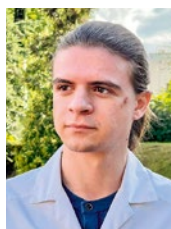


Эпилепсия, ассоциированная с гипофизарными нейроэндокринными опухолями: современное состояние проблемы и междисциплинарный подход

А. В. Василенко^{1,2}, С. Н. Чудиевич², А. Ю. Улитин^{1,2}, С. А. Махортова², З. М. Расулов¹, П. Д. Бубнова², И. А. Соколов¹, М. А. Булаева¹, П. В. Лавровский¹, А. Э. Вершинин¹, М. А. Лихачев¹



А. В. Василенко



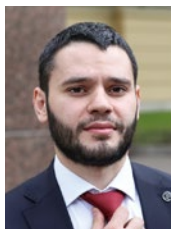
С. Н. Чудиевич



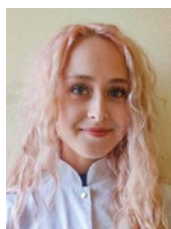
А. Ю. Улитин



С. А. Махортова



З. М. Расулов



П. Д. Бубнова



И. А. Соколов



М. А. Булаева



А. Э. Вершинин



М. А. Лихачев

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Данный литературный обзор посвящен проблеме симптоматической эпилепсии при гипофизарных нейроэндокринных опухолях: рассматривается их подробная классификация с последними рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2022 года, клиническая картина каждого варианта гипофизарной нейроэндокринной опухоли в комплексном мультидисциплинарном подходе. Главной особенностью обзора является подробное рассмотрение проблемы, ассоциированной с данным состоянием эпилепсией, которая считается относительно редким проявлением заболевания (частота встречаемости у пациентов 0,5%), ввиду чего в литературе было описано крайне мало случаев возникновения эпилепсии у пациентов с аденомой гипофиза. В нашей работе были проанализированы фундаментальные труды отечественных ученых в данной области, а также представлена актуальная информация из зарубежных источников с имеющимися клиническими случаями эпилепсии у данной группы пациентов, подробно раскрыт патогенез эпилепсии на всех уровнях, включая молекулярные изменения. Также описаны современные методики к подходу лечения данной группы пациентов, проанализирована эффективность медикаментозной и хирургической терапии по критериям частоты долгосрочной стойкой ремиссии и рецидивирования, рассмотрены побочные эффекты лекарственных препаратов и осложнения трансфеноидальной резекции опухоли, в том числе с точки зрения возможной симптоматической эпилепсии, сделаны выводы о наиболее рациональном и эффективном подходе к лечению различных видов гипофизарных нейроэндокринных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, аденома гипофиза, хирургия эпилепсии, хирургия аденомы гипофиза.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epilepsy associated with pituitary neuroendocrine tumors: Current status of problem and interdisciplinary approach

A. V. Vasilenko^{1,2}, S. N. Chudievich², A. Yu. Ulitin^{1,2}, S. A. Makhortova², Z. M. Rasulov¹, P. D. Bubnova², I. A. Sokolov¹, M. A. Bulaeva¹, P. V. Lavrovskiy¹, A. E. Vershinin¹, M. A. Likhachev¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

This literature review is devoted to the problem of epilepsy caused by pituitary neuroendocrine tumors: their detailed classification with the latest recommendations of the World Health Organization 2022, clinical picture of each variant of pituitary neuroendocrine tumor in a complex multidisciplinary approach are considered. The main feature of the review is a detailed consideration of the epilepsy associated with this condition, which is considered to be a rather rare manifestation of the disease (incidence in patients is 0.5%), due to which very few cases of epilepsy in patients with pituitary adenoma have been described in the literature. Our work has analyzed the fundamental works of domestic scientists in this field, as well as current information from foreign sources and most of the available clinical cases of epilepsy in this group of patients, revealing in detail the pathogenesis of epilepsy at all levels, including molecular changes. Modern techniques for the treatment approach in this group of patients are also described, the effectiveness of drug and surgical therapy is analyzed

according to the criteria of the frequency of long-term persistent remission and recurrence, side effects of drugs and complications of transphenoidal tumor resection are reviewed, including in terms of possible epilepsy; conclusions about the most rational and effective approach to treatment of various types of hypophysial neuroendocrine tumors are drawn.

KEYWORDS: epilepsy, adenoma of the pituitary gland, epilepsy surgery, pituitary adenoma surgery.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений: ГНО – гипофизарные нейроэндокринные опухоли; АГ – аденома гипофиза; НФАГ – нефункционирующие аденомы гипофиза; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЦНС – центральная нервная система; АКТГ – адренокортикотропный гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Эпидемиология

Гиперпролактинемия – патологическое состояние, проявляющееся избыточным содержанием пролактина в сыроворотке крови. Данное состояние может быть обусловлено массой причин и требует междисциплинарного подхода к его изучению. Наиболее распространенными причинами, приводящими к гиперпролактинемии, являются такие заболевания ЦНС, как пролактинома, кортикотропинома, менингиома хиазмально-селлярной области, краниофарингиома, киста кармана Ратке, герминома гипофиза. Помимо данных патологических состояний, гиперпролактинемия может быть обусловлена синдромом поликистозных яичников, дермоидной кистой яичников, циррозом печени, хронической болезнью почек, приемом комбинированных оральных контрацептивов, противоэpileптических препаратов (фенитоина), трициклических антидепрессантов и нейролептиков. Гиперпролактинемия имеет разносторонние клинические проявления, нас, в частности, интересует симптоматическая эпилепсия, которая может быть как причиной гиперпролактинемии, так и ее следствием [48, 49]. В контексте данного обзора более детально будут рассмотрены пролактиномы, как наиболее частые причины гиперпролактинемии, и эпилепсия, обусловленная ими.

Гипофизарные нейроэндокринные опухоли (ГНО) представляют собой обширную группу новообразований из железистой ткани передней доли гипофиза (аденогипофиза). Ранее данные новообразования носили название аденом гипофиза (АГ), однако, согласно классификации ВОЗ 2022 года, название было изменено. Чаще они возникают спорадически, однако ряд нозологических форм существует в рамках определенных наследственных синдромов и обнаруживается сразу у нескольких членов семьи [1].

Ранее данные новообразования считались редким явлением, тем не менее с появлением и развитием ряда диагностических тестов частота встречаемости ГНО резко возросла. Эпидемиологические данные ВОЗ 2017 года говорят о распространенности примерно в 190–280 случаев на 100 тысяч человек [2]. Последние данные ВОЗ 2022 года о классификации опухолей ЦНС демонстрируют некоторое снижение частоты встречаемости ПНО: 78–116 на 100 тысяч человек [45].

