

Различия в клинической симптоматике и ответе макропролактином на терапию агонистами дофамина у мужчин и женщин

К.м.н. Л.И. АСТАФЬЕВА¹, проф. Б.А. КАДАШЕВ¹, акад. И.И. ДЕДОВ², д.м.н. П.Л. КАЛИНИН¹,
к.м.н. М.А. КУТИН¹, к.м.н. В.Д. ТЕНЕДИЕВА¹, к.м.н. О.Ф. ТРОПИНСКАЯ¹

The differences of clinical picture of macroprolactinomas and their response to medicament therapy with dopamine agonists between men and women

L.I. ASTAFIEVA, B.A. KADASHEV, I.I. DEDOV, P.L. KALININ, M.A. KUTIN, V.D. TENEDIEVA, O.F. TROPINSKAYA

¹НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва; ²ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

Приведены данные о гендерных различиях в клинической симптоматике макропролактином и их ответе на терапию агонистами дофамина. В исследование включены 306 пациентов с макропролактиномой; соотношение мужчин и женщин 1,4:1. У мужчин любого возраста преобладают опухоли больших и гигантских размеров, сопровождающиеся симптомами, обусловленными «масс-эффектом» опухоли. У молодых женщин выявляются макропролактиномы преимущественно небольших и средних размеров с клиникой гиперпролактинемического гипогонадизма; после 40 лет — опухоли больших и гигантских размеров, сопровождающиеся симптомами «масс-эффекта» опухоли. Лечение каберголином в равной степени высокоэффективно как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: макропролактинома, агонисты дофамина, половые различия.

The data about sex-specific differences of clinical signs and symptoms of macroprolactinomas and their response to medicinal therapy with dopamine agonists between men and women are reported. The present study included 306 patients (the men to women ratio 1.4:1) presenting with macroprolactinomas. Large and giant neoplasms were shown to predominate in men regardless of their age accompanied by clinical symptoms associated with the so-called «mass effect» of the tumour. The occurrence of macroprolactinomas of different size depended on the age of the patients. The majority of the young women had tumours of large and intermediate size and exhibited clinical features of hyperprolactinemic hypogonadism while those aged above 40 years had large and giant tumours accompanied by the symptoms of their «mass effect». The medicinal treatment with cabergoline was equally efficacious in both men and women.

Key words: macroprolactinoma, dopamine agonists, sex differences.

Пролактиномы составляют около 40% всех опухолей гипофиза; среди них преобладают микроаденомы, которые выявляются преимущественно у молодых женщин. Макропролактиномы встречаются гораздо реже и менее изучены. Эта группа аденом неоднородна по составу и различается размерами, темпами роста и клинической симптоматикой. Если небольшие опухоли эндоселлярной локализации могут сопровождаться лишь клиникой гиперпролактинемии и чаще выявляются у женщин, то пролактиномы больших и гигантских размеров вызывают выраженную неврологическую симптоматику. Такие опухоли довольно редки и описаны в основном у мужчин [1, 2]. Результаты исследований, касающиеся эффективности лечения макропролактином у пациентов обоих полов, неоднозначны. Если одни авторы [3] отмечают, что опухоли у мужчин хуже отвечают на терапию агонистами дофамина, то другие [4] находят схожую эффективность терапии у пациентов обоих полов.

Цель настоящей работы — исследование клинической симптоматики и эффективности медикамен-

тозной терапии у мужчин и женщин в зависимости от размера макропролактином.

Материал и методы

В исследование включены 306 пациентов с микроаденомами гипофиза и уровнем пролактина (Прл) от 2333 до 2 200 000 мЕд/л (медиана 37 735 мЕд/л). Больные со смешанной гиперпродукцией гормонов гипофиза в исследование не включались. Хирургическая операция в качестве первичного метода лечения была проведена у 130 больных. У 176 больных оценивали эффективность первичной терапии каберголином. Всем больным до и в динамике лечения проводили комплексное эндокринологическое, нейроофтальмологическое, неврологическое исследование (при необходимости также отоневрологическое и психиатрическое). Оценивали андрологический статус у мужчин и гинекологический — у женщин.

