

тодов с односторонней адреналэктомией. В нашем исследовании 2 пациентам была проведена повторная операция с ремиссией заболевания в течение 5 лет. Остальным пациентам проведена радиотерапия (протонотерапия и гамма-терапия), приведшая к ремиссии заболевания.

Выводы

1. Трансфеноидальная аденомэктомия у пациентов с БИК показана при четко локализованной по МРТ опухоли гипофиза независимо от ее размеров.

2. Аденомэктомия является безопасным и эффективным методом лечения с минимальным уровнем осложнений и смертности. При этом развивается быстрая ремиссия заболевания, которая может достигать 82% через 6 мес после операции.

3. Хорошим прогностическим признаком радикального удаления опухоли и длительной ремиссии заболевания является развитие клинических и гормональных признаков надпочечниковой недостаточности в ближайший период после операции (7–10 дней), требующей назначения заместительной гормональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арапова С. Д., Марова Е. И., Трунин Ю. К. и др. // Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. — СПб., 2001. — С. 430.
2. Арапова С. Д. // Врач. — 2002. — № 7. — С. 33–34.
3. Арапова С. Д., Марова Е. И., Трунин Ю. К. и др. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Материалы конф. — М., 2003. — С. 139–148.
4. Воронцов А. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — С. 10–18.
5. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 92–251.
6. Федосеева Г. И. Клиническая оценка эффективности дистанционной лучевой терапии при болезни Иценко—Кушинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1974.
7. Anggard A., Hoyby C. // Off. J. Pituitary. — 2000. — Vol. 3, N 3. — P. 25.
8. Bochicchio G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 8, N 11. — P. 3114–3120.
9. Chee G. H., Mathias D. B., Games R. A. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 617–626.
10. Hermus Ad. R. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 151–152.
11. McCance D. R., Besser M., Atkinson A. V. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44. — P. 1–6.
12. Mahmoud-Ahmed Ashraf S., Suh John H. // Pituitary. — 2002. — Vol. 5, N 3. — P. 175–180.
13. Mampalam T. J., Gittos N. B., Wilson C. B. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 109, N 2. — P. 211.

Поступила 18.07.05

© Т. В. СЕМИЧЕВА, С. К. ГОРЕЛЫШЕВ, 2006

УДК 616.831.41-006.2.03-053.2-07

Т. В. Семичева¹, С. К. Горелышев²

ГАМАРТОМЫ ГИПОТАЛАМУСА У ДЕТЕЙ¹

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ²Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А. Н. Коновалов) РАМН, Москва

Представлены данные, полученные при обследовании и лечении детей с преждевременным половым развитием (ППР), являющимся результатом редкой мальформации мозга — гипоталамической гамартомы. Проанализированы результаты 27 наблюдений, что является одной из самых крупных серий мировых наблюдений данной патологии. Наибольший интерес представляют проведенные авторами клинико-анатомические сопоставления, позволяющие определить заинтересованность различных структур гипоталамуса в развитии конкретных эндокринных нарушений. Для паравентральной локализации гамартом (педункулярный тип) характерно наличие симптомов ППР, при интрагипоталамической локализации (сесильный тип), помимо ППР, имеются судорожные типичные симптомы (приступы насильственного смеха). Для супрагипоталамической локализации типичными являются дисэнцефальные нарушения (ожирение, несахарный диабет). Представлены результаты хирургического и гормонального лечения (применение длительно действующих аналогов ЛГ-РГ), доказана высокая эффективность консервативного лечения и малая эффективность, сопряженная с высоким риском осложнений, оперативного лечения.

Ключевые слова: гамартомы, гипоталамус, дети.

The paper presents the data of examination and treatment of children with pubertas precox (PP) resulting from hypothalamic hamartoma, a rare malformation of the brain. It analyzes the results of 27 cases that is one of the largest series of cases in the world literature. Of the greatest interest are the clinical and anatomic comparisons presented by the authors, which make it possible to define the involvement of different hypothalamic structures in the development of specific endocrine disorders. When located paraventricularly, hamartomas (a peduncular type) are characterized by the symptoms of PP; when located intrahypothalamic (a sessile type), in addition to PP, there are convulsive typical symptoms (compulsive laughter attacks). At the suprahypothalamic site, there are commonly diencephalic disorders (obesity, diabetes insipidus). The paper provides the results of surgical and hormonal treatment (the use of long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analogues), evidence for the high efficiency of medical treatment and the low efficiency attended by a high risk of complications, surgical treatment.

Key words: hamartoma, hypothalamus, children.

¹Доложено на Всероссийской конференции по детской эндокринологии "Достижения науки в практику детской эндокринологии".

