

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-07:616.831.45-073.756.8-073.8

А. В. Воронцов, А. В. Беляева, Е. В. Аверкиева, В. П. Владимирова

ОДНОМОМЕНТНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Отделение лучевой диагностики, отдел магнитно-резонансной томографии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Проведено одномоментное МРТ-исследование эпифиза мозга 146 пациентам с гиперпролактинемией и 141 человеку, не страдающему заболеваниями эндокринной или центральной нервной системы. Цель исследования — сравнить объем и структуру шишковидной железы у пациентов с гиперпролактинемией с аналогичными показателями у практически здоровых. Методы исследования — МРТ головного мозга. Выявлено достоверное увеличение объема эпифиза и повышение доли кист и кистозных изменений в структуре эпифиза у пациентов с идиопатической гиперпролактинемией по сравнению со здоровыми. Увеличение объема и изменение структуры эпифиза может быть патогенетически связано с идиопатической гиперпролактинемией. Для уточнения данного положения требуются проведение более широкомасштабного испытания и включение в программу исследования гормональных тестов, характеризующих функцию эпифиза и выявление связи между изменениями размеров и структуры эпифиза и уровнем секреции основных гормонов.

Ключевые слова: эпифиз, гиперпролактинемия, размер, киста, структура.

A cross-sectional study of the cerebral epiphysis, by using brain magnetic resonance imaging was studied in 146 patients with hyperprolactinemia and 141 persons without diseases of the endocrine or central nervous system. The purpose of the study was to compare the volume and structure of the pineal gland in hyperprolactinemic patients with the similar values in apparently healthy individuals. There was a significant increase in the volume of the epiphysis and a rise of the proportion of cysts and cystic changes in the structure of the epiphysis in patients with idiopathic hyperprolactinemia as compared with healthy individuals. The increased volume of the epiphysis and the change in its structure may be pathogenetically associated with idiopathic hyperprolactinemia. To clarify this assumption, it is necessary to perform a larger study and to include hormonal tests characterizing epiphyseal function into the study protocol and to reveal a relationship between the changes in the sizes and structure of the epiphysis and the level of secretion of major hormones.

Key words: epiphysis, hyperprolactinemia, size, cyst, structure.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эпифиза, функционирование и даже анатомические особенности этого органа в норме и при различной патологии остаются пока на уровне гипотез и неподтвержденных данных.

В литературе широко обсуждается связь эпифиза, особенно его основного гормона мелатонина, с различными эндокринными заболеваниями, возрастными изменениями, канцерогенезом, состоянием иммунной системы. Кроме основной функции ключевого координатора биологических ритмов, мелатонин обладает широким спектром физиологических эффектов и тем самым активно участвует в регуляции многих адаптационных и патологических процессов. Однако данных о взаимоотношениях неопуховидного изменения структуры шишковидной железы и ее функциональной полноценности, а также о возможности развития эндокринной патологии недостаточно. В большинстве работ предполагается отсутствие либо неизвестный характер связи изменения структуры эпифиза с эндокринной системой человека.

Наибольшее количество данных накоплено о влиянии эпифиза и его основного гормона мелатонина на гонадотропные гормоны и через них на гонады [9, 13, 17, 18], а также на концентрацию пролактина (ПРЛ) в крови. При этом известно как ингибирующее влияние мелатонина на концентрацию ПРЛ в сыворотке крови [3, 9, 10, 17], так и стимулирующее [1]. Считается, что мелатонин регулирует циркадный и сезонный ритмы ПРЛ [1, 10]. В

исследованиях на крысах показано, что влияние мелатонина на сезонные колебания уровня ПРЛ опосредуются Mel1-рецепторами, расположенными в бугорной части гипофиза [7], или стимулированием тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов, что и навязывает активности этих нейронов и секреции ПРЛ суточный ритм [3].

Все вышесказанное обусловило актуальность изучения причин и следствий изменения структуры эпифиза и определило область нашего интереса: морфологическая картина эпифиза в норме и при гиперпролактинемии.