Содержание Прл в крови определяли у всех пациентов до начала лечения и на его фоне ежемесячно

до нормализации уровня гормона, затем — с периодичностью в 6 мес. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4), кортизола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола и тестостерона в крови определяли до лечения и через 6, 12 и 24 мес после его начала. Все гормональные исследования выполнены с помощью полностью автоматизированной системы IMMULITE 2000 («Siemens»).

В анализаторе предусмотрено автоматическое разведение исследуемой пробы в 3, 5, 10, 40 и 100 раз специфическим дилуэнтном (prolactin-free serum/buffer matrix). Если при разведении в 100 раз результат определения Прл был $>318\,000$ мЕд/л, требовалось дополнительное разведение пробы вручную и затем в анализаторе. Таким образом, конечное разведение могло быть еще выше, а конечная концентрация Прл могла превышать 1 млн мЕд/л [2, 5–7]. В настоящее время в лабораторной практике нет единого мнения о допустимой (исключающей существенные ошибки) кратности разведения пробы с Прл. Однако в консенсусе, принятом экспертным советом Европейского гипоталамического общества, при исследовании уровня Прл рекомендуется разведение сыворотки в 100 раз для преодоления ошибки, связанной с «hook»-эффектом [8]. При этом не указывается допустимость дальнейшего разведения.

Мы условно разделили опухоли на 4 группы: с уровнем Прл менее 15 000 мЕд/л, от 15 000 до 80 000 мЕд/л, от 80 000 до 318 000 мЕд/л (максимальный уровень Прл, автоматически определяемый в анализаторе) и свыше 318 000 мЕд/л.

МРТ головного мозга проводили до начала терапии и с периодичностью в 3–6 мес на ее фоне, определяя размеры опухоли. Согласно принятой в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко классификации, больные были разделены на три группы в зависимости от размеров опухоли: 1-я группа — 141 (46%) больной с небольшой и средней аденомой гипофиза (максимальный диаметр от 16 до 35 мм, медиана

27 мм); 2-я группа — 102 (33%) больных с большими аденомами (максимальный диаметр от 36 до 60 мм, медиана 44 мм); 3-я группа — 63 (21%) больных с гигантскими аденомами (максимальный диаметр от 60 до 108 мм, медиана 62 мм). Длительность наблюдения и лечения колебалась от 3 мес до 3 лет (медиана 9 мес).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Для сравнения относительных показателей использовался χ^2 критерий. При анализе непараметрических признаков проводилось сравнение величин с использованием U критерия Манна—Уитни. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов с макропролактиномой по полу и возрасту. Средний возраст пациентов с макропролактиномой составил 34 года (15–70 лет). Макропролактиномы чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин: 178 (58%) и 128 (42%) случаев соответственно. У мужчины медиана возраста составила 37 лет (15–70 лет), у женщин — 30,5 года (16–64 года). Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1. Женщин в возрасте до 21 года было достоверно больше ($p=0,03$), чем мужчин (соотношение 3:1). Обратное соотношение (женщины:мужчины 1:2,9) наблюдалось у пациентов в возрасте от 51 года до 60 лет ($p=0,04$). В остальных возрастных группах количество пациентов обоих полов статистически не различалось.

Распределение пациентов обоих полов по размеру макропролактином. У женщин достоверно чаще имелись опухоли небольших и средних размеров (72%) (табл. 2). У мужчин преобладали большие и гигантские аденомы (72,5%). У женщин в возрасте до 40 лет преимущественно были небольшие и средние опухоли (80%), в старшей возрастной категории (бо-

Таблица 1. Распределение пациентов с макропролактиномой по возрасту

Пациенты	Возраст, годы					
	< 21	21–30	31–40	41–50	51–60	> 60
Общее количество	33 (11%)	90 (29,4%)	70 (23%)	68 (22%)	35 (11,4%)	10 (3,2%)
Мужчины ($n=178$)	8 (4,5%)*	51 (29%)	43 (24%)	44 (25%)	26 (14,6%)*	6 (3,4%)
Женщины ($n=128$)	25 (19,5%)*	39 (30,5%)	27 (21%)	24 (19%)	9 (7%)*	4 (3%)

Примечание. * — $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами соответствующего возраста.