Гамартомы, или "неправильно сформированные эмбриональные тканевые комплексы опухолевого вида без видимых признаков прогрессирующего роста" [17], могут встречаться в любых тканях и органах, в том числе и в головном мозге. Одним из частых мест локализации гамартом является гипоталамус. Несмотря на то что о гамартомах гипоталамуса было известно уже давно, их прижизненная диагностика стала возможной лишь при введении в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ). В настоящее время в литературе представлено около 90 наблюдений больных с этой патологией. Ведущим клиническим проявлением гипоталамических гамартом является синдром преждевременного полового развития (ППР), отмечаемый у 74% больных [1, 10, 13]. Кроме того, для гамартом данной локализации характерны приступы насильственного смеха и нарушения эмоциональных поведенческих реакций, которые отмечаются у 48% больных [2, 11, 16]. Патогенез ППР объясняется особенностями гистологической структуры гамартом, большинство из которых состоит из элементов глии и нейронов, содержащих гранулы Гн-РГ. Эктопированные Гн-РГ-нейроны не подвергаются воздействию ингибирующих факторов, блокирующих Гн-РГ-секрецию в период детства. В результате Гн-РГ секретируется в высокоамплитудном импульсном режиме, что приводит к повышению уровня гонадотропных и половых гормонов и развитию клинических симптомов ППР [7, 9, 10].

В течение последних 10 лет детская клиника ЭНЦ РАМН и детское отделение НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН проводили совместные исследования по изучению клинических и гормональных особенностей гипоталамических гамартом различной локализации, оценке эффективности хирургических и консервативных методов терапии. В настоящей работе анализируются данные обследования и результаты лечения 27 детей с гипоталамическими гамартомами, что является одной из самых крупных серий мировых наблюдений данной патологии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 27 детей (9 мальчиков и 18 девочек) в возрасте от 2,5 года до 15 лет. Оценку степени полового развития производили по стандартам Tanner—Marshall. Объем тестикул определяли с помощью орхидометра "Prader", объем яичников — ультрасонографическим методом. Рост измеряли с помощью стадиометра "Holstain Ltd" с точностью до 0,5 см. Полученные данные трансформировали в SDS роста, определяемый по формуле

$$SDS = (X - X^*) / SD,$$

где X — рост ребенка, X^* — средний рост для данного пола и хронологического возраста, SD — стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста.

МРТ проводили на аппаратах "Magnetom" 42SP ("Siemens") с напряженностью магнитного поля 1,0 Т и "Signa GoriSont" ("General Electric") с напря-

женностью магнитного поля 1,5 Т. Для контрастного усиления в ряде случаев использовали "Magnevist" или "Omniscan".

Тест с аналогом Гн-РГ проводили путем интраназального введения бусерелина. Кровь для исследования уровня ЛГ и ФСГ брали до введения бусерелина и через 1 и 4 ч после него.

Для оценки процессов роста использовали стандартные ростовые показатели: SDS роста, отношение костного возраста к хронологическому, ожидаемый конечный рост. Костный возраст определяли на основании данных рентгенограммы кистей рук с оценкой по стандартам Bayley—Penneau. Ожидаемый конечный рост рассчитывали на основании данных достигнутого костного и линейного роста по таблицам Greulich—Pyle.

Результаты и их обсуждение

Топографические варианты гипоталамических гамартом и клиничко-анатомические корреляции

В течение последнего 10-летия, когда благодаря широкому применению МРТ стало возможным диагностировать гипоталамические гамартомы прижизненно, внимание исследователей было направлено на выявление взаимосвязи между анатомо-топографическими характеристиками образования и его клиническими проявлениями. В результате была предложена классификация, разделяющая гамартомы на 2 большие группы в зависимости от их расположения по отношению к гипоталамусу [3, 5, 18]. Парагипоталамические (или педункулярные) гамартомы располагаются ретроселлярно, прикрепляясь тонкой ножкой к серому бугру или мамиллярным телам. При этом типе гамартом не происходит никакой деформации или смещения гипоталамических структур. Клинически проявляются только симптомы ППР. Интрагипоталамические (или сессильные) гамартомы прилежат к серому бугру на широком основании или находятся в его толще. Для этого типа гамартом характерны приступы насильственного смеха, симптомы ППР отмечаются только в половине случаев. Большинство исследователей приходят к выводу, что размеры образования не оказывают влияния на клинические проявления заболевания, основная роль принадлежит именно топографии гамартомы по отношению к гипоталамусу.

По результатам нашего исследования мы предлагаем выделять 3 варианта локализации гамартом по отношению к гипоталамусу, которые имеют существенные различия в клинической картине заболевания (рис. 1).

С наибольшей частотой (у 18 детей; 67%) встречался так называемый педункулярный (инфрагипоталамический) тип, при котором гамартома имела округлые очертания с ровными контурами и прилежала к вентральной поверхности гипоталамуса узким основанием или ножкой (см. рис. 1, а).

