

Использование компьютерной томографии для диагностики интракраниальных новообразований и оценка эффективности их консервативного лечения

Е.Л. Кемельман (kemelman@yandex.ru), Е.М. Волкова, В.А. Санникова (viktory-tory@mail.ru), Ю.Д. Дюжева, А.В. Клименкова (sashulechek656@mail.ru), Ю.Л. Навнычко (juce2005@mail.ru).

Клиника ветеринарной медицины «Айболит» (МО, Красногорск).

В научной статье описана прижизненная диагностика с помощью КТ интракраниальных НО у 9 крыс, приведены клинические данные о переносимости йогексола в различных дозах, эффективности предложенного протокола лечения.

Ключевые слова: аденома, гипофиз, интракраниальная локализация, новообразование, крыса, компьютерная томография

Сокращения: АГ — аденома гипофиза, КТ — компьютерная томография, КВ — контрастное вещество, НО — новообразование/я, ОМЖ — опухоль молочной железы

Введение

Декоративных крыс, наиболее часто используемых как экспериментальных животных [5], все чаще заводят в качестве домашних питомцев. Этому способствует их высокий интеллект и легкость социальной адаптации. Как и прочие домашние животные, крысы нуждаются в достоверной диагностике и обоснованных схемах лечения.

Интракраниальные НО, в частности АГ, представляют собой актуальную проблему, так как часто вызывают неврологический дефицит и являются пролактин продуцирующими, что, как правило, провоцирует формирование ОМЖ за счет избыточной продукции пролактина [8]. Chandra M., et al 1992 [2] указывает, что у самцов линии Спрег-Доули (англ. Sprague Dawley) АГ встречается в 27,4 % случаев, у самок — в 48,6 %. По данным Kaspareit-Rittinghausen J., et al 1990 [3], инцидентность данного типа опухоли еще выше, и самцы к ней более предрасположены: 53 % против 45 % самок с АГ. Таким образом, АГ является наиболее распространенной опухолью у самцов крыс, и второй по инцидентности после ОМЖ у самок.

Несмотря на то, что аденома — преобладающий тип НО гипофиза у крыс, Chandra M., et al 1992 [2] ука-

зывает в своем исследовании, что аденокарциномы гипофиза также встречаются, хотя и значительно реже: у 0,45 % самцов и 0,75 % самок. Данные по инцидентности новообразований головного мозга приведены в таблице 1.

На сегодняшний день прижизненная диагностика интракраниальных НО у крыс не описана ни в мировой, ни в отечественной литературе. При этом, есть данные, касающиеся использования КТ для диагностики опухолей гипофиза у МДЖ [1, 4, 6, 7].

Цель исследования

Оценить возможности КТ для прижизненной диагностики интракраниальных НО у крыс, определить оптимальные параметры сканирования и оптимальные дозы йогексола для внутривенного контрастирования, оценить эффективность предложенной схемы консервативного лечения.

Материалы и методы

Для исследования были отобраны 9 крыс, самки, возраст 12...18 месяцев; из них у восьми крыс в анамнезе — ОМЖ, у одной — недифференцированное НО в области нижней челюсти. У трех крыс наблюдался выраженный вестибулярный синдром, пять пациентов поступили в клинику с жалобой от владельцев на общее угнетение (вялость, апатия, отказ от корма), снижение мышечного тонуса и нарушение моторики грудных конечностей; одна крыса была исследована с помощью КТ по поводу НО в области нижней челюсти и не имела ни неврологической симптоматики, ни симптоматики вялости и апатии.

Дополнительно была создана контрольная группа (4 клинически здоровые крысы, самки, без историй болезни), чтобы иметь нормальную картину гипофиза при КТ-диагностике с КВ и без него.

Для исследования использовали компьютерный томограф «Picker PQ 6000», спиральное сканирование, толщина среза 1,5 мм, 120 kV, 150 mAs.