Таблица 2. Распределение пациентов обоих полов в зависимости от размеров макропролактином

Пациенты	Размер опухолей		
	небольшие и средние	большие	гигантские
Женщины	92 (72%)*	18 (14%)	18 (14%)
Мужчины	49 (27,5%)*	84 (47,2%)	45 (25,3%)

Примечание. * — $p < 0,001$.

лее 40 лет) — большие и гигантские опухоли (49%) ($p < 0,001$). У мужчин аденомы больших и гигантских размеров встречались с одинаковой частотой в любом возрасте ($p = 0,7$): до 40 лет — в 75 (74%) случаях, после 40 лет — в 54 (71%) случаях.

Клинические различия у мужчин и женщин с макропролактиномой. Клиническая синдромология макропролактиномы складывается из двух составляющих: симптомов гиперпролактинемии и проявлений синдрома гиперпролактинемии, подробно описанные в работах [9—14], включают нарушение менструального цикла у женщин, эректильную дисфункцию и снижение либидо у мужчин, бесплодие, лакторею.

В настоящем исследовании нарушения половой функции выявлены у 293 (96%) больных с макропролактиномой. Нарушение менструального цикла наблюдалось у всех 105 женщин репродуктивного возраста: только у 6 (6%) это нарушение имело характер олигоопсоменореи, у большинства 99 (94%) — имела место аменорея: у 19 (19%) — первичная, у 80 (81%) — вторичная (отсутствие менструации от 3 мес до 20 лет). Лакторея выявлена у 51 (49%) женщины. У всех женщин после 45 лет определялись низкие уровни гонадотропинов и эстрадиола. Бесплодие (первичное или вторичное) наблюдалось у 35 (27%) женщин.

У женщин с небольшими и средними опухолями длительность вторичной аменореи в среднем составляла 1 год (от 2 мес до 10 лет), тогда как у пациенток с крупными опухолями срок аменореи был значительно большим: 15 лет (от 7 до 23 лет) с большими аденомами и 13 лет (от 2 до 20 лет) с гигантскими. Особенностью клинической картины пролактиномы гигантских и больших размеров являлось также отсутствие лактореи на момент обследования, хотя многие женщины отмечали лакторею в анамнезе, и ее прекращение было связано, вероятно, с длительным дефицитом эстрогенов.

Снижение либидо и потенции отмечал 141 (79%) мужчина с макропролактиномой. Однако андрогенный дефицит был выявлен у 165 (93%) мужчин. Лакторея была отмечена у 11 (6%) больных. Нарушение половой функции у мужчин в среднем отмечалось в течение 4 лет до выявления опухоли и значительно не за-

висело от ее размеров. Так, у мужчин с небольшими и средними аденомами длительность нарушения половой функции составила 4 года (от 1 года до 10 лет) и столько же у мужчин с большими (от 6 мес до 20 лет) и гигантскими опухолями (от 1 года до 10 лет). Таким образом, длительность гипогонадизма у женщин может быть связана с размером опухоли; у мужчин же такой закономерности не выявлено.

Симптоматика «масс-эффекта» макропролактиномы включает проявления гипопитуитаризма из-за сдавления гипофиза растущей опухолью и симптомы, вызванные экстраселлярным ростом аденом. У 23 больных имел место пангипопитуитаризм, у 16 — парциальный гипопитуитаризм в виде гипотиреоза (у 13) или гипокортицизма (у 3). Нарушение функции аденогипофиза значимо чаще выявлялось у мужчин ($p = 0,001$). Зрительные нарушения также чаще имели место у мужчин ($p < 0,0001$), что можно объяснить наличием у них более крупных опухолей. Так, нарушение зрительных функций было выявлено у 40 (31%) женщин и у 120 (67,4%) мужчин; длительность этих нарушений до диагностирования опухоли у мужчин в среднем составляла 5 мес (от 1 мес до 6 лет), у женщин — 2 мес (от 2 нед до 6 мес). Эпилептический синдром в виде вторичных генерализованных приступов отмечен у 23 (7,5%) пациентов. Достоверно чаще приступы выявлялись у мужчин, чем у женщин: в 10,5 и 3,1% случаев соответственно ($p = 0,01$). Сравнительная оценка клинических симптомов у мужчин и женщин приведена в табл. 3.

