

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

КОНОВАЛОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

«КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОЛАКТИНОМ С
ВКЛЮЧЕНИЕМ МРТ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ, С ОПТИМИЗАЦИЕЙ
СУЩЕСТВУЮЩЕГО АЛГОРИТМА»

14.01.02-эндокринология

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор О.А Павленко

Томск 2019

Введение

Актуальность проблемы

Пролактинома гипофиза относится к числу частых нейроэндокринных расстройств, о котором надо иметь четкое представление не только эндокринологу, гинекологу, урологу, андрологу, но и врачу общей практики, поскольку рецепторы пролактина находятся во многих органах и тканях, и гиперпролактинемия может иметь множество «масок», начиная от незначительного ожирения и заканчивая бесплодием и остеопорозом. Развитие современных методов лабораторной и инструментальной диагностики пролактином гипофиза, а также появление современных пролонгированных агонистов дофамина (т.к. каберголин), в корне изменили не только подходы к лечению, но и прогноз течения заболевания, однако распространенность макропролактином, особенно у мужчин, остается крайне высокой, что свидетельствует о поздней диагностике заболевания[9,6]. У многих пациентов с пролактиномами гипофиза, несмотря на лечение агонистами дофамина, развиваются осложнения, обусловленные гипогонадизмом, такие как ожирение, метаболический синдром, остеопороз, нарушения половой функции, бесплодие, что свидетельствует о неадекватной терапии. К ведению беременности у женщин с пролактиномами до сих пор нет единого подхода, поэтому вопросов в отношении проблемы гиперпролактинемии не меньше, чем ответов[26]. Что касается магнитно-резонансной томографии, то появление новых методических подходов в получении изображения, внедрение в клиническую практику различных типов томографов требуют определенной стандартизации в проведении обследования, а также описания норм изображения в зависимости от использования типов протоколов. В этом отношении имеется определенный пробел знаний: не отработаны нормы для различных последовательностей получения изображения, которые бы позволяли определять плоскость сечения МРТ. Кроме того, не описана кратность контроля МРТ на этапах терапии у больных с пролактиномами гипофиза.

Необходима оптимизация существующего протокола ведения больных с пролактиномами гипофиза, с внедрением алгоритма динамического наблюдения на этапах диагностики и терапевтического лечения данной группы пациентов.

Цели исследования:

Оценить клинико-диагностические критерии пролактином с изучением структуры и функции гипофиза с помощью МРТ на этапах терапии, с оптимизацией существующего алгоритма.

Задачи исследования:

1. Изучить обменно-эндокринные расстройства у больных с пролактиномами.
2. Оценить состояние и динамику репродуктивного здоровья у пациентов с пролактиномами на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов (каберголином).
3. Провести ретроспективный анализ микро и макропролактином гипофиза с оценкой частоты встречаемости, гендерных и возрастных особенностей по данным МРТ на базе отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ Кардиологии с 2011 по 2016г.
4. Осуществить оптимизацию существующего алгоритма и этапов терапии с учетом выявления клинических, гормонально-метаболических особенностей пролактином.

Научная новизна:

- 1.** Проведена оценка частоты встречаемости гендерных и возрастных особенностей у больных с микро и макропролактиномами по данным МРТ на базе отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ Кардиологии с 2011 по 2016г.
- 2.** Разработан оптимальный МРТ- протокол и способ получения изображения для оценки состояния гипофиза, и определены нормативные значения для изучаемых структур с контрастированием и без него в зависимости от размеров пролактином гипофиза, определена кратность проведения МРТ на этапах терапевтического лечения.
- 3.** Проведена оптимизация существующего алгоритма этапов диагностики и терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Новый диагностический МРТ – протокол применим для оптимизации лучевой диагностики пролактином, с целью оценки состояния гипофиза на этапах терапевтического лечения, определена кратность проведения МРТ в течение проводимого медикаментозного лечения, а также сроки прекращения приема лекарственного препарата, на фоне регресса аденомы гипофиза (с целью предотвращения рецидивов заболевания). Полученные в результате проведенного настоящего исследования данные значительно расширяют представления о возможности прогнозирования исхода заболевания, а также кратности проведения диагностического наблюдения и длительности медикаментозной терапии.

По данным ретроспективного анализа определена частота встречаемости пролактином за последние 5 лет, отмечены особенности состояния и размеров аденом, а также распространенность процесса на близлежащие структуры.

Результаты настоящей исследовательской работы могут быть использованы как в учебно-методическом процессе, так и в практической медицине к руководству ведения пациентов с пролактиномой гипофиза.

Методология и методы исследования

Работа основана на использовании общенаучной методологии, включающей формально-логические и специфические методы. Исследование было выполнено в дизайне рандомизированного клинического исследования с использованием анамнестических, клинико-эпидемиологических, лабораторных, диагностических и статистических методов. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики. Прогностическая значимость признаков в отношении обменно-эндокринных нарушений у пациентов с пролактиномами гипофиза оценена с использованием обобщенного критерия Гехана-Вилкоксона.