Всем крысам выполняли два КТ исследования поочередно: без КВ и с внутривенным контрастированием по вышеуказанному протоколу. В качестве контрастного агента был выбран йогексол (омнипак, omnipaque,

Тип НО	Самцы (n=1340)		Самки (n=1329)	
	n / %	n / %	n / %	n / %
Аденома гипофиза	367	27,40	646	48,60
Аденокарцинома гипофиза	7	0,45	10	0,75
Всего опухолей головного мозга	14	1,04	7	0,53
Астроцитомы доброкачественная	4	0,30	3	0,53
Астроцитомы злокачественная	5	0,37	1	0,23
Нейробластома	1	0,07	—	—
Эпендимомы	—	—	1	0,08
Менингиомы злокачественная	1	0,07	—	—
Зернисто-клеточная миеобластома	1	0,07	2	0,15
Папиллома хориоидального сплетения	1	0,07	—	—
Олигодендроглиомы	1	0,07	—	—

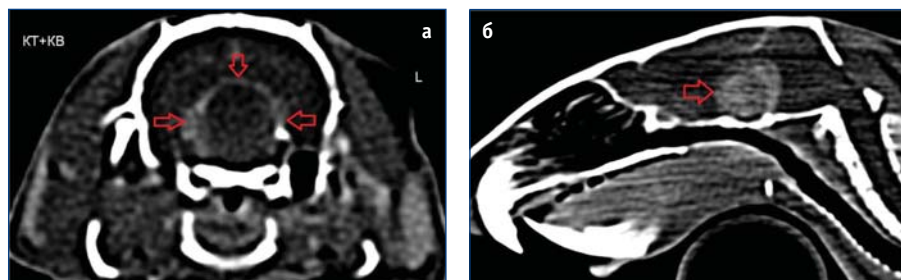


Рис. 1. Интракраниальное НО (предположительно, АГ). Внутривенное контрастирование: а — йогексол 700 мг/кг, аксиальная проекция; б — йогексол 1050 мг/кг, средняя сагиттальная проекция

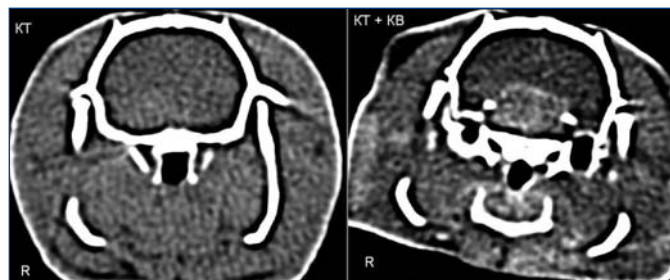


Рис. 2. Визуализация интракраниального НО (предположительно АГ) до контрастирования (КТ) и с внутривенным контрастированием йогексолом в дозе 700 мг/кг (КТ + КВ)

«Амершам Хелс», Корк, Ирландия). Йогексол в концентрации 350 мг/мл использовали в дозе 700 мг/кг у 2 крыс и 1050 мг/кг у 2 крыс.

Для анестезиологического пособия использовали изофлюран в монорежиме.

Основной проекцией исследования была аксиальная (серия поперечных «срезов», рис. 1 а), но в качестве дополнительной также использовали сагиттальную проекцию (рис. 1 б).

Протокол лечения был построен следующим образом. Крысам (n=8) с диагнозом интракраниальная неоплазия была назначена следующая схема лечения: маннит 1 г/кг 2 раза в сутки в течение 4 дней; каберголин 62,5...125 мкг на крысу, 2 раза в сутки, орально, пожизненно; пролигестон 30...40 мг на крысу, 1 раз в 7...14 дней в зависимости от клинической картины; преднизолон 1 мг/кг, 2 раза в сутки в течение 14 дней, далее 1 мг/кг, 1 раз в сутки, в течение 7 дней, далее 1 раз в 2 суток, в течение 7 дней, далее 1 раз в 3 суток в течение 7 дней. Одной крысе лечение не назначали за отсутствием необходимости.

Результаты

Все 13 крыс хорошо перенесли внутривенное введение йогексола, как в дозе 700 мг/кг, так и в дозе 1050 мг/кг. У первых двух крыс из контрольной группы наблюдали незначительный тремор сразу после введения КВ. Было установлено, что данная реакция — следствие комнатной температуры вводимого препарата. Остальным 11 крысам (2 из контрольной группы и 9 из группы исследования) вводили подогретый йогексол, и подобной реакции не отмечали. Изображения, полученные от крыс из контрольной группы, использовали как эталон.

Денситометрические показатели ткани головного мозга и НО приведены в таблицах 2 (контрольная группа) и 3 (группа исследования). В контрольной группе головной мозг как до, так и после введения КВ, визуализировался в форме однородной мягкотканой массы, выраженного накопления КВ не происходило. Аналогичным образом вела себя и ткань здорового гипофиза.