Материалы и методы

Исследование проводили в отделении магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЭНЦ РАМН на томографе "Magnetom Impact" фирмы "Siemens" (Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тл, градиенты поля 20 мТл/м². Использовали T1-взвешенные spin echo-последовательности в сагиттальной и фронтальной плоскостях со следующими параметрами съемки: TR 300 мс, TE 12 мс, Flip Angle 70°, толщина среза 3 мм, DF 0,3 мм, матрица 256 · 256, FOV 230—250 мм, NoAcq 3; T2-взвешенные turbo spin echo-последовательности в аксиальной и сагиттальной плоскостях со следующими параметрами съемки: TR 6000 мс, TE 120 мс, Flip Angle 108°, толщина среза 4 мм в аксиальной проекции и 3 мм в сагиттальной, DF 0,4 мм, матрица 256 · 256, FOV 230—250 мм, NoAcq 3. Исследование осуществляли в положении пациента лежа

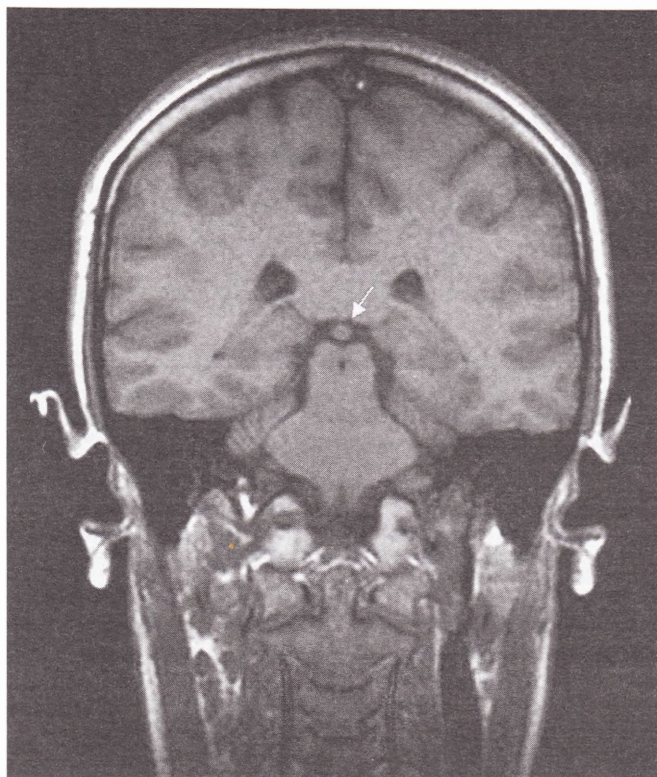


Рис. 1. T1-взвешенное изображение головного мозга во фронтальной плоскости.

В типичном месте визуализируется шишковидная железа, характеризующаяся однородным, изоинтенсивным белому веществу головного мозга сигналом (мягкотканная структура).

на спине, без предварительной подготовки, премедикации и использования контрастных веществ.

В исследовании участвовало 287 человек, обратившихся в отделение МРТ ЭНЦ РАМН с 1 января по 1 июня 2003 г. для проведения исследования головного мозга.

Критерии включения пациентов в исследование (альтернативно): 1) самостоятельное обращение в отделение МРТ с неспецифическими жалобами (головной болью, головокружением, болью в груди, общей слабостью) при отсутствии в анамнезе эндокринных, тяжелых соматических заболеваний и травм — эти пациенты были определены как практически здоровые и составили контрольную группу (141 человек); 2) наличие гиперпролактинемии, послужившей причиной проведения МРТ, независимо от степени и давности повышения уровня ПРЛ — экспериментальная группа (146 человек). В исследование были включены все пациенты, соответствующие критериям включения и обратившиеся в отделение МРТ ЭНЦ РАМН за указанный период.

В процессе работы для более детального изучения группу пациентов с гиперпролактинемией разделили на 3 подгруппы, включавшие в себя пациентов с пролактиномой, при выявлении методом МРТ аденомы гипофиза (78 человек), пациентов с идиопатической гиперпролактинемией (54 человека) и пациентов с гиперпролактинемией, возник-

шей в результате других причин (из-за малочисленности — 14 человек — и разнородности данные этой подгруппы не обрабатывали статистически).

Пациентов включали в подгруппу идиопатической гиперпролактинемии, если анамнестические данные свидетельствовали об отсутствии любого из состояний, способных стать причиной гиперпролактинемии: беременности, приема пероральных контрацептивов, других причин гиперэстрогении, повышенной нервной импульсации от области груди и сосков, хронической почечной недостаточности, гипотиреоза; систематического приема препаратов, нарушающих секрецию дофамина и его связывание с рецепторами, а также МРТ-признаков макро- и микроаденом гипофиза, разрыва ножки гипофиза, синдрома пустого турецкого седла, краниофарингиомы и других объемных образований области гипофиза.

