

УДК 616.432.001.5

КОНЦЕПЦИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ С ПОЗИЦИЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Лукьянёнков П.И.

ФГБНУ «НИИ КАРДИОЛОГИИ», Томск, e-mail: paul@cardio.tsu.ru

У больных АГ гиперпролактинемия может выступать в качестве этиологического компонента нарушения обмена и гипертензии. Наш материал диагностических исследований МРТ гипофиза у больных АГ составляет более 3500 больных, в том числе 1200 больных с гиперпролактинемией (М-84, Ж-1116). У 30% больных с гиперпролактинемией была АГ – 2 ст. С позиций МРТ все больные были разбиты на группы: 1 группа – аденопатии гипофиза (n = 869, уровень пролактина 25–75 нг\мл), когда размер гипоинтенсивных включений в гипофизе не превышал 1–3 мм; 2 группа – размер микроаденомы составлял от 4 до 6 мм (n = 202, пролактин – 75–125 нг\мл); 3-я группа – аденомы гипофиза (n = 59 – пролактин более 125 нг\мл), размер которых был более 6 мм, но менее 10 мм; 4-я группа (n = 70, пролактин (4000–28000 мЕд\л) – макроаденомы гипофиза, при этом 5 пациентов были макропролактиномами, размер которых составлял 11 мм и более. Длительность наблюдения составила от одного года до 20 лет. Лечение микроаденом, аденом и макроаденом при гиперпролактинемиях проводилось достинексом, бромокриптином. Отмечен регресс размеров аденом, восстановление репродуктивной функции у женщин, определена кратность применения МРТ на этапах контроля гиперпролактинемии, уточнены показания к контрастированию больных с микроаденомами и аденомами гипофиза.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, аденомы, гиперпролактинемия, диагностика, классификация, проспективное наблюдение, лечение

THE CONCEPT OF DYNAMIC MONITORING OF PATIENTS WITH GIPERPRILAKTINEMIA FROM THE POSITIONS OF THE MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Lukyanenok P.I.

*Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute for Cardiology»,
Tomsk, e-mail: paul@cardio.tsu.ru*

Hypertension patients hyperprolactinemia can act as the etiological factor of metabolic disorders and hypertension. Our material pituitary MRI diagnostic studies of hypertension patients is more than 3500 patients, including 1200 patients with hyperprolactinemia (M-84, f-1116). In 30% of patients with hyperprolactinemia was AG-2 st. From MRI, all patients were divided into groups: Group 1-adenopathy pituitary gland (n = 869, prolactin level 25–75 ng/ml) when the size of hypointensive inclusions in the pituitary gland does not exceed 1–3 mm; 2 group- micro adenomas size ranged from 4 to 6 mm (n = 202, prolactin – 75–125 ng/ml); Group 3-pituitary adenomas (n = 59 – prolactin over 125ng/ml), which was exceeding 6 mm but less than 10 mm.; Group 4 (n = 70, prolactin (4000–28000 mEd/l)-pituitary macro adenomas, with 5 patients were macroprolactinemia, which was 11 mm and more. The duration of follow-up ranged from 1 to 20 years. Treatment of microadenomas, adenomas and macroadenomas, when hyperprolactinemia was with dostinex and bromocriptin. Marked regression of adenomas, restore reproductive function in women, the frequency of use of MRI during control hyperprolactinemia, clarified the indications for contrast using patients with pituitary adenomas and micro adenomas.

Keywords: magnetic resonance imaging (MRI) of the pituitary gland, adenomas, hyperprolactinemia, diagnosis, classification, prospective surveillance, treatment

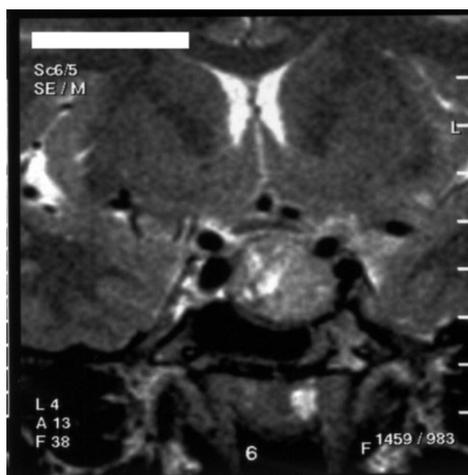
Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время является основным методом диагностики аденом гипофиза, что является чрезвычайно важным в обследовании лиц с гиперпролактинемиями, синдромами персистирующей аменореилактории [2, 3, 4, 6, 10].

