

А. В. Воронцов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИСТИННЫМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПОЛОВЫМ РАЗВИТИЕМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

С целью оценки распространенности различных видов органической патологии, встречающихся при преждевременном половом развитии (ППР) центрального генеза, и изучения роли МРТ в диагностике ППР было проведено МРТ-исследование 33 пациентам с клинически установленным диагнозом истинного (гонадотропинзависимого) ППР центрального генеза.

Среди обследованных детей с ППР гамартома гипоталамуса была обнаружена у 27,3% больных, у 72,7% больных не было получено МРТ-данных, указывающих на наличие патологии гипоталамо-гипофизарной области.

Гамартома гипоталамуса на МРТ-изображениях выглядела как округлое или овальное образование с четкими контурами, однородной структуры, размером от 3 до 15 мм, расположенное в проекции мамиллярных тел или ретрохиазмально.

У больных с ППР было обнаружено увеличение объема аденогипофиза преимущественно за счет вертикального размера по сравнению с группой здоровых детей того же возраста.

To evaluate the incidence of different types of organic abnormalities occurring in premature sexual development (PSD) of central genesis and to study a role of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of PSD, MRI was used in 33 patients with a clinically established diagnosis of true (gonadotropin-dependent) PSD of central genesis. Among the examined children with PSD, hypothalamic hamartoma was detected in 27.3% of the patients; there were no MRI data suggesting hypothalamopituitary abnormalities in 72.7%. On the MRI images, a hypothalamic hamartoma appeared as a round or oval mass having a well-defined outlines, a homogeneous structure, 3 to 15 mm in size, which is located in the projection of mamillary bodies or retrochiasmally. Patients with PSD were found to have an increased volume of the adenohypophysis mainly due to the vertical size as compared with a group of healthy children of the same age.

Преждевременное половое развитие (ППР) центрального генеза возникает вследствие ранней активации импульсной секреции гипоталамического пульсового генератора релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ), повышающего секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, стимулирующих половые железы. Это приводит к раннему появлению вторичных половых признаков, ускорению роста и созревания скелета. Опухоли и врожденные аномалии центральной нервной системы выявляются у 45—75% больных с церебральными формами ППР.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее информативным методом диагностики патологии гипоталамо-гипофизарной области, позволяющим с высокой точностью выявлять различные нарушения структур адено- и нейрогипофиза, а также параселлярных структур.

Целью данной работы явились оценка распространенности различных видов органической патологии, встречающихся при ППР центрального генеза, и изучение роли МРТ в диагностике ППР.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Мальчики	Девочки	Всего
Число обследованных	14	19	33
Минимальный возраст, годы	1,7	1,5	1,5
Максимальный возраст, годы	15,8	10,5	15,8
Средний возраст начала заболевания, годы	4,9 ± 0,5	3,8 ± 0,4	4,3 ± 0,3
Средний возраст на момент обследования, годы	9,7 ± 0,98	5,5 ± 0,5	7,4 ± 0,6

Материалы и методы

В исследование были включены 33 пациента с клинически установленным диагнозом истинного (гонадотропинзависимого) ППР центрального генеза (14 мальчиков и 19 девочек). Диагноз был поставлен на основании появления вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков до 9 лет, ускорения дифференцировки костного скелета более чем на 2 года по отношению к хронологическому возрасту, увеличения объема гонад, повышения концентрации гонадотропных гормонов до уровня, соответствующего пубертатному периоду, и наличия выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона в ответ на стимуляцию ЛГ-РГ.

Средний возраст обследованных больных составил $7,4 \pm 0,6$ года (от 1 года 5 мес до 15 лет 9 мес). Общие данные об обследованных больных представлены в табл. 1.