Пролактинома является наиболее часто встречающимся типом гормонпродуцирующих ГНО (53%). Как правило, это состояние наблюдается у женщин в возрасте 20–50 лет с соотношением полов 10:1. Одним из возможных объяснений этой разницы может быть клиническая картина, которая более очевидна у пациентов женского пола, что заставит женщин обратиться за медицинской помощью раньше [3].

Диагностика ГНО в пожилом, детском или подростковом возрасте может быть затруднена ввиду наличия нетипичных клинических данных, которые можно соотнести с другими клиническими или даже физиологическими состояниями в данных возрастных группах.

Классификация ГНО

В настоящее время существует ряд классификаций ГНО: по размерам, гистологической природе, локализации, гормональной активности опухолей и др.

Выделяют микро- (менее 10 мм), макро- (более 10 мм) и гигантские (более 60 мм) аденомы, причем каждый из вариантов имеет свою клиническую картину, в чем впоследствии можно убедиться на примере клинических случаев. Не менее важной является топографо-анатомическая классификация, указывающая на распространенность опухоли за пределы турецкого седла. В зависимости от направления распространения ГНО выделяют супраселлярный, латероселлярный, инфраселлярный, антеселлярный и ретроселлярный рост. Однако в нашем обзоре наиболее подробно рассматривается клиническая картина ГНО согласно классификации по их гормональной активности: пролактинома, тиреотропинома, соматотропинома, гонадотропинома, кортикотропинома, плюригормональная нейроэндокринная опухоль гипофиза, плюригормональная и гормонально неактивная (ноль-клеточная) гипофизарная нейроэндокринная опухоль. В контексте гиперпролактинемии наибольшее значение имеют, безусловно, пролактиномы и кортикотропиномы.

Анализ классификации гипофизарных опухолей ВОЗ от 2022 года показал, что принципиально новым подходом стало разделение гипофизарных нейроэндокринных опухолей на основании не только иммуногистохимической экспрессии тропных гормонов, но и факторов транскрипции аденогипофиза. В отличие от классификации ВОЗ 2017 года, был убран термин «карцинома гипофиза», который был заменен термином «метастатическая гипофизарная нейроэндокринная опухоль», чтобы исключить конфликт терминов с нейроэндокринной карциномой [4, 46].

Клиническая картина различных видов ГНО

Тиреотропинома

Тиреотропин-секретирующие ГНО составляют менее 1% аденом гипофиза и клинически проявляются картиной гипертиреоза, включая развитие зоба, при этом лабораторные исследования выявляют повышенные уровни Т3, Т4, а также нормальный или повышенный уровень тиреотропина вместо обычного подавленного. Большинство аденом, секретирующих тиреотропин, являются макроаденомами, и около 25% совместно секретируют гормон роста или пролактин [5].

Кортикотропинома

АКТГ-продуцирующая ГНО является причиной примерно в 65–70% случаев возникновения болезни Кушинга. Болезнь Кушинга связан с 2–5-кратным увеличением смертности, которое резко снижается на фоне терапии, хотя значительная патология, связанная с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, и может сохраняться.

Пациенты обычно имеют одно или более сопутствующих заболеваний, связанных с гиперкортицизмом (увеличение веса, перераспределение жира, приводящее к центрипетальному типу ожирения, округление и гиперемия лица, стрии и экхимозы на коже, диабет, гипертония, депрессия, эмоциональная лабильность и остеопороз) [6, 47].

Соматотропинома

Более 95 % пациентов с акромегалией имеют соматотропиному. Повышенная секреция гормона роста стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) из печени и других тканей, что приводит к системным осложнениям (включая сахарный диабет, гипертонию, артрит, кистевой туннельный синдром, апноэ во сне и увеличение кистей и стоп) и изменениям черт лица (прогнатизм, увеличение языка, губ и носа, выступание лба). Акромегалия связана с увеличением летальности в два раза в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений, что устраняется с помощью подавляющей синтез гормона терапии. Пациентам обычно ставится диагноз, когда у них имеется сопутствующая патология, связанная с акромегалией [6].

Плюригормональная ГНО

Это особенный вариант ГНО, встречающийся крайне редко и характеризующийся наличием двух и иногда трех образований в аденогипофизе. Чаще всего опухоли при данном виде ГНО гормонально неактивные, тем не менее описаны случаи возникновения синдрома Кушинга, гиперпролактинемии, акромегалии, поэтому клиническая картина соответствует проявлениям одного или нескольких из данных синдромов. Иммуногистохимическое исследование показало, что наиболее часто секретируемым гормоном при двойной ГНО был гормон роста, на втором месте – АКТГ [7, 8].

Пролактинома

Секреция пролактина постоянно ингибируется дофамином, секретируемым гипоталамусом, который достигает передней доли гипофиза через стебель гипофиза. Другие ГНО, в частности клинически нефункционирующие аденомы гипофиза (НФАГ), с супраселлярным расширением являются частой причиной неопухоловой гиперпролактинемии. Разрыв стебля гипофиза, синдром пустого турецкого седла могут также привести к гиперпролактинемии из-за прерывания подачи дофамина в гипофиз. Ингибирование пульсирующей секреции гонадотропного рилизинг-гормона приводит к снижению частоты импульсов ЛГ и ФСГ, что обуславливает репродуктивные нарушения, а депрессорное влияние пролактина на синтез стероидных гормонов приводит к дефициту эстрогена и, как следствие, к остеопорозу [3,40].

Клиническая картина пролактином чаще всего обусловлена гиперпролактинемией и (или) масс-эффектом над структурами вблизи турецкого седла. У женщин в пременопаузе преобладают признаки и симптомы гиперпролактинемии, тогда как у мужчин более важен масс-эффект.

На фоне гиперпролактинемии у женщин возникают галакторея, нарушения менструального цикла (олигоменорея, первичная или вторичная аменорея), задержка полового созревания и бесплодие. Снижение либидо и диспареуния также имеют место в клинической картине, но встречаются реже вышеперечисленных симптомов. У мужчин могут наблюдаться признаки гипогонадизма, такие как снижение либидо и эректильная дисфункция. Может быть обнаружена олигоазооспермия, приводящая к бесплодию. Также у пациентов с длительным гипогонадизмом отмечается остеопороз [3, 41].

Связь между гиперпролактинемией и метаболическими изменениями привлекла внимание ученых в последнее время, но все еще не изучена должным образом. Пролактин оказывает влияние на орексигенно-анорексигенные системы, которые регулируют аппетит, поэтому у пациентов с гиперпролактинемией может развиваться гиперфагия с последующим развитием метаболического синдрома, включающим ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию.