У 4 (15%) больных был выявлен интрагипоталамический (сессильный) тип локализации, при котором образование замещало собой участок серого

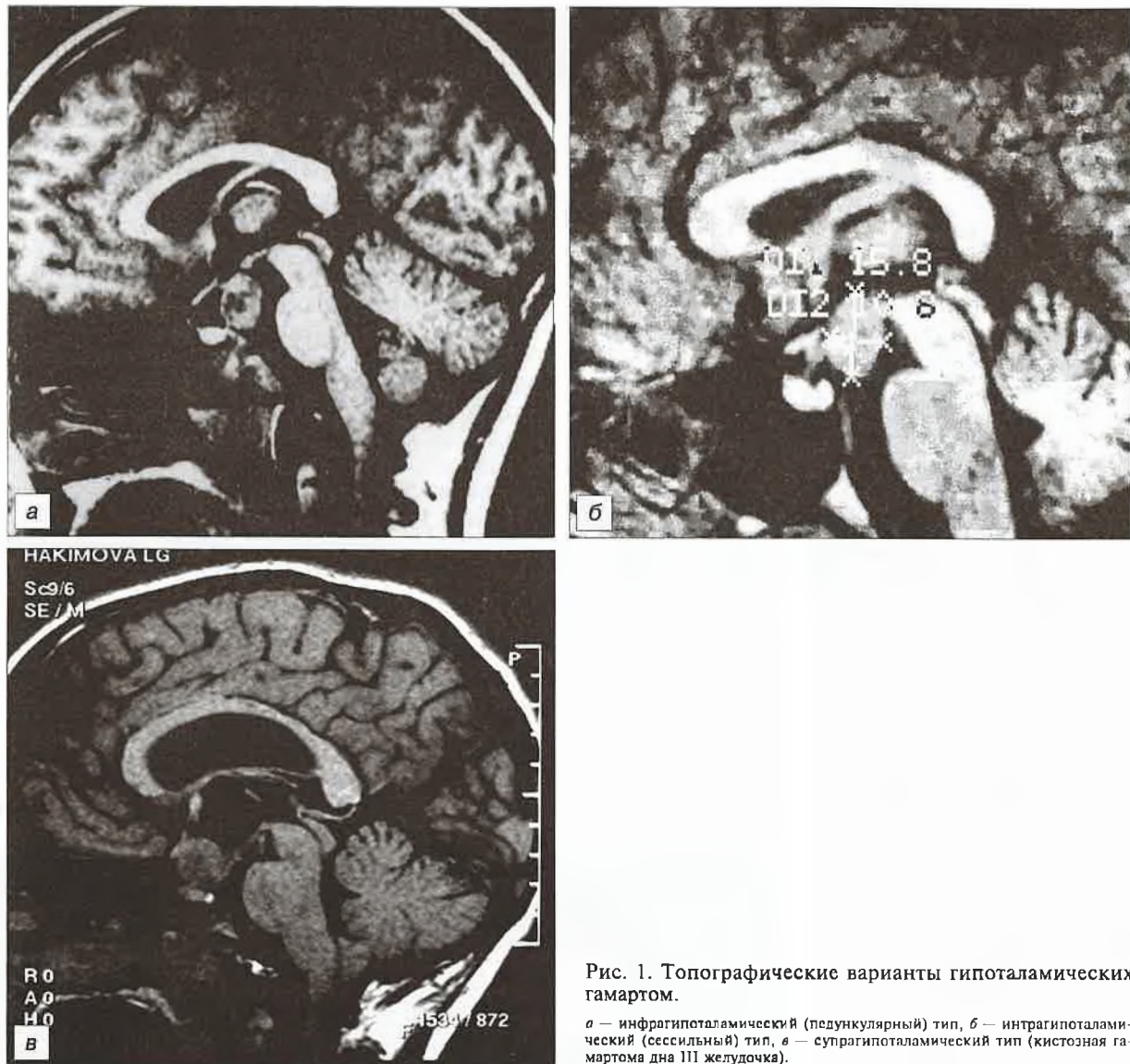


Рис. 1. Топографические варианты гипоталамических гамартом.

а — инфрагипоталамический (педункулярный) тип, б — интрагипоталамический (сессильный) тип, в — супрагипоталамический тип (кистозная гамартома дна III желудочка).

бугра, прилегая к его вентральной поверхности на широком основании (см. рис. 1, б).

У 5 (18,5%) больных установлен супрагипоталамический тип локализации, при котором образование располагалось в области хиазмального рецессуса III желудочка и прилегал к серому бугру с дорсальной поверхности (см. рис. 1, в).

Образования любой локализации имели идентичные плотностные характеристики. При T1-взвешенном режиме сигнал являлся гомогенным и изоинтенсивным по отношению к серому веществу мозга. Однако в T2-взвешенном режиме сигнал был высокоинтенсивным и сравнимым с сигналом от белого вещества мозга.

У всех 18 детей с педункулярным типом локализации гамартом синдром ППР являлся единственным клиническим проявлением заболевания.

При сессильном типе ППР выявлено только у 2 из 4 больных. Однако у всех детей присутствовал синдром насильственного смеха. У 1 ребенка имелись также врожденные аномалии развития: брахидактилия, синдактилия, полидактилия, гипертелоризм, эпикант, что было расценено как вариант

синдрома Polliter—Hall (сочетание гамартмы с постаксиальной полидактилией).

Из 5 пациентов с супрагипоталамическим типом локализации гамартом симптомы ППР отмечены только у 2 детей. У 3 пациентов были выявлены зрительные нарушения (снижение остроты зрения, скотомы, гипопсии). У 3 больных имелись аномалии развития (гипоплазия червя мозга, дермоидная киста грудной клетки, выраженный сколиоз). У 2 больных наблюдались клинические симптомы нейрофиброматоза. У 1 ребенка выявлены клинические симптомы несахарного диабета.