Таблица 2

Средние размеры гипофиза в контрольной группе (n = 61)

Пол	Вертикаль- ный	Поперечный	Сагитталь- ный	Объем, мм ³
	мм			
Мальчики (n = 39)	4,6 ± 0,2	11,9 ± 0,3	7,9 ± 0,2	218,7 ± 15,0
Девочки (n = 22)	4,8 ± 0,2	12 ± 0,3	8 ± 0,3	236,9 ± 17,9
Всего (n = 61)	4,7 ± 0,1	11,9 ± 0,2	7,9 ± 0,2	225,3 ± 11,5

Таблица 3

Результаты МРТ-исследования у больных с ППР ($n = 33$)

Результаты МРТ-исследования	Мальчики	Девочки	Всего
Гамартома гипоталамуса	3 (21,4)	6 (31,6)	9 (27,3)
Норма	11 (78,6)	13 (68,4)	24 (72,7)
Итого...	14	19	33

Примечание. В скобках — процент.

Для оценки состояния гипофиза у больных с ППР в качестве контроля были проанализированы МРТ-исследования, проведенные у детей ($n = 61$), не имеющих эндокринной патологии, возраст которых соответствовал возрасту обследованных больных: 39 мальчиков (средний возраст $9,5 \pm 0,5$ года) и 22 девочки (средний возраст $5,7 \pm 0,4$ года). Данные, полученные при анализе МР-картины в контрольной группе, приведены в табл. 2.

МРТ-исследования проводили в лаборатории МРТ ЭНЦ РАМН с помощью магнитно-резонансного томографа "Siemens Magnetom Impact" напряженностью магнитного поля 1 Тл.

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA (Stat Soft, USA). Результаты представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

У 9 больных (3 мальчиков и 6 девочек) была обнаружена гамартома гипоталамуса. МРТ-картина у остальных 24 больных была расценена как нормальная. Частота обнаружения гамартومات у мальчиков была несколько ниже, чем у девочек, однако это отличие оказалось статистически незначительным. Результаты МРТ-исследования приведены в табл. 3.

У больных, имевших гипоталамическую гамартому, половое развитие манифестировало в среднем в $2,1 \pm 0,7$ года, что значительно раньше, чем у больных с ППР неопухолевого генеза ($4,5 \pm 2,5$ года), а клинические симптомы заболевания бурно прогрессировали, что нашло свое отражение в значительном повышении SDS роста и ускорении костного созревания. Характер гонадотропной секреции у этих больных соответствовал половозрелому возрасту (табл. 4).

Гамартомы ($n = 9$) имели следующие варианты локализации: ретрохиазмально — у 2, на уровне гипоталамуса в проекции мамиллярных тел — у 7 больных. Форма гамартомы в 6 случаях была овал-

ной, а в 3 — имела правильную округлую форму. При этом контуры гамартомы были четкими у всех 9 больных. Структура их была однородной, а МР-сигнал — изоинтенсивным и на T1-, и на T2-взвешенных изображениях (см. рисунок).

Размеры гамартомы были переменными: максимальный размер составлял от 3 до 15 мм. Средний объем образования составил $338,6 \pm 13,5$ мм³. Средние размеры гамартом приведены в табл. 5.

Контрастирование проводили у 3 больных с гамартомой. На постконтрастных T1-взвешенных изображениях не отмечено накопления контрастного препарата тканью гамартомы.

Анализ состояния гипофиза у 33 больных с гамартомой и без патологии гипоталамо-гипофизарной области показал, что форма, размеры гипофиза, положение воронки, состояние верхнего контура гипофиза у больных с гамартомой не отличаются от таковых у детей, у которых МРТ не выявила патологии гипоталамо-гипофизарной области.

При анализе размеров гипофиза обнаружено, что вертикальный и поперечный размеры, а также объем гипофиза у больных с ППР статистически значимо превышают таковые в контрольной группе (табл. 6).

Использование методов лучевой диагностики в настоящее время является одним из ключевых элементов в диагностике нарушений полового развития. Истинное ППР как у мальчиков, так и у девочек требует своевременной диагностики и назначения адекватного лечения в зависимости от этиологии заболевания.