Уровень пролактина у мужчин и женщин с макропролактиномой. В качестве первичного метода лечения 176 больных получали каберголин в средней дозе 2 мг в неделю (от 0,25 до 3,5 мг). До начала лечения у женщин достоверно ($p < 0,005$) чаще имели место опухоли с уровнем Прл менее 15 000 мЕд/л (55%), что, вероятно, связано с преобладанием у них небольших и средних аденом. У мужчин, напротив, доминировали опухоли с уровнем Прл 15 000—80 000 (36%) и 80 000—318 000 (37%) мЕд/л. Число случаев с уровнем Прл более 318 000 мЕд/л у мужчин (7,3%) и женщин (9%) достоверно не различалось (рис. 1).

У мужчин с опухолями небольших и средних размеров уровень Прл достоверно чаще превышал 15 000 мЕд/л (63% случаев), чем у женщин с опухо-

Таблица 3. Сравнительная оценка клинических симптомов у пациентов обоих полов

Симптомы	Женщины (n=128)	Мужчины (n=178)	p (χ^2)
Половые нарушения	128 (100%)	165 (92,7%)	0,002
Зрительные нарушения	40 (31%)	120 (67,4%)	<0,0001
Цефалгический синдром	21 (16%)	103 (57,9%)	<0,0001
Гипокортицизм и/или гипотиреоз	7 (5%)	32 (18%)	0,001
Эпилептический синдром	4 (3,1%)	19 (10,7%)	0,01
Глазодвигательные нарушения	7 (5,5%)	15 (8,4%)	0,3
Нарушение носового дыхания	3 (2,3%)	6 (3,4%)	0,4

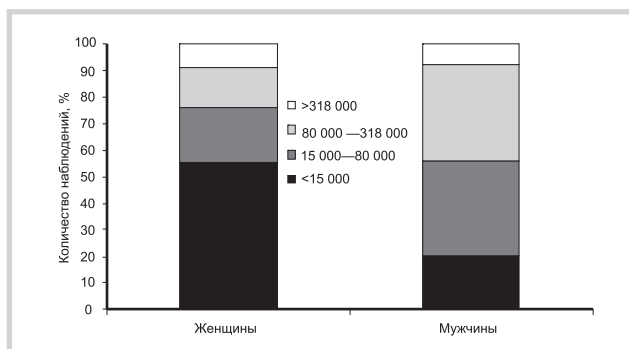


Рис. 1. Уровень Прл до лечения (мЕд/л).

лями аналогичных размеров (18% случаев, $p < 0,0001$). Однако при больших и гигантских опухолях выявлена противоположная закономерность: уровень Прл более 80 000 мЕд/л был у 88% женщин и лишь у 61% мужчин ($p = 0,03$). Максимальный уровень Прл (более 2 млн 200 тыс. мЕд/л) наблюдался у женщины 29 лет (рис. 2, а, б). Таким образом, при опухолях небольших и средних размеров секреция Прл у мужчин выше, чем у женщин, однако крайне редко встречающиеся аденомы больших и гигантских размеров у женщин сопровождаются очень высокой гиперпролактинемией.

Результаты медикаментозного лечения мужчин и женщин с макропролактиномой. На фоне лечения каберголином у 89% мужчин и 75% женщин максимальный размер опухоли уменьшился более чем на $\frac{1}{4}$ (табл. 4). При этом у 63% мужчин и 71% женщин удалось достичь уменьшения размеров опухоли более чем на $\frac{1}{2}$ или полного отсутствия видимой опухоли с формированием «пустого» турецкого седла (см. рис. 2, в, г). У 11% мужчин и 25% женщин размеры опухоли на фоне лечения не имели явной динамики, что связано либо с фармакорезистентностью аденом, либо с кистозной их трансформацией. Лишь у 2 пациентов выявлено увеличение размеров опухоли. В связи с неэффективностью медикаментозной терапии были прооперированы 6 (3,4%) больных (2 женщины и 4 мужчины).