Таким образом, локализация гамартом обуславливает клинические проявления заболевания. Синдром ППР является единственным проявлением заболевания и отмечается у 100% больных с инфрагипоталамическим (педункулярным) типом, при котором образование локализуется за пределами гипоталамуса. Синдром насильственного смеха присутствует у всех больных с интрагипоталамическим (сессильным) типом, симптомы ППР отмечены у 50% этих пациентов. Из 5 больных с супрагипоталамической локализацией гамартом синдром

Таблица 1

Клинико-анатомические корреляции при гамартомах различной локализации

Тип гамартоты	Число больных	ППР	Насильственный смех	Хиазмально-диэнцефальные нарушения
Инфрахипоталамический	18	18		2
Интрагипоталамический	4	2	4	2
Супрахипоталамический	5	3		5

ППР отмечен только у 2 больных, хиазмально-селлярные нарушения являются типичными для этого типа новообразований (табл. 1).

Синдром ППР у больных с гамартомами гипоталамуса

Характерной особенностью ППР у детей с гипоталамической гамартомой является чрезвычайно раннее интенсивное развитие вторичных половых признаков. У 70% обследуемых детей клинические симптомы ППР появились в течение первых 3 лет жизни и только у 30% — в период жизни от 3 до 5 лет (рис. 2). У девочек менархе и телархе практически совпадали, средний возраст прихода менархе составил $1,6 \pm 0,4$ года. У девочек, обследованных впервые к 5–6,5 годам жизни, половое развитие было практически завершено, менструации носили регулярный характер. Объем яичников и размеры матки при ультразвуковом исследовании соответствовали половозрелому возрасту. У мальчиков, обследуемых через 1,5–2 года после манифестации заболевания, половое развитие соответствовало III–IV стадиям Таннера, объем яичек достигал 15–20 мл.

Интенсивная секреция половых гормонов отражалась на антропометрических показателях, значительно ускоряя скорость роста и скелетное созревание. SDS роста у девочек колебался от 2,8 до 6,2, у мальчиков — от 3,5 до 6,3. Соотношение костного возраста к хронологическому составляло $2,7 \pm 0,5$ у девочек и $2,9 \pm 1,7$ у мальчиков. Интенсивный процесс костной дифференцировки значительно ухудшал расчетный показатель конечного роста детей, составивший для девочек $139,6 \pm 4,3$ см и для мальчиков $150,0 \pm 3,5$ см. Конечный достигнутый рост у обследуемых детей, не получавших лечение, колебался у девочек от 134 до 139 см, у мальчиков от 144 до 148 см.

Гонадотропная и гонадная функции у детей с гамартомами характеризуются быстрым нарастанием уровня гонадотропных и половых гормонов. Однако индивидуальные значения базальных уровней гонадотропных гормонов имели широкий диапазон колебаний от препубертатных до взрослых значений. Наиболее достоверная информация о характере гонадотропной функции получена при исследовании гонадотропинов в ходе теста с аналогом Гн-РГ — бусерелином. У всех девочек ответ лютеинизирующего гормона (ЛГ) на стимуляцию соответствовал характеру ответа взрослых женщин в фолликулярную фазу цикла и в среднем составил $41,9 \pm 3,1$ Ед/л ($32,3–50,8$ Ед/л). У мальчиков характер ответа ЛГ соответствовал достигнутой стадии пубертата и в среднем составил $22,2 \pm 4,7$ Ед/л ($16,8–29,5$ Ед/л). Уровень эстрадиола (Э2) у девочек колебался от 270,8 до 812,5 пмоль/л и в среднем составлял $543,7 \pm 183,4$ пмоль/л, что соответствует средним значениям Э2 у здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла. Уровень тестостерона у мальчиков колебался от 10,4 до 15,7 нмоль/л и в среднем составил $13,2 \pm 1,5$ нмоль/л, что соответствует III–IV стадиям пубертата.

Таким образом, гамартоты гипоталамуса приводят к быстрому половому созреванию, полностью завершающемуся к 4–5 годам жизни. Следствием этого является быстрое созревание костного скелета и резкое ухудшение прогноза роста.

Предполагаемый патогенез ППР у пациентов с гипоталамическими гамартомами принято объяс-