Кривые репродуктивных нарушений строились по методу Каплана-Майера. Расчет проводился по истечению 24 месяцев после окончания лечения с учетом выбывших из-под наблюдения. Частота встречаемости и гендерные различия исчисляли с момента начала исследования. Результаты в таблицах представлены в виде частот или процентов.

Степень достоверности результатов

Высокая степень достоверности данных, полученных в результате выполнения настоящей работы, обеспечена достаточным объемом групп участников исследования, использованием современных методов, а также применением для обработки материала статистических компьютерных программ.

Легитимность исследования подтверждена решением Этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол №4985 от 26.10.2016г) и соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации.

Основные положения выносимые на защиту:

- 1.** У лиц с ожирением необходимо обязательное определение уровня пролактина в сыворотке крови с целью исключения диагноза пролактинома гипофиза. Данная первичная диагностика позволяет своевременно выявить опухоль гипофиза, определиться с тактикой лечения и избежать осложнений заболевания.
- 2.** МРТ – протокол применяемый для оптимизации лучевой диагностики пролактином, позволяет детально оценить состояние гипофиза на этапах терапевтического лечения, а также определить сроки прекращения приема лекарственного препарата, на фоне регресса аденомы гипофиза (с целью предотвращения рецидивов заболевания).
- 3.** По данным ретроспективного анализа выявлено, что среди 350 пациентов, 309 составили женщины (88,3%), 41 мужчин (11,7%) соответственно. Средний возраст у женщин составил 26,2 лет, у мужчин 31,3 года соответственно. Случаев микропролактиномы зафиксировано- 323 (92,3%), среди них женщины-286 случаев (88,5%), мужчины 37 случаев (11,5%). Случаев макропролактиномы выявлено 27 (7,7%), среди них женщины- 23 случая (85,2%), мужчины 4 случая (14,8%). Следует отметить, что все во всех зафиксированных случаях отмечается нарушение репродуктивной функции, а как следствие бесплодие.

Внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии ТНИМЦ.

Публикации

По теме диссертационной работы было опубликовано 3 научных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Личный вклад автора: отбор пациентов для участия в программе, формирование групп исследования. Проведение всех этапов исследования, оценка их результатов, подготовка научных докладов и публикаций. Оформление диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 18 рисунками, содержит 13 таблиц. Список литературы содержит 128 источников, из них 29 отечественных и 99 иностранных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вагапова Г. Р. Основные клинические проявления и принципы диагностики синдрома гиперпролактинемии // Практическая медицина. – 2010. - № 41. – С. 110-144.
2. Вагапова Г. Р. Современные принципы лечения пролактином // Практическая медицина. – 2010. - №43. – С.100-105.
3. Далантаева Н.С., Бармина И. И., Дедов И. И., Мельниченко Г. А. и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. - №2. – С.2-8.
4. Иловайская Ирэна Адольфовна Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. - №3(85). – С.127-134.
5. Лукьянёнок П. И. Концепция динамического наблюдения за пациентами гиперпролактинемией с позиций магнитно-резонансной томографии и эндокринологии // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. –№ 2-2. –С.177-178.
6. Лукьянёнок П. И. Магнитно-резонансная томография при аденомах гипофиза, ассоциированных с гиперпролактинемиями. Проспективное наблюдение // Методическое пособие. – 2015. –С. 88-102.
7. Лукьянёнок П. И. Магнитно-резонансная томография: контроль консервативного лечения при аденома гипофиза, ассоциированных с гиперпролактинемией // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 7-1. – С.97-104.
8. Микитюк М. Р., Хижняк О. О., Сулима Т. Н., Сравнительная оценка некоторых показателей углеводного обмена у больных с гормонально-активными аденомами гипофиза // Сахарный диабет. – 2014. - №1. – С.70-74.

9. Насыбуллина Ф.А., Вагапова Г.Р., Пашаев Б. Ю., Бочкарев Д.В. Возрастные и гендерные особенности клинического течения пролактин-секретирующих аденом гипофиза // Практическая медицина. – 2012. - №9(65). – С.120-123.
10. Andrea Glezer, Marcello D. Bronstein Prolactinomas // Endocrinol Metab Clin North Am.- 2015. – V 44(1).- p.71-78/
11. Andrea Glezer, Marcello D. Bronstein Prolactinoma // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia. –Mar.2014.- p.31
12. Anna Capozzi, Giovanni Scambia, Alfredo Pontecorvi Hiperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach // J. Gynecological Endocrinology. – 2015. –V(7). –p.506-510.
13. Anna Vong, Jean Anderson Eloy, William T. Coulwell, James K. Lui Update on prolactinomas. Part1: Clinical manifestations and diagnostic challenger // Journal of Clinical neuroscience. – 2015. –V(10). –p.1562-1567.
14. Anna Vong, Jean Anderson Eloy, William T. Coulwell, James K. Lui Update on prolactinomas. Part2: Treatment and management strategies // Journal of Clinical neuroscience. – 2015. –V(10). –p.1568-1574.
15. Astafeva L.I., Kadashev V.A., Kutin M.A., Kalinin P.L. Complications of treatment of prolactinoma by dopamine agonists // Journal Questions Neurokhin N.N. Burdenko. – 2011. – V 75(2). – p.41-50.
16. Behan LA, O’Sullivan EP, Glynn N, Woods C, Crowley RK, Tun TK, Smith D, Thompson CJ, Agha A. Serum prolactin concentration at presentation of non-functioning pituitary macroadenomas // J Endocrinol Invest. – 201. –V(36). –p.508–514.
17. Etienne Delgrange, Gerald Raverot, Marie Bex, Pia Burman, Benedicte Decoudier, France Devuyst, Ulla Feldt-Rasmussen, Marianne Andersen and