Клинические проявления пролактиномы разнообразны, и дебютировать заболевание может крайне неспецифичными симптомами. В литературе был описан клинический случай пролактиномы, начало которой было диагностировано после длительного применения эглонила, вследствие приема которого развилась галакторея. Этот факт сильно затруднил диагностический поиск, поскольку первоначальными жалобами пациентки были усталость, перепады настроения, чувство тревоги [9]. Также описаны варианты манифестации пролактиномы с неврологических нарушений, таких как односторонняя гомонимная гемианопсия, паралич VII нерва и гемипареза [10].

Что касается гигантских пролактином, то их воздействие на состояние пациента в первую очередь обусловлено масс-эффектом – она распространяется на окружающие структуры головного мозга, возникающее в результате неврологическое и когнитивное ухудшение может привести к таким нетипичным симптомам, как лобные поведенческие изменения, дезориентация, обратимая деменция, гемипарез, обонятельные галлюцинации и височная эпилепсия. Другие симптомы, которые могут сопровождать гигантские пролактиномы, включают риноликворею, заложенность носа и эпистаксисы, экзофтальм и параличи черепно-мозговых нервов (III–VI) с офтальмоплегией и обструктивной гидроцефалией.

Редким, но важным проявлением пролактиномы является эпилепсия, которая встречается у 0,5 % [11] пациентов с пролактиномой, про другие виды эпидемиологические данные отсутствуют. Мы считаем, что это связано с тем, что многие клиницисты обращают недостаточно внимания на данный синдром, а исследования, направленные на него при ГНО, не проводились вовсе. В рамках литературного обзора постараемся раскрыть все аспекты эпилепсии у пациентов с пролактиномой. Может, частота встречаемости эпилептического синдрома у пациентов с гипофизарными нейроэндокринными опухолями не так высока, однако описаны случаи, когда в клинической картине пациента существует исключительно эпилепсия без офтальмологической симптоматики, что, безусловно, должно быть учтено квалифицированным специалистом.

Клинические случаи симптоматической эпилепсии при пролактиноме

Итак, несмотря на невысокую частоту эпилепсии, существует масса клинических случаев, в которых данный синдром является ключевым. Так, описан случай 54-летнего мужчины, который поступил в стационар с жалобами исключительно на парциальные припадки с вторичной генерализацией и развитием тонико-клонических судорог. Однако неврологического дефицита в ходе физикального обследования выявлено не было. Пациенту провели МРТ, в ходе которой была обнаружена макроаденома гипофиза с эктопическим ростом и инвазией в левый кавернозный синус и левую височную долю с признаками перитуморозного отека. После проведения хирургического лечения и терапии левитирацетамом эпилептических припадков более не отмечалось [12]. Также описаны случаи двух пациентов, которые поступили в стационар с генерализированной формой эпилепсии и кетоацидозом. Более того, после поступления состояние пациентов ухудшилось и перешло в эпилептический статус, не купируемый бензодиазепинами. Эпилептические припадки у данных пациентов оказались фармакорезистентными к медикаментозной терапии, вследствие чего ставился вопрос о нейрохирургическом вмешательстве [13]. Особое внимание на себя, с точки зрения эпилепсии, обращает такое осложнение макроадеом, как апоплексия гипофиза – геморагический распад опухолевой ткани с последующим кровоизлиянием. Осложнение наблюдается чаще при крупных макроадеомах, преимущественно пролактиномах с эктопическим ростом и инвазией в кавернозные синусы, лобную и височную доли. Во всех описанных случаях у пациентов наблюдается эпилепсия различной степени выраженности. Так, например, у 55-летнего мужчины припадки имели фокальный (парциальный) с элементами ороалиментарного автоматизма и тремором правой верхней конечности с последующей вторичной генерализацией и развитием тонико-клонических судорог. После проведения оперативного вмешательства и приема левитирацетама в течение 12 месяцев рецидивов эпилептических приступов не отмечалось [14]. Или 34-летняя девушка, поступившая с эпилептическим статусом, резистентным к фармакотерапии, который удалось купировать лишь общим наркозом и излечить после проведения резекции пролактиномы [13]. Также отмечаются более редкие формы клинического течения аденом гипофиза, сопровождающихся эпилепсией: 55-летняя женщина поступила в стационар с эпилептическим статусом, который продолжался в течение часа и спонтанно закончился. В ходе риноскопии было выявлено унилатеральное новообразование в носовом ходе, после проведения МРТ была обнаружена макроаденома гипофиза с инвазией в этмоидальный синус и носовой ход [15]. Также стоит отметить симптоматическую эпилепсию, которая возникает в результате консервативной гормональной терапии гигантских пролактином. Описаны случаи возникновения эпилепсии при применении агонистов дофамина – бромкриптина и каберголина [16, 17].

Патогенез эпилепсии при пролактиноме

Патогенез аденома-ассоциированной эпилепсии требует комплексного, мультифакториального подхода. Во-первых, в патогенезе следует рассматривать непосредственное воздействие опухолевой ткани на корковые структуры. Согласно эпидемиологическим данным, наиболее высокий риск эпилепсии дают опухоли с локализацией в височные и лобные доли, что часто можно наблюдать при эктопическом росте макроадеом гипофиза. Ключевую роль в патогенезе играет нарушение гомеостаза нейротрансмиттеров в перитуморальной области, которая характеризуется повышением активности глутаматергической системы за счет повышения синтеза глутамата и экспрессии рецепторов NMDA и AMPA и ингибирование ГАМК-эргической системы вследствие снижения уровня ГАМК и экспрессии транспортера KCC2 [18, 19, 32, 33, 35]. Данные механизмы обусловлены рядом патологических изменений на молекулярном уровне, в частности инвазия опухолевой ткани обусловлена выделением протеолитических ферментов, которые нарушают целостность гематоэнцефалического барьера. Это приводит к вазогенному отеку и компрессии серого вещества в долях, что перетекает в ишемию, нарушению баланса электролитов, в частности натрия и кальция, местному лактат-ацидозу и обильному выделению медиаторов воспаления, что провоцирует повышение возбудимости нейронов. В перитуморальной области также происходит неадекватная работа энзиматических систем и факторов роста. Так, происходит дисрегуляция работы аденозинкиназы, что повышает возбудимость нейронов, опухолевые протеазы приводят к нарушению нейронных сетей и дестабилизации работы ГАМК-эргической системы. Выделяется специфичный энзим IDH, в ходе работы которого происходит катализация реакции превращения альфа-кетоглутарата в D-2-гидроксиглутарат (D2HG), который способен воздействовать на NMDA-рецепторы и провоцировать судороги. Рост опухолевой ткани обусловлен повышенным выделением мозгового фактора роста BDNF, который в перитуморальной области повышает аксональное ветвление нейронов и образование синапсов, что также приводит к повышению возбудимости ЦНС [20, 21, 30, 31, 34]. Особое внимание следует уделить гормональным препаратам, которые способны провоцировать эпилепсию. Бромкриптин является одним из первых агонистов дофаминовых рецепторов, который все еще применяется в клинической практике при лечении пролактином, однако ввиду большого количества побочных эффектов от использования данного препарата стараются отказываться. Одним из побочных эффектов длительной терапии бромкриптином является местное отложение гемосидерина. Имеются данные как об отложении гемосидерина изолированно в ткани пролактином, так и в коре лобных и височных долей, что часто бывает при апоплексии гипофиза. Отложения гемосидерина, согласно данным, приводят к повышению возбудимости нейронов за счет нарушения метаболизма и провоцируют эпилепсию [14, 16]. Каберголин является