Цель настоящего исследования – изучить динамику изменений пролактином гипофиза методом МРТ на этапах терапевтического лечения ингибиторами пролактина, а также отработать оптимальные подходы и протоколы в проведении МРТ, её кратность в зависимости от размеров выявляемых образований.

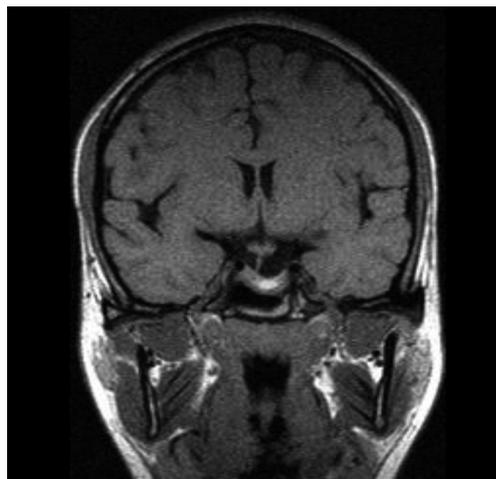
Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens Magnetom Open

с индукцией магнитного поля 0,2 Тл и Toshiba-Titan – 1,5 Тл. Использовались стандартные T1-T2 взвешенные изображения в трёх взаимно-перпендикулярных сечениях, с толщиной срезов (Slices Thickness) = 3 мм; при наличии включений в гипофизе от 4 и более мм проводилось контрастирование омнисканом или магневистом в стандартных дозах. Как у здоровых, так и у больных с аденомами определялись размеры и объем гипофиза и аденом по методу Di-Chiero-Nelson [3, 7, 9], собственному протоколу [5, 8], описанному нами ранее. Наш материал диагностических исследований МРТ гипофиза у больных с гиперпролактинемиями составляет более 1500 больных (М-84, Ж-1116), которые проспективно наблюдались на протяжении от 1 года до 20 лет. У 30% больных с гиперпролактинемией была АГ – 2 ст., примерно столько же больных (32%) было с избыточной массой тела. Группу сравнения составили лица, обследованные ранее на МР-томографе по другим основаниям (n = 1500).



а) 1999 г., ПРЛ – 10000 мМЕ/л



б) 2001 г., ПРЛ – 294 мМЕ/л

Рис. 1. (а–б) а – аксиальное, б – фронтальное сечения больной Я., 38 лет, выполненное с интервалом в 3 года: а – 1999 г, б – 2001 г. Исходно пролактин – 10000 мМЕ/л, через три года – 294 мМЕ/л. Терапия бромокриптин 5 мг в неделю, беллоид 1 т x 2 р.д. двухнедельными курсами, йодомарин 100 мг ежедневно. Исходно размеры 21×20×19 мм; через три года – 20×10×14 мм

Результаты исследований и их обсуждение

С позиций МРТ, пациенты с гиперпролактинемией были разделены на четыре группы: 1 группа – аденопатии гипофиза (n = 869, уровень пролактина 25–75 нг/мл), когда размер гипоинтенсивных включений в гипофизе не превышал 1–3 мм. При этом под аденопатиями понимается диапазон морфофункциональных изменений в гипофизе, который при определенных условиях, самостоятельно, или под влиянием лечения может при динамическом наблюдении, вернуться к норме. При этом в норме, непосредственно у ножки гипофиза в центральной части могут определяться гипоинтенсивные на T1 включения до 2–3 мм, которые, по Аleshину Б.В., представляют межтрабекулярные гранулы скопления коллоида [1]. Вторая группа – микроаденомы гипофиза – размеры включения составляли от 4 до 6 мм (n = 202, пролактин 75–125 нг/мл); микроаденома лучше видна при контрастировании. Третья группа – аденомы гипофиза (n = 59, пролактин больше 125 нг/мл), размер которых был более 6 мм, но менее 10 мм. Данный тип аденом особых затруднений в диагностике не вызывал, поскольку такой размер аденом позволял визуализировать их на МРТ томограммах во всех трех взаимно перпендикулярных сечениях, причем без применения контраста. Четвертая группа (n = 70), пролактин,