Средний возраст пациентов контрольной группы составил $33,9 \pm 14,1$ года ($M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение), подгруппы гиперпролактинемии — $31,2 \pm 10,3$ года, подгруппы пролактиномы — $30,7 \pm 9,6$ года, подгруппы идиопатической гиперпролактинемии — $31,7 \pm 11,0$ года. Не выявлено достоверных различий между объемом и структурой эпифиза у мужчин и женщин при анализе каждой подгруппы и в объединенной группе, поэтому уравнивание групп по полу не проводили.

У всех пациентов оценивали максимальные размеры шишковидной железы; переднезадний, вертикальный и поперечный (ПЗ, В, Поп соответственно) при анализе срезов во фронтальной, сагитальной и аксиальной плоскостях и строение эпифиза.

Объем эпифиза рассчитывали по формуле

$$1/2 \cdot \text{ПЗ} \cdot \text{В} \cdot \text{Поп}.$$

Структуру эпифиза классифицировали как мягкотканную, если эпифиз характеризовался однородным, изоинтенсивным белому веществу головного мозга сигналом на T1- и T2-взвешенных изображениях, как кистозную — при неоднородном, гипоинтенсивном на T1- и гиперинтенсивном на T2-взвешенных изображениях сигнале или при наличии мелких кист диаметром менее 5 мм, как кисту — при наличии отчетливого, гипоинтенсивного на T1- и резко гиперинтенсивного на T2-взвешенных изображениях очага не менее 5 мм в одном из измерений. Наличие кальцификатов не учитывали ввиду недостаточной четкости визуализации компонентов небольшого размера методом МРТ.

Собранную информацию вносили в базу данных, созданную в программе Access 2000, и анализировали с помощью программы SPSS 11.5 и Statistica 6.0. Проводили расчет и сравнение объемов и структур эпифизов у практически здоровых лиц (контрольная группа) и пациентов из подгрупп гиперпролактинемии, пролактиномы и идиопатической гиперпролактинемии.

Для проведения сравнения объемов эпифиза использовали критерий Манна—Уитни, при сравнении структур эпифиза — критерий χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Описание размеров и структуры эпифиза у пациентов контрольной группы

В выделенной нами группе практически здоровых распределение эпифизов по объему не является нормальным. Медиана объема эпифиза составила 40 мм^3 , 25-й процентиль — 24 мм^3 , 75-й — 72 мм^3 . Данные линейных размеров эпифиза: длина 3–10 мм, ширина 3–8 мм, толщина 2–6 мм (приведен диапазон с 5-го по 95-й процентиль).

По нашим данным, структура эпифиза у 80,8% пациентов контрольной группы была мягкотканной, у 14,9% — кистозной, у 4,3% выявлена киста. На рис. 1–3 приведены магнитно-резонансные томограммы головного мозга, где четко визуализируются эпифиз с мягкотканной и кистозной структурой, а также киста эпифиза.

Данные литературы свидетельствуют, что кисты размером 5 мм и более встречаются в 1,3–2,6% случаев, преимущественно у женщин, с максимальной частотой в возрасте 21 года — 30 лет. Кисты размером менее 5 мм встречаются значительно чаще — до 22% [5, 6, 12, 14, 15]. Структура эпифиза в отличие от линейных размеров может претерпевать различные изменения в течение жизни. Возможны накопление кальцификатов, формирование и инволюция кист. Гистологически крупные кисты представляют собой однокамерную или многокамерную полость, окруженную стенкой, состоящей из глиозной ткани, ткани пинеальной железы и наружной фиброзной капсулы [4, 17]. Нередко выявляются признаки предшествующего кровоизлияния в кисту и дезорганизация паренхимы [4]. В большинстве случаев при кистах отсутствует выраженная симптоматика [2, 5, 12]; как правило, они не подвергаются резким изменениям в течение многих лет, а небольшие изменения в размерах кист не приводят к специфическим клиническим проявлениям [2]. В редких случаях чрезвычайно большие кисты (2 см и более) механически сдавливают окружающие ткани, что может вызвать неврологическую симптоматику.

Несмотря на то что факт наличия кист эпифиза, крупных и небольших, широко известен и описана частота их встречаемости в различных возрастных и половых группах, до сих пор неясна их функциональная значимость.