более современным агонистом дофаминовых рецепторов, который оказывает более интенсивное действие на ткань пролактиномы и часто назначается в повышенных дозировках. Данный препарат лишен побочного эффекта в виде отложения гемосидерина, однако тоже в редких случаях является причиной возникновения эпилепсии. Это объясняется тем, что при интенсивном курсе каберголина при лечении пролактином, инвазирующих височные или лобные доли, происходит резкое сокращение объема аденомы, что приводит к ретракции серого вещества и формированию небольших эпилептогенных областей в височных или лобных долях коры больших полушарий. Зачастую данные области способны вызывать генерализованную эпилепсию, резистентную к фармакотерапии, и склонность к эпилептическому статусу, причем хирургическое лечение будет также затруднено вследствие недоступности и малых размеров самого эпилептогенного очага [17].

Медикаментозное лечение ГНО

Каждая разновидность ГНО имеет свои стандарты лечения и включает как фармакологический, так и хирургический компонент терапии.

А вот при кортикотропиноме первоначальным предпочтительным методом лечения является сразу хирургическое лечение, частота ремиссии при данном варианте терапии составляет 80–90%. Если аденомэктомия не дала должного эффекта, то проводится повторная операция, где вероятность успеха составляет 50%; впоследствии проводят медикаментозную терапию, облучение гипофиза или в крайнем случае двустороннюю адреналэктомию. Для достижения эффективности облучения может потребоваться от 2 до 5 лет, после чего потребуются медикаментозная терапия, направленная на надпочечники, опухоль гипофиза и глюкокортикоидный рецептор в периферических тканях. Кетоконазол блокирует несколько этапов синтеза кортизола, что приводит к нормализации его уровня примерно у 50% пациентов. В 2013 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) сообщило о токсичности для печени при применении кетоконазола. Каберголин может нормализовать уровень кортизола примерно у трети пациентов с болезнью Кушинга. Однако оба препарата не рекомендованы к применению при данной патологии [6].

Пасиреотид действует на рецепторы соматостатина на кортикотропиномах; он способен нормализовывать уровень кортизола у 19% пациентов, но одновременно с этим также вызывать ухудшение толерантности к глюкозе у 73%. [6]

Метипрапон ингибирует фермент в цепи синтеза кортизола, чем и контролирует его уровень у 50–76% пациентов. Митотан дает эффект в 57% случаев, но очень распространены желудочно-кишечные и неврологические побочные эффекты. Этомидат блокирует несколько этапов синтеза кортизола и используется для лечения тяжелой гиперкортизолемии у тяжелобольных пациентов. Комбинации

некоторых из этих препаратов могут быть эффективными у небольшого числа пациентов, не реагирующих на отдельные препараты. [6]

Другим терапевтическим вариантом является двусторонняя лапароскопическая адреналэктомия, которая обеспечивает немедленное прекращение гиперкортицизма. Однако это приводит к пожизненной недостаточности надпочечников и 50%-ному риску увеличения опухоли гипофиза (синдром Нельсона).

В качестве первичной терапии соматотропиномы, как и кортикотропиномы, рекомендуется трансфеноидальная резекция. Частота рецидивов в течение 5 лет составляет примерно 2–8%. Повторная операция по удалению большего количества опухолевой ткани может привести к биохимическому контролю примерно у 50% пациентов. Каберголин может обеспечить контроль состояния примерно у трети пациентов с умеренным повышением уровня гормона роста и ИФР-1 [53].

Аналоги соматостатина – октреотид длительного действия и ланреотид – помогают достичь биохимического контроля у 20–35% пациентов. Каберголин, добавленный к аналогам соматостатина, может дополнительно улучшить терапевтический успех у 52% пациентов. Пасиреотид обладает большей эффективностью, чем октреотид, но увеличивает толерантность к глюкозе у 50–70% пациентов. Побочные эффекты аналогов соматостатина включают образование камней в желчном пузыре, спазмы в животе, метеоризм и диарею. Пегвизомант, антагонист рецепторов гормона роста, нормализует уровни ИФР-1 у 60–80% пациентов, но, очевидно, никак не влияет на размер опухоли. [6].

Терапия пролактиномы варьирует в зависимости от ее размеров, клеточного состава и резистентности к классическим вариантам лечения. В качестве препаратов первой линии используют агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин). Было обнаружено, что лечение данными препаратами приводит к быстрому уменьшению размеров опухоли с возможным значительным улучшением зрения в течение короткого периода времени даже у пациентов с осложненными гигантскими пролактиномами. У пациентов с минимальными эндогенными симптомами (например, женщины с легкой галактореей и регулярными менструациями), имеющих нормальные МРТ или микроаденомы, может проводиться только наблюдение, контролирующее уровень пролактина каждые 6–12 месяцев. Если уровень пролактина повышается или развиваются симптомы, вызванные гиперпролактинемией, начинают лечение в виде комбинированных оральных контрацептивов.

Большинство пациентов с пролактиномами лечатся агонистами дофамина, которые активируют рецепторы дофамина в опухолях, из-за их высокой эффективности и переносимости; было показано, что каберголин более эффективен в нормализации уровня пролактина и уменьшении размера опухоли с меньшим количеством побочных эффектов, чем бромкриптин. Примерно от 15 до 20% пациентов, особенно с макроаденомами, могут потребоваться более высокие для достижения контроля заболевания.

В целом пролактиномы, получающие медикаментозное лечение, имеют высокую частоту краткосрочной ремиссии (90%), однако стоит помнить, что отмена приема препаратов чревата высоким риском повторного разрастания опухоли, поэтому почти всем пациентам требуется пожизненное непрерывное лечение агонистами дофамина. Тем не менее снижение дозы препарата уместно, если сохраняется длительная нормопролактинемия и контролируется масса опухоли [22, 40].