МРТ является наиболее информативным методом визуализации, позволяющим выявить структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области. В последние годы в литературе появился ряд работ, посвященных анализу данных МРТ при этом виде патологии, однако многие авторы описывают отдельные клинические случаи. Результаты некоторых исследований, проведенных у разных групп больных, существенно различаются. Так, если S. Robben и соавт. [8] из 30 больных с ППР гамартома была обнаружена только в 10% случаев, то в работе V. De Sanctis и соавт. доля больных с гамартомами достигает 33% [2].

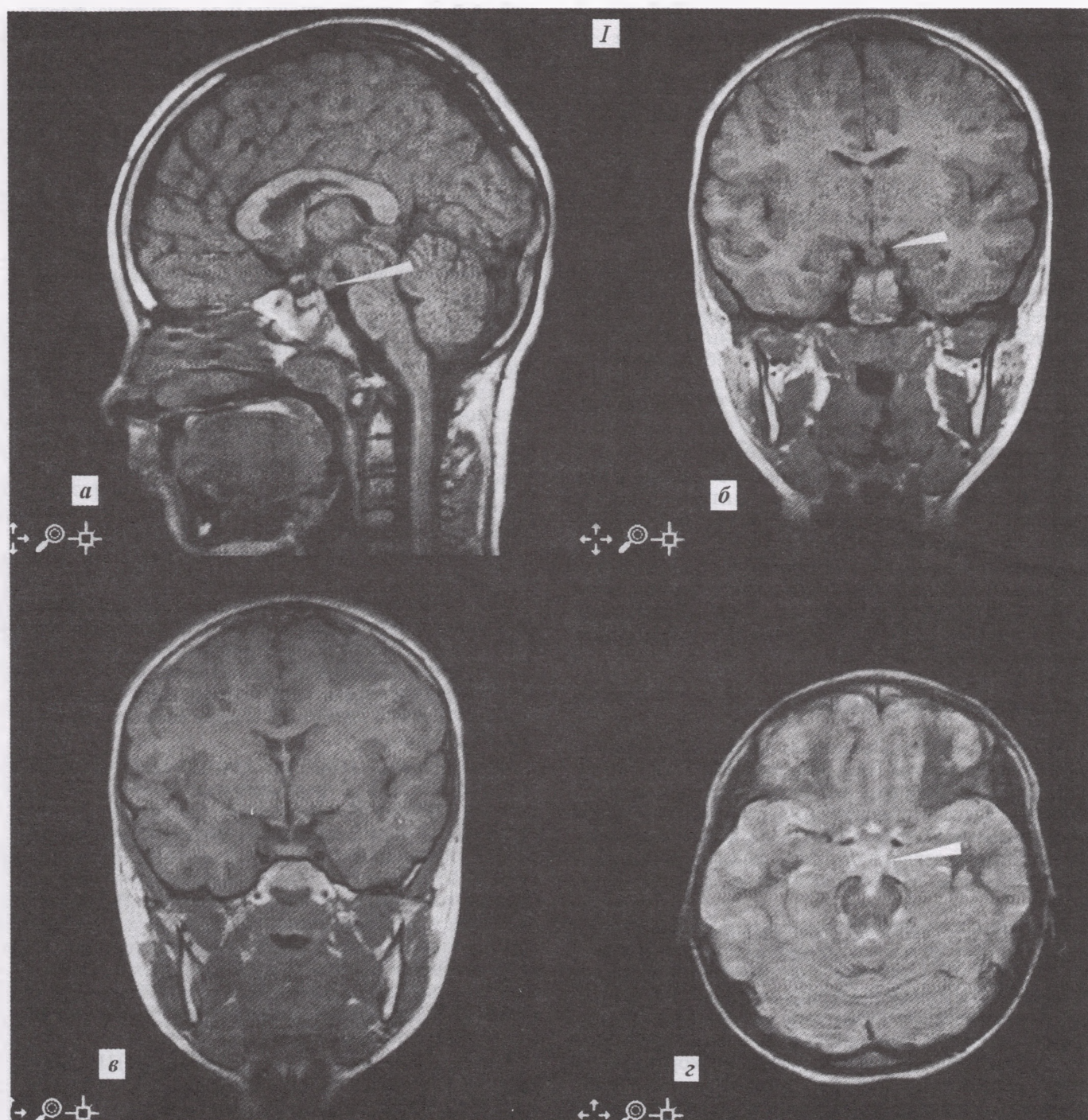
Среди обследованных нами детей с ППР гамартома гипоталамуса была обнаружена у 27,3% больных. У 72,7% больных не было получено МРТ-данных, указывающих на наличие патологии головного мозга. Столь высокий процент больных, не имеющих структурных изменений гипоталамо-гипофизарной области, отчасти согласуется с результатами некоторых исследований [3].