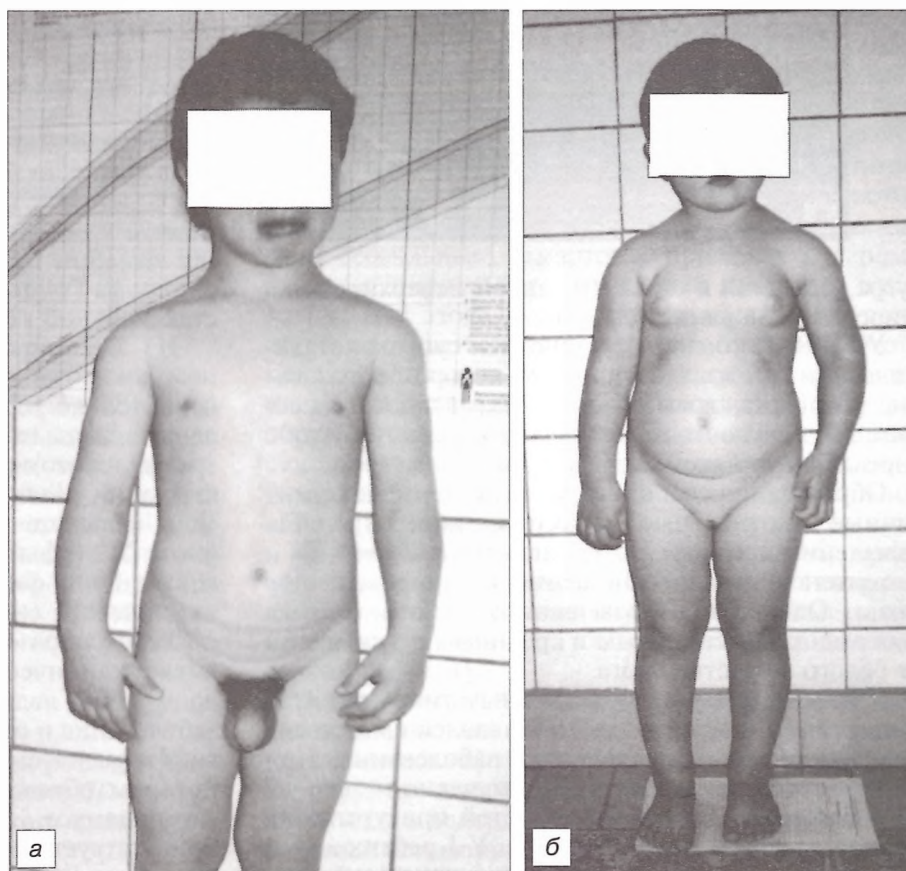


Рис. 2. Симптомы ППР у мальчика 3,5 лет (а) и девочки 2 лет (б) с инфрахипоталамическими гамартомами.

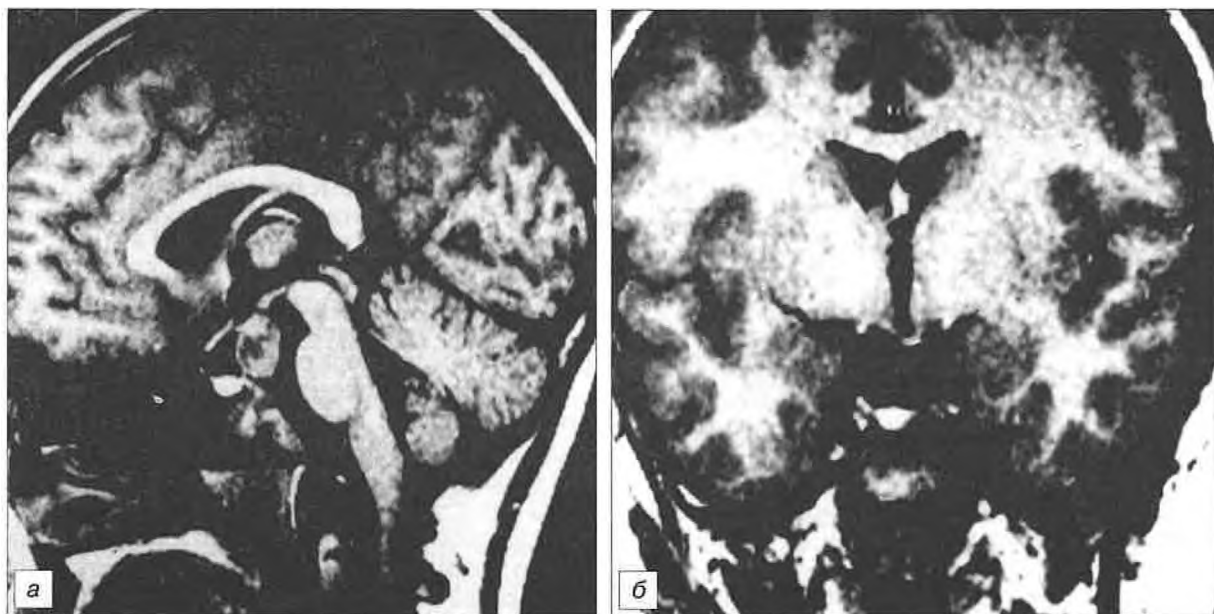


Рис. 3. МРТ больного с инфрагипоталамической гамартомой до оперативного лечения (а) и после радикального удаления (б).

нять высокой секрецией Гн-РГ-нейронами, содержащимися в ткани гамартоты. Это предположение основано на данных гистологических исследований гамартот, подтверждающих наличие нейро-секреторных гранул, содержащих большое количество Гн-РГ. В этом случае предполагается, что концентрация Гн-РГ превышает критическое количество, которое может блокироваться центральными ингибирующими факторами, или эктопия Гн-РГ-секретирующих нейронов не позволяет осуществлять блокаду секреции Гн-РГ за счет паракринных и аутокринных механизмов [9, 12, 13]. Однако имеются данные об отсутствии нейронов в ткани гамартот, состоящих из одних элементов астроглии, но тем не менее сопровождающихся симптомами ППР. При этом гамартоты имеют только определенную локализацию: в области мамиллярных тел, в проекции аркуатных ядер. При аналогичной локализации другие новообразования и аномалии ЦНС могут сопровождаться симптомами ППР (астроцитомы, арахноидальные кисты). Предполагается, что в этих случаях происходит механическое раздражение срединного возвышения, стимулирующее секрецию Гн-РГ и нарушающее межнейронные ингибирующие факторы. Недавно была высказана интересная гипотеза, предполагающая ведущую роль клеток астроглии в стимуляции секреции Гн-РГ. Контактируя с нейронами в области срединного возвышения, клетки астроглии экспрессируют большое количество TGF α — пептида, стимулирующего секрецию Гн-РГ [8].