Всегда следует помнить о том, что длительный прием каберголина сопряжен с высоким риском развития побочных эффектов, затрагивающих другие системы органов (возникновение фиброза сердечных клапанов, плеврального и перикардального фиброза, аддитивного поведения, хиазматического птоза, назоликворреи вследствие образования фистулы между разрушенным под действием опухоли дном турецкого седла и клиновидной пазухой) [23, 43, 44, 46].

В редких случаях (3,4%) возникает резистентность к медикаментозной терапии. В таких случаях на первое место выходят трансфеноидальная аденомэктомия, прием цитостатических препаратов (темозоломид), а также лучевая терапия [24, 42]. Был описан клинический случай фармакорезистентности к каберголину, неэффективности применения пасиреотида, темозоломида, ипилимумаба, лучевой терапии. Пациенту проводилась четырехкратная резекция опухоли, что позволяло относительно контролировать его состояние и предотвращало развитие слепоты [24].

Важно отметить, что в ряде случаев в ГНО может откладываться амилоид, который раньше было крайне трудно диагностировать с помощью магнитно-резонансной томографии перед их удалением, вследствие чего использовались гистологические исследования. Однако сейчас благодаря высококачественной МРТ-контрастной визуализации теперь можно диагностировать наличие амилоида до операции. Характерный внешний вид на МРТ с низкой интенсивностью на T2-взвешенных изображениях является характерной особенностью отложения амилоида.

Известно, что пролактиномы с отложениями амилоида не уменьшаются при терапии агонистами дофамина и фактически могут увеличиваться, следовательно, введение каберголина может увеличить эти опухоли, что потребует немедленного хирургического вмешательства [25].

Хирургическое лечение ГНО

В настоящее время между клиницистами существуют разногласия по поводу выбора терапии первой линии при различных пролактиномах. Согласно гайдлайнам и клиническим рекомендациям «золотым стандартом» все еще является консервативное лечение гормональными препаратами, к хирургическому прибегают только по определенным показаниям, например неэффективности гормональной терапии или побочным эффектам, значительно снижающих качество жизни пациента. В отечественной практике данная методика была внедрена и обширно применяется для лечения новообразований

селлярной области, в том числе для пролактином, чему свидетельствуют крайне положительные данные об эффективности данной операции и ее безопасности для пациента [50, 51, 52].

Однако проведенные исследования свидетельствуют о значительно больших успехах хирургического лечения при всех видах ГНО. Так, при пролактиномах долгосрочная стойкая ремиссия при лечении агонистами дофаминовых рецепторов была достигнута у 34% пациентов, после операции – у 67% пациентов. При микропролактиноме после лечения гормональными препаратами эффективность составляет 37%, после операции – 83%. При макропролактиноме после лечения агонистами дофамина ремиссия регистрируется только у 28% пациентов, после операции – у 60%. При этом количество и частота побочных эффектов у пациентов, принимающих гормональную терапию, являются достаточно большими, к ним относят слабость у 30% пациентов, снижение либидо – у 28%, нарушения сна – у 25%, тошнота – у 17%, нарушение двигательной активности – у 3%, аддитивное поведение – у 6% и утечку ликвора – у 4% пациентов [26, 36, 37]. При этом стоит учитывать отдельные побочные эффекты бромокriptина и каберголина, которые инициируют у пациентов эпилепсию [14, 16, 17]. Результаты трансназально-трансфеноидальной резекции опухоли характеризуются значительно меньшей частотой побочных эффектов: у 2% пациентов развился несахарный диабет, у 1% – менингит и у 3% – ликворея [24]. При проведении гормональной терапии пролактином в ряде случаев регистрируется фармакорезистентность к бромокriptину и каберголину. Предикторами данного состояния у пациентов являются мужской пол, большие размеры пролактиномы, инвазивность и эктопический рост, генетическая предрасположенность и молодой возраст. Механизмы фармакорезистентности объясняются изменениями экспрессии D2R-рецептора и транспортера TGFβ1. В данном случае стоит отдавать предпочтение хирургическому лечению, а не попыткам титровать дозу препаратов до критических значений и серьезных побочных эффектов [24, 27, 38]. Касательно АКГГ-продуцирующих ГНО можно сделать подобные выводы, так как частота рецидивов болезни Кушинга при медикаментозной терапии значительно превышает частоту рецидивов после проведения операции, при этом безопасность трансфеноидального микрохирургического лечения пациентов с такими аденомами остается высокой даже при таких коморбидных состояниях, как вторичная артериальная гипертензия, коагулопатия, гипергликемия. При рациональной премедикации тотальная летальность при выполнении хирургического лечения составляет всего 0,2% [21, 28, 39]. В контексте данного обзора считаем необходимым сделать акцент на весьма редком послеоперационном осложнении в виде эпилепсии у ряда пациентов. Оно объясняется нарушением гомеостаза электролитов и формированием отсроченной гипонатриемии, которая протекает бессимптомно достаточно долго. Были зарегистрированы

случаи, когда уже к выписке у больного возникали необъяснимый приступ эпилепсии (у ряда пациентов даже эпилептический статус), неукротимая рвота и лихорадка, которые позже объяснились критической гипонатриемией. Поэтому всем пациентам, получающим хирургическое лечение ГНО, а особенно АКТП-продуцирующих, необходимо обеспечивать биохимическое исследование крови на электролиты во избежание гипонатриемии [21, 29]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о значительно большей эффективности трансфеноидального микрохирургического лечения нейроэндокринных опухолей гипофиза с более низким количеством побочных эффектов и риском рецидивирования по сравнению со стандартной медикаментозной терапией.

Подводя итог по проанализированным данным отечественной и мировой научной литературы, можно сделать выводы о значительной актуальности проблемы симптоматической эпилепсии при гиперпролактинемии в общем и пролактиноме в частности. Несмотря на относительно низкую частоту встречаемости данного симптома в клинической картине, ситуацию может осложнять тот факт, что он может быть единственным значимым проявлением, что подтверждают описанные в научной литературе клинические случаи. Поэтому каждый квалифицированный специалист в области неврологии, нейрохирургии, нейроэндокринологии и нейрореаниматологии должен учитывать данное обстоятельство и знать наиболее эффективные методики его купирования.