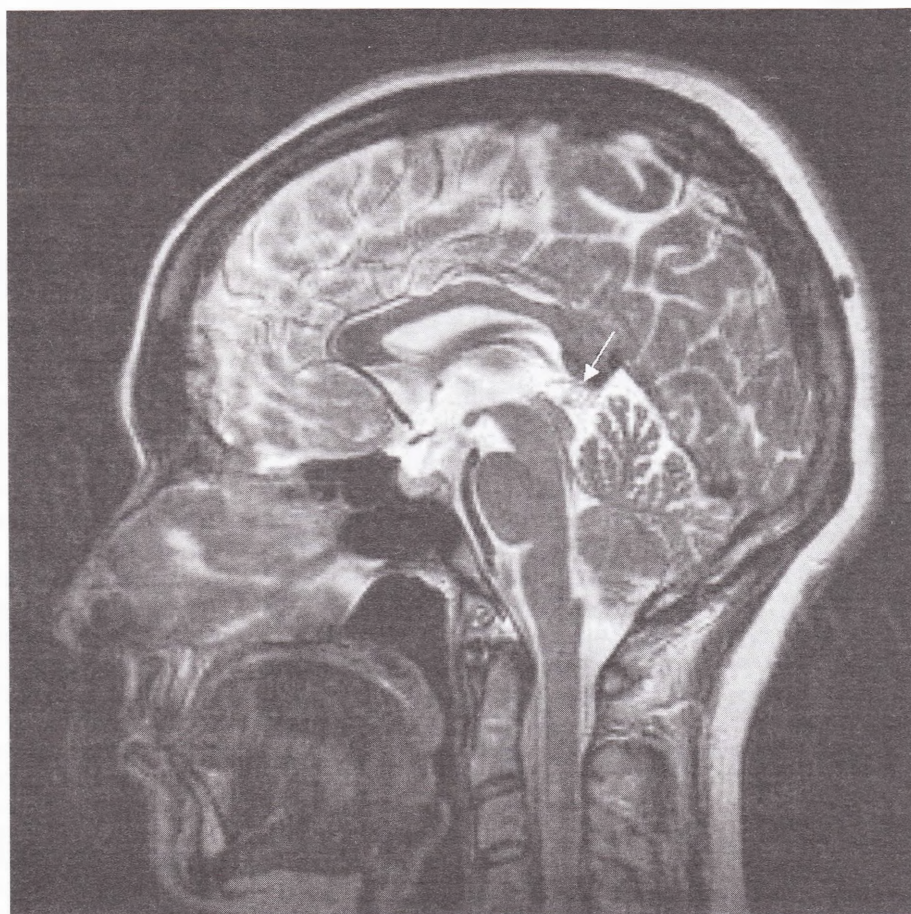


Рис. 2. T2-взвешенное изображение головного мозга в сагиттальной плоскости.

В типичном месте визуализируется шишковидная железа, характеризующаяся неоднородным сигналом с гиперинтенсивными включениями диаметром менее 5 мм (кистозная структура).

Сравнение морфометрических параметров эпифиза у практически здоровых лиц и пациентов с гиперпролактинемией

В подгруппе гиперпролактинемии медиана распределения объема эпифиза составила 54 мм^3 , 25-й процентиль — 30 мм^3 , 75-й — 84 мм^3 .

Объем эпифиза пациентов, входящих в подгруппу гиперпролактинемии, достоверно выше контроля (рис. 4; $p = 0,03$). При сравнении распространенности изменений структуры эпифизов в тех же группах (в подгруппе пациентов с гиперпролактинемией доля эпифизов с мягкотканной структурой составила 68,9%, с кистозной — 23,5%, доля кист — 7,6%) достоверного различия не выявлено ($\chi^2 = 4,653698$; $df = 2$; $p = 0,098$; χ^2 — значение критерия; df — число степеней свободы). Однако отмечено явное уменьшение доли эпифизов с мягкотканной структурой за счет увеличения доли кист и эпифизов с кистозной структурой.