Таблица 4

Клиническая и гормональная характеристика детей с ППР различной этиологии

Форма заболевания	Возраст начала заболевания, годы	SDS роста	Ускорение КВ (КВ/ХВ)	Базальный уровень ЛГ, ед/л	Пик ЛГ на ЛГ-РГ, ед/л
Церебральное ППР неопухолевого генеза	$4,5 \pm 2,5$	$2,3 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,9$	$31,6 \pm 6,9$
Гипоталамическая гамартома	$2,1 \pm 0,7^*$	$4,6 \pm 1,5^*$	$2,7 \pm 0,2^*$	$4,2 \pm 1,5$	$41,9 \pm 3,1^{**}$

Примечание. * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$. КВ — костный возраст, ХВ — хронологический возраст.



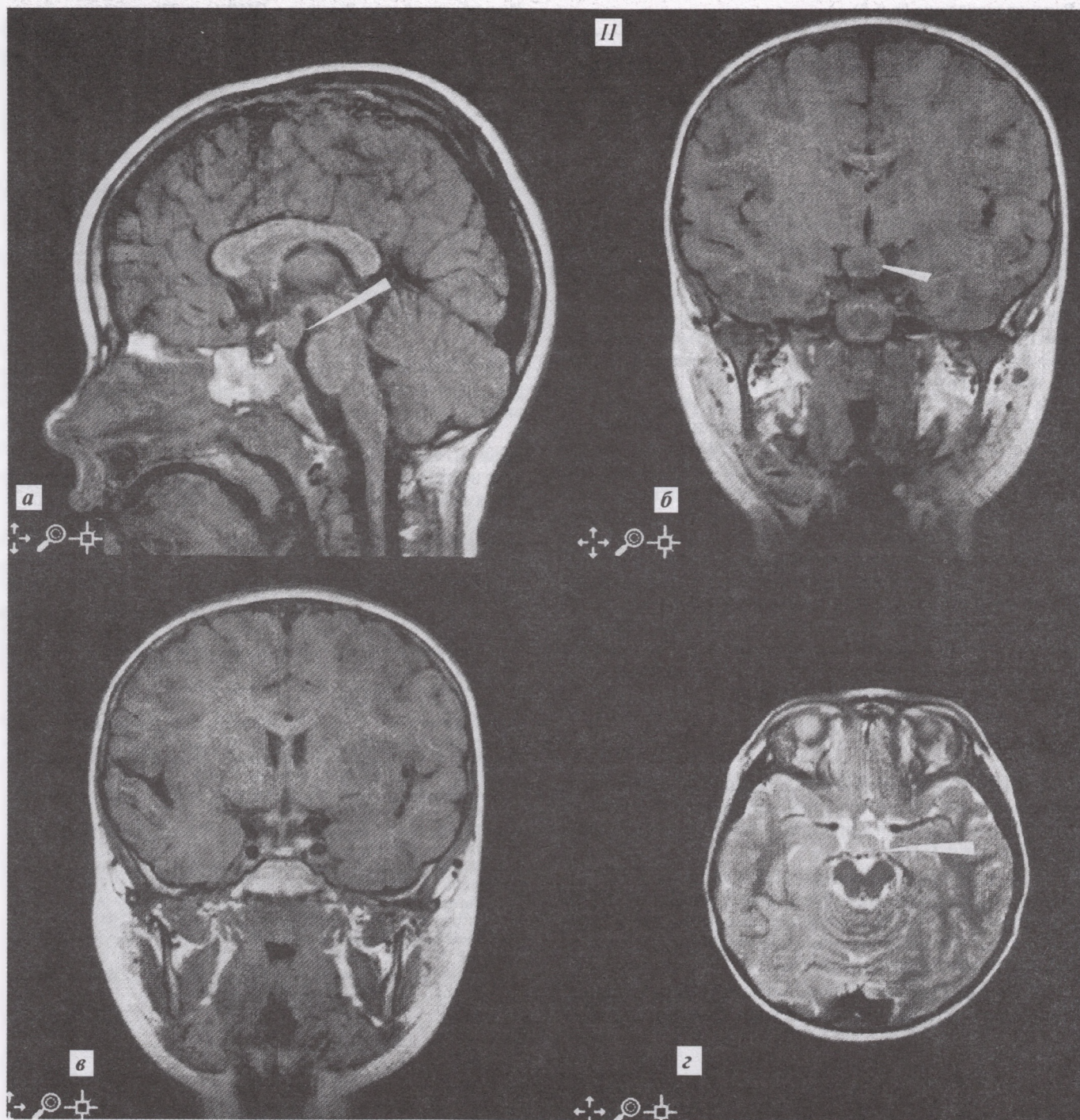
Гамартома гипоталамуса.