Крысы	Доза йогексола, мг/кг	До введения йогексола	После введения йогексола
1	700	58,1	69,8
2	700	57,2	70,3
3	1050	61,6	71,1
4	1050	60,4	72,3
После введения йогексола		59,3±1,01	70,8±0,55

Крысы	Доза йогексола, мг/кг	Паренхима головного мозга		Интракраниальное НО	
		до введения йогексола	после введения йогексола	до введения йогексола	после введения йогексола
1	700	57,3	67,5	70,1	129,2
2	700	68,7	72,4	90,4	129,8
3	1050	57,8	74,5	66,9	177,6
4	1050	69,3	72,0	78,5	115,9
5	1050	58,4	69,8	83,4	155,8
6	1050	58,1	73,7	75,3	146,5
7	700	66,3	77,6	101,3	139,7
8	700	67,6	96,8	81,3	274,5
9	1050	65,6	68,2	76,9	322,3
Средний показатель:		63,2±1,72	74,7±2,95	80,5±3,49	176,8±24,05

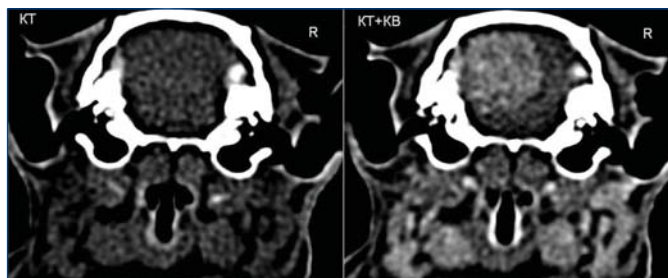


Рис. 3. Визуализация интракраниального НО до контрастирования (КТ) и с внутривенным контрастированием йогексолом в дозе 1050 мг/кг (КТ + КВ)

В группе исследования до введения КВ ни у одной из 9 крыс интракраниальное НО не визуализировалось. После введения КВ все НО визуализировались хорошо, отмечено значительное накопление КВ. Изображения до и после введения КВ приведены на рисунках 2 и 3. Авторы не выявили существенных преимуществ дозировки йогексола 1050 мг/кг перед дозировкой 700 мг/кг для визуализации интракраниальных неоплазий. Результаты денситометрии контрольной группы и группы исследования приведены в таблицах 4 и 5, соответственно.

8 из 9 крыс в группе исследования продемонстрировали выраженный положительный ответ на терапию. У трех крыс выраженную положительную динамику наблюдали на второй день лечения, у 5 крыс — на четвертый день, у одной крысы изначально не отмечены ни неврологический дефицит, ни ухудшение общего состояния, а обнаруженная опухоль была случайной находкой. Крысы с симптоматикой общего угнетения ак-



Рис. 4. Макропрепарат. Аденома гипофиза

тивнее общались с людьми и сородичами, принимали корм. Крысы с вестибулярным синдромом уже в первые сутки лечения имели менее выраженный наклон головы, начинали лучше ориентироваться в пространстве и становились более активными. На момент написания работы (16.02.2016) 7 крыс живы, в течение последних 5 месяцев рецидивы симптоматики наблюдали у двух крыс. Одна крыса погибла спустя 3 месяца, было выполнено патологическое исследование (рис. 4), гистологический диагноз — АГ. Вторая крыса, со слов владельца, погибла, материал для патологического исследования не был предоставлен.

Обсуждение

Интракраниальные опухоли у крыс часто встречаются, однако точная статистика пока отсутствует, так как подтверждение подобного диагноза невозможно без КТ. Последняя показала себя как точный и удобный метод диагностики интракраниальных НО у крыс. Одно из самых важных преимуществ КТ (наряду с высокой точностью) — очень высокая скорость исследования, составляющая не более 30 с, что зависит от технических характеристик томографа.

Визуальное подтверждение диагноза значительно повышает уверенность лечащего врача и лояльность владельца животного, способствует принятию решения в пользу лечения, а не эвтаназии.

Несмотря на то, что было получено лишь одно гистологическое подтверждение диагноза, авторы полагают, что 7 из 9 НО являлись АГ или аденокарциномами гипофиза. Данное предположение связано с типичной локализацией неоплазий, а также визуальной идентичностью аналогичных НО у собак и кошек с подтвержденными диагнозами АГ. Два других НО (см. рис. 3, рис. 5) имели не типичную для АГ локализацию и не были дифференцированы с помощью цитологического или гистологического исследований. НО, изображенное на рисунке 5, продемонстрировало очень выраженное накопление КВ, имело небольшие, относительно головного мозга, размеры, и выраженную локализацию под сводом черепа. Подобная визуальная картина может быть характерна для менингиомы, однако эта версия остается лишь предположением авторов.