Список литературы / References

1. Carty D. M., Harte, R., Drummond, R. S., Ward, R., Magid, K., Collier, D., ... Korbonits, M. (2020). AIP variant causing familial prolactinoma. *Pituitary*. DOI: 10.1007/s11102-020-01085-5.
2. Araujo-Castro M., Berrocal V. R., Pascual-Corralles E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens)*. 2020 Jun; 19 (2): 145–155. DOI: 10.1007/s42000-019-00168-8. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31933100.
3. Wildemberg L. E., Fialho C., Gadelha M. R. Prolactinomas. *Presse Med*. 2021 Dec; 50 (4): 104080. DOI: 10.1016/j.lpm.2021.104080. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34687915.
4. Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017 Sep; 28 (3): 228–243. DOI: 10.1007/s12022-017-9498-z. PMID: 28766057.
5. Beck-Peccoz P., Persani L., Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. 2019 Jan 11. In: Feingold K. R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W. W., Dhatariya K., Dungan K., Hershman J. M., Hofland J., Kalra S., Kalsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C. S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E. A., McLachlan R., Morley J. E., New M., Purnell J., Sahay R., Singer F., Sperling M. A., Stratakis C. A., Trencle D. L., Wilson D. P., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905212.
6. Molitch M. E. (2017). *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas*. JAMA, 317 (5), 516. DOI: 10.1001/jama.2016.19699.
7. Ogando-Rivas E., Alalade A. F., Boatey J., & Schwartz T. H. (2017). Double pituitary adenomas are most commonly associated with GH- and ACTH-secreting tumors: systematic review of the literature. *Pituitary*, 20 (6), 702–708. DOI: 10.1007/s11102-017-0826-6.
8. Zielinski G., Sajjad E. A., Maksymowicz M., Pekul M., & Koziarski A. (2019). Double pituitary adenomas in a large surgical series. *Pituitary*. DOI: 10.1007/s11102-019-00996-2.
9. Naumova L., Milevska-Vovchuk L., Burak A., Krytskyy T., Pankiv I. Neurological manifestations of prolactinoma (case report). *Georgian Med News*. 2021 May; (314): 116–120. PMID: 34248039.
10. Sliwinski A., Jalil F., De La Portilla L., Baldwin M., Lorenzo J., Bulsara K. R., Mirza F. S. Giant Prolactinoma Presenting with Facial Nerve Palsy and Hemiparesis. *J Endocr Soc*. 2021 Apr 14; 5 (9): bvab069. DOI: 10.1210/endo.bvab069. PMID: 34268462; PMCID: PMC8276890.
11. Malik A. A., Aziz F., Beshyah S. A., Aldahmani K. M. Aetiologies of Hyperprolactinaemia: A retrospective analysis from a tertiary healthcare centre. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2019 May; 19 (2): e129–e134. DOI: 10.18295/squmj.2019.19.02.008. Epub 2019 Sep 8. PMID: 31538011; PMCID: PMC6736269.
12. Donofrio C. A., Losa M., Gemma M., Giudice L., Barzaghi L. R., Mortini P. Safety of transphenoidal microsurgical approach in patients with an ACTH-secreting pituitary adenoma. *Endocrine*. 2017 Nov; 58 (2): 303–311. DOI: 10.1007/s12020-016-1214-0. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28005257.
13. Chamba N. G., Amour A. A., Sadiq A. M., Yamuya T. R., Assey E. V., Sadiq A. M., Howlett W. P. Status epilepticus and diabetes ketoacidosis: uncommon clinical presentations of acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Apr 1; 2021: 20–0156. DOI: 10.1530/EDM-20-0156. Epub ahead of print. PMID: 33960324; PMCID: PMC8185527.
14. Shijo K., Yoshimura S., Mori F., Yamamuro S., Sumi K., Oshima H., Yoshino A. Pituitary Apoplexy Accompanying Temporal Lobe Seizure as a Complication. *World Neurosurg*. 2020 Jun; 138: 153–157. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.02.148. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147553.
15. Aini R., Sachlin I. S., Chee L. C., Abdullah B. A. Unilateral Nasal Mass with Generalized Seizures: Potential Diagnostic Pitfalls in Giant Pituitary Adenoma. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2019 Dec 17; 10: 2152656719896580. DOI: 10.1177/2152656719896580. PMID: 31897352; PMCID: PMC6920587.
16. Hong C. S., Gorepati R., Kundishora A. J., Elsamadicy A. A., Peter P. R., Damsah E. C., Manes R. P., Omay S. B. Case Report: Suprasellar Pituitary Adenoma Presenting with Temporal Lobe Seizures. *Front Surg*. 2020 Dec 1; 7: 598138. DOI: 10.3389/fsurg.2020.598138. PMID: 33335912; PMCID: PMC7736041.
17. Koguchi M., Nakahara Y., Ebashi R., Ogata A., Shimokawa S., Masuoka J., Abe T. Status epilepticus induced by treatment with dopamine agonist therapy for giant prolactinoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2019 Jan 20; 13 (1): 18. DOI: 10.1186/s13256-018-1939-x. PMID: 30660191; PMCID: PMC6339691.
18. Chen D. Y., Chen C. C., Crawford J. R., Wang S. G. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol*. 2018 Aug; 139 (1): 13–21. DOI: 10.1007/s11060-018-2862-0. Epub 2018 May 24. PMID: 29797181.
19. Vecht C., Royer-Perron L., Houillier C., Huberfeld G. Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumors: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management. *Curr Pharm Des*. 2017; 23 (42): 6464–6487. DOI: 10.2174/1381612823666171027130003. PMID: 29076421.
20. Goldstein E. D., Feyissa A. M. Brain tumor related epilepsy. *Neural Neurochir Pol*. 2018 Aug; 52 (4): 436–447. DOI: 10.1016/j.pjnns.2018.06.001. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30122210.
21. Donofrio C. A., Losa M., Gemma M., Giudice L., Barzaghi L. R., Mortini P. Safety of transphenoidal microsurgical approach in patients with an ACTH-secreting pituitary adenoma. *Endocrine*. 2017 Nov; 58 (2): 303–311. DOI: 10.1007/s12020-016-1214-0. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28005257.
22. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019; 109 (1): 51–56. DOI: 10.1159/000495184. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30404098.
23. Castinetti F., Albarel F., Amodru V., Cuny T., Dufour H., Graillon T., ... Brue T. (2021). The risks of medical treatment of prolactinoma. *Annales d'Endocrinologie*, 82 (1), 15–19. DOI: 10.1016/j.ando.2020.12.008.
24. Salle L., Deluche E., Géraud F., Salle H. A prolactinoma resistant to cabergoline: The important role of surgery. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Nov; 177 (9): 1202–1205. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.01.016. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34167808.
25. Prabhu S., Prabhu S. Pituitary Prolactinoma with Amyloid Deposits: Surgery or Dopamine Agonists? Review of Previous Reports and New Recommendations for Management. *Asian J Neurosurg*. 2019; 14 (3): 754–758. DOI: 10.4103/ajns.ajns_127_19.
26. Zamanipour Najafabadi A. H., Zandbergen I. M., de Vries F., Broersen L. H. A., van den Akker-van Marle M. E., Pereira A. M., Peul W. C., Dekkers O. M., van Furth W. R., Biermasz N. R. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1; 105 (3): e32–41. DOI: 10.1210/clinem/dgzi144. PMID: 31665485; PMCID: PMC7112976.
27. Mailler D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019; 109 (1): 42–50. DOI: 10.1159/000495775. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30481756.
28. Braun L. T., Rubinstein G., Zopp S., Vogel F., Schmid-Tannwald C., Escudero M. P., Honninger J., Ladurner R., Reincke M. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*. 2020 Nov; 70 (2): 218–231. DOI: 10.1007/s12020-020-02432-z. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32743767; PMCID: PMC7396205.
29. Rajaratnam S., Jeyaseelan L., Rajshekhar V. Delayed Hyponatremia Following Surgery for Pituitary Adenomas: An Under-recognized Complication. *Neuro India*. 2020 Mar-Apr; 68 (2): 340–345. DOI: 10.4103/0028-3886.280637. PMID: 32189698.
30. Maguire J. Fast-Spiking Interneurons Exposed in Tumor-Associated Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2019 Mar-Apr; 19 (2): 119–121. DOI: 10.1177/1535759719835351. PMID: 30955416; PMCID: PMC6610422.
31. Tewari B. P., Chaunsali L., Campbell S. L., Patel D. C., Goode A. E., Sontheimer H. Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nat Commun*. 2018 Nov 9; 9 (1): 4724. DOI: 10.1038/s41467-018-07113-0. PMID: 30413686; PMCID: PMC6226462.
32. Vilaseca-Jolanch A., Abreira L., Quintana M., Sueiras M., Thonon V., Toleda M., Salas-Puig J., Fonseca E., Cordero E., Martínez-Ricarte F., Santamarina E. Tumor-associated status epilepticus: A prospective cohort in a tertiary hospital. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct; 111: 107291. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107291. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702656.
33. Slegers R. J., Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun*. 2020 Mar 9; 8 (1): 27. DOI: 10.1186/s40478-020-00904-x. PMID: 32151273; PMCID: PMC7063704.
34. Tatum W. O. 4th, Quinones-Hinojosa A. Onco-Epilepsy: More Than Tumor and Seizures. *Mayo Clin Proc*. 2018 Sep; 93 (9): 1181–1184. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.06.019. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30104043.
35. Krajewski S., Wójcik M., Harat M., Furtak J. Influence of Epilepsy on the Quality of Life of Patients with Brain Tumors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 12; 18 (12): 6390. DOI: 10.3390/ijerph18126390. PMID: 34204841; PMCID: PMC8296208.

