. et al. // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1986. — Vol. 155. — P. 1300-1305.
58. Scheithamer B. W., Kovacs K., Laws E. R. et al. // J. Neurosurg. — 1986. — Vol. 65. — P. 733-744.
59. Schlechte J., Dolank I., Sherman B. et al. // J. clin. Endocr. — 1989. — Vol. 68. — P. 412-418.
60. Serri O., Somma M., Comtois R. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 61. — P. 1185-1189.
61. Sonino N., Boscaro M., Merola G. et al. // Ibid. — P. 718-722.
62. Thorner M. O., McNeilly A. S., Hagen C. et al. // Brit. med. J. — 1974. — Vol. 2. — P. 419-422.
63. Tran L. M., Blount L., Horton D. et al. // Amer. J. clin. Oncol. — 1991. — Vol. 14. — P. 25-29.
64. Turner T. M., Cookson I. S., Wass I. A. H. et al. // Brit. med. J. — 1984. — Vol. 289. — P. 1101-1103.
65. Vance M. L., Evans W. S., Thorner M. O. // Ann. intern. Med. — 1984. — Vol. 100. — P. 78-91.
66. Wright A. D., Hill D. M., Lowy C. et al. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 966-977.