При сравнении объема эпифиза пациентов контрольной группы с объемом эпифиза пациентов с пролактиномой различий не выявлено, однако медиана объема железы при пролактиноме выше, чем в контрольной группе, и составляет $53,3 \text{ мм}^3$; 25-й и 75-й процентиля — 30 и $83,5 \text{ мм}^3$ соответственно (см. рис. 4). При сравнении частоты встречаемости изменений структуры эпифизов в тех же группах

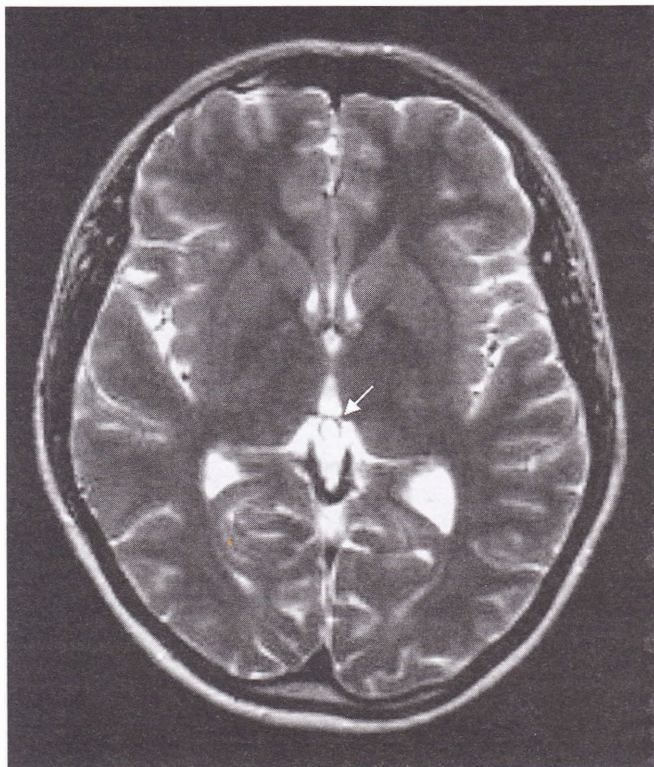


Рис. 3. T2-взвешенное изображение головного мозга в горизонтальной плоскости.

В типичном месте визуализируется шишковидная железа с наличием отчетливого резко гиперинтенсивного очага диаметром более 5 мм (киста эпифиза).

(доля эпифизов с мягкой тканной структурой составила 76,9%, с кистозной — 16,7%, доля кист — 6,4%) достоверного различия также не выявлено ($\chi^2 = 0,663503$; $df = 2$; $p = 0,72$) (рис. 5).

Объем эпифиза в подгруппе пациентов с идиопатической гиперпролактинемией достоверно выше, чем в контрольной группе ($U = 3006,5$; $Z_{\text{adjusted}} = -2,27$; $p = 0,023$). Медиана объема эпифиза составила 60 мм³, 25-й и 75-й процентиля — 36

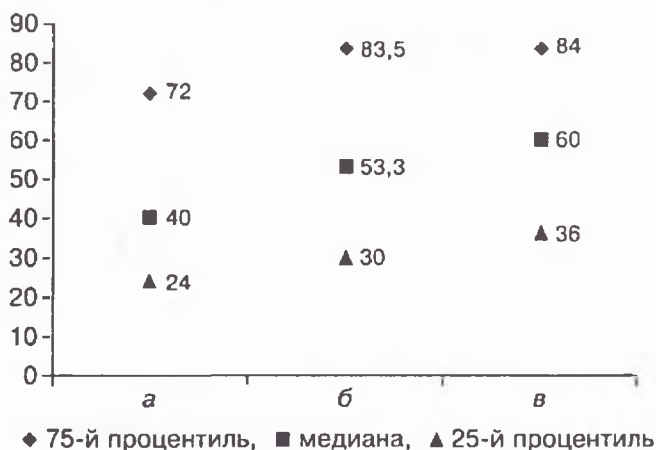


Рис. 4. Медиана, 25-й и 75-й процентиля объема эпифиза у практически здоровых лиц (контроль, а), при пролактиноме (б) и идиопатической гиперпролактинемии (в).

По оси ординат — объем эпифиза (в мм³). Объем эпифиза у больных идиопатической гиперпролактинемией достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. У пациентов с пролактиномой объем эпифиза статистически не отличается от контроля.

и 84 мм³ соответственно (см. рис. 4). При сравнении частот встречаемости изменений структуры эпифизов в тех же группах найдены различия ($\chi^2 = 19,76353$; $df = 2$; $p = 0,000051$). У пациентов с идиопатической гиперпролактинемией достоверно чаще выявляются эпифизы с кистозной структурой и кисты шишковидной железы и реже — эпифизы с мягкой тканной структурой. Таким образом, доля эпифизов с мягкой тканной структурой составила 57,4%, с кистозной структурой — 22,2%, доля эпифизов, содержащих кисту, — 20,4% (см. рис. 5).