превышал нормальные значения в 6–10 раз и более (4000–28000 мЕд/л, превышая нормальные у 11 пациентов в 1400 раз) – макроаденомы гипофиза, размер которых составлял 11 до 56 мм в кранио-каудальном направлении.

Несмотря на латероселлярный рост и большое количество наблюдений макроаденом сдавление сифона внутренних сонных артерий встречается редко. В нашем исследовании из 70 макроаденом гипофиза сдавление сифона ВСА мы отмечали лишь в 4 случаях (3%). Лечение гигантских аденом гипофиза и макроаденом, вызывающих компрессию хиазмы и осложнившихся кровоизлияниями, обычно хирургическое. Однако в случае с пролактином успешным бывает и терапия агонистами дофамина. Из всего объема наблюдений таких случаев у нас было 5 (макроаденомы были размером более 20 мм). Случаи успешного лечения достинексом в дозах от 0,25 мг 1 раз в неделю, до 5 мг×2 раза в неделю приводятся ниже (рис. 1, а, б).

Регресс аденомы (пролактиномы) в размерах был более выразительным при терапии достинексом, чем бромокриптин, при этом менее выраженными были побочные явления, связанные с приемом препаратов. Особенно это касалось первых дней приема, когда на прием первой дозы бромокриптина развивалась гипотензия, в двух случаях у молодых паци-

ентов – наблюдались обмороки, потребовавшие отдельного титрования дозы и постепенного ее увеличения, либо отмены и перевода на достинекс или парлодель. В то же время несколько лучший эффект бромокриптина отмечался у больных с соматопрولاктиномами. Ниже приводится пример регресса аденомы гипофиза при использовании бромокриптина у больной Г., 26 лет.

Наряду с положительными эффектами на проведение терапии достинексом, существуют и случаи, когда на лечении было увеличение аденомы гипофиза. Обычно это наблюдалось из-за отсутствия должного контроля уровня пролактина, недостаточной дозой агонистов дофамина, либо в связи со смешанным типом строения аденомы гипофиза, – иногда (25%) пренебрежением пациента к лечению.