а — T1-взвешенные изображения, сагиттальный срез; *б, в* — T1-взвешенные изображения, фронтальные срезы; *г* — T2-взвешенные изображения, аксиальный срез. На уровне гипоталамуса, в проекции мамиллярных тел определяются образования (показаны стрелками) размерами $10 \times 11 \times 11$ мм (*а*) и $15 \times 18 \times 12$ мм (*б, в*), изоинтенсивные на T1-взвешенных изображениях (*а*) и умеренно гиперинтенсивные на T2-взвешенных изображениях (гамартома).

Гамартома гипоталамуса представляет собой врожденную эктопию гипоталамической ткани, расположенной чаще всего на уровне мамиллярных тел и способной секретировать люлиберин в импульсном режиме, что приводит к ППР. В нашем исследовании из 9 гамартом 77,8% располагались на уровне гипоталамуса в проекции мамиллярных тел, а 22,2% — на уровне воронки гипофиза позади нее. Все они имели округлую или овальную форму, четкие контуры и однородную структуру.

МР-сигнал от всех гамартом был изоинтенсивным ткани мозга и на T1-, и на T2-взвешенных изображениях, что согласуется с данными других авторов [1, 7]. В то же время изредка могут встречаться гамартмы, имеющие нетипичный сигнал (гиперинтенсивный на T1-взвешенных изображениях) за счет наличия наряду с нейроэктодермальными элементами мезенхимальных компонентов [10].

Размеры гамартом, по нашим данным, были относительно небольшими: максимальный размер



составлял от 3 до 15 мм. Средний объем образования составил $338,6 \pm 13,5 \text{ мм}^3$. Ни в одном случае не отмечено объемного воздействия гамартомы на окружающие структуры.

У детей, имевших гипоталамическую гамартому, половое развитие манифестировало чрезвычайно рано, клинические симптомы заболевания бурно прогрессировали, что нашло отражение в значительном повышении SDS роста и ускорении костного созревания. Характер гонадотропной секре-

ции у этих больных соответствовал половозрелому возрасту.

Относительно редкой находкой при преждевременном половом созревании у мальчиков являются интракраниальные герминомы [2]. Они, как правило, имеют пинеальную или супраселлярную локализацию и вызывают ППР не за счет активации гипоталамо-гипофизарной системы, а посредством автономной секреции хорионического гонадотропина, оказывающего ЛГ-подобное действие [11].