Структура эпифиза у пациентов с пролактиномой не отличается от таковой у здоровых лиц. Таким образом, статистически выявленное увеличение объема эпифиза, а также доли кист и кистозных эпифизов у пациентов, страдающих гиперпролактинемией, обусловлено присутствием в этой группе пациентов с идиопатическим повышением уровня гормона.

Поскольку в нашем исследовании не обнаружено связи между наличием пролактиномы и объемом и структурой эпифиза, можно сделать вывод, что увеличение объема и кистозные изменения не вызваны повышением уровня ПРЛ, а наоборот, изменение структуры эпифиза оказывается одной из возможных причин повышения уровня ПРЛ либо эти явления связаны иным образом. Это косвенно согласуется с данными литературы об отсутствии влияния ПРЛ на секрецию мелатонина. Однако, чтобы полностью обосновать существование указанных причинно-следственных связей, по нашему мнению, требуется проведение дальнейших исследований в этой области.

К сожалению, в литературе нет внушающих доверие данных о том, что наличие кист, даже крупных, как-то сказывается на способности эпифиза к секреции мелатонина и других известных биологически активных веществ. Наоборот, во всех работах, посвященных изучению структуры эпифиза, высказывается предположение об отсутствии

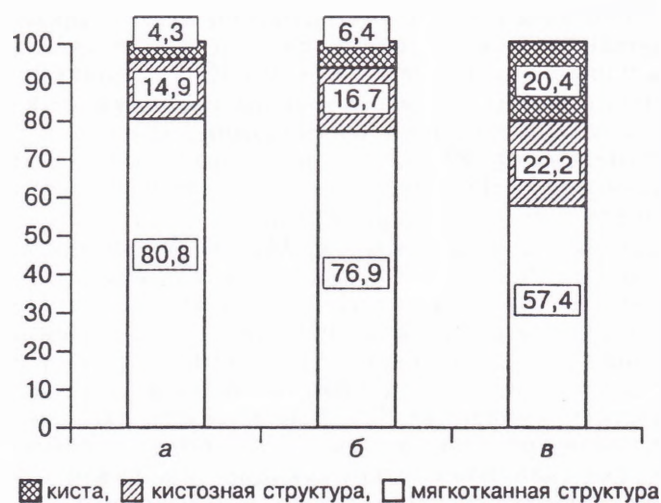


Рис. 5. Структура эпифиза (в %) у практически здоровых лиц (контроль, а), при пролактиноме (б) и идиопатической гиперпролактинемии (в).

У пациентов с идиопатической гиперпролактинемией достоверно чаще выявляются эпифизы с кистозной структурой и кисты шишковидной железы и реже — эпифизы с мягкой тканной структурой. Структура эпифиза у пациентов с пролактиномой не отличается от таковой у здоровых лиц.

функциональной значимости кист. Эта точка зрения аргументируется тем, что кисты нередко встречаются и у лиц без признаков соматической или психической патологии, а частота встречаемости их примерно одинакова во всех возрастных группах, включая детей. Видимо, далеко не каждое изменение структуры эпифиза, возникновение кист или кистозных изменений сопровождается выраженной клинической симптоматикой, что и приводит к упущению этих случаев.

Поскольку эпифиз выделяет большое количество биологически активных веществ (серотонин, 5-метокситриптофол, другие индолы, пептиды, различные ферменты, аминокислоты и их производные, жиры, углеводы и неорганические соединения [11, 16]), помимо мелатонина, нельзя с уверенностью сказать, что посредником между шишковидной железой и лактоотрофами, приводящим к повышению уровня ПРЛ, является именно мелатонин. Однако участие вышеперечисленных биологически активных веществ, выделяемых эпифизом, в регуляции жизнедеятельности организма изучено чрезвычайно мало, что не позволяет выдвигать обоснованные гипотезы.

Выводы

1. Полученные нами данные статистически значимо подтверждают гипотезу о наличии связи между выявляемым повышением уровня ПРЛ в крови и структурными изменениями эпифиза у пациентов с неизмененным по данным МРТ гипофизом.