36. Abhinav K., Tyler M., Dale O.T., Mohyeldin A., Fernandez-Miranda J.C., Katznelson L. Managing complications of endoscopic transsphenoidal surgery in pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020 Sep; 15 (5): 311–319. DOI: 10.1080/17446651.2020.1800452. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32744080.
37. Alzhrani G., Sivakumar W., Park M. S., Taussky P., Couldwell W.T. Delayed Complications After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2018 Jan; 109: 233–241. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.192. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28989047.
38. Yan J.L., Chang C.N., Chen P.Y. Endoscopic transsphenoidal surgery for resection of pituitary macroadenoma: A retrospective study. *PLoS One.* 2021 Aug 6; 16 (8): e0255599. DOI: 10.1371/journal.pone.0255599. PMID: 34358251; PMCID: PMC8345891.
39. Hondronikos N., Alomari A., Schrader M., Knappe U.J. Rhinological Consequences of Microsurgical Endonasal-Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021 Mar; 129 (3): 157–162. DOI: 10.1055/a-1155–6269. Epub 2020 May 7. PMID: 32380562.
40. Glezer A., Bronstein M.D. Hyperprolactinemia. 2022 Jan 5. In: Feingold K.R., Anawall B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hershtman J.M., Hoffman J., Kalra S., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferriere B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Sahay R., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 25905218.
41. Maldaner N., Serra C., Tschopp O., Schmid C., Bozinov O., Regli L. Modernes Management von Hypophysenadenomen – gegenwärtiger Stand in Diagnostik, Therapie und Nachsorge [Modern Management of Pituitary Adenomas – Current State of Diagnosis, Treatment and Follow-Up]. *Praxis (Bern 1994).* 2018 Jul; 107 (15): 825–835. German. DOI: 10.1024/1661–8157/a003035. PMID: 30043702.
42. Tang H., Cheng Y., Huang J., Li J., Zhang B., Wu Z.B. Case Report: Temozolomide Treatment of Refractory Prolactinoma Resistant to Dopamine Agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 12; 12: 616339. DOI: 10.3389/fendo.2021.616339. PMID: 33776913; PMCID: PMC7996095.
43. Ghadirian H., Shirani M., Ghazi-Mirsaeed S., Mohebi S., Alimohamadi M. Pituitary Apoplexy during Treatment of Prolactinoma with Cabergoline. *Asian J Neurosurg.* 2018 Jan-Mar; 13 (1): 93–95. DOI: 10.4103/1793–5482.181130. PMID: 29492132; PMCID: PMC5820907.
44. Valea A., Sandru F., Petca A., Dumitrascu M.C., Carsote M., Petca R.C., Ghemigian A. Aggressive prolactinoma (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Jan; 23 (1): 74. DOI: 10.3892/etm.2021.10997. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34934445; PMCID: PMC8652381.
45. Asa S.L., Mete O., Perry A., Osamura R.Y. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2022 Mar; 33 (1): 6–26. DOI: 10.1007/s12022-022-09703-7. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35291028.
46. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Сиднева Ю.Г., Исмаилов Д.Б., Чернов И.В., Яценко Д.А., Дзеранова Л.К. Развитие назальной ликвореи у молодой женщины с гигантской пролактиномой через 6,5 лет терапии каберголином. *Эндокринная хирургия.* 2017. № 4. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., Кутин М.А., Сиднева Ю.Г., Исмаилов Д.Б., Чернов И.В., Яценко Д.А., Дзеранова Л.К. Development of nasal liquororrhea in a young woman with giant prolactinoma after 6.5 years of cabergoline therapy. *Endocrine Surgery.* 2017. No. 4.
47. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Варанова Г.Р., Волкова Н.И., Григорьев А.Ю., Гринева Е.Н., Марова Е.И., Мкртумян А.М., Трунин Ю.Ю., Чербило В.Ю. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Пробл. эндокр.* 2015. № 2. Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Vagapova G.R., Volkova N.I., Grigor'ev A. Yu., Grineva E.N., Marova E.I., Mkrtyunyan A.M., Trunin Yu. Yu., Cherebillo V. Yu. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2015; 61 (2): 55–77.
48. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Иловойская И.А., Далантаева Н.С., Бармина И.И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы. *Вестн. репр.* 2009. № 2. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romanova T.I., Rozhinskaya L. Ya., Dzeranova L. K., Illovskaya I. A., Dalantaeva N. S., Barmina I. I. Hyperprolactinemia. Modern approaches and old problems. *Bull. of Repr.* 2009. No. 2.
49. Предтеченская А.В., Некрасова М.Ф. Роль гиперпролактинемии и гиперандрогении в патогенезе эпилепсии у женщин. *Вестник НГУ. Серия: Биология, медицинская медицина.* 2009. Т. 7. Вып. 2. С. 83–88. Predtechenskaya A. V., Nekrasova M. F. The role of hyperandrogenia and hyperprolactinemia in the pathogenesis development of woman's epilepsies. *Bulletin of NGU.* 2009. Vol. 7. No. 2. P. 83–88.
50. Носов А.В. Эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление объемных образований хиазмально-селлярной области (питуитарных аденом) с использованием нейронавигации. А.В. Носов, Ю.Д. Авдонина, С.Б. Рогожкин [и др.]. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.* 2017. Т. 9. № 3. С. 187. Nosov A. V. Endoscopic transnasal transphenoidal removal of mass formations of the chiasmatal-sellar region (pituitary adenomas) using neuronavigation. *Russian neurosurgical journal n.a. professor A. L. Polenov.* 2017. Vol. 9. – No. S. P. 187.
51. Олюшин В.Е., А.Ю. Улитин. Некоторые особенности хирургического лечения гигантских инвазивных аденом гипофиза. В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин, Д.Е. Машко [и др.]. *Неврологический вестник.* 2007. Т. 39. № 2. С. 23–27. Olushin V. E., Ulitin A. Yu., Matsko D. E., Fadeeva T. N., Tashanbekov M. M. Some peculiarities of surgical treatment of giant invasive hypophysal adenomas. *Neurological herald.* 2007. Vol. 39. Vol. 2. P. 23–27.
52. Чербило В.Ю. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Чербило Владислав Юрьевич. Санкт-Петербург, 2007. 50 с. Cherebillo V. Yu. Transsphenoidal endoscopic surgery in the complex treatment of pituitary adenomas: abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Saint-Petersburg, 2007. 50 p.
53. Дзеранова Л.К. Успешное лечение пролактиномы каберголином: нейроэндокринные и метаболические аспекты. Л.К. Дзеранова, Е.Н. Гиниятуллина, А.Д. Добрачева, Е.А. Пигарова. *Ожирение и метаболизм.* 2007. Т. 4. № 1. С. 35–36. Dzeranova L. K., Giniyatullina E. N., Dobracheva A. D., Pigarova E. A. Successful treatment of prolactinoma with cabergoline: neuroendocrine and metabolic aspects. *Obesity and metabolism.* 2007. Vol. 4. No. 1. P. 35–36.