Таблица 5

Размеры гомартомы (n = 9)

Показатель	Вертикальный	Поперечный	Сагиттальный	Объем, мм ³
	мм			
Среднее	7,8 ± 1,2	8,2 ± 1,3	7,3 ± 0,9	338,6 ± 13,5
Минимум	3	3	3	13,5
Максимум	15	15	12	1170

Анализ состояния гипофиза у больных с ППР не выявил различий между больными с гомартомой и больными без патологии гипоталамо-гипофизарной области. В то же время сравнение размеров гипофиза у 33 обследованных больных с данными контрольной группы выявило значимое увеличение вертикального и поперечного размеров, а также объема гипофиза у больных с ППР. Эти данные согласуются с результатами многих публикаций [4, 9]. В то же время некоторые авторы приводят данные, в соответствии с которыми объем гипофиза у больных с гомартомой меньше такового у детей с ППР без гомартомы [6]. Наши результаты не подтверждают этот вывод. Увеличение размеров передней доли гипофиза преимущественно за счет вертикального размера у здоровых детей в пубертатный период отмечается многими исследователями и обусловлено гиперсекрецией гонадотропных гормонов аденогипофизом [5, 12]. Отмеченное нами увеличение размеров гипофиза у больных с ППР, таким образом, можно считать следствием его преждевременной активизации.

Выводы

1. МРТ головного мозга является высокоинформативным методом лучевой диагностики патологии гипоталамо-гипофизарной области и показана всем детям с ППР.

2. Среди обследованных нами детей с ППР гомарторма гипоталамуса была обнаружена у 27,3% больных, у 72,7% больных не получено МРТ-данных, указывающих на наличие патологии гипоталамо-гипофизарной области.

3. Гомарторма гипоталамуса на МРТ-изображениях выглядит как округлое или овальное образо-

Таблица 6

Размеры гипофиза у больных с ППР (n = 33)

Пол	Вертикаль- ный	Поперечный	Сагиттал- ный	Объем, мм ³
	мм			
Мальчики (n = 14)	5,7 ± 0,4	12,7 ± 0,4	8,9 ± 0,4*	329,1 ± 35,0***
Девочки (n = 19)	5,9 ± 0,2**	12,5 ± 0,3	8,1 ± 0,3	312,6 ± 27,5*
Всего (n = 33)	5,8 ± 0,2***	12,6 ± 0,3*	8,5 ± 0,3	320,1 ± 21,6***

Примечание. Звездочки — достоверность различий с контрольной группой: одна — при $p < 0,05$; две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,001$.

вание с четкими контурами, однородной структуры, размером от 3 до 15 мм, расположенное в проекции мамиллярных тел или ретрохиазмально.

4. У больных с ППР имеет место увеличение объема аденогипофиза преимущественно за счет вертикального размера по сравнению с группой здоровых детей того же возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyko O. B., Curnes J. T., Oakes W. J. // Am. J. Roentgenol. — 1991. — Vol. 156. — P. 1053—1058.
2. De Sanctis V., Corrias A., Rizzo V. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13. — Suppl. 1. — P. 687—693.
3. Cisternino M., Arrigo T., Pasquino A. M. // Ibid. — P. 695—701.
4. Gupta R., Ammini A. C. // Pediatr. Radiol. — 1996. — Vol. 26, N 6. — P. 418—420.
5. Hayakawa M., Konishi Y., Matsuda T. // Radiology. — 1989. — Vol. 172. — P. 171—177.
6. Kao S. C., Cook J. S., Hansen J. R. // Pediatr. Radiol. — 1992. — Vol. 22, N 7. — P. 481—484.
7. Kornreich L., Horev G., Blaser S. // Ibid. — 1995. — Vol. 25, N 1. — P. 7—11.
8. Robben S. G., Oostdijk W., Drop S. L. // Br. J. Radiol. — 1995. — Vol. 68. — P. 34—38.
9. Sharafuddin M. J., Luisiri A., Garibaldi L. R. // Am. J. Roentgenol. — 1994. — Vol. 162, N 5. — P. 1167—1173.
10. Sharma M. C., Gaikwad S., Mahapatra A. K. // Am. J. Surg. Pathol. — 1998. — Vol. 22, N 12. — P. 1538—1541.
11. Sumida M., Uozumi T., Kiya K. // Neuroradiology. — 1995. — Vol. 37. — P. 32—37.
12. Suzuki M., Takashima T., Kadota M. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1990. — Vol. 14. — P. 36—39.

Поступила 29.06.01