Лечение гипоталамических гамартот

Основным негативным последствием, обусловленным гипоталамическими гамартотами, является чрезвычайно раннее и быстро прогрессирующее ППР, приводящее к ухудшению ростового прогноза и поведенческим нарушениям. Реже встречаются

пароксизмальные судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии. На сегодняшний день в мировой практике используются 2 принципиальных подхода к выбору лечения пациентов с гипоталамическими гамартотами: хирургический и медикаментозный, направленные на ликвидацию основных симптомов заболевания (ППР и судорожные приступы) [4–6, 10, 14, 15]. В настоящей работе представлены результаты по применению различных методов коррекции клинических симптомов, определяемых гипоталамическими гамартотами различной локализации.

Хирургическое лечение

У 11 детей (6 мальчиков и 5 девочек) произведено хирургическое удаление гамартоты. Для доступа использовали птериональный подход. У 8 пациентов гамартота по данным МРТ визуализировалась вне пределов гипоталамуса (инфрагипоталамический, педункулярный тип). При этом типе локализации гамартота должна соединяться с гипоталамусом тонким "стеблем". По данным, представленным в зарубежной литературе, операция в этом случае сводится к пересечению этого "стебля" и выделению гамартоты из арахноидальных сплетений с артериями виллизиева круга и ствола мозга [14, 15]. Во всех наших случаях в ходе операции мы ни разу не обнаружили отчетливого "стебля". Образование имело довольно плотную консистенцию в периферических, удаленных от гипоталамуса отделах. Ближе к гипоталамической области ткань гамартоты становилась более мягкой, светлой и граница с веществом мозга полностью терялась. В связи с этим мы согласны с мнением К. Arita и соавт. [3], что ключевым моментом в классификации является не наличие "стебля", а отсутствие деформации и смещения дна III желудочка (серого бугра и мамиллярных тел) при инфрагипоталами-

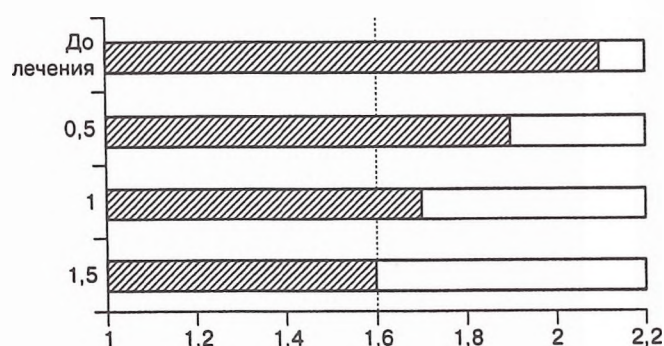


Рис. 4. Изменение соотношения костного возраста к хронологическому у пациентов на фоне лечения декапептилом депо.

По оси ординат — длительность терапии (в годах); по оси абсцисс — соотношение костного возраста к хронологическому.

ческих гамартомах. Тотальное удаление гамартоты этого типа было проведено у 4 больных, субтотальное — также у 4 больных (рис. 3).

У 3 оперированных больных гамартома локализовалась в пределах гипоталамуса (интрагипоталамический, сессильный тип). Ни у одного из этих больных тотального удаления не удалось достигнуть.

Супрагипоталамические гамартоты не оперировали (в одном случае произведена открытая биопсия образования), так как расположение опухоли в хиазмальном рецессусе создавало большие сложности для оперативного доступа.

При гистологическом исследовании в 10 случаях определялась глиальная ткань с беспорядочно расположенными нейронами. В 1 случае определялась глиальная ткань без нейронов. Уникальным является 1 наблюдение, при котором образование содержало элементы мозжечковой ткани (клетки Пуркинье).

Эффективность оперативного лечения оценивали по результатам динамики полового статуса, ростовых и гормональных параметров. У детей, имевших пароксизмальные судорожные проявления (приступы насильственного смеха), оценивали их интенсивность и частоту в послеоперационном периоде.

У 3 из 6 оперированных девочек менструации прекратились сразу же после операции. Размеры молочных желез и вторичное оволосение не изменились ни в одном случае, объем яичников увеличился. У всех мальчиков симптомы ППР продолжали прогрессировать.

Скорость роста у 4 больных резко снижалась и через 1,5 года наблюдения составила $2,7 \pm 0,9$ см. У остальных больных также отмечено снижение скорости роста, но не столь выраженное. Показатели, характеризующие процессы костного созревания, практически не изменились. Отношение костного возраста к хронологическому достигало $2,2 \pm 0,1$ через 1,5 года после операции.