Dominique Maiter Giant prolactinomas in women // Eur J Endocrinol. -2014. –V 170. –p.31-38.

18. Etual Espinoza, Ernesto Sosa, Victoria Mendoza, Claudia Ramires, Virgilio Melgar, Moises Mercardo Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas // J. Endocrine. -2016. –V(3). –p.652-659.

19. Hong JW, Lee MK, Kim SH, Lee EJ. Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma // J Endocrine. – 2010. –V(37). – p.140–147.

20. Iian Shimon, Ernesto Sosa, Victoria Mendoza, Amit Tirosh, Vera Popovic and more Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin- secreting pituitary adenomas // Article Pituitary. – 2016. –p.1-8.

21. J. Ramm-Pettersen, J. Berg- Johnsen, Hol PK, S. Roy, J. Bollerslev, T. Schreiner, E. Helseth. Intra-operative MRI facilitates tumour resection during transphenoidal surgery for pituitary adenomas // Acta Neurochin (Wien). – 2011. - V153(7). –p.1367-1373.

22. Jintao Hu, Xin Zheng, Weihua Zhang, Hui Yang Current drug withdrawal strategy in prolactinoma patients treated with cabergoline: a systematic review and meta-analysis // J. Pituitary. – 2015. – V(18). – p.745-751.

23. Lucio Vilar, Maria Fleseriu, Marcello D. Bronstein Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia // Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia. – 2014.- V 58(1). –p.9-22.

24. M. Kars, O.M. Dekkers, A.M. Pereria, J.A. Romijn Update in prolactinomas // The Netheriands Journal of Medicine. – 2010. – V 68(3). – p.104-112.

25. Mark E. Molitch Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma // Eur J Endocrinol. – 2015. –V(172). – p.205-213.

26. Mark E. Molitch Prolactinoma Management // Endotext. -2015.
27. Mark E. Molitch Management of medically refractory prolactinoma // Journal of Neuro-Oncology. – 2014. – V 117(3). –p.421-428.
28. Nazir A. Pala, Bashir A. Laway, Raiz A. Misgar, Rayees A. Dar Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline // J. Diabetology and Metabolic Syndrome. -2015.
29. Onder Onguru, Bulent Duz, Hakan Simsek, Engin Gonul Pituitary macroadenomas (3cm), in young adulthood: Pathologic and proliferative characteristics // Journal Neurologia i Neurochirurgia. -2015. –V(4). –p.212-216.
30. P. Iglesias, J.J. Diez Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update //QJM: An International Journal of Medicine. – 2013. – V 106(6). – p.495-504.
31. Pekic S, Stojanovich M, Popovich V Contemporary issues in the evaluation and management of pituitary adenomas // Journal on Endocrine System Disease. – 2015. –V(307).
32. S.Alsubaie, MH. Almalki Cabergoline treatment in invasive giant prolactinoma // Clin Med Insights Case Rep. – 2014. – V(7). –p.49-51.
33. Sema Ciftci Dogansen, Ozlem Soyluc Selcukbiricik, Seher Tanriculu, Sema Yarman Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? // Article Pituitary. – 2016. -V 19(3). –p.303-310.
34. Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrwey R. Hoffman Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации международного эндокринологического общества // Ожирение и метаболизм. -2011. -№2. -79-91.
35. Takeno A., Yamamoto M., Okazaki K., Yamauchi T., Toshitsugu S. Successful improvement of metabolic disorders, including osteopenia, by a

dopamine agonist in male patient with macroprolactinoma // The American Journal of Case Reports. – 2016. –V(17). –p.160-164.

36. Timothy R. Smith, Maher Hulou, Kevin T. Huang and more Current indications for the surgical treatment of prolactinomas // Journal of Clinical neuroscience. – 2015. –V(11). –p.1785-1791.

37. Tirosh A. Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas // A Journal on Endocrine System Disease. -2015.

38. Vasilev V, Daly AF, Vroonen L, Zacharieva S, Beckers A. Resistant prolactinomas // J Endocrinol Invest. – 2011. –V(34). –p.312–316.

39. Yona Greenman, Odelia Cooper, Iris Yaish, Iian Shimon, Zvi Ram Treatment of clinically non-functioning pituitary adenomas with dopamine agonists // Eur J Endocrinol. – 2016.

40. Yuan W. Managing the patient with transsphenoidal pituitary tumor resection // J Neurosci Nurs. -2013. –V(45). –p.101–107.