2. Увеличение объема и изменение структуры эпифиза может быть патогенетически связано с

идиопатической гиперпролактинемией, в то же время гиперпролактинемия не является причиной изменения объема и структуры эпифиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleandri V., Spina V., Morini A. // Hum. Reprod. Update. — 1996. Vol. 2, N 3. — P. 225—235.
2. Barboriak D. P., Lee L., Provenzale J. M. // Am. J. Roentgenol. — 2001. — Vol. 176, N 3. — P. 737—743.
3. Chu Y. S., Shieh K. R., Yuan Z. F., Pan J. T. // J. Pineal Res. — 2000. — Vol. 28, N 4. — P. 219—226.
4. Fain J. S., Tomlinson F. H., Scheithauer B. W. et al. // J. Neurosurg. — 1994. — Vol. 80, N 3. — P. 454—460.
5. Hardy R. C. // Tex. Med. — 1996. — Vol. 92, N 5. — P. 64—67.
6. Jinkins J. R., Xiong L., Reiter R. J. // J. Pineal Res. — 1995. — Vol. 19, N 2. — P. 64—71.
7. Klosen P., Bienvenu C., Demarteau O. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50, N 12. — P. 1647—1657.
8. Lemus-Wilson A., Kelly P. A., Blask D. E. // Br. J. Cancer. — 1995. — Vol. 72, N 6. — P. 1435—1440.
9. Lincoln G. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — Vol. 460. — P. 137—153.
10. Lincoln G. A., Clarke I. J. // Biol. Reprod. — 2000. — Vol. 62, N 2. — P. 432—438.
11. Lissoni P., Fumagalli L., Paolrossi F. et al. // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. — 1997. — Vol. 11, N 3. — P. 119—122.
12. Petitcolin V., Garcier J. M., Mohammedi R. et al. // J. Radiol. — 2002. — Vol. 83, N 2, Pt 1. — P. 141—145.
13. Puig-Domingo M., Webb S. M., Serrano J. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327. — P. 1356—1359.
14. Sawamura Y., Ikeda J., Ozawa M. et al. // Neurosurgery. — 1995. — Vol. 37, N 1. — P. 11—15.
15. Sener R. N. // Pediatr. Radiol. — 1995. — Vol. 25, N 4. — P. 245—248.
16. Shedpure M., Pati A. K. // Indian J. Exp. Biol. — 1995. — Vol. 33, N 9. — P. 625—640.
17. Vanecek J. // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 687—721.
18. Walker A. B., English J., Arendt J., MacFarlane I. A. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 3. — P. 353—356.

Поступила 19.10.04

© Л. ЛАШАС, Д. ЛАШЕНЕ, 2005

УДК 615.357:577.175.322].03:616.432-008.64].036.8

Л. Лашас, Д. Лашене

РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА ПРЕПАРАТОМ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Институт эндокринологии (дир. — проф. Л. Лашас) Каунасского медицинского университета, Литва

Целью открытого исследования являлась оценка влияния заместительного лечения малыми дозами препарата рекомбинантного гормона роста (ГР) человека Биосома взрослых больных с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза на антропометрические показатели, композицию тела, основной обмен веществ, уровень гормонов в крови.

В исследование было включено 18 взрослых пациентов (9 женщин, 9 мужчин) в возрасте от 21 года до 40 лет, гипопитуитаризм у которых был диагностирован в детстве. Перед включением в исследование у всех больных повторно подтверждали соматотропную недостаточность с помощью инсулиновой пробы и определения количества инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1).

Все обследованные получали препарат Биосома ("Биофа", Литва) по 2 МЕ 6 раз в неделю подкожно в течение 12 мес. Исследования проводили до начала лечения и через 6 и 12 мес. В ходе исследования оценивали следующие антропометрические показатели: рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ), костный возраст, композицию тела: тощую, жировую, водяную массу; основной обмен; уровень гормонов — соматотропного гормона (СТГ), ИРФ-1, трийодтиронина (Т₃), свободного тироксина (Т₄), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, эстрадиола, прогестерона.

В ходе лечения статистически достоверно увеличивались ИМТ, масса тела, основной обмен, уменьшалось соотношение ОТ/ОБ, менялась композиция тела (статистически достоверно увеличилась тощая и водяная масса, жировая масса достоверно не менялась). На фоне лечения достоверно не менялся уровень ГР, ТТГ, гонадотропинов, половых гормонов, кортизола в крови.