Через год после оперативного вмешательства гормональные параметры, характеризующие половую функцию, оставались в пределах пубертатных значений. Средний уровень Э2 у девочек составил $278 \pm 48,7$ пмоль/л, средний уровень тестостерона у мальчиков — $13,9 \pm 2,8$ нмоль/л. Максимальный

уровень ЛГ на введение ЛГ-РГ хотя достоверно снизился от исходных значений, но сохранял пубертатный уровень — $17,8 \pm 3,3$ Ед/л.

У 4 больных после оперативного вмешательства была выявлена недостаточность соматотропного гормона (СТГ): максимальный уровень СТГ в ходе теста с клофелином составил $4,8 \pm 1,5$ нг/мл, у этих же больных отмечено и резкое снижение скорости роста после операции.

Удаление гамартоты не привело к исчезновению имеющихся симптомов несахарного диабета, но вызвало проявление несахарного диабета у 2 больных после оперативного вмешательства.

Приступы насильственного смеха, имевшиеся до операции у 2 больных, полностью регрессировали в первые месяцы после операции, однако через 6 мес восстановились вновь: в полном объеме у больного с частичным удалением опухоли и с меньшей частотой у больного с субтотальным удалением гамартоты. В последующем приступы оставались резистентными к противосудорожной терапии.

Таким образом, оперативное удаление гамартоты не повлияло на процессы ускорения полового созревания и не улучшило ростовой прогноз у этих больных. Более того, у ряда больных оперативное вмешательство привело к развитию СТГ-дефицита и несахарного диабета. Частичное удаление гамартоты при интрагипоталамической локализации не привело к исчезновению пароксизмальных судорожных состояний. В последние годы для лечения гамартоты интрагипоталамической локализации стали применять альтернативные прямому хирургическому вмешательству методы: радиохирургический метод (гамма-нож) и стереотаксическую радиочастотную термокоагуляцию. Имеются сообщения о положительном эффекте этих методов в отношении подавления как симптомов ППР, так и судорожных симптомов [5, 12, 17].

Медикаментозная терапия

Для медикаментозной коррекции ППР использовали декапептил депо — препарат нового поколения, являющийся химическим аналогом люлиберина с пролонгированным действием. Антигонадотропный эффект препарата основан на десинситизации гонадотрофов, развивающейся на фоне хронического повышения уровня декапептила в циркуляции.

Лечение получали 12 детей (8 девочек и 4 мальчика). Препарат вводили в дозе 3,75 мг внутримышечно.

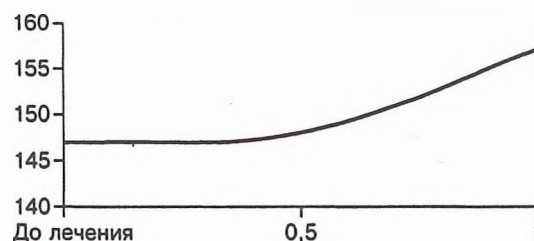


Рис. 5. Динамика расчетного показателя конечного роста пациента на фоне лечения декапептилом депо.

По оси ординат — рост (в см); по оси абсцисс — длительность терапии (в годах).

Таблица 2

Динамика показателей гонадотропных гормонов (в Ед/л) на фоне лечения декапептилом депо

Срок наблюдения	ЛГ _{баз}	ЛГ _{мин}	ФСГ _{баз}	ФСГ _{макс}
До лечения	4,4 ± 0,7	44,3 ± 7,5	2,1 ± 0,4	15,5 ± 4,1
Через 6 мес терапии	1,8 ± 0,5	5,2 ± 0,5	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,3

шечно 1 раз в 28 дней. Больным, находящимся на терапии, проводили контрольное обследование в первое полугодие 1 раз в 3 мес, затем — каждые 6 мес. Длительность наблюдения детей колебалась от 6 мес до 2,5 года.

Достоверный регресс клинических симптомов ППР отмечен в течение первых месяцев терапии. Менструации прекратились у всех девочек через 2 мес от начала терапии. Через 3—6 мес уменьшились молочные железы, исчезла эстрогенизация ареол. Степень эстрогенизации наружных гениталий и пальпаторные размеры матки приблизились к допубертатным. Объем яичников достиг допубертатного через 6 мес терапии.

У мальчиков через 3—6 мес терапии исчезли кожные проявления гиперандрогении. Исчезла агрессивность поведения, улучшился психоэмоциональный статус. Объем тестикул достоверно уменьшился, но не достигал допубертатного уровня.

На фоне лечения достоверно снижалась скорость роста, составлявшая исходно $12,8 \pm 0,9$ см/год, через 6 мес терапии — $7,5 \pm 0,9$ см/год, а через 1,5 года терапии — $5,0 \pm 1,1$ см/год. SDS скорости роста в процессе терапии уменьшились с $5,8 \pm 0,5$ до $0,09 \pm 0,4$, что свидетельствует о соответствии скорости роста хронологическому возрасту детей. В процессе лечения отмечено снижение процессов костного созревания. Отношение костного возраста к хронологическому достоверно снижалось к концу 1-го года терапии с $2,75 \pm 0,25$ до $1,9 \pm 0,09$ (рис. 4), достигнув через 1,5 года лечения $1,6 \pm 0,2$ ($p < 0,01$).