Заключение

Предложенная авторами схема лечения привела к значительному улучшению качества жизни крыс с интракраниальными НО.

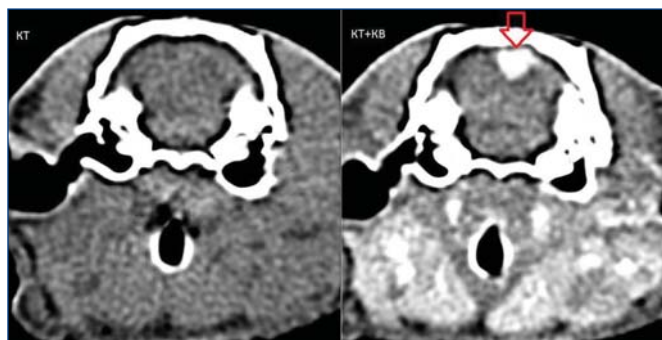


Рис. 5. Локализация НО непосредственно под сводом черепа

Недостатком метода можно назвать лишь высокие трудозатраты, связанные с необходимостью внутривенной катетеризации и дачей анестезиологического пособия, но, по мнению авторов, эти недостатки не являются существенными, особенно в виду отсутствия альтернатив.

Исследовав отечественные и зарубежные периодические издания, авторы не нашли никаких упоминаний о похожих исследованиях. На этом основании мы полагаем, что это первый опыт подобных исследований у крыс.

Библиография

1. Auriemma, E. Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001–2003) / E. Auriemma, P.Y. Barthez, R.H. van der Vlugt-Meijer, G. Voorhout, B.P. Meij // J Am Vet Med Assoc. — 2009. — No. 235. — P. 409–414.
2. Chandra, M. Spontaneous neoplasms in aged sprague-dawley rats / M. Chandra, M.G. Riley, D.E. Johnson // Arch Toxicol. — 1992. — No. 66. — P. 496–502.
3. Kaspereit-Rittinghausen, J. Mortality and tumor incidence of Han:SPRD rats / J. Kaspereit-Rittinghausen, F. Deerberg, K. Rapp, A. Wcislo // Z Versuchstierkd. — 1990. — No. 33. — P. 23–28.
4. Pollard, R.E. Cross-sectional imaging characteristics of pituitary adenomas, invasive adenomas and adenocarcinomas in dogs: 33 cases (1988–2006) / R.E. Pollard, C.M. Reilly, M.R. Uerling, F.D. Wood, E.C. Feldman // J Vet Intern Med. — 2010. — No. 24. — P. 160–165.
5. Stormshak, F. Stimulatory and inhibitory effects of estrogen on uterine DNA synthesis / F. Stormshak, R. Leake, N. Wertz, J. Gorski // Endocrinology. — 1976. — No. 99. — P. 1501–1511.
6. Van der Vlugt-Meijer, R.H., Voorhout G., Meij B. P. Imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Molecular and Cellular Endocrinology. — 2002. — No. 197. — P. 81–87
7. Van der Vlugt-Meijer, R.H. Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism / R.H. van der Vlugt-Meijer, B.P. Meij, T.S. van den Ingh, A. Rijnberk, G. Voorhout // J Vet Intern Med. — 2003. — No. 17. — P. 773–780.
8. Wendell, D.L. Quantitative trait loci for estrogen-dependent pituitary tumor growth in the rat / Wendell D.L., Gorski J. // Mammalian Genome. — 1997. — No. 8. — P. 823–829.

SUMMARY

E.L. Kemelman, E.M. Volkova, V.A. Sannikova, Y.D. Dyjeva, A.V. Klimenkova, Y.L. Navnichko.
Clinic of Veterinary Medicine «Aibolit» (MO, Krasnogorsk).

Use of CT for the Diagnosis of Intracranial Tumors and Assessment of the Effectiveness of Conservative Treatment. This research article describes the lifetime diagnosis of intracranial tumors in nine rats by computed tomography, presented clinical data on the tolerability of iohexol in different doses, as well as the effectiveness of the proposed treatment protocol.
Keywords: adenoma, pituitary, intracranial localization, tumor, rat, computed tomography