Статья поступила / Received 24.07.22
Получена после рецензирования / Revised 01.09.22
Принята к публикации / Accepted 15.09.22

Сведения об авторах

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., зав. учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО¹, ассистент кафедры неврологии².
ORCID: 0000-0003-0190-3335

Чудиевич Сергей Николаевич, студент IV курса². ORCID: 0000-0003-4057-5303
Махортова Светлана Александровна, студент IV курса². ORCID: 0000-0001-7812-2655

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н. проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой нейрохирургии¹, проф. кафедры нейрохирургии². ORCID: 0000-0002-8343-4917

Расулов Заур Махачевич, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0003-3263-6049

Бубнова Полина Дмитриевна, студент V курса². ORCID: 0000-0001-6560-951X

Соколов Иван Александрович, врач-нейрохирург, аспирант 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0002-4081-9809

Булаева Мария Александровна, врач-нейрохирург, аспирант 1-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0001-8456-5751

Лавровский Павел Владимирович, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 4¹.
ORCID: 0000-0002-1451-0648

Вершинин Александр Эдуардович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0003-4122-8426

Лихачев Максим Анатольевич, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹. ORCID: 0000-0002-4225-9884

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Василенко Анна Владимировна, E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Для цитирования: Василенко А.В., Чудиевич С.Н., Улитин А.Ю., Махортова С.А., Расулов З.М., Бубнова П.Д., Соколов И.А., Булаева М.А., Лавровский П.В., Вершинин А.Э., Лихачев М.А. Эпилепсия, ассоциированная с гипофизарными нейроэндокринными опухолями: современное состояние проблемы и междисциплинарный подход. *Медицинский алфавит.* 2022; (21): 43–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-43-50>.

About authors

Vasilenko Anna V., PhD Med, head of teaching unit, associate professor at Dept of Neurosurgery¹, assistant at Dept of Neurology². E-mail: vasilenko_anna@list.ru. ORCID: 0000-0003-0190-3335

Chudievich Sergey N., 4th year student². ORCID: 0000-0003-4057-5303
Makhortova Svetlana A., 4th year student². ORCID: 0000-0001-7812-2655

Ulitin Alexey Yu., DM Sci (habili.), honored doctor of the Russian Federation, head of Dept of Neurosurgery¹, professor at Dept of Neurosurgery². ORCID: 0000-0002-8343-4917

Rasulov Zaur M., 2nd year resident at Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0003-3263-6049

Bubnova Polina D., 5th year student². ORCID: 0000-0001-6560-951X

Sokolov Ivan A., neurosurgeon, 2nd year postgraduate student of Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0002-4081-9809

Bulaeva Maria A., neurosurgeon, 1st year postgraduate student of Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0001-8456-5751

Lavrovsky Pavel V., neurosurgeon of superior expert category, Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0002-1451-0648

Vershinin Alexander E., 2nd year resident at Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000-0003-4122-8426

Likhachev Maxim A., 2nd year resident at Dept of Neurosurgery¹. ORCID: 0000000242259884

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Vasilenko Anna V., E-mail: vasilenko_anna@list.ru

For citation: Vasilenko A.V., Chudievich S.N., Ulitin A. Yu., Makhortova S.A., Rasulov Z.M., Bubnova P.D., Sokolov I.A., Bulaeva M.A., Lavrovskiy P.V., Vershinin A.E., Likhachev M.A. Epilepsy associated with pituitary neuroendocrine tumors: Current status of problem and interdisciplinary approach. *Medical alphabet.* 2022; (21): 43–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-21-43-50>.