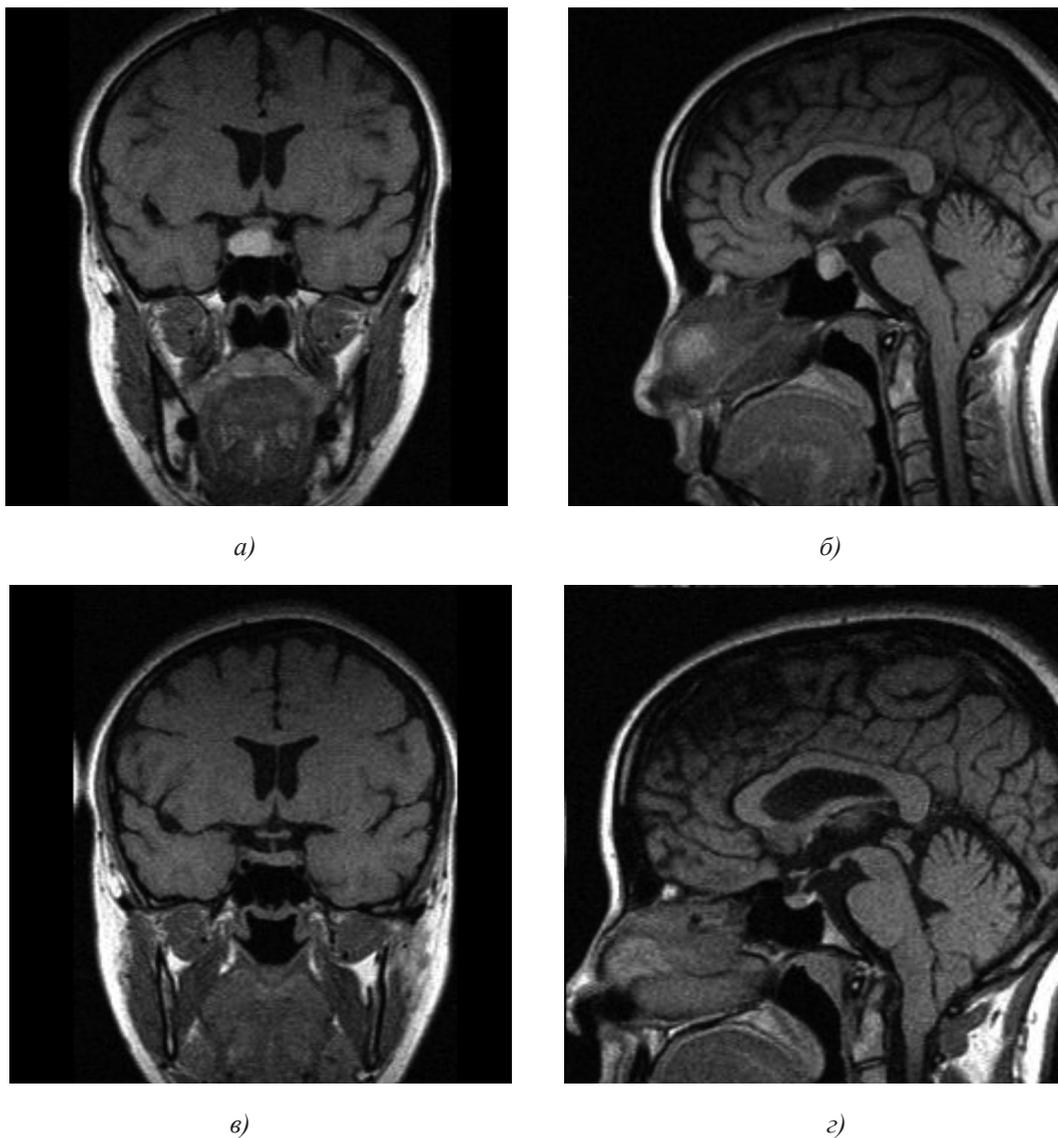
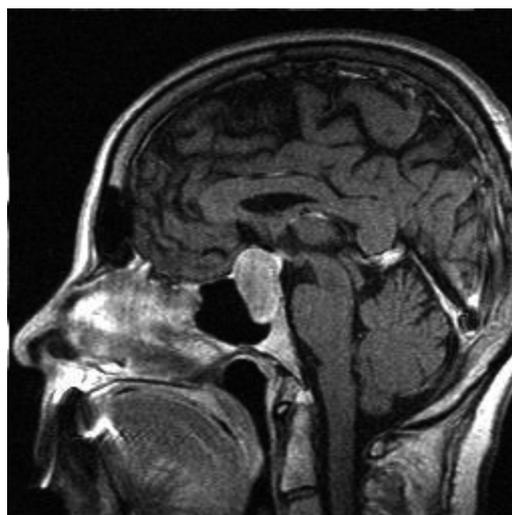


Рис. 2. (а–г) Исходные томограммы больной Г., 26 лет с аденомой (пролактиномой) гипофиза в сочетании с синдромом Киари –II до лечения (2007 г.); а – фронтальное, б – сагиттальное сечения. Размеры пролактиномы 17×12×11 мм. Назначенная терапия бромокриптином (2,5 мг в неделю), магнерот (1 т 3 р.д., глицин форте 0,1×3 р\сут.). (в–г), та же больная в 2010 г – остаточные явления – микроаденома до 4×3 мм в левом крыле гипофиза, смещение ножки гипофиза влево до 2 мм, синдром Киари II сохраняется. Практически произошел полный регресс аденомы, восстановился цикл, прекратилась лакторея. Несколько увеличилась шишковидная железа с формированием небольшой кисты 7×4 мм. Полностью освободился хиазмальный перекрест, отмечает улучшение зрения. Однако в левом крыле гипофиза сохраняются признаки микроаденомы, в связи с чем наблюдение продолжается