Расчетный показатель конечного роста увеличился от $147 \pm 3,7$ до $157,2 \pm 7,0$ см (рис. 5) к концу 1-го года лечения ($p < 0,05$).

Терапия декапептилом депо приводила к снижению как базальных, так и стимулированных показателей ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) до допубертатных значений уже в первые 6 мес терапии (табл. 2). Базальный уровень ЛГ снизился с $4,4 \pm 0,7$ до $1,8 \pm 0,5$ Ед/л ($p < 0,02$). Базальный уровень ФСГ снизился с $2,1 \pm 0,4$ до $0,6 \pm 0,2$ Ед/л ($p < 0,01$). Максимальный уровень ЛГ в ответ на стимуляцию ЛГ-РГ снизился с $44,3 \pm 7,5$ до $5,2 \pm 0,5$ Ед/л ($p < 0,001$), максимальный подъем ФСГ снизился с $15,5 \pm 4,1$ до $0,8 \pm 0,3$ Ед/л ($p < 0,01$).

За весь период наблюдения за детьми, получающими терапию, нами не отмечено никаких осложнений от введения препарата. Таким образом, медикаментозная терапия длительно действующими аналогами люлиберина является эффективным и безопасным методом терапии ППР, обусловленного влиянием гипоталамической гамартмы.

Выводы

1. Гипоталамическая гамартома является пороком развития ЦНС и представлена скоплением клеток глии и дезорганизованных нейронов вблизи гипоталамо-гипофизарного комплекса.

2. Клиническая симптоматика, вызываемая гипоталамической гамартмой, обусловлена ее локализацией по отношению к гипоталамо-гипофизарной области. С наибольшей частотой встречается инфрагипоталамический тип гамартмы, при котором основным клиническим проявлением является ППР. При интрагипоталамической локализации гамартм ведущим симптомом являются судорожные припадки по типу насильственного смеха. При супрагипоталамической локализации гамартм преобладают хиазмально-селлярные нарушения.

3. Все типы гипоталамических гамартм не имеют четкой дифференцированной границы с веществом мозга, что не дает гарантии их радикального хирургического удаления и ликвидации клинической симптоматики. Кроме того, хирургическое вмешательство может осложняться появлением симптомов гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Иными словами, хирургическое удаление гипоталамических гамартм не является оправданным.

4. Оптимальным методом терапии ППР при гипоталамических гамартомах является применение длительно действующих аналогов люлиберина. Препараты быстро и эффективно блокируют секрецию гонадотропных гормонов, приводя к регрессу симптомов полового созревания, подавлению ускорения костного созревания. Длительное применение препаратов не оказывает побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albright A. L. // J. Neurosurg. — 1993. — Vol. 79, N 1. — P. 156—161.
2. Albright A. L., Lee P. A. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 88, N 2. — P. 353—358.
3. Arita K., Icava F., Kurisu K. et al. // J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 91, N 2. — P. 212—220.
4. Chamouilli J. M., Razafimahefa B., Pierron H. // Arch. Pediatr. — 1995. — Vol. 2, N 5. — P. 438—441.
5. Delalande O., Fohlen M. // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). — 2003. — Vol. 43, N 2. — P. 61—68.
6. Harada K., Yoshida J., Wakabayashi T. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 1995. — Bd 137, N 1—2. — S. 102—105.
7. Inoue H. K., Kanazawa H., Kohga H. et al. // Noshuyo Byori. — 1995. — Vol. 12, N 1. — P. 45—51.
8. Jung H., Carmel P., Schwartz M. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4695—4701.
9. Jung H., Ojeda S. R. // Horm. Res. — 2002. — Vol. 57, Suppl. 2. — P. 31—34.
10. Jung H., Neumaier Probst E., Hauffa B. P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4590—4595.
11. Kuzniecky R., Guthrie B., Mounitz J. et al. // Ann. Neurol. — 1997. — Vol. 42, N 1. — P. 60—67.
12. Luo S., Li C., Ma Z. et al. // Surg. Neurol. — 2002. — Vol. 57, N 5. — P. 356—362.
13. Mahachoklerwattana P., Kaplan S. L., Grumbach M. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N 1. — P. 118—124.
14. Nishio S., Morioka T., Fukui M., Goto Y. // Epilepsia. — 1994. — Vol. 35, N 3. — P. 514—519.
15. Sisodiya S. M., Free S. L., Shorvon S. D. // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 43, N 2. — P. 273—275.
16. Turanli G., Aynaci M., Yalnizoglu D., Renda Y. // Turk. J. Pediatr. — 1996. — Vol. 38, N 4. — P. 533—536.
17. Unger F., Schrottner O., Haselsberger K. et al. // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 92, N 4. — P. 726—731.
18. Valdueza J. M., Cristante L., Dammann O. et al. // Neurosurgery. — 1994. — Vol. 34, N 6. — P. 949—958.

Поступила 30.11.05