На фоне терапии каберголином регресса зрительных нарушений удалось достичь у 87% женщин и 80% мужчин, исходно имевших хиазмальный синдром. Значимое снижение уровня Прл отмечено у 98% пациентов, нормализация — у 72% женщин и 73% мужчин.

Менструальный цикл восстановился у 80% женщин репродуктивного возраста в среднем через 3 мес (от 1 до 21 мес) после начала терапии. Улучшение половой функции (повышение полового влечения, количества адекватных и спонтанных эрекций и достижение оргазма) отметили большинство мужчин. Уровень тестостерона на фоне приема каберголина составил 7,7 нмоль/л, что достоверно выше, чем до лечения (3,7 нмоль/л, $p = 0,03$). У больных, имевших

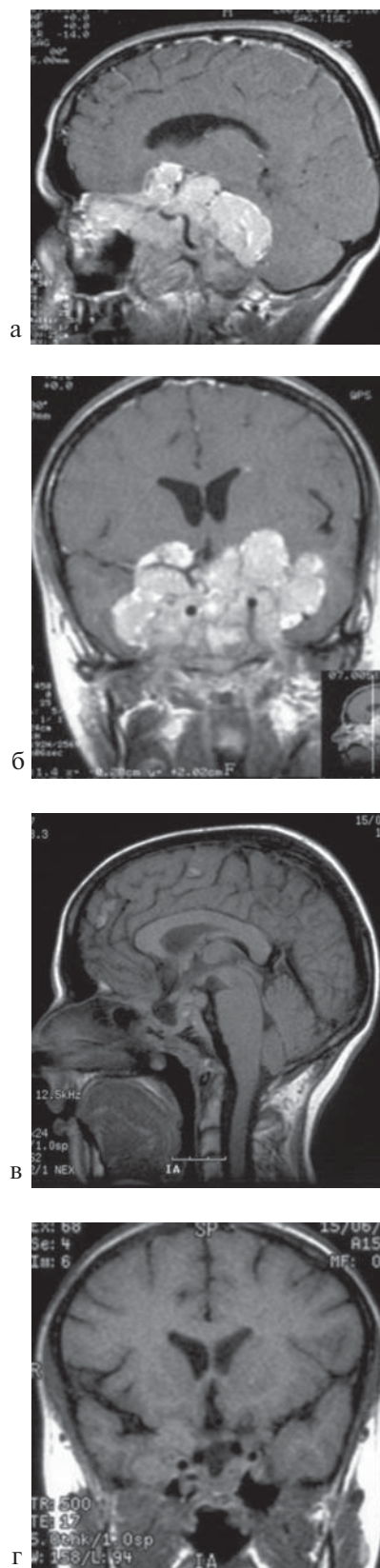


Рис. 2. Гигантская пролактинома у женщины 29 лет.

а, б — МРТ до лечения, уровень Прл — 2 млн 200 тыс. мЕд/л; в, г — через 2 мес лечения каберголином, значительное уменьшение опухоли, уровень Прл — 1545 мЕд/л.

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности медикаментозного лечения каберголином у пациентов с макропролактиномой в зависимости от пола

Показатель	Женщины (n=67)	Мужчины (n=109)	p
Уровень Прл до лечения, мЕд/л	2333—2 200 000 (медиана 7700)	2353—1 580 000 (медиана 63 000)	<0,005
Уровень Прл на фоне лечения, мЕд/л	(30—10 336) (медиана 685)	(70—9800) (медиана 387)	0,9
Доля наблюдений с нормализацией Прл, %	72	73	0,9
Доля наблюдений с уменьшением опухоли (более 1/4 от максимального диаметра), %	75	89	0,2
Число наблюдений со зрительными нарушениями до лечения	15 (22%)	74 (68%)	<0,0001
Число наблюдений с регрессом зрительных нарушений*	13 (87%)	59 (80%)	0,5
Доза каберголина, мг	0,25—3 (медиана 1,5)	0,25—3,5 (медиана 2)	0,2

Примечание. *— Процент от случаев с исходно нарушенным зрением до лечения.