а) 2002 г



б) 2015 г

Рис. 3. (а–б). Больная Б., 45 лет, (рис. а, 2002 г) микроаденома передней доли гипофиза до 5 мм. Рисунок (б) – та же больная, 2015 г., сагиттальное сечение с контрастированием парамагнетиком. Отмечен рост аденомы в краниокаудальном, больше в инфраселлярном направлении по задней стенке основной пазухи и экстраселлярно, со сдавлением хиазмального перекреста. Размеры аденомы уже составили краниокаудально – 27 мм, билатерально – 22 мм, переднезадний – 17 мм. Аденома активно накапливает контраст

Ниже приводится случай пренебрежительного отношения пациента к выявленным нарушениям со стороны гипофиза, т.е., несмотря на рекомендации, данные врачом эндокринологом, и указания необходимости контроля гипофиза на магнитно-резонансном томографе, больная, проживающая в отдаленном регионе, появилась на обследовании из-за нарастающих головных болей и падения зрения спустя 13 лет (рис. 3, а, б).

Выводы

Концепция динамического наблюдения за пациентами с гиперпролактинемией, подтверждает тот факт, что при пролактиномах ведение пациентов консервативным способом вполне оправдано. Регресс клинической симптоматики особенно выражен при микроаденомах гипофиза, связанных с дисфункцией щитовидной железы, приёмом контрацептивных средств, а также при микропролактиномах (размер гипоинтенсивных включений в передней доле 4–6 мм), аденомах, размеры которых не превышали 10 мм. Следует также помнить, что регресс морфологических изменений в гипофизе при аденоме отстает от данных эндокринных анализов, т.е., имея нормальные показатели, достигнутые на ингибиторах пролактина в анализах, нельзя утверждать, что вы получили сразу изменение в размерах аденомы. Значимый

регресс аденомы наступает через 8–12 мес. Именно, исходя из этих соображений, мы вывели оптимальные сроки наблюдения за пациентом с точки зрения МРТ и разделили патологические изменения в передней доле гипофиза на аденопатии (мелкие гипоинтенсивные на T1 включения до 1–2 мм в передней доле гипофиза числом от 1 до 4-х, не склонные к слиянию), микроаденомы – размеры 4–6 мм и аденомы (6–10 мм), и макроаденомы – размеры аденом были более 10 мм. В большинстве эти случаи требуют консервативной тактики лечения у эндокринолога, но подход с точки зрения МРТ-наблюдения должен быть разный. Так, при изменениях гипофиза, обусловленных аденопатиями, достаточно МРТ-гипофиза 1 раз в 2 года; при аденомах, размер которых составляет 4–6 мм – 1 раз в 1,5 года; при пролактиномах размером 6–10мм – 1 раз в год. Следует отметить, что в процессе динамического наблюдения за больными с аденомами гипофиза при гиперпролактинемиях следует добиваться перевода аденомы в аденопатию, а при уменьшении размеров включений до 2–3 мм обязательно должен осуществляться в дальнейшем гормональный контроль раз в 3–6 мес. При этом нет необходимости, как понимают некоторые эндокринологи, в проведении магнитно-резонансной томографии на этапах лечения

бромокриптином или достинексом каждые полгода. Оптимальным можно считать, когда контроль над ситуацией у больного ведется в содружестве врача-эндокринолога и специалиста МРТ.