андрогенный дефицит, повышение уровня тестостерона выявлено в 75% случаев.

В литературе [4, 15, 16] приводятся разные данные относительно частоты встречаемости макропролактином у мужчин и женщин. Одни авторы сообщают об одинаковой их частоте. Однако другие указывают на преобладание таких опухолей у мужчин [17—19].

В настоящей работе среди обследованных пациентов с макропролактиномами преобладали мужчины. Соотношение мужчин и женщин составило 1,4:1. Однако среди пациентов в возрасте до 21 года преобладали женщины (соотношение 3:1). Это различие можно объяснить тем, что нарушение менструального цикла у женщин обычно является поводом обращения к врачу, тогда как снижение либидо, эректильная дисфункция у молодых мужчин объясняется самими пациентами «отсутствием половой партнерши», стрессовыми ситуациями («экзамены в институте», «поиск работы» и т.д.). Кроме того, молодые мужчины с первыми проявлениями заболевания непосредственно после пубертата не могут адекватно определить «нормальный» уровень половой активности. Однако нельзя исключить и более позднюю явную манифестацию заболевания у мужчин по сравнению с женщинами.

Обратное соотношение (женщины:мужчины — 1:2,9) наблюдалось у пациентов в возрасте от 51 года до 60 лет. Вероятно, что на фоне снижения уровня эстрадиола в климактерическом периоде у женщин риск появления пролактином не высок. У мужчин и женщин в возрасте от 21 года до 50 лет макропролактиномы встречались с одинаковой частотой. У женщин достоверно чаще выявляются опухоли небольших и средних размеров. У мужчин, напротив, преобладают большие и гигантские аденомы. Подобные результаты получены в работе E. Delgrange [20]. Превалирование крупных аденом у мужчин может быть обусловлено поздним обращением к врачу в связи со стертой клинической картиной. Дей-

ствительно, до появления зрительных нарушений у мужчин объективный клинический маркер заболевания отсутствует, и многие мужчины игнорируют симптомы сексуальной дисфункции. Кроме того, мужская репродуктивная система, по-видимому, более устойчива к гиперпролактинемии, чем женская. Так, из 178 обследованных мужчин с макропролактиномой у 12 (6,7%) уровень тестостерона оставался в нормальных пределах, тогда как у всех женщин наблюдалась клиническая симптоматика гипогонадизма (аменорея или олигоопсоменорея) на фоне низких уровней гонадотропинов и эстрадиола. Преобладание крупных аденом у мужчин может быть связано и с более агрессивным ростом опухолей. Так, в работе E. Delgrange показана более высокая экспрессия пролиферативных маркеров у мужчин, чем у женщин [20].

У женщин в возрасте до 40 лет преимущественно были небольшие и средние опухоли, а в возрасте старше 40 лет — крупные. Вероятно, опухоли у женщин дебютируют в молодом возрасте и медленно прогрессируют. В отсутствие своевременной диагностики пролактиномы достигают значительных размеров и проявляются уже на стадии зрительных нарушений. Это подтверждает и длительность нарушения менструальной функции у женщин с разным размером опухолей. Напротив, у мужчин аденомы больших и гигантских размеров встречались с одинаковой частотой в возрастных группах до и после 40 лет. Вероятно, опухоли у мужчин склонны к быстрому и агрессивному росту в любом возрасте; это подтверждает и короткий анамнез половых и зрительных нарушений у мужчин в различных возрастных группах.

У женщин достоверно чаще выявляется симптоматика синдрома гиперпролактинемии — нарушение половой функции; у мужчин — симптомы, вызванные «масс-эффектом» опухоли: зрительные и гипопитуитарные нарушения, цефалгический синдром и пароксизмальная симптоматика. Одна-

ко симптоматика в основном зависит от размера опухоли. Так, у женщин и мужчин с большими и гигантскими аденомами в равной степени наблюдались «масс-эффекты» опухоли.

Среди наших больных уровень Прл достоверно был выше у мужчин. А. Colao [4] также обнаружил более высокий уровень Прл, однако, судя по нашим данным, этот вывод распространяется только на пациентов с опухолями небольших и средних размеров. У женщин с редко встречающимися крупными аденомами секреция Прл была крайне высокой и достигала 2 млн 218 тыс. мЕд/л.

Данные об эффективности терапии агонистами дофамина у мужчин и женщин неоднозначны. В ретроспективном исследовании J. Verhelst и соавт. [3] с участием 455 больных с микро- и макропролактиномами, получавших каберголин, среди которых были 102 мужчины, нормализация Прл чаще отмечалась у женщин (90%), чем у мужчин (75%). Однако большинство (86%) мужчин имели макропролактиномы, среди женщин макроаденомы были лишь у 38%, поэтому только половой критерий в этом исследовании не может быть независимым фактором, отражающим эффективность лечения.

В настоящей работе значимое уменьшение размеров опухоли более чем на $1/4$ от максимального

ее размера вплоть до отсутствия ее визуализации и формирования «пустого» турецкого седла при МРТ-исследовании отмечено у 89% мужчин и 75% женщин. При анализе динамики уровня Прл у мужчин и женщин также не выявлено существенных различий. Нормализации уровня Прл удалось достичь у 72% женщин и 73% мужчин. Аналогичные результаты получены в исследовании с участием 219 больных с макропролактиномой (145 женщин и 74 мужчин) [4]: различий в частоте нормализации уровня Прл на фоне лечения каберголином (6 мес) у женщин и мужчин выявлено не было.

Выводы

У женщин чаще выявляются макропролактиномы небольших и средних размеров, сопровождающиеся симптомами гиперпролактинемии; у мужчин, напротив, преобладают большие и гигантские опухоли с симптоматикой «масс-эффекта». У женщин выявлена взаимосвязь размера опухоли с возрастом, у мужчин такой закономерности не отмечено. Терапия каберголином высокоэффективна у пациентов обоих полов, при этом дозы каберголина в зависимости от пола достоверно не различаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corsello S.M., Ubertini G., Altomare M. et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:5:662—670.
2. Shrivastava R.K., Arginteanu M.S., King W.A., Post K.D. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. J Neurosurg 2002;97:2:299—306.
3. Verhelst J., Abs R., Maiter D. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:7:2518—2522.
4. Colao A., Sarno A.D., Cappabianca P. et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol 2003;148:3:325—331.
5. Shimon I., Benbassat C., Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. Eur J Endocrinol 2007;156:2:225—231.
6. Petrossians P., de Herder W., Kwekkeboom D. et al. Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1:398—401.
7. Yang M.Y., Shen C.C., Ho W.L. Treatments of multi-invasive giant prolactinoma. J Clin Neurosci 2004;11:1:70—75.
8. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;65:2:265—273.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аме́но́рея (этиология, патогенез, клиника, лечение). М 1985.
10. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2007.
11. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1990.
12. Романцова Т.И. Особенности клинической симптоматики, диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001.
13. Ciccarella A., Guerra E., De Rosa M. et al. PRL secreting adenomas in male patients. Pituitary 2005;8:1:39—42.
14. Melmed S. Update in pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2:331—338.
15. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared to bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition and therapeutic strategy. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:11:5256—5261.
16. Biller B.M., Molitch M.E., Vance M.L. et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:6:2338—2343.
17. Grossman A., Besser G.M. Prolactinomas. Br Med J 1985;290:6463:182—184.
18. Cannavò S., Curtò L., Squadrito S. et al. Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. J Endocrinol Inv 1999;22:5:354—359.
19. Colao A., Loche S., Cappa M. et al. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:8:2777—2780.
20. Delgrange E., Trouillas J., Maiter D. et al. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:7:2102—2107.