Список литературы

1. Алешин Б.В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. – М.: Медицина. – 1971. – 440 с.
2. Беличенко О.И., Воронцов А.В. Основы магнитно-резонансной томографии и применение МРТ в клинической практике // *Терапевт.* – 2010. – № 7 – С. 49–56.
3. Белов С.А., Ахадов Т.А., Кравцов А.К. Магнитно-резонансная томография гипофиза у детей в норме, при гипофизарном нанизме и других патологических состояниях // *Материалы научно-практической конференции «Современные возможности магнитно-резонансной томографии».* – Москва, 12–13 ноября. – 1998. – С. 29–33.
4. Дедов И.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике аденом гипофиза. / И.И. Дедов, С.К. Терновой, А.В. Воронцов и др. / Учебное пособие. – М., 2003. – 56 с.
5. Лукьяненко П.И., Дубровин А.В., Гудкова Т.К., Бородин О.Ю. Определение объема гипофиза по данным сагитальных срезов при низкопольной магнитно-резонансной томографии // *Мед. Виз.* – 2007. – № 3. – С. 29–36.
6. Эндокринология: руководство для врачей в 2 т. Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. / Под редак. С.Б. Шустова. – СПб. – СпецЛит. 2011. – Т. 1. – С. 67.
7. Di Chiro G., Nelson K.B. The volume of the sella turcica. // *Am J. Radiol.* – 1962. – Vol. 87. – P. 989–1008.
8. Lukyanyonok P.I., Doubrovin A.V., Kollogrivova I.V. Determination of hypophysis volume by sagittal slices date obtained by low field magnetic resonance tomography // *International Jour. of applied and fundamental research.* – 2011. – № 1. – P. 11–17.
9. Lundin P. & Pedersen F. Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. *Journal of Computer-Assisted Tomography.* – 1992. – № 16. – P. 518–528.
10. Sage M.R., Blumbergs P.C. Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation // *Australasian Radiology.* – 2000. – Vol. 44. – P. 341–348.

References

1. Aleshin B.V. Gistofiziologija gipotalamo-gipofizarnoj sistemy. M.: Medicina. 1971. 440 p.
2. Belichenko O.I., Voroncov A.V. Osnovy magnitno-rezonansnoj tomografii i primenenie MRT v klinicheskoy praktike // *Terapevt.* 2010. no. 7. pp. 49–56.
3. Belov S.A., Ahadov T.A., Kravcov A.K. Magnitno-rezonansnaja tomografija gipofiza u detej v norme, pri gipofizarnom nanzime i drugih patologicheskikh sostojanijah // *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Sovremennye vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj tomografii».* Moskva, 12–13 nojabrja. 1998. pp. 29–33.
4. Dedov I.I. Klinicheskoe primenenie magnitno-rezonansnoj tomografii v diagnostike adenom gipofiza. / I.I. Dedov, S.K. Ternovoj, A.V. Voroncov i dr. / Uchebnoe posobie. M., 2003. 56 p.
5. Luk'janjonok P.I., Dubrovin A.V., Gudkova T.K., Borodin O.Ju. Opredelenie obema gipofiza po dannym sagittal'nyh sechenij pri nizkopol'noj magnitno-rezonansnoj tomografii // *Med. Viz.* 2007. no. 3. pp. 29–36.
6. Jendokrinologija: rukovodstvo dlja vrachej v 2 t. Zabolevanija gipofiza, shhitovidnoj zhelezy i nadpochechnikov. / Pod redak. S.B. Shustova. SPb. SpecLit. 2011. T. 1. p. 67.
7. Di Chiro G., Nelson K.B. The volume of the sella turcica. // *Am J. Radiol.* 1962. Vol. 87. pp. 989–1008.
8. Lukyanyonok P.I., Doubrovin A.V., Kollogrivova I.V. Determination of hypophysis volume by sagittal slices date obtained by low field magnetic resonance tomography // *International Jour. of applied and fundamental research.* 2011. no. 1. pp. 11–17.
9. Lundin P. & Pedersen F. Volume of pituitary macroadenomas: assessment by MRI. *Journal of Computer-Assisted Tomography.* 1992. no. 16. pp. 518–528.
10. Sage M.R., Blumbergs P.C. Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation // *Australasian Radiology.* 2000. Vol. 44. pp. 341–348.